



#Підтримуємо Лікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 7 (500) квітень 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Кандидат медичних наук
Сергій Мальяров



V Науково-практична конференція
з міжнародною участю
«Advances in neurology –
досягнення в неврології»

Читайте в рубриці **Невро, Психо**
на сторінці **44**

Доктор медичних наук, професор
Леонід Воронков



Ураження серця,
пов'язані з COVID-19:
діагностика та лікування

Читайте на сторінці **13**

Доктор медичних наук, професор
Ольга Коваленко



Хронічна церебральна
венозна дисфункція
в умовах коморбідності

Читайте в рубриці **Невро, Психо**
на сторінці **50**



Низькодозова комбінація гемового і негемового заліза

Для жінок репродуктивного віку

При підготовці до вагітності,
під час виношування дитини
та після пологів

Листок-вкладка до дієтичної добавки РІХТЕР ФерроБіо

Склад на одну порцію (1 таблетка): гемоглобін (Bovine Haemoglobin) – 519 мг; заліза сульфат (II) (Ferrobus sulfate) – 81 мг. **Інші компоненти:** кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, кремнієвий діоксид, полівинілпіпірідон. **Склад оболонки:** титану діоксид (E 171), гідроксипропілметилцелюлоза, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид чорний (E 172), OPADRY II white 85G58923 (спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), тальк, поліетиленгліколь, лецитин, індигокармін (E 132); OPADRY II 45U25141 red brownish (гідроксипропілметилцелюлоза, полідекстроза, заліза оксид червоний (E 172), тальк, мітітол (Miglyol®) 8100). **Рекомендації щодо заживання:** приймати як додаткове джерело заліза. Дієтична добавка РІХТЕР ФерроБіо розроблена спеціально для використання в ситуаціях, коли звичайне харчування не дозволяє отримати достатню кількість заліза, яке необхідне для повноцінного функціонування організму людини. Саме це дозволяє залізу, що входить до складу гемоглобіну, відбувається транспортування кисню та утилізація вуглекислого газу. В організмі людини залізо відіграє важливу роль в процесах метаболізму і виробленні енергії. Достатня кількість заліза необхідна для підтримки міцного здоров'я та гарного самопочуття. Організм людини не здатний самостійно виробляти залізо тому потребує регулярного постачання його з продуктами харчування. У деяких випадках організм не отримує достатньої кількості заліза зі звичайним харчуванням, що призводить до дефіциту цього мікроелемента з проявом таких симптомів як: втома, синдром неспокійних ніг, брак енергії, випадіння волосся, ламкість нігтів, головний біль, запаморочення, запаморочення та млявість, порушення імунної функції, зменшення фізичної та інтелектуальної працездатності у тому числі на роботі та в школі, знервованість, депресія, безсоння, прискорене серцебиття, відчуття холоду в руках/ногах, запаморочення та млявість, порушення пізнавальної діяльності (недорозуміння різних функцій, у тому числі уповільнення, вузькість сприйняття; нечіткість мовлення; порушення пам'яті та довільної уваги). Дієтичну добавку РІХТЕР ФерроБіо використовувати у ситуаціях, коли існує підвищена потреба у залізі. РІХТЕР ФерроБіо особливо підходить вагітним жінкам, в стадії планування вагітності; жінкам у перименопаузі, при менструаціях або в інших випадках втрати крові; особам похилого віку, дітям у період активного росту, спортсменкам, а також в ситуаціях, коли існують певні обмеження в харчуванні, наприклад, при втраті ваги або поганому апетиті в осіб, які отримують протипухлинне лікування. Перед споживанням рекомендується консультація лікаря. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим і дітям старше 12 років по 1–2 таблетки 1 раз на день, запиваючи окислюючою водою, незалежно від прийому їжі. Добова максимальна доза 2 таблетки. Мінімальний рекомендований курс споживання — три місяці. Можливість іншого дозування слід узгодити з лікарем. **Застереження:** не перевищувати рекомендовану кількість. У разі випадкового передозування слід негайно припинити застосування дієтичної добавки і звернутися по медичну допомогу. Продукт не є замінником для різноманітного та збалансованого харчування. Використовуйте тільки як доповнення до повноцінного раціону харчування. При вагітності та у період годування груддю потрібна консультація з лікарем. Вживання заліза може призвести до фарбування калу в темний або зелений відтінок, що є нормальним явищем і не повинно викликати занепокоєння. У разі розвитку будь-яких небажаних ефектів звернутися до свого лікаря чи фармацевта. РІХТЕР ФерроБіо можна приймати одночасно з лікарськими засобами. Щоб отримати докладні поради щодо застосування РІХТЕР ФерроБіо з лікарськими засобами, радимо звернутися до свого лікаря чи фармацевта. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів продукту, дітям віком до 12 років. Анемія не пов'язана з дефіцитом заліза, надлишок заліза чи порушення засвоєння заліза. З обережністю людям, які страждають на системний мастоцитоз, зі слабкою здатністю зв'язувати залізо і/або дефіцитом фолиєвої кислоти. **Харчова цінність (поживна) (порція, 1 таблетка):** білки – 519,0 мг (мг); жири – 2,5 мг (мг); вуглеводи – 0,0 мг (мг). **Харчова цінність (поживна) в 100 г (г):** білки – 57,67 г (г); жири – 0,28 мг (мг); вуглеводи – 0,0 мг (мг). **Енергетична цінність (калорійність) (порція, 1 таблетка):** 2,1 ккал (ккал) (8,8 кДж (кДж)). **Енергетична цінність (калорійність) (100 г (г):** 234 ккал (ккал) (978 кДж (кДж)). Форма випуску. Таблетки. Не є лікарським засобом. **Упаковка:** по 20 таблеток у блистері, по 2 блистери у картонній коробці. Дата виробництва або кінцева дата споживання «Впрд. до»: див. на упаковці. **Умови зберігання:** зберігати при температурі 15–25 °С в прохолодному сухому місці. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Строк придатності:** 36 місяців від дати виготовлення. **Номер серії:** див. на упаковці. **Знак для товарів та послуг (за наявності), штрих-код:** вказані на упаковці. **Виробник:** ГлобЛібер Інтл, Штутгартен ба Пфизардін 2, 2550 Контінг, Бельгій. **Імпортер:** ВАТ «Геден Ріхтер», Угорщина. Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.

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

РІХТЕР
ФерроБіо

Покращення прогнозу у ваших руках



ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ
ХЛОРТАЛІДОН!*



Показаний до застосування при:

- артеріальній гіпертензії;
- серцевих, печінкових та нефрогенних набряках;
- хронічній серцевій недостатності;
- нефрогенному нецукровому діабеті, коли виключаються інші лікувальні заходи

Діюча речовина: 1 таблетка містить хлорталідону — 25,0 мг. **Фармакотерапевтична група.** Діуретики. Нетіазидні сечогінні лікарські засоби з помірно вираженою активністю. Сульфонаміди прості. Хлорталідон. Код АТХ С03 ВА04. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії; серцевих, печінкових та нефрогенних набряків; хронічної серцевої недостатності; нефрогенного нецукрового діабету коли виключаються інші лікувальні заходи. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до хлорталідону, інших тіазидів та похідних сульфонамідів або до будь-якого з компонентів складу таблетки, анурія (діурез менше 100 мл/добу), виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв), гломерулонефрит, тяжка печінкова недостатність, гіперкальціємія, резистентна до терапії гіпокаліємія, або стани з підвищеною втратою калію, тяжка гіпонатріємія, симптоматична гіперурикемія. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій (переважно при застосуванні високих доз): гіпокаліємія, гіперурикемія, підвищенні рівня холестерину та тригліцеридів крові. Також частими побічними реакціями є: гіпонатріємія, гіпомагніємія та гіперглікемія та глюкозурія, погіршення перебігу захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівню сечовини та креатиніну (особливо на початку лікування), імпотенція, головний біль, запаморочення та слабкість, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття (пальпітація), втрата апетиту, сухість у роті, незначні шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання, біль у верхній частині живота, запор і діарея, кропив'янка та інші форми шкірного висипання, свербіж, гіпотонія м'язів, м'язові судоми.

*Мається на увазі перший на ринку України монопрепарат хлорталідону від вітчизняного виробника.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/18560/01/01 від 11.02.2021 до 11.02.2026. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Таклор. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.04.2021 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Роль діуретиків у лікуванні АГ

Незважаючи на потужні знання, доказові методи лікування та неабиякий арсенал антигіпертензивних засобів, пошук методів і оптимізації терапії артеріальної гіпертензії (АГ) залишається одним із найактуальніших питань сучасної медицини. У своїй доповіді «Роль діуретиків у лікуванні АГ. Фокус на хлорталідон» завідувач відділення вторинних і легеневи́х гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко представив ґрунтовну інформацію щодо критеріїв вибору та застосування діуретиків у схемах лікування АГ.



Ю.М. Сіренко

АГ є багатофакторним процесом. Згідно з «мозаїчною теорією» АГ (Page I., 1960), у розвитку порушень, які спричиняють стійке підвищення артеріального тиску (АТ), беруть участь різні системи організму – нейроендокринні, адаптивні, гуморальні, гемодинамічні, генетичні та навіть фактори зовнішнього середовища.

Для призначення адекватного лікування необхідно чітко розуміти, які групи препаратів впливають на ті чи інші ланки патогенезу АГ.

Отже, на нейрогуморальну дисрегуляцію (ренін-ангіотензин-альдостеронова система, симпатична нервова система) чинять вплив інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β-блокатори (ББ); якщо йдеться про перевантаження об'ємом, затримку натрію та рідини, дієвими будуть діуретики; для ефективної вазодилатації варто призначити ІАПФ, БРА, блокатори кальцієвих каналів (БКК), діуретики; при ендотеліальній дисфункції – ІАПФ, БРА, БКК, ББ; для гальмування процесу ремоделювання серця й судин призначають ІАПФ, БРА, БКК.

Слід зазначити, що рідко можна визначити провідний патогенетичний фактор у конкретного пацієнта, а роль цих чинників може змінюватися в процесі прогресування АГ.

Юрій Миколайович зупинився на важливості ефективного контролю АТ. У європейському дослідженні Cardio-Sis (Verdecchia P. et al., 2009) було продемонстровано, що за жорсткого контролю АТ у пацієнтів частота серцево-судинних (СС) ускладнень знижувалася вдвічі порівняно з хворими, в яких застосовувалася стратегія звичайного контролю тиску.

У дослідженні SPRINT (2015) жорсткий контроль АТ зумовлював достовірне зниження ризику досягнення кінцевих точок (СС-смерть, СС-події, смерть від усіх причин). У цьому випробуванні в групі жорсткого контролю тиску частка призначення тiazидних і тiazидоподібних діуретиків як монотерапія становила 16%, а комбінації з ними налічували >50% від усіх багатокомпонентних схем терапії.

У метааналізі Marc A. Suchard і співавт. (2019), в якому було вивчено дані майже 5 млн пацієнтів, науковці проаналізували всі можливі кінцеві точки та визначили ефективність класів препаратів І ряду. З'ясувалося, що в контексті зниження ризику досягнення таких кінцевих точок, як інфаркт міокарда (ІМ), госпіталізація щодо серцевої недостатності (СН), інсульт, СС-події, раптова смерть, нестабільна стенокардія, ІАПФ поступаються тiazидним і тiazидоподібним діуретикам. За своєю здатністю знижувати ризик СС-ускладнень діуретики не поступилися жодній групі препаратів. А найменш ефективними порівняно з іншими групами виявилися недигідропіридинові антагоністи кальцію.

Які діуретики та механізми їхньої дії відомі сьогодні?

- інгібітори карбоангідази;
- осмотичні діуретики;
- калійзберігальні діуретики;
- петльові діуретики;
- тiazидні та тiazидоподібні діуретики.

Що стосується терапевтичних ефектів тiazидних і тiazидоподібних діуретиків, то виокремлюють такі механізми:

- » ранній механізм дії: екскреція води та натрію, зменшення об'єму циркулювальної крові (ОЦК);
- » тривалий механізм дії: зниження ОЦК, зменшення переднавантаження на серце, зниження серцевого викиду. Проте ця дія препаратів за тривалого прийому сумнівна, оскільки в організмі людини є компенсаторні механізми, котрі поповнюватимуть ОЦК і працюватимуть проти цього механізму діуретиків. У такому контексті звертає на себе увагу механізм дії, притаманний тільки тiazидним і тiazидоподібним діуретикам, – зниження загального периферичного опору внаслідок вазодилатації – зниження чутливості судинної стінки до вазопресорних субстанцій.

Доповідач звернув увагу, що тiazидні та тiazидоподібні діуретики є найслабшими серед інших засобів цієї групи щодо впливу на додатковий об'єм сечі, котрий виділяється на тлі їх застосування. Проте цей клас діуретиків чинить недіуретичні ефекти – зменшення внутрішньоклітинної концентрації натрію та кальцію, внаслідок чого гладком'язові клітини судинної стінки стають менш чутливими до вазоконстрикторних впливів (Duarte J.D., Cooper-DeHoff R.M., 2014), що робить їх препаратами вибору для лікування АГ, тоді як петльові діуретики не чинять такої дії.

Фармакокінетичні характеристики тiazидних і тiazидоподібних діуретиків представлено в таблиці.

Хлорталідон (ХТД) має переваги щодо тривалості ефекту та періоду напіввиведення; отже, якщо пацієнт чомусь пропустив прийом препарату, це не матиме критичних наслідків.

Що стосується впливу різних доз ХТД на зниження АТ і вміст калію, то прийом цього препарату в дозі 25 мг протягом 12 тиж зумовлював зниження рівня систолічного АТ (САТ) на 11 мм рт. ст.; збільшення дози принципово не впливає на антигіпертензивний ефект, але суттєвіше знижується вміст калію (–0,4 ммоль у разі прийому 25 мг ХТД і –0,7 ммоль – при застосуванні ХТД у дозі 50-75 мг).

У метааналізі George C. Roush і співавт. (2015) порівнювали антигіпертензивну ефективність гідрохлортiazиду (ГХТЗ) й індапаміду (10 досліджень) і ГХТЗ та ХТД (3 дослідження). Було виявлено, що антигіпертензивна ефективність для тiazидоподібних діуретиків (індапамід, ХТД) була потужнішою порівняно з ГХТЗ в еквівалентних дозах.

Цукровий діабет (ЦД) і застосування діуретиків

Існують застереження щодо застосування діуретиків через можливі несприятливі метаболічні ефекти, зокрема порушення обміну глюкози. Відомо, що тривалий прийом тiazидних діуретиків збільшує ризик розвитку ЦД на 5-7%.

Чи є підстави відмовлятися від призначення тiazидних і тiazидоподібних діуретиків?

У дослідженні SHEP-X (Kostis J.B. et al., 2005), яке тривало 5 років, брали участь пацієнти похилого та старечого віку з ізольованою систолічною АГ. Вивчали ефективність ХТД порівняно з плацебо. Протягом періоду спостереження на тлі прийому ХТД значно знижувалася кількість СС-подій. Через 5 років обидві когорти хворих почали лікувати однаково. Через 14,5 року після завершення дослідження в групі хворих, які під час випробування отримували плацебо, загальна смертність становила: серед пацієнтів із початковим ЦД – 54%, із ЦД, що розвинувся в процесі спостереження, – 47%, без ЦД – 40%. У групі ХТД аналогічні показники становили 47, 39 і 40% відповідно.

У відомому великому дослідженні ALLHAT (Cushman W.C. et al., 2008), в якому взяли участь понад 42 тис. хворих, порівнювали три класи препаратів: тiazидоподібний діуретик (ХТД), БКК (амлодипін) та ІАПФ (лізиноприл). Окрім того, вивчали вплив розвитку ЦД на загальну смертність на тлі прийому цих препаратів.

Загалом розвиток ЦД асоціювався зі збільшенням ризику смерті на 31%. Однак, якщо проаналізувати групи окремо, виявляється, що в групі ХТД розвиток діабету практично не впливав на показники смертності. У групі амлодипіну на тлі розвитку ЦД показник смертності збільшувався майже вдвічі, а в групі лізиноприлу – на 31%. Тобто гіперглікемія, що виникає при тривалому прийомі тiazидних діуретиків, не має такого негативного прогностичного ефекту, як ЦД, що розвивається спонтанно.

Вплив ХТД на функцію нирок

У згаданому дослідженні ALLHAT у когорті хворих, які мали різні вихідні показники функції нирок, а саме швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (≥ 90 , 60-90, ≤ 60 мл/хв/1,73 м²), вивчали вплив порівнюваних препаратів на основні кінцеві точки – нефатальний ІМ і фатальні СС-події. За результатами аналізу між трьома групами учасників достовірної різниці не виявлено, тобто ХТД, який застосовується для лікування хворих на АГ, має аналогічний позитивний вплив на функцію нирок, СС-ускладнення і смертність, що й ІАПФ лізиноприл.

Професор зауважив, що при зниженні ШКФ ≤ 40 мл/хв/1,73 м² тiazидні та тiazидоподібні діуретики можуть не чинити належного сечогінного ефекту. Однак у хворих зі зниженою функцією нирок зазвичай є проблема контролю АТ. У дослідженні R. Agarwal і співавт. (2014) пацієнтам із вихідним рівнем ШКФ 20-45 мл/хв/1,73 м² до базової терапії додавали ХТД протягом 12 тиж. Препарат додатково сприяв достовірному зниженню САТ і діастолічного АТ, тобто тiazидоподібний діуретик ХТД можна призначати хворим зі зниженою функцією нирок із метою підсилення антигіпертензивного ефекту. В інструкції до застосування хлорталідону вказано, що дозу не слід зменшувати до рівня ШКФ <10 мл/хв/1,72 м².

Продовження на стор. 6.

Препарат	Добова доза, мг	Біодоступність, %	Початок ефекту, год	Пік ефекту, год	Тривалість ефекту, год	Період напіввиведення, год
Хлортiazид	500-2000	30-50	1-2	4-5	6-12	1,5-2
Гідрохлортiazид	12,5-100	65-75	1,5-2	4-6	6-18	2,5-3
Хлорталідон	12,5-200	60-70	2	4-8	48-72	40-60
Метолазон*	0,5-10	80-90	1-2	2-8	36-48	18-24
Індапамід*	1,5-5	90	1,5-2	2-4	18-36	8-16

Примітка: * є ретардні форми препаратів, тривалість дії натрих подовжена.

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ^{1,2}

Зменшує продукцію глюкози печінкою³

**Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику³**

**Покращує утилізацію глюкози
тканинами³**

**Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів³**

**Покращує активність
усіх відомих
транспортів глюкози³**



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Спосіб застосування та дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 30 мл/хв). Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами: Початкова доза становить 1 таблетку вкриту плівковою оболонкою 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу) можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою Сіофор® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. Комбінація з інсуліном: Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. Діти: Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном. Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500мг або 850мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоваїдоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, порушення смаку. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самостійно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 - Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор® 500 та Сіофор® 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07.10.2020, Сіофор® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02.12.2020

Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593.

2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.

3. Інструкція для медичного застосування препаратів Сіофор® 500, Сіофор® 850, Сіофор® 1000.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



Глюкозо- та кардіоцентричний підходи до лікування ЦД 2 типу: поєднуйте, а не обирайте

Декілька десятиліть терапія цукрового діабету (ЦД) 2 типу була зосереджена переважно на контролі показників глікемії. У рандомізованих клінічних дослідженнях такий глюкозоцентричний підхід демонстрував хороші результати щодо профілактики віддалених мікро- та макросудинних діабетичних ускладнень. Водночас в умовах реальної клінічної практики все виявилось не таким безхмарним. Клініцисти дійсно побачили суттєве зниження частоти мікросудинних ускладнень, але серцево-судинна захворюваність і смертність у хворих на ЦД 2 типу все ще залишалися вкрай високими. Дослідження останніх років, які довели кардіоваскулярні переваги низки нових цукрознижувальних препаратів, лягли в основу так званого кардіоцентричного підходу до лікування ЦД 2 типу. Який із підходів є оптимальним? Спробуємо розібратися.

Що не так із глюкозоцентричним підходом?

Контроль глікемії став наріжним каменем у лікуванні ЦД 2 типу після отримання результатів дослідження UKPDS понад 20 років тому. У цьому випробуванні ранній та інтенсивний глікемічний контроль захищав пацієнтів із ЦД 2 типу від розвитку не тільки мікросудинних, а й певною мірою серцево-судинних ускладнень. Цікаво, що цей сприятливий ефект зберігався протягом подальшого 10-річного спостереження, попри однакове лікування основної та контрольної груп після завершення рандомізованого етапу дослідження. Цей феномен дістав назву «метаболічна пам'ять» і ще раз акцентував увагу на необхідності якомога раннього початку інтенсивного контролю глікемії. Згодом іще щонайменше два дослідження (DCCT і Diabetes & Aging Study) підтвердили висновки UKPDS щодо зв'язку між контролем глікемії та ризиком діабетичних ускладнень.

Чому ж такого дива не сталося в реальній клінічній практиці? Насамперед причиною є терапевтична інертність лікарів. У сучасних настановах рекомендується розпочинати лікування більшості пацієнтів із ЦД 2 типу з монотерапії метформіном у поєднанні з модифікацією способу життя. На жаль, монотерапію тривалий час отримують як ті, хто досяг цільових показників глікемії, так і ті, кому не вдалося це зробити, а також ті, хто швидко втратив контроль після тимчасового досягнення цільових показників. І тут знову потрібно згадати феномен метаболічної пам'яті, але вже в негативному аспекті. Поганий контроль глікемії від початку захворювання визначає його гірший перебіг у майбутньому. Вже через декілька років незадовільного глікемічного контролю буде недостатнім просто відновити його: маховик глибоких метаболічних змін на клітинному рівні вже запущено, й лише досягненням нормоглікемії його не зупинити.

Чи є вихід із цієї ситуації? Так, якщо розпочинати лікування ЦД 2 типу з комбінації цукрознижувальних препаратів. Саме такий підхід дає змогу швидше досягти та якомога довше утримувати глікемічний контроль.

Доведені переваги початку лікування ЦД 2 типу з комбінації цукрознижувальних препаратів

Метааналіз 15 короткотривалих (медіана спостереження – 6 міс) рандомізованих клінічних випробувань продемонстрував, що рання комбінована терапія метформіном і будь-яким іншим цукрознижувальним препаратом є ефективнішою в досягненні цільового показника HbA_{1c} , ніж монотерапія метформіном.

Ще цікавіші результати були отримані в нещодавно завершеному дослідженні VERIFY, в якому вивчали довготривалу ефективність стартової комбінованої цукрознижувальної терапії (порівняно з монотерапією

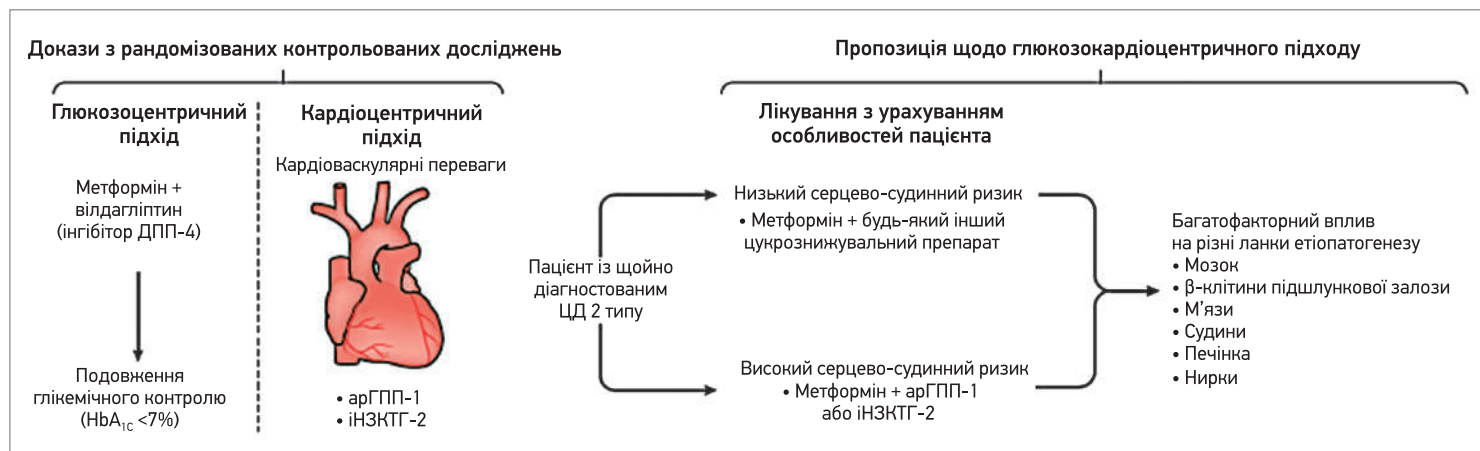


Рис. Пропозиція щодо поєднання глюкозоцентричного та кардіоцентричного підходів до лікування ЦД 2 типу (Prattichizzo F. et al., 2020)

метформіном). У цьому 5-річному випробуванні пацієнти зі швидко встановленим діагнозом ЦД 2 типу були рандомізовані в групи монотерапії метформіном і комбінованої лікування метформіном і вілдагліптіном. Як первинну кінцеву точку дослідження було обрано час до втрати контролю глікемії ($HbA_{1c} > 7\%$). Як і передбачали дослідники, початкова комбінована терапія забезпечила контроль глікемії на значно більший час, ніж монотерапія метформіном. Частота гіпоглікемічних подій була низькою й не відрізнялася між двома групами, а частота макросудинних подій у групі комбінованої терапії навіть мала тенденцію до зниження.

Отже, ми бачимо переваги комбінованої стартової терапії ЦД 2 типу, в основі якої лежить метформін. Але який цукрознижувальний засіб краще додати до нього? Чи обов'язково це має бути препарат із доведеними кардіоваскулярними перевагами, тобто інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) або агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1)?

Глюкозо- чи кардіоцентричний підхід?

F. Prattichizzo та співавт. (2020) вважають, що не можна обирати між цими двома підходами; їх варто об'єднувати (рис.). Відмовитися від ідеї глікемічного контролю означає ігнорування мікросудинних ускладнень, які часто є інвалідизуючими та для профілактики яких контроль глікемії є критичним. Але водночас варто думати й про

необхідність подовження життя хворих на ЦД 2 типу (насамперед за рахунок профілактики серцево-судинних ускладнень). Отже, в будь-якому разі лікування пацієнта з ЦД 2 типу обов'язково має бути спрямованим на досягнення глікемічного контролю та зниження кардіоваскулярного ризику.

Наявна на сьогодні доказова база свідчить про те, що в пацієнтів із низьким кардіоваскулярним ризиком ефективним (як щодо контролю глікемії, так і щодо зниження ризику макросудинних ускладнень) є застосування інтенсивної цукрознижувальної терапії на основі метформіну. Кардіопротекторні властивості метформіну в пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД 2 типу було продемонстровано в дослідженні UKPDS, у якому цей препарат знизив ризик інфаркту міокарда на 33%, а також загальної смертності на 27%. До метформіну в цієї категорії хворих може бути доданий будь-який інший цукрознижувальний препарат, що найбільше підходить конкретному пацієнту. Це не обов'язково має бути іНЗКТГ-2 або арГПП-1, адже їхні кардіопротекторні властивості було продемонстровано лише в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком або вже наявним серцево-судинним захворюванням. На сьогодні єдиним дослідженням із вивчення впливу цукрознижувальних препаратів на кардіоваскулярні кінцеві точки, що включало пацієнтів із різним ступенем серцево-судинного ризику, є випробування EXSCEL з ексенатидом ER. На жаль, воно не продемонструвало достовірних переваг такої терапії щодо зниження частоти серцево-судинних подій або смертності.

Натомість пацієнту з високим серцево-судинним ризиком має бути призначена комбінація метформіну з препаратами, котрі мають доведені кардіоваскулярні переваги в цій когорті хворих, тобто іНЗКТГ-2 чи арГПП-1. Варто зауважити, що в нових рекомендаціях Американської діабетичної асоціації (ADA, 2021) додавання препаратів іНЗКТГ-2 чи арГПП-1 до метформіну рекомендовано для пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком (незалежно від показників глікемії на тлі терапії метформіном).

Чому метформін має залишатися основою лікування ЦД 2 типу?

На думку багатьох експертів галузі, у тому числі F. Prattichizzo, S. Inzucchi, F. Giorgino, метформін має залишатися фундаментальною терапією для більшості пацієнтів із ЦД 2 типу. Пояснити таку думку дуже просто, адже саме цей препарат характеризується надзвичайно високою ефективністю, добре вивченим профілем безпеки та низькою вартістю; він впливає на вуглеводний обмін через низку механізмів, що забезпечує потужну цукрознижувальну дію. Як уже було зазначено, метформін має кардіопротекторний ефект; окрім того, він характеризується низькою плейотропних ефектів, як-от покращення функції ендотелію, зменшення ризику онкологічних захворювань, збереження когнітивних здібностей тощо.

Висновки

- Ранній інтенсивний контроль глікемії має вирішальне значення при ЦД 2 типу, оскільки гіперглікемія на початку захворювання збільшує ризик подальших ускладнень (феномен метаболічної пам'яті).
- Для збільшення ймовірності досягнення глікемічного контролю та тривалішого його утримання лікування ЦД 2 типу краще розпочинати з комбінованої терапії, основою якої є метформін.
- В усіх пацієнтів із ЦД 2 типу варто застосовувати глюкозокардіоцентричний підхід, коли метою є як досягнення цільових показників глікемії, так і зниження ризику серцево-судинних ускладнень.
- В осіб із низьким кардіоваскулярним ризиком метформін забезпечує серцево-судинний захист; до нього може бути доданий будь-який інший цукрознижувальний препарат, який відповідає потребам конкретного пацієнта.
- Лікування пацієнтів із ЦД 2 типу високого серцево-судинного ризику рекомендовано розпочинати з комбінації метформіну й іНЗКТГ-2 або арГПП-1, що мають доведені кардіоваскулярні переваги в цій когорті хворих.

Підготувала **Наталія Александрук**

Роль діуретиків у лікуванні АГ

Продовження. Початок на стор. 3.

Вплив на перебіг і прогресування СН

У дослідженні ALLHAT ефективність ХТД щодо зниження показників кінцевої точки – госпіталізації щодо СН у хворих зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) була зіставною з ефективністю ІАПФ лізиноприлу, а в пацієнтів із СН зі збереженою ФВ навіть перевищувала таку в лізиноприлу, тобто ХТД може розглядатись як препарат для запобігання СС-ускладненням АГ – гіпертрофії ЛШ, дилатації ЛШ і СН. За даними метааналізу, в якому порівнювали ГХТЗ, ХТД, індапамід і калій-зберігальні діуретики, було показано, що ГХТЗ поступається в контексті регресу гіпертрофії ЛШ (Roush G.C. et al., 2018).

Ішемічна хвороба серця (ІХС)

Відомо, що ББ і БКК використовуються як антиангінальні препарати та зменшують частоту нападів стенокардії. Якщо проаналізувати прогноз виживання в таких хворих, то препарати груп ІАПФ і ББ мають позитивний вплив на цей показник. Також відомо, що БКК не погіршують прогноз у пацієнтів з ІХС. А як щодо діуретиків?

У дослідженні ALLHAT було виокремлено когорту хворих, які початково мали ІХС та (як і решта учасників) приймали ІАПФ, БКК або тіазидоподібний діуретик. У цих пацієнтів результати всіх трьох стратегій терапії були зіставними щодо смертності, виникнення СС-подій, фатальних ускладнень і СН.

Покращення прогнозу у ваших руках

ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ
ХЛОРТАЛІДОН!



Показаний до застосування при:

- артеріальній гіпертензії;
- серцевих, печінкових та нефрогенних набряках;
- хронічній серцевій недостатності;
- нефрогенному нецукровому діабеті, коли виключаються інші лікувальні заходи

Діюча речовина: 1 таблетка містить хлорталідону — 25,0 мг. **Фармакотерапевтична група.** Діуретики. Нетіазидні сечогінні лікарські засоби з помірно вираженою активністю. Сульфонаміди прості. Хлорталідон. Код АТХ С03 ВА04. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії; серцевих, печінкових та нефрогенних набряків; хронічної серцевої недостатності; нефрогенного нецукрового діабету коли виключаються інші лікувальні заходи. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до хлорталідону, інших тіазидів та похідних сульфонамідів або до будь-якого з компонентів складу таблетки, анурія (діурез менше 100 мл/добу), виражена ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), гломерулонефрит, тяжка печінкова недостатність, гіперкаліємія, резистентна до терапії гіпокаліємія, або стани з підвищеною втратою калію, тяжка гіпонатріємія, симптоматична гіперурикемія. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомляли про виникнення таких побічних реакцій (переважно при застосуванні високих доз): гіпокаліємія, гіперурикемія, підвищені рівні холестерину та тригліцеридів крові. Також частими побічними реакціями є: гіпонатріємія, гіпомагніємія та гіпергікемія та глюкозурія, погіршення перебігу захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом, підвищення рівня сечовини та креатиніну (особливо на початку лікування), імпотенція, головний біль, запаморочення та слабкість, гіпотензія, ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття (пальпітація), втрата апетиту, сухість у роті, незначні шлунково-кишкові розлади, нудота, блювання, біль у верхній частині живота, запор і діарея, кропив'янка та інші форми шкірного висипання, свербіж, гіпотонія м'язів, м'язові судороги.

*Мається на увазі перший на ринку України монопрепарат хлорталідону від вітчизняного виробника.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Р.П.: № UA/18560/01/01 від 11.02.2021 до 11.02.2026. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Таклор. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.04.2021 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

При порівнянні ГХТЗ і ХТД виявилось, що останній чинить потужніший антигіпертензивний ефект і має вираженіший протекторний вплив на ураження всіх органів-мішеней (Roush G.C. et al., 2018).

Юрій Миколайович нагадав, що відповідно до актуальних рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH) щодо ведення хворих на АГ розпочинати терапію слід із подвійної комбінації ІАПФ або БРА + БКК чи діуретика (Williams B. et al., 2018).

На які критерії варто звертати увагу під час вибору БКК або діуретика?

Вибір на користь БКК варто робити при:

- метаболічних порушеннях;
 - подагрі;
 - ІХС;
 - атеросклерозі;
 - хронічному обструктивному захворюванні легень;
 - хронічній хворобі нирок;
 - непереносимості діуретиків;
 - за бажанням пацієнта.
- Діуретик слід обрати за таких умов:
- гіпергідратація;
 - набряки на ногах;
 - тахікардія, тахіаритмія;
 - гіперкаліємія;
 - хронічна СН;
 - непереносимість БКК;
 - вибір пацієнта (ESC/ESH, 2018).

За недостатньої ефективності подвійної комбінації до неї необхідно додати ще один препарат (БКК або діуретик). Якщо належного ефекту не спостерігається на тлі потрійної терапії, в настановах рекомендують додати спіронолактон чи інші засоби й обстежити такого хворого щодо наявності резистентної АГ (ESC/ESH, 2018).

У Європі та США поширеність резистентної АГ серед усіх пацієнтів із цим захворюванням становить від 7 до 17% (Daugherty S.L. et al., 2012; Judd E., Calhoun D.A., 2014; Sinnott S.-J. et al., 2017; Armario P. et al., 2017).

Під час обстеження таких пацієнтів важливо виключити псевдорезистентність і звернути увагу на прихильність до лікування.

Можливі причини псевдорезистентності:

- неправильна процедура вимірювання тиску;
- «офісна» гіпертензія, або гіпертензія білого халата;
- недостатня зміна способу життя (ожиріння, зловживання алкоголем, надмірне вживання кухонної солі, куріння, гіподинамія).

Крім того, варто звернути увагу на ліки, котрі приймає пацієнт, окрім антигіпертензивних препаратів. До засобів, які можуть впливати на резистентність до лікування АГ, належать нестероїдні протизапальні препарати, пероральні контрацептиви, глюкокортикоїди тощо.

Серед вторинних причин резистентної АГ найпоширенішою є синдром обструктивного апное сну (Pedrosa R.P. et al., 2011).

Доповідач навів схему менеджменту хворих на резистентну АГ, запропоновану Американською асоціацією серця (Carey R.M. et al., 2018), що полягає в упровадженні декількох кроків:

1-й крок: виключити псевдорезистентність, переконатися в належній прихильності пацієнта до лікування та вплинути на спосіб життя.

2-й крок: оптимізувати дози тіазидних діуретиків або замінити останні на тіазидоподібні, а саме на ХТД або індапамід.

Чому саме ХТД? У вже згаданому дослідженні ALLHAT серед усіх учасників 14 684 хворих відповідали критеріям резистентної АГ. За 2 роки спостереження з'ясувалося, що в пацієнтів, які приймали ХТД, був менший ризик розвитку резистентної до лікування АГ, ніж у хворих із груп БКК та ІАПФ.

3-й крок: призначити блокатор мінералокортикоїдних рецепторів – спіронолактон або еплеренон.

4-й крок: додати до схеми лікування ББ.

5-й крок: застосування вазодилаторів.

Наприкінці доповіді Юрій Миколайович зазначив, що на українському фармацевтичному ринку з'явився лікарський засіб Таклор таблетки, по 25 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум», – перший вітчизняний монопрепарат із молекулою ХТД.

Таклор – це тіазидоподібний діуретик, який діє до 72 год; не лише має діуретичний ефект, а й чинить пряму судинорозширювальну дію. Таклор має виражений антигіпертензивний ефект і забезпечує стабільний контроль тиску, в т. ч. за резистентної АГ.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ ПСИХІАТРІЯ

Огляд новин наукової зустрічі
Американської академії неврології (2021) 43

V Науково-практична конференція
з міжнародною участю «Advances in neurology –
досягнення в неврології»
С.О. Маляров, О.Д. Шульга, О.І. Кальбус та ін. 44-45

Арипіпразол – крок у майбутнє
пацієнт-орієнтованої психіатрії..... 46-48

Пацієнт із депресією на прийомі в невролога
Т.М. Слободін..... 49

Хронічна церебральна венозна дисфункція
в умовах коморбідності
О.Є. Коваленко, Н.Г. Притико 50-51

Топічні засоби як новітня тенденція
в лікуванні м'язово-скелетного болю
Т.І. Насонова 53

Дисфункція головного мозку після COVID-19:
як відповісти на цей виклик?
М.М. Орос..... 56-57

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Глюкозо- та кардіоцентричний підходи
до лікування ЦД 2 типу:
поєднуйте, а не обирайте..... 5

КАРДІОЛОГІЯ

Роль діуретиків у лікуванні АГ
Ю.М. Сіренко 3, 6

Саграда® – перший препарат прасугрелю
в Україні..... 10-11

Лікування фібриляції передсердь
згідно з рекомендаціями ESC
О.М. Романова..... 15

За матеріалами ІХ Всеукраїнського конгресу
«Профілактика. Антиейджинг. Україна»

РЕВМАТОЛОГІЯ

Глюкозамін і хондроїтин:
несподівані сприятливі ефекти застосування 54

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Сучасні підходи до лікування
хронічного свербіжу в дітей
Л.Д. Калюжна..... 17

Здоров'я України

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
 - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
 - надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123, електронною поштою: podpiska@health-ua.com
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – 35272
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 150 грн
 - на 3 місяці – 450 грн
 - на 6 місяців – 900 грн
 - на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

Тематичні номери

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

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

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

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

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

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

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

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

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – 37632
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

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

Архе номерів
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2003 року

ТієНАМ^{®*}

(іміпенем/циластатин натрію, MSD)



- **Показаний для емпіричної терапії полімікробних і змішаних аеробно-анаеробних інфекцій¹**
- **Чинить бактерицидну дію відносно широкого спектра грампозитивних та грамнегативних, аеробних і анаеробних патогенних мікроорганізмів¹**

Ключова інформація з безпеки лікарського засобу ТієНАМ[®] (іміпенем і циластатин натрію) порошок для розчину для інфузій.

Реєстраційне посвідчення: UA/0524/01/01

Показання. Лікування у дорослих та дітей віком від 1 року інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилято-расоційовану пневмонію); інтранатальні та післяпологові інфекції; ускладнені інфекції сечостатевої системи; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; септицемія; ендокардит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату, інших препаратів карбапенему, гострі прояви підвищеної чутливості (наприклад, анафілактичні реакції, реакції шкіри тяжкого ступеня) до інших бета-лактамних антибіотиків (наприклад, до пеніциліну або цефалоспоринів). **Особливості застосування.** Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність препарату ТієНАМ[®] та інших β-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринів. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості β-лактамних антибіотиків. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії. Під час лікування іміпенемом/циластатином слід ретельно контролювати функції печінки через ризик печінкової токсичності. Під час лікування іміпенемом/циластатином можлива позитивна пряма або непряма проба Кумбса. Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр іміпенему/циластатину, особливо при станах, що становлять загрозу для життя пацієнта. Крім того, слід дотримуватися обережності через обмежену чутливість певних патогенів (асоційованих, наприклад, з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин) до іміпенему/циластатину. Антибіотики необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких виявляються шлунково-кишкові захворювання, особливо коліти. Важливо пам'ятати про можливість розвитку

псевдомембранозного коліту, коли у хворого під час лікування антибіотиками розвивається діарея. Слід розглядати можливість припинення терапії іміпенемом/циластатином і застосування специфічного лікування Clostridium difficile. Не слід призначати лікарські препарати, які інгібують перистальтику. Препарат ТієНАМ[®] не рекомендований для лікування менінгіту. Іміпенем та циластатин накопичуються у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Якщо дозу не відкореговано з урахуванням функції нирок, можуть виникати побічні реакції з боку ЦНС. Терапію протисудомними препаратами потрібно продовжити хворим із судомами в анамнезі. Особливо уважно слід ставитися до неврологічних симптомів або судом у дітей з відомими факторами ризику судом та до дітей, які отримують супутнє лікування лікарськими препаратами для зниження інтенсивності судом. Якщо в процесі лікування препаратом виникають фокальний тремор, міоклонія або судомні напади, пацієнти повинні пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо до цього вона не була призначена. Якщо симптоми порушень з боку ЦНС зберігаються, то дозу препарату ТієНАМ[®] потрібно зменшити або зовсім відмінити препарат. Препарат ТієНАМ[®] 500 мг/500 мг містить 37,6 мг натрію (1,6 мЕкв), що слід враховувати при застосуванні його пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій (безсольовій) дієті. **Побічні реакції.** Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: поширені: еозинofilія; Порушення з боку травного тракту: поширені: діарея, блювання, нудота. Нудота та/або блювання, пов'язані із лікарським препаратом, спостерігаються більш часто у пацієнтів із гранулоцитопенією, ніж у пацієнтів без гранулоцитопенії, що лікувалися препаратом. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: поширені: висипання (наприклад, екзантематозні); Лабораторні дослідження: поширені: збільшення у сироватці крові рівнів трансаміназ, лужної фосфатази.

*Торгова марка Мерк Шарп і Доум Корп.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТієНАМ[®]. Реєстраційне посвідчення № UA/0524/01/01.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТієНАМ[®]. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії MSD, напишіть нам: medinfo@merck.com.

Матеріал затверджено до розповсюдження: вересень 2020. Матеріал придатний до: вересень 2022. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.

UA-TIX-00002

ЗМІСТ

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Ураження серця, пов’язані з COVID-19:
діагностика та лікування
Л.Г. Воронков, Д.В. Рябенко13-14

Актуальные аспекты диагностики
и лечения COVID-19
О.А. Тарабрин, О.А. Голубовская..... 25-26

Молнупіравір: перспективний засіб
для профілактики та лікування COVID-19..... 27

Сухість слизової носа під час COVID-19:
причини, наслідки, виклики та вирішення
Б.Н. Біль 28-29

Значення тромбопрофілактики в пацієнтів
із коронавірусною інфекцією 30

Застосування азитроміцину при COVID-19:
механістичне обґрунтування та докази користі
І. Гіселінк, В. Янссенс, П. Вергам та ін. 34-35

Судинний ендотелій і мікроциркуляція
як мішені COVID-19: чого вчать патофізіологія
та клінічний досвід першого року пандемії?..... 37

Йод і селен як противірусні агенти:
потенційні помічники в боротьбі
із SARS-CoV-2 та COVID-19 38-39

Когнітивні порушення при COVID-19:
сучасні можливості медикаментозної терапії
Т.М. Слободін..... 42

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Респіраторна цитопротекція –
перспектива майбутнього чи вже наявна можливість?
О.О. Речкіна, С.В. Зайков, О.М. Охотнікова та ін.....21-23

В «Охматдиті» з’явилась алея сакур 24

Новини МОЗ 24

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
В.В. Корпачев, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
Н.В. Пасечнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут 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 KB № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272

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

Головний редактор Випусковий редактор Менеджер із реклами	В’ячеслав Килимчук Галина Теркун Зоя Маймескул	Літературне редагування / коректура: Анастасія Божко Ірина Колесник Юлія Фітисова Наталія Дехтяр-Дігузова
Контактні телефони	Адреса для листування	
Редакція	+380 (44) 521-86-86	04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
Відділ маркетингу	+380 (44) 521-86-93	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Відділ передплати.....	+380 (44) 364-40-28	Газету віддруковано в ТОВ «Глянец», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3. Підписано до друку 5.05.2021. Замовлення № 749727. 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).

Саграда® — перший препарат прасугрелю в Україні

Подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ) є основою фармакотерапії, спрямованої на профілактику атеротромботичних ускладнень у пацієнтів із гострими коронарними синдромами (ГКС). ПАТТ також є стандартом лікування пацієнтів із ГКС, яким проводять черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). ПАТТ складається з ацетилсаліцилової кислоти (АСК) й одного з інгібіторів тромбоцитарних рецепторів P2Y₁₂ – клопідогрелю, тикагрелору чи прасугрелю. Донедавна українські лікарі мали змогу використовувати лише клопідогрель і тикагрелор. На початку 2021 року корпорація «Артеріум» представила перший в Україні препарат із молекулою прасугрелю – Саграда® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг. У клінічних дослідженнях у пацієнтів із ГКС, яким виконують ЧКВ, прасугрель продемонстрував кращі результати порівняно з клопідогрелем, тому в сучасних настановах таким хворим рекомендований саме прасугрель. Окрім того, останні дані, отримані в умовах реальної клінічної практики, свідчать про переваги прасугрелю і над тикагрелором. Важливо, що Саграда® має доведену біоеквівалентність оригінальному прасугрелю Efient®/Effient® і виготовляється в Європейському Союзі.

Дослідження TRITON-TIMI 38

Наразі зареєстрованим показанням до призначення Сагради є комбінована терапія з АСК для запобігання атеротромботичним подіям у дорослих пацієнтів із ГКС – нестабільною стенокардією, інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією (STEMI) та без елевації сегмента ST (NSTEMI), яким проводиться первинне чи відстрочене ЧКВ.

Ефективність і безпеку прасугрелю в цієї категорії хворих вивчали в багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні III фази TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction). Із-поміж включених у дослідження 13 608 пацієнтів 3534 становили хворі зі STEMI, 10 074 пацієнти мали нестабільну стенокардію чи NSTEMI. Пацієнтів зі STEMI включали в дослідження протягом 12 год від появи симптомів (первинне ЧКВ) або в інтервалі від 12 год до 14 днів від початку симптомів (відстрочене ЧКВ). У пацієнтів із нестабільною стенокардією чи NSTEMI симптоми ішемії мали зберігатися ≥ 10 хв за умови їх виникнення протягом 72 год до рандомізації. Також умовою включення хворих із NSTEMI була оцінка ≥ 3 балів за шкалою TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), або наявність відхилення сегмента ST на ≥ 1 мм, або підвищені біомаркери некрозу міокарда в периферичній крові. Отже, включені в дослідження пацієнти з ГКС без елевації сегмента ST належали до категорії помірного та високого ризику.

Оскільки TRITON-TIMI 38 було сплановано як дослідження пацієнтів із ГКС, у яких виконували ЧКВ, обов'язковою була наявність інформації про коронарну анатомію (а отже, про те, чи є пацієнт кандидатом на лікування методом ЧКВ). Основними критеріями виключення були лікування будь-яким тієнопіридином у період до 5 днів перед рандомізацією, кардіогенний шок, нещодавня фібринолітична терапія, геморагічний діатез, ішемічний інсульт у попередні 3 міс.

Перед виконанням ЧКВ пацієнтів рандомізували на групи з навантажувальними дозами прасугрелю 60 мг або клопідогрелю 300 мг. Прасугрель призначали пацієнтам, які раніше не приймали інгібіторів рецепторів P2Y₁₂. Після стентування пацієнти отримували підтримувальні дози препаратів: прасугрель 10 мг або клопідогрель 75 мг/добу протягом 6-15 міс. Усі пацієнти також отримували АСК у дозі 75-162 мг/добу.

Ефективність

Первинною кінцевою точкою для оцінки ефективності був час до розвитку будь-якої з таких подій: кардіоваскулярна

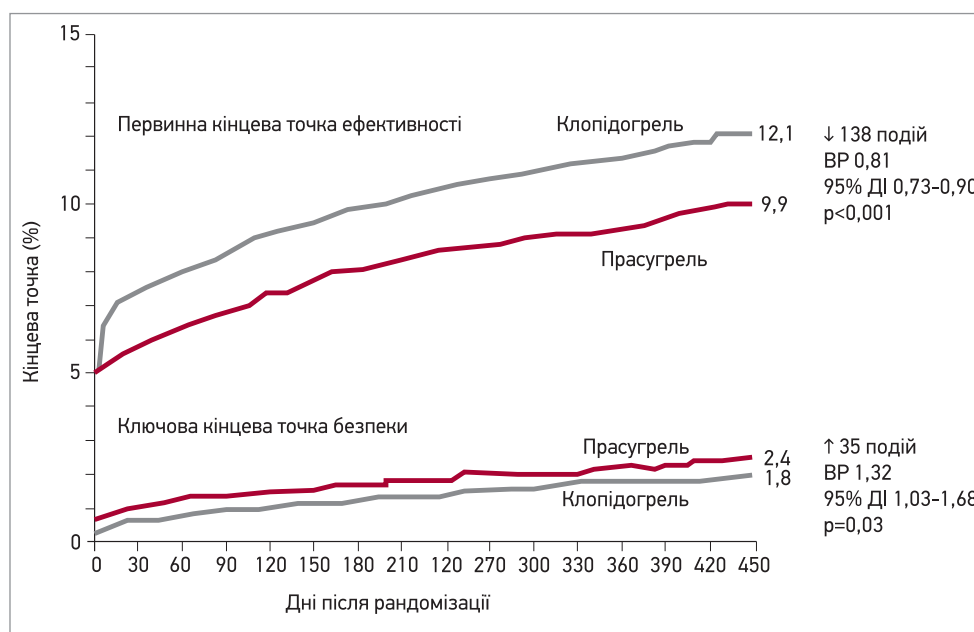


Рис. Дослідження TRITON-TIMI 38: частота первинних кінцевих точок ефективності (кардіоваскулярна смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт) і безпеки (велика кровотеча, не пов'язана з АКШ) протягом періоду спостереження

Таблиця. Рекомендації з ПАТТ для пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST (ESC, 2020)		
Антитромбоцитарна терапія	Клас	Рівень
Інгібітор рецепторів P2Y ₁₂ рекомендовано як доповнення до АСК і продовжувати 12 міс, якщо немає протипоказань або надмірного ризику кровотеч.	I	A
Варіантами є:		
● Прасугрель – у пацієнтів, які раніше не отримували інгібітори P2Y ₁₂ і яким планується ЧКВ (стандартна навантажувальна доза – 60 мг, стандартна підтримувальна доза – 10 мг/добу; підтримувальна доза в пацієнтів віком ≥ 75 років або з масою тіла < 60 кг – 5 мг/добу)	I	B
● Тикагрелор – незалежно від планованої стратегії лікування (інвазивна чи консервативна) (навантажувальна доза – 180 мг, потім 90 мг 2 р/добу)	I	B
● Клопідогрель (навантажувальна доза – 300-600 мг, потім 75 мг/добу) – тільки у випадках, коли прасугрель або тикагрелор недоступні, не переносяться чи протипоказані	I	C
У пацієнтів із ГКС без елевації сегмента ST, яким виконують ЧКВ, слід розглядати саме прасугрель, а не тикагрелор	IIa	B

смерть, нефатальний ІМ або нефатальний інсульт. Серед вторинних кінцевих точок варто виділити оцінку частоти екстреної ревазуляризації та розвитку тромбозу стента за весь період спостереження. Результати показали, що після ЧКВ прийом прасугрелю статистично значущо зменшував частоту первинної комбінованої кінцевої точки на 19% порівняно з клопідогрелем (відносний ризик (ВР) 0,81; $p < 0,001$) (рис.). У пацієнтів із нестабільною стенокардією чи NSTEMI прасугрель знижував частоту первинної точки на 18% (ВР 0,82; $p = 0,002$), у пацієнтів зі STEMI – на 21% (ВР 0,79; $p = 0,022$).

Важливо, що зниження первинної кінцевої точки при лікуванні прасугрелем досягалося вже на 3-й день і зберігалось протягом усього періоду спостереження.

Перевага прасугрелю над клопідогрелем спостерігалася в усіх підгрупах: у чоловіків і жінок, у хворих віком < 65 і ≥ 65 років, у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) і без ЦД, за використання цільнометалевих стентів і стентів із лікарських покриттям, в осіб із кліренсом креатиніну > 60 і ≥ 60 мл/хв, за супутнього застосування інгібіторів глікопротеїнових рецепторів ІІb/ІІІа та без них. При цьому найбільше зниження

частоти первинної кінцевої точки при лікуванні прасугрелем – на 30% – було досягнуто в пацієнтів із ЦД.

Безпека

Безпеку в дослідженні TRITON-TIMI 38 оцінювали за частотою великих, малих і загрозливих для життя (за класифікацією TIMI) кровотеч, не пов'язаних з аортокоронарним шунтуванням (АКШ).

У загальній популяції пацієнтів із ГКС ризик кровотеч у групі прасугрелю був вищим, аніж у групі клопідогрелю (великі кровотечі – 2,4 vs 1,8%; загрозливі для життя – 1,4 vs 0,9%; великі + малі – 5,0 vs 3,8%). З огляду на потужнішу антитромбоцитарну дію прасугрелю цей результат був очікуваним. Утім, за даними 15-місячного спостереження, співвідношення ефективності та безпеки терапії прасугрелем суттєво відрізнялося в окремих підгрупах пацієнтів. Так, ризик кровотеч був найвищим у трьох підгрупах: у хворих з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі, в пацієнтів віком ≥ 75 років і в осіб із масою тіла < 60 кг. При виключенні з аналізу пацієнтів цих трьох підгруп у решті – переважної більшості учасників (80%) – статистично значуща

різниця за частотою великих кровотеч між групами прасугрелю та клопідогрелю була відсутня ($p = 0,17$). У цих 80% пацієнтів терапія прасугрелем асоціювалася зі зниженням комбінованої кінцевої точки (кардіоваскулярна смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт, нефатальна велика кровотеча) на 20% ($p < 0,001$).

Прасугрель у реальній клінічній практиці

Важливу інформацію, що допомагає лікарям під час прийняття клінічних рішень, надають дані повсякденної практики.

У 2018 році I. Olier і співавт. опублікували результати аналізу великого реєстру, що включив дані 89 067 пацієнтів зі STEMI, котрим у 2007-2014 роках виконували первинне ЧКВ у різних медичних центрах Англії й Уельсу. Головною метою дослідження була оцінка 30-денної й однорічної смертності після ЧКВ у 3 групах пацієнтів – лікування клопідогрелем, тикагрелором або прасугрелем. Результати показали, що призначення прасугрелю асоціювалося зі значно нижчою смертністю, ніж застосування клопідогрелю, як через 30 днів (ВР 0,87; $p = 0,014$), так і через рік після процедури (ВР 0,89; $p = 0,011$). Тикагрелор порівняно з клопідогрелем не продемонстрував статистично значущих відмінностей за показником 30-денної (ВР 1,07; $p = 0,237$) й однорічної смертності (ВР 1,058; $p = 0,247$). При цьому призначення тикагрелору порівняно з прасугрелем асоціювалося зі статистично значущо вищими показниками смертності через 30 днів (ВР 1,22; $p = 0,020$) і через рік після ЧКВ (ВР 1,19; $p = 0,01$).

Заслужують на увагу також дані одноцентрового реєстру зі США, результати якого були опубліковані М. Khayata та співавт. у 2017 році. Дослідники виконали ретроспективний аналіз даних усіх пацієнтів, госпіталізованих до клініки Cleveland Clinic Akron General у 2011-2016 роках, які ввійшли в Національну кардіоваскулярну базу даних. Усім пацієнтам було встановлено діагноз ГКС, проведено ЧКВ і призначена ПАТТ, другим компонентом якої був клопідогрель, тикагрелор або прасугрель. Через 24 год після призначення інгібітора P2Y₁₂-рецепторів оцінювали частоту несприятливих подій (кардіогенний шок, фібриляція передсердь, фібриляція шлуночків, шлуночкова тахікардія, серцева недостатність, кровотеча, необхідність у штучній вентиляції легень). Разом до остаточного аналізу ввійшли 1388 хворих. У групі пацієнтів, які отримували прасугрель ($n = 244$), протягом 24 год після прийому препарату спостерігалася найнижча загальна частота несприятливих подій ($p = 0,049$), а також нижча частота кровотеч ($p = 0,028$) і серцевої недостатності ($p = 0,002$). Найвищу частоту кровотеч і серцевої недостатності відзначили в групі клопідогрелю ($n = 1012$).

У дослідженні А. Krishnamurthy та співавт. (2019) порівняли ефективність клопідогрелю, тикагрелору та прасугрелю в пацієнтів зі STEMI, котрим виконували первинне ЧКВ у м. Лідс (Велика Британія) в періоді із січня 2009 по грудень 2011 року та протягом 2013 року. Прасугрель ($n = 1244$) асоціювався з нижчими показниками 30-денної смертності (ВР 0,53), 12-місячної смертності (ВР 0,55) та 12-місячного ризику ІМ (ВР 0,63) порівняно з клопідогрелем ($n = 1648$). Як зазначають автори, ще важливішим є те, що прасугрель забезпечував

нижчу 30-денну смертність (BP 0,51) порівняно з тикагрелором (n=811). Тикагрелор знижував частоту ІМ порівняно з клопидогрелом, але не з прасугрелом. За частотою кровотеч, розрахованою з поправкою на супутні фактори, групи статистично не відрізнялися.

Прасугрель у клінічних рекомендаціях

У рекомендаціях із ведення пацієнтів із гострим STEMI Європейського товариства кардіологів (ESC, 2017) зазначено, що при виконанні первинної ЧКВ інгібіторами P2Y₁₂, яким варто віддавати перевагу, є прасугрель і тикагрелор. Ці препарати мають швидший початок дії, потужніший антитромбоцитарний ефект і значніше покращують клінічні результати порівняно з клопидогреєм. Прасугрель протипоказаний пацієнтам з інсультом/ТІА в анамнезі та загалом не рекомендований хворим віком ≥ 75 років або з масою тіла < 60 кг (але може використовуватися в цих категорій пацієнтів у підтримувальній дозі 5 мг). Прасугрель, як і тикагрелор, не варто призначати пацієнтам із геморагічним інсультом в анамнезі, хворим на пероральних антикоагулянтах і пацієнтам із помірною чи тяжкою хворобою печінки. Тривалість ПАТТ (АСК + прасугрель) після ЧКВ має становити до 12 міс.

Для пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST рекомендованим стандартом лікування є ПАТТ, яка включає АСК і потужний інгібітор рецепторів P2Y12 – тикагрелор або прасугрель (ESC, 2020) (табл.). Клопідогрель характеризується менш потужним і варіабельним антитромбоцитарним ефектом і має використовуватися лише у випадках, коли тикагрелор або прасугрель недоступні, не переносяться чи протипоказані.

Дані щодо прямого порівняння тикагрелору та прасугрелю отримано у відкритому рандомізованому дослідженні ISAR-REACT 5. У випробуванні взяли участь 4018 пацієнтів із ГКС (STEMI та ГКС без елевачії сегмента ST), яких обстежували для подальшого проведення ЧКВ. Результати показали, що лікування прасугрелем порівняно з тикагрелором значно знижує частоту комбінованої кінцевої точки, котра включала смерть, ІМ та інсульт (6,9 vs 9,3%; $p=0,006$), без підвищення геморагічних ускладнень (4,8 vs 5,4%, $p=0,46$). Також у групі тикагрелору більше пацієнтів припинили лікування через побічні ефекти. Оскільки в дослідженні ISAR-REACT 5 ЧКВ було виконано >80% пацієнтів, прасугрель варто вважати кращим інгібітором рецепторів P2Y₁₂ у пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST, яким проводять ЧКВ (ESC, 2020). У настановах ESC зазначено, що перевага прасугрелю над тикагрелором і клопідогрелем може бути пов'язана з покращенням ендотеліальної функції.

Отже, прасугрель є важливим компонентом сучасної антитромбоцитарної терапії, здатним зробити суттєвий внесок у зниження частоти таких кардіоваскулярних подій, як кардіоваскулярна смерть, ІМ та інсульт. Порівняно із застосуванням клопідогрелю та тикагрелору лікування прасугрелом у складі ПАТТ асоціюється з кращими результатами в пацієнтів із ГКС, яким виконують ЧКВ. Дані, отримані в умовах реальної практики, свідчать, що прасугрель має оптимальну ефективність, безпеку і навіть більший позитивний вплив на прогноз, аніж у клінічних дослідженнях.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олександр Гладкий**



Експертна думка



О.Й. Жарінов, д.м.н.,
професор, завідувач кафедри
функціональної діагностики Національного
університету охорони здоров'я України
ім. П.Л. Шупика (м. Київ)

– ПАТТ є одним із ключових і водночас суперечливих аспектів ведення пацієнтів із ГКС. Ера ПАТТ у випадку ГКС розпочалася ще 20 років тому з отриманням результатів дослідження CURE, в якому додавання клопідогрелю до стандартної терапії (котра включала АСК) значно знижувало ризик розвитку ішемічних ускладнень у пацієнтів із ГКС без елевачії сегмента ST. Потім стало зрозумілим, що терапія, випробувана в дослідженні CURE (АСК + клопідогрель), поступається лікуванню, котре включає АСК у поєднанні з новітніми й потужнішими антиагрегантами, як-от прасугрель. У прямому порівняльному дослідженні TRITON-TIMI 38 із залученням понад 13 тис. пацієнтів із ГКС, яким проводили планове ЧКВ, використання потужнішого другого (на додаток до АСК) антиагреганта прасугрелю дало змогу знизити ризик кінцевих точок (кардіоваскулярна смерть, ІМ, інсульт) на 19% порівняно з традиційним на тоді клопідогрелем.

Важливим аспектом, який вплинув на подальшу історію ведення пацієнтів, стали дані про те, що використання прасургелю замість клопідогрелю більш ніж удвічі знижувало ризик тромбозу стента за тривалого спостереження. Це особливо важливо для пацієнтів із перенесеними раніше тромбозами стента, а також для хворих зі «злоякісним» перебігом атеросклерозу та потребою в нових реваскуляризаційних втручаннях. Заслужовують на увагу нещодавно оприлюднені дані німецького дослідження ISAR-REACT 5, у якому безпосередньо порівнювали тикагрелор і прасургель при ГКС. Виявилося, що прасургель забезпечує значно більше зниження ризику первинної кінцевої точки – смерті, ІМ та інсульту, не підвищуючи частоти кровотеч.

Отже, з появою на фармацевтичному ринку України прасугрелю пацієнти з ГКС, у яких здійснюються реваскуляризаційні втручання, отримують додаткові можливості захисту від майбутніх судинних подій.



А.В. Хохлов, к.м.н.,
завідувач відділення ендovasкулярної
хірургії та ангіографії ДУ «Інститут серця
МОН України» (м. Київ)

– Світовий досвід свідчить, що рання госпіталізація та реваскуляризація міокарда істотно зменшують смертність і частоту ускладнень у хворих на ГКС. Останніми роками результати коронарного стентування вдалося покращити завдяки FFR (fractional flow reserve – фракційний резерв кровотоку) – методу, що застосовується при коронарографії для вимірювання різниці тиску в стенозованій коронарній артерії з метою визначення ймовірності ішемії міокарда. Порівняно зі стентуванням на основі візуальної оцінки ангіографії використання FFR значно знижує ризик виникнення великих несприятливих кардіоваскулярних подій.

До обов'язкового медичного супроводу стентування коронарних артерій, окрім гепарину, входить ПАТТ (АСК + клопідогрель, тикагрелор або прасугрель). Сьогодні у фармакологічному арсеналі українських ендovasкулярних хірургів з'явився потужний антитромбоцитарний препарат, тієнопіридин третього покоління прасугрель, який має чіткі клінічні

переваги. Після прийому першої дози прасугрелю забезпечує швидкий антиагрегантний ефект (пригнічення активності $>50\%$ тромбоцитів уже за 1 год порівняно з 2-6 год для клопідогрелю), і його ефективність не залежить від генетичних поліморфізмів (які впливають на абсорбцію й метаболізм клопідогрелю). На відміну від тикагрелору важливою перевагою прасугрелю є низький потенціал лікарських взаємодій; зокрема, він може застосовуватися з інгібіторами протонної помпи без зменшення антитромбоцитарного ефекту. Слід зазначити, що навантажувальна доза тикагрелору підвищує плазмові рівні аденозину, що може впливати на оцінку FFR, оскільки останній ґрунтується на аденозин-індукованій гіперемії. У цьому аспекті прасугрелю також має переваги, оскільки він практично не змінює FFR.

Загалом поява прасургелю в Україні була довгоочікуваною, цей препарат, безперечно, займе свою нішу у веденні пацієнтів із ГКС, яким проводять коронарне стентування.

[illegible]

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

- І Єдиний нікорандил на території України¹
- І Антиангінальний препарат з двома механізмами дії²
- І Покращує прогноз ІХС³



Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

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

Склад: діюча речовина: нікорандил; 1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нікорандилу; **Фармакотерапевтична група.** Інші вазодилататори, що застосовуються при хворобах серця. Код АТХ C01D X16. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до нікорандилу або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Пацієнти з шоком (включаючи кардіогенний шок), тяжкою гіпотензією або дисфункцією лівого шлуночка з низьким тиском наповнення або серцевою декомпенсацією. Застосування інгібіторів фосфодіестерази 5, оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування розчинних стимуляторів гуанілатциклази (наприклад, ріоцигулату), оскільки це може призвести до серйозного падіння артеріального тиску (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Гіповолемія. Гострий набряк легенів. Діти віком до 18 років. Вагітність та період годування груддю. Гострий інфаркт міокарда. Колапс. Нестабільна стенокардія, в тому числі стенокардія Принцметала. Хронічна серцева недостатність III або IV класу за класифікацією NYHA. Виражена брадикардія (ЧСС менше 50 уд/хв). АВ-блокада II та III ступеня. Виражена анемія. Рефрактерна гіперкаліємія. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, збільшення частоти серцевих скорочень, розширення судин шкіри з приливами жару, нудота, блювання, відчуття слабкості, ректальна кровотеча (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Дексель Лтд./Dexcel Ltd.

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020

2. Інструкція до препарату Нікорель UA/17691/01/01

3. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002 Apr 13;359(9314):1269-75.



Ураження серця, пов'язані з COVID-19: діагностика та лікування

На початку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) вважалося, що захворювання уражає переважно легеневу тканину. Втім, досить швидко з'явилися дані про високу поширеність уражень інших органів і систем. Із накопиченням клінічного досвіду стає очевидною висока частота ковід-асоційованих уражень серця (особливо в пацієнтів із несприятливим преморбідним фоном). Згідно з даними світової статистики, в 7,2% усіх пацієнтів, госпіталізованих щодо COVID-19, реєструють клінічну маніфестацію уражень серця, серед яких 23% припадає на серцеву недостатність – СН (Guzik T.J. et al., 2020). Встановлення патофізіологічних механізмів впливу COVID-19 на серцево-судинну систему в перспективі дасть змогу розробити стратегію профілактики, своєчасної діагностики та лікування кардіальних ускладнень. Найсвіжіші дані про зв'язок COVID-19 із захворюваннями серця мали змогу отримати українські лікарі, котрі взяли участь в онлайн-конференції «Школа із серцевої недостатності для сімейних лікарів», яка відбулася 27 квітня. У рамках заходу за участю провідних вітчизняних кардіологів проведений окремий симпозиум «Ураження серця, пов'язані з COVID-19: діагностика та лікування».



Доповідь, присвячену взаємозв'язку між COVID-19 і СН представив президент Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, керівник відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Леонід Георгійович Воронков.

Найперше доповідач зазначив, що зв'язок між COVID-19 і СН доцільно розглянути в 3 аспектах:

- » СН розвивається на тлі COVID-19;
- » пацієнт із хронічною СН (ХСН) захворів на коронавірусну інфекцію;
- » пацієнт із ХСН не мав COVID-19.

СН маніфестує на тлі COVID-19

СН, яка з'явилася вперше в пацієнта з коронавірусною інфекцією, можна вважати ускладненням тяжкого перебігу COVID-19. Виокремлюють декілька основних механізмів ушкоджувальної дії цього захворювання на серцевий м'яз: прямий вплив самого вірусу SARS-CoV-2 на міокард, несприятлива дія численних факторів патогенезу COVID-19. Зокрема, такі прояви інфекції, як лихоманка, гіпоксія, збільшення активності симпатoadреналової системи, тахікардія, здатні зумовлювати порушення енергетичного обміну, виснаження енергетичних резервів міокарда з подальшим розвитком стрес-індукованої кардіоміопатії.

Активізація макрофагів і надмірна продукція прозапальних цитокінів, які часто супроводжують тяжкий перебіг COVID-19, у період між 1-2 тиж захворювання ускладнюються розвитком оксидативного стресу та вираженого системного запалення (цитокіновий шторм). Наслідком перелічених змін є гостре генералізоване запалення ендотелію (гострий ендотеліт) із залученням судин серця, включаючи мікроциркуляторне русло, що спричиняє порушення регуляції серцевого кровотоку, формування мікротромбозів і суттєве погіршення перфузії міокарда.

Доведено, що для проникнення всередину клітини вірус SARS-CoV-2 використовує рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ-2). Зв'язування вірусу з рецепторами АПФ-2, які широко представлені в альвеолах, кишечнику, міокарді, судинах і нирках, спричиняє зниження їхньої активності, що супроводжується компенсаторним підвищенням рівня ангіотензину II в крові. Як відомо, ангіотензин II є потужним фактором стимуляції системного запалення, вазоконстрикції, оксидативного стресу, активності симпатoadреналової системи. Описані зміни вважаються однією з провідних причин розвитку пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), тяжкої гіпоксії, сепсису, котрі, своєю чергою, чинять негативний вплив на стан міокарда (рис.).

Лабораторним маркером ушкодження міокарда, в т. ч. спричиненого COVID-19, є підвищення рівня тропоніну в крові. За допомогою низки робіт було продемонстровано, що понаднормове підвищення

концентрації цього маркера супроводжується стрімким зростанням смертності пацієнтів із коронавірусною інфекцією (табл.).

	Тропонін ↑	Тропонін N	Джерело
Смертельні наслідки, %	31	4	Huang et al.
	51	5	Shi et al.
	60	9	Guo et al.
	96	22	Zhou et al.
	82	22	Chen et al.
	19	0	Inciardi et al.

Ще одним переконливим свідченням несприятливого впливу SARS-CoV-2 на міокард є частий розвиток СН за тяжкого перебігу захворювання. Згідно з наданими китайськими дослідниками даними, серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у 25% випадків діагностували гостру СН, при цьому в 52% хворих, які померли внаслідок COVID-19, спостерігалася гостра СН (Zhou E. et al., 2020).

Значна поширеність СН у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 потребує обов'язкового моніторингу концентрації тропоніну. На жаль, українські фахівці не проводять визначення рівня тропоніну в госпіталізованих пацієнтів із коронавірусною інфекцією.

Лікування гострої СН при COVID-19, згідно з чинним клінічним протоколом, має включати призначення діуретиків, інотропних засобів, антикоагулянтів. За наявності даних, які свідчать про гострий міокардит, із метою пригнічення системного запалення необхідно призначити глюкокортикостероїди та блокатор рецепторів інтерлейкіну-6 (тоцилізумаб).

Слід пам'ятати, що в пацієнтів із гострою СН часто з'являються аритмії, включаючи життєво небезпечні, тому в таких осіб необхідно проводити ретельний контроль електрокардіограми (ЕКГ).

Перебіг гострої СН при COVID-19 має певні особливості. У таких пацієнтів дисфункція/дилатація правого шлуночка спостерігається значно частіше, ніж дисфункція лівого (31-39 проти 10%). Саме дисфункція правого шлуночка частіше асоціюється з тяжкістю перебігу коронавірусної інфекції та смертю пацієнтів.

Достеменно невідомо, чому за тяжкого перебігу COVID-19 переважає дисфункція правого шлуночка. Припускають, що її причинами є легеневі ураження, цитокіновий шторм, гіперактивація ренін-ангіотензинової системи (РАС) і тромбоемболія мілких гілок легеневої артерії.

Пацієнт із ХСН захворів на COVID-19

У загальній популяції поширеність ХСН становить приблизно 2%. Серед госпіталізованих із COVID-19 пацієнтів від 5 до 7% мають ХСН (Mancia et al., 2020; Reynolds et al., 2020; Richardson et al., 2020). Наведені дані дають змогу припустити, що ХСН є обтяжувальним фактором перебігу COVID-19.

На сьогодні ідентифіковано досить багато захворювань і патологічних станів, які є предикторами смерті при COVID-19. Серед них позиції лідерів займають гостре ушкодження нирок під час госпіталізації – відносний ризик (BP) 5,62 (2,25-14,05), ХСН в анамнезі – BP 5,38 (1,65-17,54) та кардіогенний шок – BP 3,93 (1,25-12,37) (Giustino G. et al., 2020), тобто наявність ХСН збільшує ризик смерті внаслідок COVID-19 більш ніж у 5 разів.

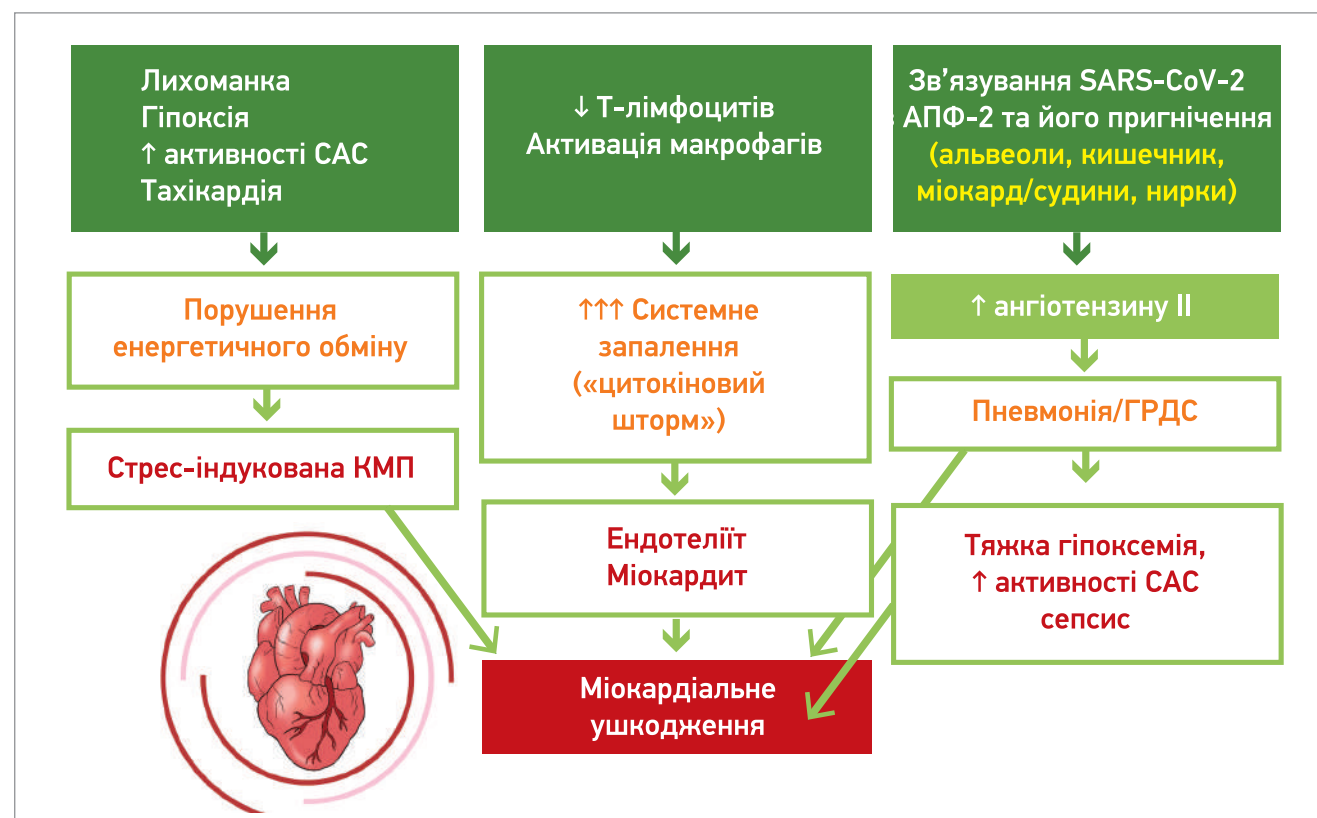


Рис. Патогенний вплив SARS-CoV-2 на міокард

Продовження на стор. 14.



Ураження серця, пов'язані з COVID-19: діагностика та лікування

Продовження. Початок на стор. 13.

Анамнез ХСН у пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, асоціюється зі смертністю, що є в 10 разів вищою, ніж у хворих, госпіталізованих щодо гострої СН без COVID-19 (24,2 проти 2,6% відповідно) (Bhatt A. et al., 2021).

Чи мають змінюватися підходи до лікування ХСН під час COVID-19?

Фармакотерапія пацієнта з ХСН і зниженою фракцією викиду має включати:

Стандартні призначення:

- ✓ інгібітор АПФ (сартан – за непереносимості);
- ✓ сакубітріл/валсартан (як альтернатива інгібітору АПФ);
- ✓ β-блокатор;
- ✓ антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів;
- ✓ інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (з 2021 р.).

Діуретик – у разі схильності до затримки рідини. Додатково за наявності показань: івабрадин, дигоксин.

У пацієнта із ХСН, який був госпіталізований щодо COVID-19, немає жодних підстав змінювати зазначену схему лікування. Якщо спостерігаються лихоманка, посилена пітливість або виражена інтоксикація, може з'явитися потреба в зменшенні дози інгібіторів АПФ у зв'язку з ризиком зниження артеріального тиску. Дозу інгібіторів АПФ також необхідно знижувати в разі розвитку гіпотензії.

На початку пандемії COVID-19 були побоювання, що призначення ІАПФ/БРА (переважно з метою лікування артеріальної гіпертензії) пацієнтам із коронавірусною інфекцією може зумовити погіршення клінічних наслідків, але вони не підтвердилися. Натомість призначення цих препаратів сприяло зменшенню смертності на 11% (порівняно з плацебо), госпіталізації чи смерті – на 14% (Savarese G. et al., 2020).

Рандомізоване клінічне випробування BRASE-CORONA продемонструвало, що продовження прийому БРА впродовж госпіталізації не впливає на перебіг COVID-19.

Пацієнт із ХСН в умовах пандемії ще не хворів на COVID-19

Ураховуючи високий рівень смертності пацієнтів із COVID-19 і ХСН, украй важливо запобігти коронавірусній інфекції в осіб, які страждають на ХСН. Насамперед слід запровадити досить жорстку побутову профілактику, включаючи навіть заборону виходити з власного помешкання. Планові візити до лікаря також мають бути значно обмежені, а консультування таких пацієнтів рекомендується проводити у відеорежимі. Безумовно, пацієнти з ХСН потребують проведення першочергової вакцинації проти COVID-19.

Якщо пацієнт із ХСН захворів на COVID-19, про що свідчать результати тестування, госпіталізувати його не потрібно. Такий хворий має продовжувати раніше призначене лікування ХСН. Доведено, що прийом інгібіторів АПФ, сакубітрілу/валсартану, β-блокаторів й антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів істотно знижує ризик раптової смерті в амбулаторних пацієнтів.



Провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук Дмитро Васильович Рябенко розповів про вплив вірусу SARS-CoV-2 на кардіоваскулярну систему.

Доповідач нагадав, що необхідною умовою розвитку інфекційного процесу є прикріплення вірусу SARS-CoV-2 до клітинної мембрани з подальшим проникненням всередину клітини. Основним мембранним рецептором, з яким зв'язується шиповий протеїн S (spike protein) вірусу SARS-CoV-2, є рецептор АПФ-2, що є «вхідними воротами» вірусу. В результаті зв'язування S-протеїну з рецептором АПФ-2 відбувається проникнення SARS-CoV-2 до клітини. Рецептори АПФ-2 широко представлені на мембранах пневмоцитів 2 типу, ентероцитів, ендотеліальних клітин артерій і вен, а також клітин посмугованих м'язів багатьох органів. Допоміжну роль у проникненні вірусу до клітини мають Fc-рецептори, рецептори системи комплементу, екзосоми, апоптичні тільця, мікровезикули. Проте найбільша щільність рецепторів притаманна не легеневої тканині. Позиції лідерів за цим показником мають клітини товстої кишки, жовчного міхура, міокарда та нирок.

Отже, COVID-19 – поліорганне захворювання, що уражає багато органів і систем: нирки (некронефроз, ДВЗ-синдром, гломерулопатія), печінка (стеатогепатоз, венозне повнокрів'я, ДВЗ-синдром, масивний некроз гепатоцитів), шлунково-кишковий тракт (коліти, фібринозний коліт, гастрит, дуоденіт, васкуліти), підшлункова залоза (атрофія острівців і ліпоматоз, некроз острівців, нові випадки чи загострення цукрового діабету), головний мозок (набряк, ДВЗ-синдром, ішемія, енцефаліт), щитоподібна залоза (тиреоїдит), м'язи (запальна міопатія).

Основними механізмами ураження міокарда є:

- пряме ушкодження клітин вірусом SARS-CoV-2;
- дихальна недостатність і гіпоксія;
- АПФ-2-опосередкований вплив;
- системне запалення (цитокіновий шторм);
- коагулопатії.

Коронавірус здатен ушкоджувати не лише міокард, а й судини (ендотелій) і клітини імунної системи. Кардіальні ускладнення виявляють в 11-20% пацієнтів, які були госпіталізовані щодо COVID-19. До них належать:

- гострий коронарний синдром;
- СН;
- кардіогенний шок;
- зупинка серця;
- тромбоемболії;
- кардіоміопатія;
- міокардит;
- перикардит і перикардіальний випіт;
- аритмії.

Слід розрізняти 2 типи міокардитів, які з'являються внаслідок COVID-19: SARS-CoV-2-індукований міокардит, який розвивається в гострому періоді розвитку інфекції та пост-SARS-CoV-2-міокардит (постковідний міокардит). SARS-CoV-2-індукований міокардит має фульмінантний тяжкий перебіг. Постковідний міокардит має легший перебіг, тому часто не діагностується. Проте дані скринінгових магнітно-резонансних томографій (МРТ) серця в пацієнтів, які перенесли COVID-19, виявляють у 70% випадків ознаки запалення міокарда, у 22% – перикардиту.

SARS-CoV-2-індукований міокардит розвивається здебільшого у хворих, які мають дуже тяжкий клінічний перебіг захворювання й отримують лікування у відділеннях інтенсивної терапії. Для своєчасного виявлення міокардиту в таких пацієнтів варто проводити моніторинг рівня тропоніну, натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), D-димеру, фібриногену, С-реактивного білка, феритину, глюкози. Із лабораторних методів діагностики слід застосовувати ЕКГ, холтеровський моніторинг, ехокардіографію (ЕхоКГ). КТ-коронарографію рекомендується застосовувати в тому випадку, коли є підозра на ураження коронарних судин

і результати обстеження можуть вплинути на тактику ведення такого пацієнта. Перелічені дослідження дають можливість установити лише попередній діагноз міокардиту.

Для остаточного підтвердження діагнозу необхідно виконати МРТ із контрастуванням. Рішення про необхідність ендоміокардіальної біопсії приймає команда експертів перед обговоренням застосування альтернативних методів терапії.

Пост-SARS-CoV-2-міокардит слід запідозрити в пацієнтів, які перенесли коронавірусну інфекцію, але повторно звертаються по медичну допомогу зі скаргами, характерними для ураження кардіоваскулярної системи:

- біль у грудях;
- задишка;
- прискорене серцебиття;
- виражена слабкість.

Для підтвердження діагнозу міокардиту варто провести визначення рівня тропоніну, NT-proBNP, ЕКГ, ЕхоКГ.

Для лікування тяжкого SARS-CoV-2-індукованого міокардиту зазвичай використовують вазопресорні препарати, дофамін, добутамін, левосимендан, профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів, екстракорпоральну мембранну оксигенацію. Для специфічного лікування рекомендують застосовувати метилпреднізолон у високих дозах (200-500 мг/добу), імуноглобулін внутрішньовенно (20-80 мг/добу), тоцилізумаб. Застосування противірусних препаратів у гострому періоді SARS-CoV-2-індукованого міокардиту виявилось неефективним. Певний позитивний вплив на перебіг міокардиту спостерігався за призначення антипаразитарного препарату івермектину у високих дозах, які значно перевищують рекомендовані.

Лікування пост-SARS-CoV-2-міокардитів розподіляють на протизапальне та симптоматичне. З метою протизапальної терапії рекомендується призначити противірусні препарати, інтерферон-β, імуноглобулін, нестероїдні протизапальні засоби, глюкокортикоїди. Для симптоматичного лікування постковідних міокардитів застосовують β-адреноблокатори, інгібітори РАС.

Глюкокортикоїди пригнічують усі фази запалення (незалежно від причини його виникнення). Дія цих препаратів реалізується за рахунок геномних і негеномних ефектів.

Негеномні ефекти реалізуються здебільшого за призначення високих доз глюкокортикоїдів не тривалим курсом. Ці ефекти включають:

- ◆ стабілізацію клітинних мембран і мембран лізосом;
- ◆ зниження проникності капілярів;
- ◆ гальмування міграції нейтрофілів і макрофагів у вогнище запалення та пригнічення їхньої фагоцитарної активності;
- ◆ пригнічення проліферації фібробластів і синтезу колагену;
- ◆ захист клітин від цитотоксичного впливу.

Чітких алгоритмів імуносупресивної терапії COVID-19 за рахунок прийому глюкокортикоїдів наразі не існує.

Нерідко перебіг SARS-CoV-2-індукованого міокардиту ускладнюється розвитком СН. З огляду на те, що причиною СН у цьому випадку виступає запальний процес у міокарді, основним завданням є проведення ефективної протизапальної терапії. Звичайно, варто застосовувати сучасну підтримувальну терапію СН.

На сьогодні стандартне лікування ХСН включає інгібітор АПФ (сартан – за непереносимості) та β-блокатор. Утім, ці препарати не достатньо просто призначити – їх потрібно призначити правильно. Лікування слід розпочинати якнайраніше з мінімальних доз, поступово титруючи до цільових або максимально переносимих. Згодом пацієнт має продовжувати прийом препаратів у цільових дозах до повного припинення запального процесу в міокарді й одужання.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Лікування фібриляції передсердь згідно з рекомендаціями ESC

За матеріалами IX Всеукраїнського конгресу «Профілактика. Антиейджинг. Україна»

3-5 березня відбувся IX Всеукраїнський конгрес «Профілактика. Антиейджинг. Україна», в рамках якого провідні фахівці розповідали учасникам про особливості менеджменту різноманітної соматичної патології. Серед відомих спікерів, які представляли кардіологічний блок, була старший науковий співробітник відділу аритмій серця ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Олена Миколаївна Романова. Вона люб'язно погодилася відповісти на запитання щодо своєї доповіді, присвяченої діагностиці та лікуванню фібриляції передсердь (ФП) відповідно до сучасних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC).



О.М. Романова

? У практичних настановах ESC із діагностики та лікування ФП (2020) сучасний підхід до ведення хворих на ФП описується за допомогою акроніму ABC. Що означають ці літери?

– Перша літера – А (anticoagulation/avoid stroke) – вказує на необхідність призначення антикоагулянтної терапії з метою запобігання інсульту при виявленні високого ризику тромбоемболічних ускладнень, який оцінюють за допомогою шкали CHA₂DS₂-VASc: якщо кількість балів у чоловіків дорівнює ≥1, у жінок – ≥2, слід призначати антикоагулянти (нові оральні антикоагулянти (ОАК) або антагоністи вітаміну К (АВК) із добре керованим часом перебування в терапевтичному інтервалі).

Другий компонент цього акроніму – літера В (better symptom control) – означає кращий контроль симптомів. Необхідно оцінити симптоми, якість життя, вподобання пацієнта, оптимізувати контроль показників і розглянути доцільну стратегію контролю серцевого ритму (кардіоверсія / антиаритмічна фармакотерапія / абляція).

Останній компонент – літера С (comorbidities/cardiovascular risk factor management) – розкриває наявність коморбідної патології й управління факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ). Підкреслюється важливість корекції способу життя (боротьба з ожирінням, регулярні фізичні вправи, зменшення вживання алкоголю, відмова від куріння тощо).

? Цільова характеристика ФП, за рекомендаціями ESC (2020), передбачає застосування декількох шкал: CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, EHRA. З якою метою використовується кожна з них?

– Шкала CHA₂DS₂-VASc призначена для оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень за такими факторами, як серцева недостатність (СН), артеріальна гіпертензія (АГ) або прийом антигіпертензивної терапії, вік ≥75 років, цукровий діабет (ЦД), інсульт, судинна патологія, жіноча стать. Шкалу HAS-BLED рекомендовано використовувати з метою визначення факторів, корекція котрих дасть змогу знизити ризик кровотеч, натомість EHRA застосовується для оцінки тяжкості симптомів.

? Які фактори слід урахувати в разі призначення ОАК/антикоагулянтів для запобігання кровотечам?

– Існує спеціальна шкала для оцінки факторів ризику виникнення кровотечі при застосуванні ОАК/антиагрегантів. Фактори ризику поділяють на незмінні (вік ≥65 років, масивний крововилив / інсульт в анамнезі, гостра ниркова/печінкова недостатність, злоякісна пухлина, генетичні фактори, ЦД, когнітивні порушення / деменція), потенційно модифіковані (критична стареча астеноія, анемія, тромбоцитопенія, ниркова недостатність із кліренсом креатиніну <60 мл/хв), модифіковані (АГ / високий систолічний артеріальний тиск (САТ), лікування супутнього захворювання антиагрегантами / нестероїдними протизапальними засобами, надмірне вживання алкоголю, небезпечні хобі / види діяльності). Усі чинники, що можуть бути змінені, підлягають корекції в разі прийому ОАК/антикоагулянтів.

? Наскільки важлива корекція артеріального тиску в досягненні контролю над ФП?

– Експерти ESC у рекомендаціях 2020 року підкреслюють, що з метою зменшення ступеня тяжкості та вираженості симптомів ФП необхідно відмовитися від нездорового способу життя та здійснювати корекцію терапії інтеркурентних захворювань (І). Особлива увага приділяється контролю САТ. Сучасна стратегія медикаментозного лікування АГ, згідно з настановами ESC, ґрунтується на застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту / сартанів, антагоністів кальцію, діуретиків. У хворих на ФП особливого значення набуває запобігання розвитку інсульту; доведено, що монотерапія діуретиком індапамідом дає змогу знизити ризик розвитку повторного інсульту на 29% (дані дослідження PATS), у комбінації з периндоприлом – на 43% (результати дослідження PROGRESS). Індапамід (Індап®, PRO.MED.CS Praha a. s.) є додатковим «бонусом» для пацієнтів із ФП, яка дуже часто ускладнюється інсультами.

? Яка стратегія лікування ФП дає кращі результати – контроль серцевих скорочень або синусового ритму?

– Результати дослідження EAST-AFNET-4 свідчать, що при збереженні синусового ритму рідше виникають будь-які кардіоваскулярні події, в тому числі смерть та інсульт (p=0,005). Відтак, останні рекомендації ESC наполягають на якомога тривалішому збереженні синусового ритму. Безумовно, це не стосується ургентних ситуацій і гемодинамічно нестабільних хворих, коли необхідно проводити електроімпульсну терапію. Ведення пацієнтів зі стабільною гемодинамікою передбачає цілий спектр дій залежно від тривалості

виникнення пароксизму (<12, 12-48, >48 год) із проведенням ранньої/пізньої електричної та/або медикаментозної кардіоверсії.

? Які препарати застосовуються для лікування ФП? Коли та як треба використовувати підхід «пігулка в кишені»?

– Згідно з рекомендаціями ESC 2020 року, для відновлення синусового ритму при ФП, яка виникла нещодавно (<48 год), перевагу варто віддавати препаратам ІС класу. Препарати цього класу (наприклад, пропафенон або флекаїнід) можуть бути рекомендовані з метою відновлення синусового ритму при ФП у пацієнтів без тяжкої структурної патології / ішемічної хвороби серця (ІХС).

В окремих випадках – у пацієнтів із нещодавно виявленою ФП без тяжкої структурної патології / ІХС – для здійснення кардіоверсії допускається можливість одноразового самостійного прийому пацієнтом пероральної дози флекаїніду чи пропафенону. Такий підхід у лікуванні ФП дістав назву «пігулка в кишені».

Підхід «пігулка в кишені» обраний через наявність доказових даних, які стверджують, що пероральний пропафенон (450-600 мг) може безпечно (0,18% епізодів трансформації в тріпотіння передсердь із швидким проведенням імпульсу) й ефективно (94% конверсії в синусовий ритм) прийматися пацієнтом в амбулаторних умовах. Такий підхід можна застосовувати в окремих хворих із вираженою симптоматикою та нечастими (1 раз на місяць – 1 раз на рік) епізодами ФП. Для цього необхідно провести скринінг показань і проти-показань, перевірити безпеку зазначеної стратегії в стаціонарних умовах. У клініці нашого інституту розроблена така схема прийому пропафенону (Пропанорм®, PRO.MED.CS Praha a. s.); навантажувальна доза (600 мг) приймається за декілька кроків: одразу 300 мг, через 1 год – 150 мг, іще через 1 год – 150 мг. Тобто впродовж 2 год від моменту зриву ритму / прийому першої дози пропафенону пацієнт може успішно поновити синусовий ритм. За нашими даними, вже через 1 год у 55% пацієнтів відновлюється синусовий ритм і вони не мають потреби в прийомі наступних доз; через 24 год синусовий ритм констатують уже у 86% хворих.

Рекомендації ESC 2020 року передбачають попереднє лікування аміодароном, флекаїнідом, ібутилідом або пропафеноном із метою сприяння успіху електричної кардіоверсії (ІІа, В).

? Після відновлення синусового ритму яким чином можна його зберегти?

– Рекомендації ESC пропонують чітку стратегію щодо збереження відновленого синусового ритму, котра залежить від виду основного захворювання. Хворим на АГ без вираженої гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ, пацієнтам із відсутніми/мінімальними структурними змінами міокарда призначають антиаритмічні препарати ІС та ІІІ класів. Зважаючи на велику кількість кардіальних та екстракардіальних побічних ефектів аміодарону, не потрібно розпочинати лікування ФП саме з цього препарату, якщо є можливість призначити інші антиаритміки. Пропафенон (Пропанорм®, PRO.MED.CS Praha a. s.) є добре керованим препаратом, який легко переноситься, має високу антиаритмічну ефективність, особливо в осіб з адренергічним типом ФП, в яких аритмія з'являється після фізичного/емоційного навантаження, значної втоми. У цих випадках Пропанорм® є ідеальним вибором через виражені β-блокувальні властивості, швидкість відновлення ритму, можливість використання за схемою «таблетка в кишені».

Якщо на тлі регулярного прийому пропафенону пацієнт раптом зірвав ритм, його можна відновити за допомогою цього ж препарату.

Хворим на СН можливе призначення тільки одного лікарського засобу – аміодарону, в пацієнтів з ІХС і збереженою ФВ ЛШ, вадами клапанного апарату вибір препаратів розширюється за рахунок дронедаарону, соталолу.

? Як можна перевести пацієнта з аміодарону на пропафенон?

– Нині відсутні рандомізовані контрольовані дослідження, міжнародні рекомендації, що регламентували би норми переходу з аміодарону на пропафенон. Рада експертів Української асоціації кардіологів рекомендує використовувати такий алгоритм: припинити прийом аміодарону, призначити пропафенон у дозі 150 мг 2 р/добу. У цей період до та через 1-2 тиж його прийому потрібно виконати електрокардіографію (ЕКГ) / холтеровське моніторування ЕКГ для оцінки частоти серцевих скорочень, кількісних і якісних характеристик порушень ритму серця, стану провідної системи. Через 7-14 днів можливе збільшення дози пропафенону до 150 мг 3 р/добу під контролем комплексу QRS на ЕКГ.

Підготувала **Тетяна Можина**



ПРОПАНОРМ® пропафенон

Препарат вибору* у хворих з фібриляцією передсердь для^{1,2}:

- швидкого відновлення синусового ритму
- використання в стратегії «пігулка в кишені»
- підтримки синусового ритму



Включений в європейські та національні рекомендації^{1,2}

*у хворих без важкої структурної або ішемічної хвороби серця
1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al., ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2020 Aug 29; ehaa612.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Фібриляція передсердь». Новак МОЗ України № 597 від 15.06.2016.

ІНДАП® індапамід



капсули 2,5 мг №30

Інформація про лікарські засоби для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с.» в Україні.
Поштова адреса: вул. Межигірська буд. 7/16, м. Київ, 04071,
Україна тел.: +38044 364 57 59 факс.: +38044 364 57 39
office@promedcs.ua / www.promedcs.ua

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПРОТИАЛЕРГІЧНА ЛІНІЙКА від Фармак

Едем[®] та Едермік



КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ПО ЗАСТОСУВАННЮ ЕДЕМ, ЕДЕРМІК

ЕДЕМ ТАБЛЕТКИ. **Склад:** 1 таблетка містить дезлоратадину у перерахуванні на безводну 100% речовину 5 мг. Код АТХ R06A X27. **Показання.** Усунення симптомів, пов'язаних з: алергічним ринітом, кропив'янкою. **Спосіб застосування.** Дорослим і дітям від 12 років препарат призначають 5 мг (1 таблетка) 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі.

ЕДЕМ СИРОП. **Склад:** 1 мл сиропу містить дезлоратадину у перерахуванні на 100% речовину 0,5 мг. Код АТХ R06A X27. **Показання.** Усунення симптомів пов'язаних з: алергічним ринітом (чихання, виділення з носу, свербіж, набряк та закладеність носа, свербіж та почервоніння очей, слезотеча, свербіж у ділянці піднебіння та кашель) та кропив'янкою (свербіж, висипання). **Спосіб застосування.** Діти віком від 6 до 11 місяців: по 2 мл сиропу 1 раз на добу; віком від 1 до 5 років: по 2,5 мл сиропу 1 раз на добу; віком від 6 до 11 років: по 5 мл сиропу 1 раз на добу.

ЕДЕРМІК КРАПЛІ. **Склад:** діюча речовина: диметиндена малеат; 1 мл крапель оральних (20 крапель) містить диметиндену малеату (у перерахуванні на 100% суху речовину) – 1мг. Код АТХ R06A B03. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічних захворювань: кропив'янки, сезонного (сінна гарячка) та цілорічного алергічного риніта, алергії на лікарські засоби і продукти харчування. Свербіж різного походження, крім пов'язаного з холестазом. Свербіж при захворюваннях із шкірними висипаннями, такими як вітряна віспа. Укуси комах. Допоміжний засіб при екземі та інших свербіжних дерматозах алергічного генезу. **Спосіб застосування.** Дорослим, дітям віком від 12 років та пацієнтам літнього віку. Рекомендована добова доза становить 3–6 мг, розподілена на 3 прийоми – 20–40 крапель 3 рази на добу. Дітям віком від 1 місяця до 1 року можна застосовувати тільки після консультації з лікарем. Рекомендована добова доза становить 0,1 мг (тобто 2 краплі) на кг маси тіла на добу, розподілена на 3 прийоми. 20 крапель=1мл=1 мг диметиндену малеату.

ЕДЕРМІК ГЕЛЬ. **Склад:** діюча речовина: диметиндена малеат; 1 г гелю містить диметиндену малеату 1мг. Код АТХ D04A A13. **Показання.** Шкірний свербіж, наприклад при укусах комах, необширна сонячна еритема, неускладнені невеликі опіки шкіри та алергічні подразнення невеликих ділянок шкіри. **Спосіб застосування.** Дітям віком до 2 років препарат можна застосовувати лише за призначенням лікаря. Немовлятам і дітям молодшого віку не слід застосовувати препарат на великих ділянках шкіри, особливо на пошкодженій або запальній шкірі. Дорослим і дітям від 2 років гель слід наносити на уражені ділянки 2–4 рази на добу.

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВИРОБНИК
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЄВРОПЕЙСЬКОГО РІВНЯ

Реклама лікарських засобів. Інформаційний матеріал для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначений для лікарів та медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Р.П. № UA/8360/01/01, від «19» 03 2018 р. (наказ МОЗ України від «19» 03 2018 р. № 506.), Р.П. № UA/7746/01/01, від «12» 09 2018 р. (наказ МОЗ України від «12» 09 2018 р. № 1664.) Р.П. № UA/16984/01/01 від 22.10.2018 (наказ МОЗ України від «22» 10 2018 р. № 1920); Р.П. № UA/17481/01/01 від 13.06.2019 (наказ МОЗ України від «13» 06 2019 р. № 1396). УКР/ПРОМО/12/2020/ЕДЕ_ЕДК/ДМ/001

Виробник АТ «Фармак», вул. Кирилівська, 63, м. Київ, 04080, Україна; Додаткова інформація за тел.: +38(044)496-87-87, e-mail: info@farmak.ua.

Сучасні підходи до лікування хронічного свербіжу в дітей

Шкірний свербіж (лат. pruritus) є найчастішим дилемним питанням, з яким звертаються батьки маленьких пацієнтів до лікаря-дерматолога. Вчасне виявлення етіологічного підґрунтя цього мультидисциплінарного симптому упередить або хоча би мінімізує пошкодження шкіри внаслідок розчухування, що зумовлює ризик патогенної інвазії та розвиток інфекцій шкіри й м'яких тканин із формуванням косметичних дефектів.

19 лютого відбувся всеукраїнський семінар «Точки дотику в дерматології та алергології». Практичними діагностичними та лікувальними алгоритмами щодо проблеми шкірного свербіжу в дітей поділилася професор кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Лідія Денисівна Калюжна.

Що лежить в основі поняття «шкірний свербіж»?

– Свербіж являє собою неприємне відчуття, котре спричиняє потребу розчухування. Цікаво, що більшість хворих визначають тяжкість екзему саме за інтенсивністю свербіжу, а не за появою висипу, що підтверджує модифікаційні ефекти свербіння на якість життя пацієнта. Згідно з численними дослідженнями, свербіж за тяжкістю суб'єктивних відчуттів не поступається болю, що пояснюється єдністю їхніх патогенетичних механізмів – теорією «больових воріт»: стимуляція болю знижує інтенсивність свербіжу. Ще в 460-377 роках до нашої ери Гіппократ описав свербіж жіночих зовнішніх статевих органів, сенильний свербіж і пруріго, стверджуючи, що свербіння – це радше недолік, аніж захворювання. Термін «пруриго» для опису відчуття запровадив у 1660 році німецький лікар, автор першого німецького посібника з дерматології Семюель Хафенрефер. Лише 2005 року на Міжнародному форумі щодо вивчення свербіжу затвердили першу настанову з лікування, а 2007 року медичний світ отримав першу міжнародну класифікацію свербіжу.

Провідним симптомом яких системних захворювань є свербіж?

– Згідно з клініко-епідеміологічними даними, частота виникнення свербіжу варіює залежно від фонового захворювання. Пацієнти з кропив'ячкою й atopічним дерматитом (АД) завжди страждають від шкірного свербіжу, тоді як при псоріазі він може бути відсутній, але тільки в 15% випадків. Слід підкреслити, що при згаданих захворюваннях шкірний свербіж є ключовим патогномонічним симптомом у разі верифікації діагнозу та коректної диференційної діагностики.

Щодо соматичної патології, то необхідно вказати роль дисфункції органів із вираженою дезінтоксикаційною й екскреторною функціями – печінки та нирок. Гепатобілярна патологія асоціюється зі шкірним свербіжем у 15-100% випадків, за уремії – в 10-70%.

Характерні невротичні екскоріації спостерігаються як прояв психоневрологічних захворювань у вигляді неконтрольованого бажання до самопошкодження шляхом щипання, тертя, розчухування шкіри.

У чому полягає патогенетичний базис формування шкірного свербіжу?

– Фундаментальною подією у вивченні механізмів свербіжу стало відкриття 1910 року гістаміну – найвагомішого дерматологічного медіатора. У 30-х роках минулого століття англійські вчені Lewis, Grant і Marvin описали етіологічний вклад гістаміну в розвиток свербіжу при запальних захворюваннях шкіри. У 1960-х роках Волтер Шелі та Роберт Артур виявили кореляцію між інтенсивністю свербіжу та подразненням дермато-епідермального з'єднання. Проте сьогодні наука стверджує, що все ж універсального медіатора свербіння не існує, адже такий ефект мають і нейропептиди, протеази (серинопроптази, калікреїн, трипсин), опіюїдні пептиди (брадікінін, субстанція Р, жовчні кислоти, вазоактивний інтерстиціальний пептид), а також кінцеві продукти місцевого запалення: ейкозаноїди, цитокіни (інтерферон- γ , інтерлейкін-1, -6, -8), хемокіни та фактори росту. Тому варто здійснювати ретельну диференційну діагностику кожного випадку свербіжу для призначення коректної персоналізованої ефективної терапії, лейтмотивом якої є максимально швидке його полегшення.

Чи існує на сьогодні загальна стратегія стартової терапії шкірного свербіжу? Які її особливості?

– Єдина правильна та максимально ефективна стратегія щодо лікування свербіжу – це усунення тригерного фактора, проте завичай повністю його елімінувати неможливо. У такому випадку стартуємо з патогенетично обґрунтованої терапії, для котрої в арсеналі дерматолога є як медикаментозні, так і немедикаментозні методи, що доцільно поєднувати.

До немедикаментозних методів усунення свербіжу відносять: елімінацію тригерних факторів: відмова від носіння тісного, грубого, шерстяного та синтетичного одягу, запобігання перегріванню, часті тривалі водні процедури із застосуванням мийних засобів);

- переривання циклу «свербіж – розчухування»;
- кондиціювання приміщення;
- запобігання стресовим ситуаціям.

Медикаментозну терапію шкірного свербіжу поділять на зовнішню місцеву та системну.

Адекватне зволоження шкіри із застосуванням емоментів на постійній основі є базисною зовнішньою терапією більшості сверблячих дерматозів. До специфічних препаратів для локальної терапії відносять топічні кортикостероїди, інгібітори кальциневрину, місцеві анестетики та гістаміноблокатори. Важливо пам'ятати, що ці препарати можливо застосовувати лише за відсутності проявів запалення, враховуючи підвищену проникність мембран і, як наслідок, абсорбцію в системний кровоток.

Системна фармакотерапія свербіння включає в себе призначення таких груп препаратів, як антигістамінні; стабілізатори мембран опасистих клітин; седативні (анксіолітики, антидепресанти, антиконвульсанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну); секвестранти жовчних кислот; ентеросорбенти; саліцилати.

Коли варто призначати антигістамінну терапію та як не заплутатись у виборі в умовах перенасиченого фармацевтичного ринку?

– Зрозуміло, що метою призначення антигістамінної терапії є зниження рилізінгу та реалізації ефектів гістаміну. Тому гістамін-індукований свербіж є цільовою симптоматикою для такої терапії. Ефекти гістаміну ретельно описані в літературі, тому зупинятися на них немає сенсу. Нагадаю, що в 1966 році встановили гетерогенність гістамінових рецепторів, сьогодні відомо чотири їхні типи, наявність яких у різних кількостях на різних клітинах зумовлює системний вплив гістаміну.

• H_1 -рецептори – локалізовані в непосмугованій мускулатурі бронхів, кишечнику, артерій, вен, капілярів, серця, нейронів центральної нервової системи (ЦНС). Ефект від їх надмірної стимуляції полягає у виникненні бронхоспазму, набряку та шкірного свербіжу.

• H_2 -рецептори – локалізовані в парієтальних клітинах слизової оболонки шлунка, непосмугованих м'язах артерій, ЦНС, серці, міометрії, тучних клітинах, базофільних і нейтрофільних лейкоцитах, Т-лімфоцитах, жировій тканині. Іритація призводить до гіперсекреції соляної кислоти та гіперпродукції бронхіального секрету.

• H_3 -рецептори – розташовуються в нейронах ЦНС, серцево-судинній системі, шлунково-кишковому тракті, верхніх дихальних шляхах. Є авторецепторами, тобто здатні модулювати вивільнення власного гістаміну та нейромедіаторів (дофаміну, ацетилхоліну, γ -аміномасляної кислоти, глутаміну, серотоніну, норадреналіну).

• H_4 -рецептори – розташовуються на клітинах кишечнику, селезінки, тимуса, імунокомпетентних Т-лімфоцитах, еозинофілах і нейтрофілах. Є найменш вивченими, реалізують свої ефекти шляхом зміни внутрішньоклітинного вмісту кальцію, спричиняють синтез лімфоцитами інтерлейкіну-16, що призводить до персистенції асептичного запалення.

Отже, призначення H_1 -блокаторів у пацієнтів зі сверблячими дерматозами є найефективнішим і патогенетично обґрунтованим. Але важливо розуміти, яку саме молекулу доцільно вибрати в конкретній ситуації з огляду на їхні клінічні ефекти та фармакокінетичні особливості.

• H_1 -блокатори I покоління (диметиндену малеат, хлоропірамін, клемастин, прометазин, ципрогептадин, дифенгідрамін, мебгідролін) характеризуються максимальною ліпофільністю та здатні блокувати рецептори різних типів, реалізуючи антихолінергічний, центральний холінолітичний (седативний, снодійний) і місцево-анестезувальний ефекти. Препарати цієї групи мають безперечну перевагу – наявність ін'єкційної форми, що робить їх незамінними при наданні невідкладної допомоги.

З-поміж препаратів I покоління диметиндену малеат найближчий за властивостями до представників II покоління. Він має слабковиражену спорідненість до мускаринових рецепторів, у результаті чого при його застосуванні, на відміну від інших АГП I покоління, рідше виникають побічні ефекти холінолітичної дії – сухість у роті й горлі, збудливість, нудота.

• H_1 -блокатори II покоління (дезлоратадин, лоратадин, терфенадин, астемізол, ебастин, акривастин, цетиризин, дескарботексилоратадин, фексофенадин, левоцетиризин) відрізняються селективністю до H_1 -рецепторів, плейотропним протизапальним ефектом і пролонгованою дією.

У педіатричній практиці ключове місце в структурі дерматологічної фармакокорекції посідають H_1 -гістаміноблокатори I покоління, дозволені до застосування в дітей 1-го року життя. При застосуванні диметиндену малеату в дітей важливими є його антигістамінний, протисвербіжний, антибрадікініновий і М-холінолітичний ефекти. Дуже важливо, що відсутня кардіотоксична дія.

Високоафінним антагоністом гістамінових рецепторів I типу є вітчизняний препарат **Едермік** (диметиндену малеат). Широке



Л. Д. Калюжна

використання диметиндену малеату в дитячій дерматології зумовлено його вираженими та швидкими протисвербіжними, антигістамінними, антибрадікініновими та М-холінолітичними ефектами. Крім того, в **Едерміку** мінімізовано побічні ефекти холінолітичного типу, як-от ксеростомія, збудливість і диспептичні розлади.

Які захворювання посідають перші місця в структурі дитячих алергодерматозів? Які особливості їх перебігу?

– За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, від 6 до 35% населення планети мають ті чи інші прояви atopії, частота котрої є втричі вищою в країнах із промисловими агрокультурними областями. Наприклад, АД трапляється в 4-15% дітей і лише в 0,5% дорослих у популяції. Atopічна екзема (АЕ) є хронічно рецидивним, запальним, сверблячим дерматозом, який часто маніфестує в дітей з обтяженим спадковим анамнезом (наявність у сім'ї інших atopічних захворювань, як-от бронхіальна астма та/або алергічний ринокон'юнктивіт). Сильний генетичний вплив підтверджено численними дослідженнями: конкордантність АЕ в монозиготних близнюків становить 80%, у дизиготних – лише 20%.

Важливо розуміти, що маніфестація при АД досить варіабельна та включає наявність екскоріацій, згинальну екзему, дерматит верхньої частини голови, екзему сосків, повік, нігтів, нумулярну екзему, хейліт, пруріго, внутрішньо- та позавушне розтріскування, кандидоз, папульозно-ліхеноїдний варіант, білий лишай і ксероз обличчя.

Цікаво, що підвищення рівня загального чи алергено-специфічного імуноглобуліну Е спостерігається не в усіх хворих на АЕ. Характерними для atopіків є імунні відхилення Th 2 типу, гіперпродукція медіаторів, дефіцит бар'єрної функції шкіри та, як результат, порушення ліпідного метаболізму, формування філагрину й інгібіторів протеаз, порушення дермомікробіому.

Які існують рекомендації щодо догляду за шкірою в пацієнтів з АЕ?

– Звісно, чітке дотримання коректної гігієни шкіри в atopічних дітей є запорукою швидкої відповіді на терапію. До базисних рекомендацій належать адекватне очищення шкіри та купання без застосування агресивних мийних засобів. Важливо підкреслити, що застосування емоментів без підтримувальної протизапальної терапії призводить до ризику дисемінації бактеріальної чи вірусної інфекції.

З якими захворюваннями необхідно проводити диференційну діагностику АД?

– До таких захворювань відносять себорейний дерматит, екзему, червоний плоский лишай, коросту, іхтіоз, псоріаз, парасоріаз, контактний дерматит, ентеропатичний дерматит, кандидоз тощо.

Які особливості маніфестації сверблячих дерматозів у дітей?

– Відповідно до чинних класифікацій, розрізняють три варіанти свербіжу в дітей, а саме первинно незапальної шкіри; первинно запальної шкіри; з хронічними вторинними екскоріаціями.

Необхідно пам'ятати про ймовірність розвитку лімфоми шкіри (*Mycosis fungoides*), яку помилково верифікують як АД. Можливим також є злоякісний етіопатогенез свербіжу, адже близько 5% лімфом маніфестують у віці до 15 років. Оскільки основним симптомом звернення до дерматолога, педіатра чи лікаря загальної практики є постійний нестерпний шкірний свербіж без іншої симптоматики, діагноз лімфоми шкіри є радше винятком, тому й термін його встановлення може бути значно пролонгованим, що погіршує прогност пацієнта. При верифікації лімфоми шкіри призначають первинну стримувальну терапію: вітамін B_{12} , гістаміноблокатори, ангіопротектори, гепатопротектори, топічні кортикостероїди, інгібітори кальциневрину та мазі з цитостатиками.

Які особливості призначення антагоністів гістамінових рецепторів для купірування шкірного свербіжу в педіатричній практиці?

– Надзвичайно важливо при виборі фармакотерапії звертати увагу на профіль безпеки препарату, доведену ефективність, наявність рідких форм, відсутність у складі ароматизаторів і барвників, які є гаптеновими тригерами алергії. Усім цим критеріям відповідає гістаміноблокатор I покоління **Едермік** (диметиндену малеат) – лікарський засіб для перорального застосування, дозволений у дітей від 1 міс. Крім того, існує **Едермік** у вигляді гелю для місцевого застосування, що завдяки спеціально розробленій основі швидко проникає в шкіру та починає діяти вже за кілька хвилин. У деяких випадках слід розпочинати терапію з гелю, а за необхідності посилити дію краплями.

Підготувала **Світлана Семенченко**

ЕКТОБРІС - РЕСПІРАТОРНИЙ ЦИТОПРОТЕКТОР

Перший в Україні
оригінальний інгаляційний Ectoⁱⁿ®

- Усуває запалення, утворюючи Ectoⁱⁿ® Hydro Complex, що служить бар'єром на поверхні слизових оболонок дихальних шляхів
- Захищає слизові оболонки від впливу вірусів, бактерій та алергенів
- Сприяє відновленню слизових оболонок дихальних шляхів



Від перших симптомів
до повного відновлення дихальних шляхів

Стисла інструкція до медичного застосування ЕКТОБРІС

Склад: Ectoⁱⁿ®, вода, морська сіль. **Показання до застосування:** допоміжний засіб для зменшення запалення і полегшення симптомів захворювань дихальних шляхів, у разі алергічної або неалергічної астми, бронхіту або хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), захист і зволоження слизової оболонки дихальних шляхів, наприклад, при впливі твердих частинок, квіткового пилку, пилу або сухого повітря в опалювальних або кондиціонованих приміщеннях, запобігання симптомам алергічних реакцій дихальної системи при алергічній астмі, викликаній, наприклад, домашнім пилом або квітковим пилом, допоміжного засобу при лікуванні і для профілактики симптомів бронхіту. **Противопоказання:** підвищена чутливість до Ectoⁱⁿ® або будь-якого іншого компонента виробу. **Декларація про відповідність:** №AR-037 дійсна до 26.05.2024

Цей матеріал призначений тільки для фахівців охорони здоров'я і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-Фарм» не рекомендує використовувати виріб медичного призначення з метою, яка відрізняється від зазначеної в інструкції. Перед використанням виробу медичного призначення, ознайомтеся з повною інструкцією щодо медичного застосування.



WWW.UF.UA

33038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10. Тел./факс: (044) 275-01-08, 275-92-42



Респіраторна цитопротекція — перспектива майбутнього чи вже наявна можливість?

16 березня відбулася онлайн-конференція у формі телемоста під назвою «Респіраторні захворювання лікуй респіраторно. Респіраторна цитопротекція – перспектива майбутнього чи вже наявна можливість». Дихання є однією з найважливіших функцій в організмі людини, а хвороби дихальної системи продовжують посідати провідні позиції у структурі захворюваності та смертності населення світу, що зумовлює актуальність поглибленого вивчення цього питання й об'єднання зусиль фахівців різних галузей у пошуку нових рішень щодо лікування респіраторної патології.



Науковий керівник відділення дитячої пульмонології та алергології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук Олена Олександрівна Речкіна відповіла на актуальні запитання в галузі небулайзерної терапії (НТ).

На початку виступу доповідачка нагадала, що сучасні системи для інгаляції фармакопрепаратів поділяються на інгалятори (парові, індивідуальні дозовані, порошкові) та небулайзери (компресорні, електронно-сітчасті, ультразвукові). Помилки у виконанні інгаляцій спричиняють неправильний розподіл активної речовини в дихальних шляхах, відсутність ефекту від лікування, необгрунтоване збільшення обсягу лікування, зростання кількості побічних ефектів і загальної вартості терапії.

Небулайзер має відповідати вимогам європейського стандарту НТ EN13544-1. Щонайменше 50% частинок аерозолі повинні мати розмір <5 мкм; залишковий об'єм не має перевищувати 1,0 мл; час інгаляції 5,0 мл повинен становити не більш ніж 15 хв. На жаль, використання ультразвукових небулайзерів не дає можливості повною мірою отримати очікуваний ефект, оскільки під час інгаляції може відбутися зміна властивостей або руйнування лікарської речовини – антибіотиків (АБ), глюкокортикоїдів (ГК). Додаткові несприятливі фактори – великий залишковий об'єм і неможливість створення аерозолі з в'язких рідин.

Призначення НТ потребує ретельного роз'яснення особливостей користування пристроєм, але нерідко небулізація ліків призначають без демонстрації та пояснення нюансів користування інтерфейсом конкретного пристрою, внаслідок чого інгаляційна терапія не надає очікуваного результату; лікар ухвалює рішення змінити препарат або збільшити дозу.

Небулайзери передбачають застосування маски чи мундштука. У дітей віком понад 3-4 роки та в дорослих під час лікування захворювань нижніх дихальних шляхів для досягнення більшої легеневої депозиції слід використовувати мундштук, оскільки нещільне прилягання навіть правильно підібраної маски до обличчя зменшує надходження ліків до дихальних шляхів. За використання маски необхідно стежити, щоб пацієнт дихав через рот, оскільки ніс є природним фільтром, який затримує й ліки. Носова депозиція зростає з віком: у дітей віком до 8 років у носі осідає близько 13% аерозолі, а в дорослих – у межах 22%.

Для дітей запропоновано методику НТ під час сну, але наразі рекомендовано проведення інгаляцій у період бадьорості. Хоча дітям притаманний регулярний характер дихання під час сну, що може забезпечити хороше потрапляння препарату до легень, майже 70% маленьких дітей прокидаються під час НТ і отримують неприємні відчуття. Якщо дитина плаче та кричить, змушувати дихати через небулайзер не можна, слід підібрати альтернативний спосіб введення ліків.

Розчини для НТ мають бути стерильними, нейтральними за рН, не підігріватися та не бути охолодженими. Поширеною помилкою є інгаляції мінеральною водою, але на сьогодні в Україні відсутні мінеральні води, схвалені для інгаляційного застосування. Мінеральна вода є нестерильною, можлива бактеріальна контамінація розчину. Крім того, мінеральні води містять нелеткі кислоти (наприклад, метакремнієву кислоту), котрі не виводяться з легень, а також вуглекислий газ, який підсилює гіпоксію. Загалом застосування дистильованої, кип'яченої чи мінеральної води не рекомендовано, оскільки може спричинити набряк слизової оболонки дихальних шляхів або бронхоконстрикцію (за гіперреактивності бронхів). Найприйнятнішим розчином є ізотонічний розчин натрію хлориду.

Для НТ слід застосовувати винятково спеціально призначені розчини. На жаль, нерідко в камеру небулайзера наливають сиропи та суспензії, дроблять таблетки, найчастіше – наливають уміст ампул для ін'єкційного застосування.

Готовий розчин для НТ слід використати впродовж 30 хв, не зберігаючи його протягом тривалого часу. Важливо уникати забруднення небулізаційних розчинів і розподілу відкритої небулі на дві процедури зранку та ввечері. Не можна також змішувати декілька препаратів в одній інгаляції, якщо це не передбачено лікарем та інструкцією для медичного використання цих засобів. Наприклад, фенотерол несумісний із сальбутамолом і флютиказоном, а флютиказон, окрім фенотеролу, – з будесонідом, ацетилцистеїном й амброксолом. Амброксол й ацетилцистеїн також не можна застосовувати в одній інгаляції. Навіть якщо препарати сумісні, не варто змішувати більш ніж дві активні речовини одночасно.

Призначаючи декілька препаратів для НТ, слід рекомендувати пацієнту таку послідовність: першим застосовується бронхолітичний засіб, через 15-20 хв – ГК. Після інгаляції останніх варто прополоскати рот кип'яченою водою кімнатної температури, а в разі використання маски – ретельно вмитися, не зачіпаючи зони очей.

Небулайзер потрібно промивати після кожного використання, адже можна сказати, що завершення інгаляції являє собою початок наступної. У разі недотримання цієї вимоги зростає ризик мікробної контамінації пристрою, а надалі – дихальної системи його користувачів. Окрім того, існує ризик потрапляння до камери потенційних алергенів і стійкої обтурації отвору Вентурі залишками розчинів. Належне поводження з пристроєм значно знижує ризик інфекційних ускладнень. Іще одним важливим методом профілактики мікробної контамінації є використання однодозових флаконів розчинів для небулізації.

Частим запитанням лікарів і пацієнтів є можливість застосування АБ через небулайзер. Наразі небулізація АБ показана лише при муковісцидозі та хворобах, які супроводжуються бронхоектазами. За таких захворювань є виправданим застосування аміноглікозидів, тобраміцину, коломіцину. Рекомендації щодо небулізації АБ у разі пневмонії, бронхіти та бронхіоліти відсутні.

Застосування НТ у період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) зумовлює активні дискусії в наукових колах. Аерозоль-продукувальними процедурами, що супроводжуються високим ризиком інфікування новим коронавірусом, є відкрите всмоктування секрету дихальних шляхів, індукція мокротиння, серцево-легенева реанімація, ендотрахеальна інтубація й екстубація, неінвазивна вентиляція (дворівневий позитивний тиск у дихальних шляхах, постійний позитивний тиск у дихальних шляхах), бронхоскопія, ручна вентиляція). За НТ ризик зараження вірусом SARS-CoV-2 є низьким або малоімовірним. У час пандемії пацієнтам, не хворим на COVID-19, варто продовжувати призначену раніше інгаляційну терапію ГК, оскільки відміна лікування може спровокувати загострення бронхіальної астми (БА). Можна застосовувати НТ. Для найкращого захисту при НТ слід мати індивідуальні комплекти для НТ для кожного члена сім'ї (бажано – індивідуальний небулайзер або хоча б індивідуальні маски), ретельно очищати прилад і користуватися однодозовими контейнерами ліків. Необхідно також дотримуватися соціальної дистанції та зачиняти двері в кімнаті, де проводиться небулізація.



У доповіді **професора кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України (НУОЗУ) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук Сергія Вікторовича Зайкова** було висвітлено питання цитопротекторної терапії пацієнтів із респіраторною патологією.

Найчастішою інфекцією дихальної системи є гострий бронхіт вірусної етіології. Загострення хронічного бронхіту (ХБ) і хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) також часто пов'язані з вірусною та бактеріальною інфекцією.

На сьогодні ХОЗЛ є четвертою за частотою причиною смерті у світі. У 2012 р. від ХОЗЛ померли понад 3 млн людей, що становило близько 6% усіх смертей. За прогнозами експертів, у зв'язку зі старінням населення та постійним впливом факторів ризику захворюваності на ХОЗЛ продовжуватиме зростати.

ХБ – це захворювання, котрому притаманно виділення мокротиння впродовж щонайменше 3 міс протягом 2 років поспіль. Останніми роками знайдено зв'язок між гіперсекрецією слизу та зниженням об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁), а також асоціацію між кашлем і виділенням мокротиння й вищими показниками смертності за легкого та помірно тяжкого перебігу ХОЗЛ.

ХОЗЛ є поширеною хворобою, котрій можна запобігти та котру можна лікувати, що характеризується стійкими респіраторними симптомами й обмеженням повітряного потоку, котрі з'являються внаслідок наявності змін у дихальних шляхах та/або альвеолах, зазвичай зумовлених значним впливом шкідливих часточок або газів. Фактори, що спричиняють розвиток і прогресування ХОЗЛ, – куріння і вплив інших шкідливих сполук, спадковий дефіцит α₁-антитрипсину, похилий вік, чоловіча стать, анамнез БА чи ХБ, респіраторні інфекції тощо.

У патогенезі ХОЗЛ важливу роль мають змінена запальна відповідь дихальних шляхів на тривалу дію подразників, окисний стрес, дисбаланс у системі «протеїнази – антипротеїнази», виділення лімфоцитами, нейтрофілами та макрофагами прозапальних медіаторів. Зростання вмісту цих медіаторів безпосередньо корелює з погіршенням функції легень. У розвитку ХОЗЛ ключову роль має нейтрофільне запалення, провідні ланки котрого (вивільнення прозапальних медіаторів, ферментів, активних форм кисню) відповідають за зміну структури респіраторних тканин і надалі спричиняють емфізему легень і ХОЗЛ.

ГК, які є найефективнішими засобами для лікування інших запальних захворювань, мають другорядне значення в терапії хронічного нейтрофільного запалення та ХОЗЛ. Це зумовлено тим, що нейтрофіли є менш чутливими до ГК, ніж інші імунні клітини. У пацієнтів із ХОЗЛ також нерідко спостерігається набута резистентність нейтрофілів до ГК.

Типові для ХОЗЛ патофізіологічні процеси – обмеження прохідності дихальних шляхів і т. зв. повітряні пастки, порушення газового обміну (гіпоксія, гіперкапнія), гіперсекреція слизу, легенева гіпертензія, характерний перебіг із загостреннями, системні прояви. Під час діагностики ХОЗЛ варто звертати увагу на симптоми (задишка, хронічний кашель, виділення мокротиння) та фактори ризику (куріння, професійні шкідливості, забруднення повітря). Вирішальним для встановлення діагнозу обстеженням є спірометрія, за результатами якої (ОФВ₁) визначається ступінь хвороби. Для оцінки ХОЗЛ також застосовується система, запропонована Глобальною ініціативою з ХОЗЛ (GOLD), яка передбачає урахування кількості загострень та оцінку стану пацієнта за шкалами mMRC і CAT. За своїми характеристиками пацієнтам групи А за цією системою притаманні низький ризик, мала кількість симптомів, пацієнтам групи В – низький ризик і велика кількість симптомів, пацієнтам групи С – високий ризик і мала кількість симптомів, пацієнтам групи D – високий ризик, велика кількість симптомів. Основним лікуванням у групі А є бронходилататори, в групі В – бронходилататори тривалої дії (β-агоністи чи мускаринові агоністи), в групі С – мускаринові агоністи тривалої дії, в групі D – мускаринові агоністи тривалої дії, їх поєднання з β-агоністами тривалої дії чи комбінація останніх з інгаляційними ГК.

Загострення ХОЗЛ являє собою гостре погіршення респіраторних симптомів, яке потребує призначення додаткової терапії. Легкі загострення лікуються бронходилататорами короткої дії, середньотяжкі – ними ж у поєднанні з АБ та/або пероральними ГК. Тяжкі загострення ХОЗЛ можуть асоціюватися з гострою дихальною недостатністю та потребують лікування в умовах стаціонару.

Продовження на стор. 22.

Респіраторна цитопротекція — перспектива майбутнього чи вже наявна можливість?

Продовження. Початок на стор. 21.

50-60% загострень ХОЗЛ мають бактеріальну природу та зумовлені *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ентеробактеріями й атипичними патогенами. 20-25% загострень припадають на частку вірусів, а 25-30% – неінфекційних чинників.

Негативними наслідками загострень ХОЗЛ є прискорення зниження функції легень, підвищення смертності, негативний вплив на симптоми хвороби та якість життя, зростання фінансових витрат на лікування.

Неантибактеріальна терапія загострень ХОЗЛ включає інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії, антихолінергічні препарати короткої дії, інгаляційні ГК. Що стосується АБ, то вони є найефективнішими при загостренні ХОЗЛ і ХБ, що характеризуються такими ознаками, як посилення задишки, збільшення продукції мокротиння та підвищення його пурulentності. Систематичний огляд плацебо-контрольованих досліджень продемонстрував, що призначені відповідно до показань АБ знижують ризик смерті в найближчий період часу на 77%, частку неефективності лікування – на 53% і вміст гною в мокротинні – на 44%. Обрання оптимального препарату ґрунтується на достовірному збуднику захворювання. Так, у пацієнтів віком <65 років із частотою загострень ХОЗЛ <4 р/рік без супутніх захворювань і з рівнем ОФВ₁ >50% від належного найімовірнішими збудниками загострення є *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*. Отже, АБ вибору є амінопеніциліни (амоксацилін), макроліди чи респіраторні фторхінолони для перорального прийому. Останній признається за неефективності β -лактамів і макролідів або за алергії на них. У пацієнтів віком >65 років із частотою загострень ХОЗЛ ≥ 4 р/рік із супутніми захворюваннями та з рівнем ОФВ₁ у межах 30-50% від належного найімовірнішими збудниками загострення є *H. influenzae*, представники сімейства *Enterobacteriaceae*, пневмокок. АБ вибору в цьому випадку – захищені амінопеніциліни, цефтидорен (цефалоспорин III покоління) чи респіраторні фторхінолони для перорального прийому. В осіб з ОФВ₁ <30% від належного рівня, котрі часто підлягають антибіотикотерапії, постійно приймають ГК, мають бронхоектазії та потребують штучної вентиляції легень, найімовірнішим збудником є *P. aeruginosa*. У таких випадках рекомендоване парентеральне застосування фторхінолону II покоління (ципрофлоксацин), респіраторного фторхінолону левофлоксацину у високій дозі чи β -лактаму з антисиньогнійною активністю в комбінації з аміноглікозидом.

У світлі проблеми антибіотикорезистентності та недосконалих стратегій ведення пацієнтів із ХБ і загостреннями ХОЗЛ існує необхідність пошуку такого методу лікування, що підвищував би ефективність терапії загалом. Імовірно, таким методом є цитопротекція. Цитопротектори – це препарати, що захищають слизову оболонку та стабілізують її захисні властивості за рахунок посилення власних чинників захисту. Наявні на сьогодні наукові дані підтверджують запобігання клітинному стресу в дихальних шляхах за допомогою Ектоїну. Ця сполука може бути перспективною для лікування людей, які страждають на хвороби, асоційовані з нейтрофілічним запаленням.

Ектобріс (ТОВ «Юрія-Фарм») являє собою перший на фармацевтичному ринку України інгаляційний Ектоїн®. Ця натуральна молекула, що є оригінальною німецькою розробкою в сфері біотехнологій, виробляється компанією Bitor AG Germany з 1993 р. й успішно продається у 25 країнах.

Ектоїн® являє собою циклічну амінокислоту, що сприяє стабілізації та структуруванню молекул води. Ектоїн® вкриває клітини дихальної системи своєрідним «гідрокомплексом», захищаючи їх від будь-яких зовнішніх ушкоджень. Взаємодія молекул води, зумовлена Ектоїном, також сприяє зміцненню міжмолекулярних зв'язків у білкових структурах. Перенесений у біологічні системи Ектоїн® оточує себе (а також сусідні білки та клітинні мембрани) водним шаром. Ця структура дістала назву «ектоїн-гідрокомплекс».

Загалом механізм дії Ектоїну полягає в посиленні зв'язків між сусідніми молекулами води та збільшенні їхньої кількості, в організації води з хаотичної рідини в структурований гідрокомплекс, який оточує клітини слизових оболонок захисним шаром, а також у забезпеченні бар'єрного захисту слизових оболонок. Сам Ектоїн® не взаємодіє з білками та не потрапляє до клітин, але завдяки утворенню структурованого гідрокомплексу здатен захищати клітини від алергенів, вірусів, бактерій і хімічних агентів. Дослідження продемонстрували, що Ектоїн® захищає

нейтрофіли від апоптозу, зумовленого забрудненням домілля чи впливом прозапальних медіаторів. В експериментах було підтверджено достовірне зниження запалення на тлі застосування Ектоїну. Рандомізоване клінічне випробування за участю добровольців літнього віку виявило: щоденне застосування інгаляційного Ектоїну сприятливо впливало на характеристики запального мокротиння, зменшувало кількість сполук азоту в мокротинні, знижувало вираженість нейтрофільного запалення. В іншому клінічному дослідженні з'ясувалося, що Ектоїн® пришвидшував усунення симптомів гострого бронхіту. Значне покращення спостерігалось вже після 7 днів терапії, а стійкий лікувальний ефект зберігався впродовж щонайменше 3 тиж після лікування. Ектоїн® ефективніше зменшував сухість і біль у горлі, захриплість, біль при ковтанні, надсадний кашель і відчуття першіння, ніж метод порівняння – полоскання горла гіпертонічним розчином.

Препарат Ектоїну Ектобріс застосовується інгаляційно через небулайзер (Юлайзер™, ТОВ «Юрія-Фарм») у дітей із народження та дорослих у дозі 1-2 контейнери 2 р/добу при ринітах, фарингітах, бронхітах і ХБ, БА, спричинений пилюком рослин. Застосування Ектобрісу сприяє зменшенню запалення, стабілізації мембран клітин слизових оболонок дихальних шляхів, відновленню стану цих слизових оболонок.

Обираючи небулайзер, варто звернути увагу на пристрій нового покоління Юлайзер™ Air+, за використання якого на інгаляцію витрачається менше часу завдяки запатентованій інноваційній небулайзерній камері. Іншими перевагами Юлайзер™ Air+ є тихий режим роботи (особливо важливо при проведенні НТ у дітей), легкість і компактність (вага приладу – 260 г), зручність у зберіганні та транспортуванні (в комплекті – сумка-чохол), захист від перепаду напруги (в комплекті – мережевий адаптер).



Завідувачка кафедри педіатрії № 1 НУОЗУ ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олена Миколаївна Охотнікова охарактеризувала сучасні погляди на риніти та нові можливості їх лікування.

Риніт є одним із найпоширеніших захворювань людства, частота якого в дітей становить 35-37%. Половина цих випадків стають хронічними та продовжуються в дорослому віці.

Термін «риніт» є парасольковим і об'єднує декілька різних підтипів захворювання. Найавторитетніші рекомендації щодо ведення пацієнтів з алергічним ринітом (АР) надає ініціатива ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) та консенсус ICAR (International Consensus Statement on Allergy and Rhinology), а щодо риносинуситів – консенсус EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps). Своєю чергою, неалергічні риніти (НАР) продовжують залишатися актуальною проблемою. Хоча частота НАР у загальній структурі ринітів становить 50%, прості алгоритми діагностики, диференційної діагностики та лікування цієї хвороби відсутні.

На дитину та дорослу людину впродовж усього життя впливає низка несприятливих чинників: близько 500 видів вірусів, 100 видів бактерій і рикетсій, 500 видів мікрогрибків, 200 видів гельмінтів, а також полутанти, харчові алергени, ксенобіотики, тютюновий дим тощо. Нерідко ці чинники стають причинними факторами ринітів. У наш час особливу увагу привертає SARS-CoV-2-асоційований риніт, який характеризується переважанням закладення носа над ринореею, гіпосмією, слабкістю, астеною.

Згідно з міжнародною класифікацією ринітів (ICAR, 2008), ці захворювання поділяються на алергічні, інфекційні, НАР/неімунні та НАР як складова частина системних захворювань. Класифікація клінічних фенотипів риніту є простішою й передбачає поділ на АР, інфекційний риніт і НАР. Головна відмінність НАР від АР – відсутність імунних механізмів у патогенезі.

Прояви НАР з'являються під дією неалергічних і неінфекційних тригерів: зміни погодних умов та атмосферного тиску, впливу різких запахів, тютюнового диму, дії певних медикаментів. В осіб із НАР відсутні супутні алергічні захворювання, а результати алергодіагностичних обстежень негативні.

Основні фенотипи НАР включають медикамент-індукований (МІНАР), гормональний, професійний, сенільний

риніти, риніт, зумовлений харчовими продуктами чи алкоголем, а також ідіопатичний риніт.

МІНАР може бути наслідком застосування нестероїдних протизапальних препаратів та аспіріну (1 субфенотип), препаратів, які знижують симпатичний тонус, тобто клонідин, метилдопа, доксазозин, тадалафіл, силденафіл тощо (2 субфенотип), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів кальцієвих каналів, антипсихотичних і седативних засобів, антидепресантів (3 субфенотип), топічних інтраназальних судинозвужувальних препаратів (4 субфенотип).

Гормональний риніт може бути пов'язаний із вагітністю, статевим дозріванням, менструальним циклом (1 субфенотип) або супроводжувати акромегалію (2 субфенотип). Інші субтипи, як-от риніт, пов'язаний із гіпотиреозом, наразі вивчені недостатньо.

Живання певної їжі (зазвичай гарячих і праних страв, спецій) може спричинити раптовий риніт унаслідок неадренергічних нехолінергічних пептидергічних нейрональних структур.

Найпоширенішим субфенотипом НАР є ідіопатичний риніт – гетерогенна група станів із різноманітними неімунними тригерами та патофізіологічними механізмами. Ідіопатичний риніт поділяється на дві підгрупи: з домінуванням закладеності носа та домінуванням ринореї. Ключова риса ідіопатичного риніту – порушення нервово-рефлекторної регуляції, мікроциркуляції та транскapілярного обміну в слизовій оболонці носа. Тривалий час цей стан називали вазомоторним ринітом, але нині від цього терміна відмовилися, оскільки вазомоторні розлади тією чи іншою мірою притаманні й іншим формам АР і НАР.

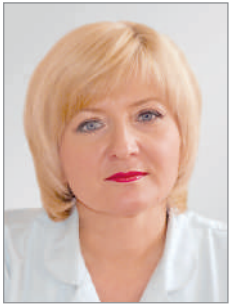
Діагностика ринітів лікарем первинного контакту має включати збір анамнезу, фізикальне обстеження, риноскопію, активний пошук додаткових патологічних змін («алергічний салют», «алергічне обличчя»), алергологічну діагностику. За потреби можуть бути призначені консультації ЛОР-лікаря, невропатолога, сурдолога, ендокринолога. Призначення мікробіологічного аналізу вмісту порожнини носа за неінфекційного риніту не рекомендовано. Диференційну діагностику НАР варто проводити зі структурно-анатомічними аномаліями носа, патологічними проявами при системних хворобах (муковісцидоз, системні васкуліти, ендокринопатії).

Головна мета лікування НАР – полегшення симптомів хвороби. Насамперед проводиться пробна патогенетична терапія: усунення відомих тригерів, вплив на запалення та нейрогенну дисфункцію. Фармакотерапія НАР залежить від етіопатогенезу, котрий не завжди можливо точно визначити. У терапії ринітів застосовуються H_1 -гістаміноблокатори II покоління та їхні активні метаболіти, інтраназальні ГК, антагоністи лейкотрієнових рецепторів, назальні кромони, назальні деконгестанти, елімінаційні зволожувальні засоби тощо. Найпоширенішими препаратами є деконгестанти, котрим притаманна низка несприятливих наслідків: сухість слизових оболонок, синдром рикошету та навіть можливість отруєння (в дітей раннього віку).

Загалом слизова оболонка порожнини носа є найважливішим бар'єром, який перешкоджає потраплянню мікроорганізмів до дихальних шляхів. За хронічного риніту в дітей розвиваються стійка інфільтрація та дегенерація слизової оболонки. Для ефективного лікування ринітів різної етіології доцільно забезпечити цитопротекцію слизової оболонки дихальних шляхів. Із цієї метою можливе застосування препарату Ектоїну під назвою Ектобріс (ТОВ «Юрія-Фарм»), який створює захисний гідробар'єр на слизовій оболонці, зменшуючи вірусне та бактеріальне навантаження. У клінічних дослідженнях Ектоїн® продемонстрував здатність зменшувати вираженість запалення та симптомів застуди й синуситу. Виражений зволожувальний ефект робить Ектоїн® хорошим доповненням до лікування в разі потреби в деконгестантах, оскільки вже за 7 днів при сумісному застосуванні зменшує сухість слизової на 32%.

Включення Ектобрісу до комплексної терапії ринітів є перспективним напрямом у лікуванні, адже Ектоїн® перешкоджає адгезії патогенів до слизової оболонки, зменшує симптоми риніту (закладення носа, нежить, погіршення нюху), запобігає розвитку сухості слизової оболонки носа. Ектобріс застосовується інгаляційно за допомогою небулайзера (Юлайзер™, ТОВ «Юрія-Фарм»).

Головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології



ім. О.М. Лук'янової НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Тетяна Рудольфівна Уманець продовжила тему ринітів, привернувши увагу до проблеми АР.

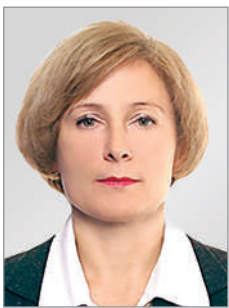
За різними даними, поширеність АР коливається від 2,9 до 54,1%. Серед дітей АР спостерігається приблизно в 40%, причому найбільшого поширення це захворювання набуває в шкільні роки. Небезпеками АР є його ускладнення: можливий розвиток середнього отиту з перфорацією, рецидивного чи хронічного синуситу, БА. Крім того, АР виражено погіршує сон та якість життя загалом. Провідними симптомами АР є ринорея, чхання, свербіж у носі, назальна обструкція.

Загалом назальний епітелій виконує три головні функції: є фізичним бар'єром, відповідає за вроджений імунний захист і реалізує мукоциліарний кліренс. Підтримка фізичного та хімічного бар'єрів здійснюється за рахунок продукції муцину й формування міжклітинних адгезивних комплексів. Порівняно з НАР та ідіопатичним ринітом АР характеризується дисфункцією епітелію носа зі збільшенням його проникності. Різноманітні полутанти, наявні в повітрі, спричиняють окисний стрес, збільшуючи цю дисфункцію та спричиняючи формування хибного кола, що включає запалення, схильність до алергічної сенсibilізації та перебудову слизової оболонки носа внаслідок хронічного ушкодження. Саме тому інтактний слизовий бар'єр носової порожнини вважається вирішальним для підтримки гомеостазу та захисту від впливу алергенів і патогенів, а відновлення цього бар'єра розглядають як нову ціль лікування АР.

Залежно від тяжкості перебігу для лікування АР застосовуються неседативні H_1 -антигістамінні засоби, інтраназальні ГК (як монотерапія чи в поєднанні з азеластиним), пероральні ГК, антиген-специфічна імунотерапія. Попри такий широкий арсенал методів і засобів, значна кількість пацієнтів з АР не задоволена результатами лікування та продовжує скаргитися на погане самопочуття.

Респіраторний цитопротектор Ектобріс (ТОВ «Юрія-Фарм») являє собою перший в Україні інгаляційний Ектоін®, який сприяє покращенню бар'єрної функції епітелію дихальних шляхів, зменшуючи алергенні впливи й обмежуючи каскад запальних реакцій. Метааналіз даних щодо ефективності застосування Ектоїну в пацієнтів з АР виявив потужне зниження закладеності носа, а також зменшення вираженості таких симптомів риніту, як ринорея, свербіж у носі та чхання. Ефективність Ектоїну як монотерапії АР легкого ступеня виявилася еквівалентною інтраназальному азеластину, левокабастину/беклометазону та кромоглікату. Ектоін® продемонстрував високий ступінь переносимості та комплаєнтності пацієнтів.

Ектобріс можна застосовувати на різних етапах хвороби. За появи перших симптомів АР Ектоін® утворює захисний гідрошар, який запобігає прикріпленню патогенів і сприяє зміцненню клітинних мембран. При симптоматичному лікуванні маніфестної хвороби Ектоін® захищає запалені клітини від подальшого ушкодження, стабілізує клітинні мембрани, запобігає вивільненню прозапальних медіаторів. На стадії регенерації Ектоін® пришвидшує відновлення слизової.



Доповідь завідувачки кафедри пропедевтики педіатрії № 2 Харківського національного медичного університету, доктора медичних наук, професора Вікторії Анатоліївни Клименко стосувалася питання гіперреактивності бронхів – підвищеної чутливості бронхіального дерева до подразників, які в більшості здорових осіб не спричиняють бронхообструкції. Клінічно гіперреактивність

бронхів проявляється утрудненим диханням, бронхоспазмом і кашлем. Гіперреактивність бронхів є патофізіологічною основою низки респіраторних захворювань.

Основний метод діагностики цього стану – провокаційні тести, за яких спостерігається зниження $ОФВ_1$ на $\geq 20\%$ після інгаляції провокувальних розчинів. Також застосовуються бронходилатаційні тести, під час яких відзначається збільшення $ОФВ_1$ на $\geq 12\%$ після інгаляції β_2 -агоніста короткої дії. Для контролю перебігу гіперреактивності бронхів використовується пікфлоуметрія.

Один із механізмів розвитку гіперреактивності – ушкодження епітелію, що полегшує доступ алергенів й інших макромолекул до клітин підслизового шару, а також спричиняє вивільнення прозапальних медіаторів і вільних радикалів.

Інгаляційний Ектоін® (Ектобріс, ТОВ «Юрія-Фарм») здатен утворювати гідрокомплекс, який зміцнює епітеліальний бар'єр дихальних шляхів, запобігаючи в такий спосіб проникненню алергенів, вірусів, бактерій тощо. Продemonстровано,

що інгаляційний Ектоін® зменшував кількість нейтрофілів у промивних водах бронхів за експериментального запалення легень у щурів, індукованого наночастинками вуглецю, та запобігав вивільненню прозапальних цитокінів. Аналогічний результат було отримано й у дослідженні культури ендотеліальних клітин людини. Підтверджено також, що Ектоін® знижує вміст одного з головних цитокінів запалення – інтерлейкіну-6. Слід зауважити, що саме цей інтерлейкін є провідним учасником цитокинового шторму при COVID-19. Отже, застосування Ектобрісу через небулайзер (Юлайзер™, ТОВ «Юрія-Фарм») сприяє зменшенню запалення, стабілізації клітинних мембран і зміцненню епітеліального бар'єра. Ектобріс – перспективний препарат для лікування гіперреактивності бронхів і хвороб, за яких спостерігається цей патогенетичний механізм (поствірусна гіперреактивність, гострий бронхіт, БА).



Доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці), доктор медичних наук Тетяна Михайлівна Білоус присвятила свій виступ особливостям етіотропної та симптоматичної терапії бронхіту в дітей.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) становлять 80-90% усіх інфекційних захворювань і хвороб органів дихання в дітей молодшого віку. У 50-90% випадків ГРВІ перебігають з ускладненнями (трахеїт, стенозувальний ларинготрахеїт, пневмонія, бронхіт). Великою проблемою ГРВІ є формування хибного кола: часті респіраторні інфекції – агресивне нераціональне лікування та порушення режиму – зниження опірності організму, повторні інфекції. Часті ГРВІ небезпечні високим ступенем ризику розвитку ускладнень, негативним впливом на фізичний і нервово-психічний розвиток дитини, зниженням функціональної активності системи імунітету.

Гострий бронхіт являє собою клінічний синдром, спричинений запаленням бронхів, що характеризується надмірним набряком й утворенням слизу. Основні симптоми – кашель, посилене відхаркування мокротиння та задишка.

95% ГРВІ спричинено різноманітними вірусами (риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус парагрипу, коронавіруси). Віруси фіксуються на слизових оболонках дихальних шляхів і розмножуються, ушкоджуючи епітелій. Надалі відшаровані клітини створюють сприятливе середовище для розмноження бактерій.

Накопичення секрету при ушкодженні бронхіального дерева зумовлює виникнення продуктивного кашлю. За різних патологічних станів в'язкість та еластичність секрету відрізняються, що потребує індивідуального підбору мукоактивної терапії.

Лікування бронхіту передбачає відпочинок, рясне пиття, застосування ібупрофену чи парацетамолу при лихоманці, засоби для усунення сухого кашлю чи для полегшення відкашлювання при вологому кашлі. В абсолютній більшості випадків АБ не потрібні.

У наш час дедалі більше уваги приділяється місцевому лікуванню респіраторних хвороб. Будь-яка речовина, введена безпосередньо в дихальні шляхи, діє у 20 разів швидше, ніж прийнята перорально. Перевагами інгаляційного лікування за допомогою небулайзера є можливість використання високих доз препарату та досягнення результату за нетривалий проміжок часу, можливість застосування в будь-якому віці, відсутність потреби синхронізувати вдих з активацією пристрою, відсутність системних побічних ефектів, неінвазивність. У клінічній практиці широко використовуються застосування небулізації антибактеріальних й антисептичних засобів (Декасан®, ТОВ «Юрія-Фарм»), бронходилататорів, муколітиків і мукоурегуляторів (Лорде® гіаль, ТОВ «Юрія-Фарм»), ГК.

Інгаляційний антисептик Декасан® має бактерицидний, віруліцидний і фунгіцидний ефекти; препарат підвищує чутливість мікроорганізмів до АБ. Включення Декасану до комплексної терапії ХБ збільшувало сумарну оцінку ефективності лікування (97,4 проти 76,9%), на 2 дні прискорювало досягнення суб'єктивного полегшення стану та на 2 дні зменшувало тривалість виділення мокротиння. Застосування Декасану в пацієнтів з інфекційним загостренням БА зменшувало частоту бактеріальних ускладнень на 23,1% і скорочувало тривалість симптомів інтоксикації на 2,6 дні.

Своєю чергою, гіпертонічний розчин для інгаляційного застосування Лорде® гіаль, який містить 3% розчин натрію хлориду та 0,1% гіалуронової кислоти, сприяє усуненню набряку, розрідженню та виведенню мокротиння, загоєнню та заспокоєнню слизової оболонки. Власний досвід підтверджує, що застосування Лорде® гіаль збільшує ефективність терапії ХБ і гострого бронхіту.



У доповіді доцента кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидата медичних наук **Наталії Іванівни Сінчук** було представлено сучасні можливості усунення бронхообструктивного синдрому (БОС) у дітей.

БОС є збірним терміном, який включає симптомокомплекс клінічних проявів порушення бронхіальної

прохідності, що має в основі звуження або оклюзію дихальних шляхів. У зарубіжній літературі терміну БОС приблизно відповідає термін wheezing, але відмінністю є те, що останній стосується обструкції на будь-якому рівні дихальної системи, а БОС – лише на рівні бронхів.

Преморбідний фон, який сприяє розвитку БОС, включає обтяжений сімейний алергологічний анамнез, гіперреактивність бронхів, раннє штучне вигодовування, куріння в сім'ї. Клініка БОС характеризується кашлем, візингом (свистячими хрипами), експіраторною задишкою, емфізематозною будовою грудної клітки, коробковим перкуторним звуком, жорстким диханням із подовженим видихом.

БОС/візинг небезпечний не лише сам собою, а і як фактор ризику розвитку БА. Asthma Predictive Index (API), який дає змогу передбачити ймовірність БА в дітей, включає великі (наявність БА в батьків й атопічний дерматит у дитини), а також малі критерії (діагностований АР, візинг, не пов'язаний із ГРВІ, еозинофілія крові $>4\%$). У 76% осіб із позитивним API віком 6-13 років розвивається БА, а в 95% із негативним індексом вона не розвивається.

За рекомендаціями GINA (2020), епізоди хрипів у дітей раннього віку слід лікувати інгаляційними β -агоністами короткої дії. У дітей дошкільного віку з частими вірус-індукованими епізодами візингу та періодичними симптомами БА можна розглянути можливість епізодичного застосування інгаляційних ГК. Препаратом першої лінії для лікування візингу є сальбутамол, у т. ч. його інгаляція через небулайзер. Сальбутамолу притаманна висока селективність, що забезпечує цьому препарату низький ризик розвитку тахікардії. Вітчизняний препарат сальбутамолу Небутамол (ТОВ «Юрія-Фарм») усуває симптоми загострення БА (свистячі хрипи, кашель, задишку) та характеризується хорошою переносимістю. Потрібно віддавати перевагу інгаляційному сальбутамолу над пероральним. Якщо порівняти інструкції цих двох лікарських форм, можна побачити, що частота таких побічних явищ, як тремор, тахікардія й аритмія, при використанні інгаляційного сальбутамолу спостерігається вдвісттеро рідше. Перевагами сальбутамолу над іншими β_2 -агоністами є висока селективність до рецепторів бронхів (в 11,5 разів вища за фенотерол), менша взаємодія з рецепторами міокарда, відповідно, менший ризик тахікардії (Чачулін А.Г. та ін., 2008; Billington C.K. et al., 2017).

Що стосується комбінації фенотеролу з іпратропію бромідом, то вона показана лише за неефективності монотерапії бронхолітиком короткої дії. Комбіноване лікування не скорочує тривалість перебування в стаціонарі, крім того, додавання іпратропію збільшує частоту побічних ефектів на 44%. Слід бути особливо обережними при застосуванні холінолітиків у вигляді аерозолу у зв'язку з ризиком розвитку гострих нападів глаукоми й інших ускладнень із боку органа зору.

Для уникнення ризику мікробної контамінації доцільно застосовувати однодозові флакони для НТ. Так, Небутамол і Небуфлюзон (ТОВ «Юрія-Фарм») представлені саме в однодозових контейнерах. Ще однією перевагою однодозових контейнерів є можливість уникнення застосування консервантів. Наявність консерванта динаміру едетату в розчині для небулайзера зумовлює парадоксальне звуження бронхів у значної частини хворих на БА та зниження ефективності бронхолітиків.

Отже, переваги Небутамолу включають швидке усунення бронхоспазму, зменшення кашлю та свистячих хрипів, безпеку для серцево-судинної системи, відсутність консервантів, доступність і зручність у використанні.

Своєю чергою, інгаляційний ГК Небуфлюзон (флютиказон) дає можливість у 78,4% пацієнтів досягти поліпшення загального стану, переходу кашлю в продуктивний, зменшення вираженості ознак БОС уже на 2-4-ту добу терапії. На 7-му добу лікування стійкого позитивного ефекту вдається досягти в 91,9% хворих. Унаслідок комплексного лікування зі включенням Небуфлюзону $ОФВ_1$ зростає із 78,56 до 89,45%. За результатами порівняльного дослідження, короткий курс небулізованого флютиказону має ті самі ефекти, що й удвічі більша доза небулізованого будесоніду. Небуфлюзон потужно усуває запалення та бронхообструкцію, характеризується низьким гормональним навантаженням і не містить динаміру едетату.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

ПРЕСРЕЛІЗ

В «Охматдиті» з'явилась алея сакур

Із нагоди Всесвітнього дня гемофілії, що відзначався 17 квітня, в Національній дитячій спеціалізованій лікарні «Охматдит» висадили алею сакур.

Генеральний директор «Охматдит» Володимир Жовнір прокоментував подію: «Ми раді, що на території нашої лікарні з'явилась алея сакур, яка, ми впевнені, стане відрадою для очей пацієнтів, співробітників і відвідувачів закладу. Ми співпрацюємо з компанією Takeda в різних проєктах із боротьби з гемофілією й іншими захворюваннями, а сьогодні компанія також виявила турботу про внутрішню екологію лікарні».

В. Жовнір зазначив, що створення в Україні спеціалізованих відділень і центрів рідкісних захворювань сприятиме суттєвому покращенню діагностики та лікування, а отже, й підвищенню якості та подовженню життя пацієнтів. Зокрема, за перші 3 роки свого існування Центр патології гемостазу в «Охматдиті» майже удвічі збільшив кількість проведених досліджень для виявлення порушень згортання крові. Відповідно, більше пацієнтів отримали правильний діагноз і лікування.

За даними Світової федерації гемофілії, в Україні на це захворювання хворіють 2188 осіб [1]. При цьому припускається, що через слабку діагностику про свій діагноз не знає значно більша кількість людей.

За словами Ебру Явуз, генеральної директорки кластеру «Україна та СНД» біофармацевтичної компанії Takeda, важливо підвищувати обізнаність про складні захворювання, як-от гемофілія та порушення згортання крові, і серед лікарів, і серед українців загалом. «Ми б хотіли, щоб ці сакури стали символом надії й оптимізму для всіх, хто зіткнувся зі складними діагнозами. Хочу подякувати всьому колективу «Охматдиту» за багаторічні зусилля з лікування таких захворювань, як гемофілія, і за можливість стати частиною боротьби за здоров'я українців», – додала Ебру Явуз. Висадження алеї сакур стало внеском компанії Takeda в підвищення обізнаності про Всесвітній день гемофілії та проблематику цього захворювання.

Гемофілія – одне з найпоширеніших рідкісних захворювань, за якого кров людини не згортається належним чином, що може призводити до неконтрольованих кровотеч. Люди з гемофілією або відчувають нестачу, або мають низький рівень необхідного білка, який відіграє вирішальну роль у згортанні крові. Тож серйозною проблемою для хворих є зовнішні поранення. Особливо ж небезпечні внутрішні кровотечі, які не одразу помітні, а тому можуть спричинити значні ураження внутрішніх органів, суглобів колін і ліктів, м'язів.

На жаль, хворобу досі неможливо вилікувати повністю, проте **вдосконалення діагностики гемофілії сприяло тому, що за 10 років кількість виявлених випадків захворювання у світі збільшилася на 204% [2]**. У разі вчасного виявлення та правильного підходу до лікування хворі на гемофілію можуть прожити довге та активне життя.

Література

1. WFH Report on the Annual Global Survey 2019. Режим доступу: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1806.pdf>
2. Report on the Annual Global Survey 2019 now available. Режим доступу: <https://news.wfh.org/ya-esta-disponible-el-informe-del-sondeo-mundial-anual-2019-de-la-fmh>

НОВИНИ МОЗ



Ярослав Кучер: «МОЗ продовжує роботу зі впровадження електронних лікарняних»

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України продовжує роботу зі впровадження електронних лікарняних. Уже найближчим часом вони повністю замінять видачу паперових бланків листків непрацездатності. Про це під час брифінгу повідомив заступник міністра охорони здоров'я Ярослав Кучер.

«Станом на сьогодні наказ МОЗ «Деякі питання формування та видачі медичних висновків про тимчасову непрацездатність» перебуває на опрацюванні в центральних органах виконавчої влади. Ми чекаємо затвердження цього порядку, що й стане початком впровадження е-лікарняних», – додав Я. Кучер.

Заступник міністра також зазначив, що команда МОЗ та Національної служби здоров'я України (НСЗУ) працює над технічними моментами реалізації запуску електронних лікарняних. Уже оновлено дані в розрізі адміністративно-територіальних одиниць України щодо стану готовності повного переходу закладів охорони здоров'я на електронні лікарняні та відмови від паперових бланків. «Перехід на електронні лікарняні є одним із важливих напрямів реформування сфери охорони здоров'я, зокрема в частині відмови від паперових носіїв», – наголосив Я. Кучер.

Він також звернувся до голів місцевих державних адміністрацій, центральних органів виконавчої влади, у сфері управління яких перебувають заклади охорони здоров'я, котрі здійснюють експертизу тимчасової непрацездатності, з проханням звернути увагу на стан підключення таких закладів до електронної системи охорони здоров'я та, за потреби, забезпечити підключення в найближчий термін.

Ірина Садов'як: «МОЗ розпочинає роботу над реалізацією Концепції розвитку системи надання медичної допомоги громадянам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання, на 2021-2026 роки»

Кабінет Міністрів України розпорядженням № 377 схвалив Концепцію на засіданні 28 квітня. «З метою реалізації положень Концепції МОЗ протягом місяця спільно з іншими органами державної влади й інститутами громадянського суспільства розроблятиме деталізований план заходів», – повідомила заступниця міністра охорони здоров'я Ірина Садов'як.

Концепція передбачає реалізацію низки завдань. Зокрема, йдеться про розробку прозорого та неупередженого підходу до процедури ухвалення рішень щодо державної підтримки громадян із рідкісними захворюваннями, проведення епідеміологічного дослідження для отримання даних про такі захворювання в Україні.

Важливим аспектом є забезпечення для пацієнтів рівного та своєчасного доступу до методів раннього виявлення орфанних захворювань, до лікарських засобів, медичних виробів і продуктів спеціального лікувального харчування, надання якісної медичної допомоги та психосоціальної підтримки як громадянам із рідкісними захворюваннями, так і членам їхніх сімей.

Велику увагу в реалізації Концепції приділено підвищенню кваліфікації фахівців із ранньої діагностики, профілактиці та лікуванню орфанних захворювань, організації мульти- та міжсекторальної взаємодії громадських об'єднань громадян із такими діагнозами, підвищенню обізнаності населення щодо проблем рідкісних захворювань та їхньої профілактики, а також розвитку міжнародного і наукового співробітництва у сфері надання медичної допомоги.

Передбачено моніторинг реалізації Концепції за допомогою показників виконання окремих цілей і заходів та щорічне звітування перед Кабінетом Міністрів України про результати.

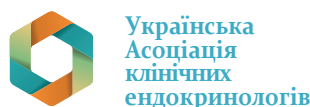
МОЗ видало наказ про затвердження наглядової ради держпідприємства «Медичні закупівлі України»

Конкурсна комісія обрала наглядову раду державного підприємства «Медичні закупівлі України». Відповідний наказ підписав керівник МОЗ України Максим Степанов. До складу комісії з конкурсного відбору незалежних членів наглядової ради увійшли представники міжнародних фінансових організацій, дипломатичних установ, професійні консультанти з відбору персоналу, які мали право дорадчого голосу для забезпечення максимальної прозорості процедури.

Загалом до участі у конкурсі подали документи 52 кандидати. Усі, хто був допущений до конкурсу, мали можливість пройти співбесіду та надати свої пропозиції щодо стратегії розвитку держпідприємства «Медичні закупівлі України» на найближчі 3 роки і ролі наглядової ради в досягненні запланованих результатів. До співбесід мали змогу долучитися зацікавлені народні депутати як спостерігачі.

За результатами засідання комісії визначили 5 переможців. Із незалежними членами наглядової ради, а також із представниками держави в складі наглядової ради держпідприємства «Медичні закупівлі України» підпише відповідні договори.

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



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

Науково-освітній Проєкт

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЄКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології Національного університету охорони
здоров'я України ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ ПРОМО»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

– 24-27 лютого онлайн
– 15-17 квітня м. Ужгород
– 10-12 червня м. Івано-Франківськ
– 16-18 вересня м. Львів
– 28-30 жовтня м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endschool@ukr.net



* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані

Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епідеміологічної ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

Актуальные аспекты диагностики и лечения COVID-19

20 апреля состоялся вебинар «COVID-19 сегодня: варианты, течение, ошибки и осложнения, особенности терапии», в котором приняли участие заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Одесского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Олег Александрович Тарабрин и заведующая кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Ольга Анатольевна Голубовская. Спикеры подытожили все значимые наблюдения и наработки, касающиеся патогенеза, симптомов и лечения коронавирусной болезни (COVID-19).

В своем докладе «Патогенетические маркеры диагностики нарушений системы гемостаза при COVID-19» **О.А. Тарабрин** подчеркнул, что в основе патогенеза тромбоэмболических осложнений COVID-19 лежит цитокиновый шторм с уклонением возбудителя от клеточного иммунного ответа. Также очень важным является включение в патогенетическую цепочку нейтрофилов в периферической крови и легких пациентов с SARS-CoV-2. Тяжесть поражения легких коррелирует со степенью легочной инфильтрации нейтрофилами и макрофагами, а также с их большим количеством в периферической крови. В связи с тем, что нейтрофилы являются основным источником хемокинов и цитокинов, развитие цитокинового шторма может привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), являющемуся основной причиной летальных случаев.

Ассоциированная с COVID-19 дисфункция клеток эндотелия приводит к избыточному образованию тромбина и истощению фибринолиза, что указывает на состояние гиперкоагуляции. Гипоксия, выявляемая у пациентов с коронавирусной инфекцией, может способствовать развитию тромбообразования не только путем увеличения вязкости крови, но и через пути передачи сигналов индуцируемым гипоксией фактором (HIF). Указанные изменения в системе гемостаза были подтверждены выявлением окклюзии и микротромбозов легочных сосудов мелкого калибра при диссекции легкого у пациента с тяжелой формой COVID-19.

Хорошо известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает через экспрессированные рецепторы ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) в клетки-мишени – эндотелиоциты сосудов, эпителиоциты легких, слизистой рта, носоглотки, языка, энтероциты тонкого кишечника и т. д. Репликация вируса приводит к гибели и разрушению этих клеток с массивным высвобождением в сосудистое русло агрессивных провоспалительных факторов, активирующих моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, каскад комплимента.

Еще в 2004 г. специалистами экстремальной медицины широко обсуждалась парадигма, уточняющая приоритеты в патогенезе и интенсивной терапии тяжелых инфекций и сепсиса; она основывалась на двух теориях – микроциркуляторно-митохондриального дистресс-синдрома и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением и патогенами (DAMP/PAMP). При этом было показано, что именно моноциты – ключевые клетки патогенеза цитокинового шторма при сепсисе и COVID-19.

При инфекционной агрессии толл-подобные рецепторы фагоцитов распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) – компоненты бактерий, вирусов, грибов – и активируют клеточный иммунитет. Мононуклеарная система фагоцитов продуцирует комплекс биологически активных соединений – монокинов – медиаторов воспаления и иммуномодуляции (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, интерферон, лизоцим, фактор активации нейтрофилов, компоненты системы комплемента C1, C2, C3, C5, а также интерлейкины – 3, 6, 8, 10, 12, 15).

Мононуклеарные фагоциты – широко распространенное семейство клеток, а также составная часть врожденного и адаптивного иммунитета. Циркулирующие фагоциты и тканевые макрофаги задействованы на всех стадиях течения COVID-19. Приведены данные по обнаружению вирусной инфекции и антител, но следует разрабатывать адекватные тесты для определения степени активации моноцитов и тканевых макрофагов, а также риска прогрессирования фатального гипервоспалительного синдрома. Доступность исследований крови позволит контролировать тяжесть и риск потенциально летальных осложнений путем разработки тестов для оценки степени

активации моноцитов/макрофагов, выявления тенденций как прогрессирования воспалительной дисрегуляции, так и для прогноза выздоровления.

Стоит заметить, что в новых публикациях все больше упоминается о патологическом воспалении у пациентов с COVID-19, где ключевая роль отводится именно моноцитам и макрофагам. Недавно было установлено, что активированные нейтрофилы прикрепляются к эндотелию, выбрасывая из клетки в просвет сосудов NET – нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые представляют собой волокна ДНК, вынесенные за пределы нейтрофила, а также гистоны – антимикробные протеины и эластазу, которая повреждает эндотелий. Кроме того, в структуру NET входят тромбоциты и плотная фибриновая сеть, обволакивающая патогены. NET относятся к системе противомикробной защиты организма. Показано, что нейтрофилы могут захватывать и нейтрализовать бактерии во внеклеточном пространстве. В то же время NET стимулируют адгезию тромбоцитов и способствуют развитию гиперкоагуляции. Происходит активация тромбоцитов, что усиливает процессы эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, тяжелая SARS-CoV-2-инфекция запускает лавинообразный выброс активированными моноцитами, макрофагами, нейтрофилами провоспалительных цитокинов с развитием цитокинового шторма – генерализованной гипервоспалительной реакции со стремительным универсальным повреждением эндотелия сосудов, развитием эндотелиита и тромбовоспалительного синдрома.

Механизм повреждения легких в первую очередь объясняется повреждением альвеолярных капилляров, приводящим к прогрессирующему эндотелиальному легочному синдрому с микрососудистым тромбозом.

С раннего периода распространения инфекции по миру стало ясно, что вирус проникает в клетки через рецепторы ACE2, которые экспрессируются клетками легких, сердца, почек, кишечника, а также эндотелием. Вопрос патогенеза внелегочных проявлений COVID-19 до сих пор полностью не изучен. Большое внимание уделяется системному тромбовоспалительной реакции и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию в ответ на цитокиновый шторм. Предполагается, что эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате прямой вирусной инвазии, лежит в основе микрососудистого повреждения и микроциркуляторного тромбоза, приводящего к возникновению системных проявлений инфекции и полиорганной недостаточности.

Данные о 12 пациентах, подвергшихся посмертному исследованию в Гамбурге (возраст больных варьировал от 52 до 87 лет, 10 скончались в стационаре, 2 – в амбулаторных условиях):

- ✓ массивная легочная эмболия как основная причина летального исхода была выявлена в 4 (33%) случаях и сопровождалась верифицированным тромбозом глубоких вен нижних конечностей;
- ✓ еще в 3 (25%) случаях обнаружили признаки тромбоза глубоких вен без явлений легочной эмболии;
- ✓ тромбоз парапростатических вен был выявлен у 6 из 9 скончавшихся мужчин (67%);
- ✓ венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) были зарегистрированы у 7 из 12 (58%) пациентов;
- ✓ при микроскопическом исследовании признаки диффузного альвеолярного повреждения и раннего ОРДС были выявлены в 8 случаях (67%);
- ✓ максимальная вирусная нагрузка (по данным ПЦР) была обнаружена в легких и тканях глотки. Также вирусная РНК обнаружена в печени, почках и сердце, что указывает на системный характер поражения.



О.А. Тарабрин



О.А. Голубовская

Лабораторные тесты, рекомендованные при COVID-19:

- ✓ клинический анализ крови с акцентом на уровень тромбоцитов;
- ✓ протромбиновое время (исследование при поступлении в динамике);
- ✓ продукты деградации фибрина (критерий развития ДВС-синдрома);
- ✓ D-димер (высокие значения определяют неблагоприятный прогноз заболевания).

Практика показала, что пациенты с COVID-19, госпитализированные в стационар, имеют очень высокий риск развития венозных тромбоэмболических осложнений и микроциркуляторного тромбоза, поэтому фармакологическая профилактика рекомендуется всем при отсутствии противопоказаний. Индивидуальная оценка развития ВТЭО (например, с помощью шкалы Caprini) рекомендуется в момент поступления в стационар, чтобы идентифицировать пациентов из группы очень высокого риска (>8 баллов), имеющих множественные предрасполагающие к тромбозу состояния (помимо инфекции). В таком случае целесообразно использовать повышенные дозы антикоагулянтов. Финальную оценку по шкале Caprini рекомендуется выполнять перед выпиской из стационара; пациенты, у которых уровень превышает 8 баллов, могут иметь преимущество от фармакопрофилактики (в т. ч. с использованием прямых оральных антикоагулянтов – ПОАК).

Препараты для фармакопрофилактики ВТЭО:

- ✓ низкомолекулярные гепарины (НМГ): 30 мг 2 р/сут или 40 мг 1 р/сут (в эквиваленте эноксапарина), с коррекцией на функцию почек и массу тела при ожирении;
- ✓ при морбидном ожирении и очень высоком риске ВТЭО по шкале Caprini (>8 баллов) рекомендуется рассмотреть удвоенные дозы НМГ (60 мг 2 р/сут в эквиваленте эноксапарина);
- ✓ при тяжелом нарушении функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин) или острой почечной недостаточности – нефракционированный гепарин (НФГ) 5000 ЕД 3-4 р/сут;
- ✓ при наличии в анамнезе или риске развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении – фондапаринукс;
- ✓ при уровне тромбоцитов <30 000, значительном кровотечении либо наличии других противопоказаний к антикоагулянтам рекомендуется использовать средства механической профилактики;
- ✓ ПОАК не должны применяться в стационарных условиях (сложно контролировать).

Антикоагулянтная терапия у больных с COVID-19 и верифицированным ВТЭО:

- ✓ НФГ под контролем АЧТВ;
- ✓ НМГ 1 мг/кг массы тела 2 р/сут;
- ✓ НФГ является более предпочтительным при остром течении заболевания в связи с возможностью быстрой инактивации;
- ✓ НМГ могут быть полезны в связи с наличием противовоспалительной активности.

Антикоагулянтная терапия после выписки:

- ✓ в случае развития верифицированного тромботического события рекомендуется продолжать антикоагулянтную терапию до 3 мес;

Продолжение на стр. 26.



Актуальные аспекты диагностики и лечения COVID-19

Продолжение. Начало на стр. 25.

- ✓ пациентам с очень высоким риском ВТЭО (морбидное ожирение, баллы по шкале Саггіні >8) следует рекомендовать продолженную фармакопрофилактику на срок до 6 нед;
- ✓ если решено продолжить использование антикоагулянтов на амбулаторном этапе, необходимо рассмотреть возможность замены НМГ на ПОАК;
- ✓ пациентам, имевшим значительное повышение уровня D-димера (>3 раз от верхней границы нормы) и начавшим лечебную антикоагуляцию, рекомендуется:
 - ⇒ продолжать лечебную антикоагуляцию до выполнения контрольного осмотра через 2-3 нед;
 - ⇒ выполнить УЗИ вен верхних и нижних конечностей, если венозный тромбоз не был исключен ранее;
 - ⇒ в случае отсутствия признаков венозного тромбоза продолжить антикоагуляцию до 6 нед;
 - ⇒ при наличии признаков тромбоза продолжить антикоагуляцию до 6 мес.

Приведем результаты одного из наблюдений: несмотря на проводимую стандартную для группы высокого риска профилактику ВТЭО (введение гепаринов и/или использование интермиттирующей пневматической компрессии), тромбоз глубоких вен был обнаружен у 4 из 138 пациентов (2,9%), из которых 3 находились в критическом состоянии. Таким образом, среди 15 пациентов отделения реанимационно-интенсивной терапии (ОРИТ) все имели высокий риск ВТЭО; частота развития тромбоза на фоне стандартной профилактики достигала 20. Большое кровотечение было выявлено в одном случае (0,7%), а любое кровотечение – у 6 (4,3%) пациентов. Все они имели высокий риск осложнений (6 из 9,67%) и находились в ОРИТ (6 из 15,40%). Авторы сделали вывод, что критические больные с COVID-19 находятся в группе риска развития как тромботических, так и геморрагических событий, поэтому требуют более эффективных подходов к профилактике осложнений.

Практические рекомендации по профилактике тромбоза и ведению пациентов с COVID-19, коагулопатиями и ДВС

- ✓ Фармакологическая тромбопрофилактика должна проводиться всем иммобилизованным и тяжелобольным пациентам с COVID-19, если нет противопоказаний.
- ✓ Необходимо учитывать возможность тромбоэмболии легочной артерии у пациентов (особенно с внезапным ухудшением оксигенации, острой дыхательной недостаточностью, снижением артериального давления).
- ✓ Необходимо рассмотреть возможность перехода на НМГ у пациентов, принимающих ПОАК или антагонисты витамина К для профилактики инсульта, фибрилляции предсердий и ВТЭО.

О.А. Голубовская выступила с докладом под названием «Варианты SARS-CoV-2 и особенности клинического течения COVID-19».

Глобальный геномный надзор и быстрый обмен последовательностями вирусных геномов из открытых источников облегчает обнаружение, сравнение и отслеживание эволюционирующих вариантов SARS-CoV-2 в режиме реального времени, что помогает общественному здравоохранению в борьбе с пандемией. Некоторые мутации в вирусном геноме возникают и исчезают, а другие могут придавать селективное преимущество варианту: повышенную трансмиссивность, вирулентность и т. д. В начале пандемии варианты SARS-CoV-2, содержащие мутацию D614G в S-белке, увеличили авидность связывания рецептора и быстро стали доминирующими.

14 декабря 2020 г. Великобритания сообщила о вызывающем беспокойство варианте SARS-CoV-2 происхождения B.1.1.7 (также называемом VOC202012/01 или 20I/501Y.V1.*B.1.1). По оценкам, данный вариант появился в сентябре 2020 г. и быстро стал доминирующим циркулирующим вариантом SARS-CoV-2 B.1.1.7 в Англии; обнаружен более чем в 30 странах, включая США.

Также обнаружены варианты линии B.1.351, впервые выявленные в Южной Африке, и недавно идентифицированный субклад B.1.1.28 (переименованный в P.1), обнаруженный у 4 путешественников из Бразилии. Эти варианты несут совокупность генетических мутаций, в т. ч. в домене, который необходим для связывания с ACE2 клетки-хозяина, облегчая проникновение вирусов. Другие мутации, обнаруженные в этих вариантах, влияют на эффективность некоторых диагностических

тестов в реальном времени, а также снижают чувствительность к нейтрализующим антителам: были зарегистрированы первые случаи повторного заражения SARS-CoV-2 в Бразилии вариантом, который содержал мутацию E484K**, снижающую нейтрализацию сывороткой реконвалесцентов.

На данный момент в популяции циркулирует множество различных вариантов вируса SARS-CoV-2. В сотрудничестве с межведомственной группой (обеспечивает координацию CDC, FDA, Национального института здоровья, Министерства обороны США, Управления передовых биомедицинских исследований и разработок) по изучению SARS-CoV-2 (SIG) CDC разработали следующую классификацию вариантов возбудителя COVID-19, разделив их на три группы:

- ✓ варианты, представляющие интерес (VoI);
- ✓ варианты, вызывающие обеспокоенность (VoC);
- ✓ варианты, вызывающие значительные последствия (VoHC).

Варианты, представляющие интерес (VoI)

Включают варианты (B.1.526, Нью-Йорк; B.1.525, Нью-Йорк; P.2, Бразилия) со специфическими генетическими маркерами, которые ассоциированы с изменениями в связывании с рецепторами, сниженной нейтрализацией антителами (после перенесенной инфекции либо вакцинации), сниженной эффективностью назначаемой терапии, потенциальным воздействием на специфическую диагностику, прогнозируемым увеличением тяжести заболевания или предполагаемого повышения заразности.

Вероятное значение:

- ✓ предполагается, что генетические маркеры повлияют на передачу возбудителя, диагностику заболевания, лечение, уход от иммунного ответа;
- ✓ ограниченное распространение в США и других странах.

Варианты, вызывающие обеспокоенность (VoC)

Включают варианты (B.1.1.7, Великобритания; P.1, Япония/Бразилия; B.1.351, Южная Африка; B.1.427, США, Калифорния; B.1.429, США, Калифорния), для которых получены доказательства в пользу увеличения трансмиссивности, более тяжелого течения заболевания (увеличение числа госпитализаций или смертей), значительного снижения нейтрализации вируса антителами (после перенесенной инфекции или вакцинации), снижения эффективности лечения или вакцинации; увеличения числа диагностических ошибок.

Вероятное значение (дополнительно к тем, которые были характерны для 1-й группы):

- ✓ доказательства отрицательного влияния на диагностику, лечение и вакцины (широкое распространение влияния на мишени диагностических тестов; подтвержденные случаи повышения устойчивости к одному или нескольким классам лекарственных препаратов; значительное снижение нейтрализации вируса антителами после перенесенной инфекции или вакцинации);
- ✓ доказательства снижения протекторного эффекта вакцинации от тяжелых форм заболевания;
- ✓ доказательства повышения заразности и тяжести течения заболевания.

Варианты, вызывающие значительные последствия (VoHC)

Данные варианты (в настоящее время отсутствуют) имеют неоспоримые доказательства того, что профилактические меры или медицинские контрмеры имеют значительно более низкую эффективность по сравнению с ранее распространенными вариантами.

Вероятное значение:

- ✓ увеличение числа диагностических ошибок (отрицательные результаты методов специфической диагностики);
- ✓ низкая эффективность вакцинации в предупреждении тяжелых форм заболевания, увеличения числа случаев инфицирования у лиц, которые были вакцинированы;
- ✓ значительное снижение эффективности лекарственных средств, которые были одобрены для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией;
- ✓ значительное возрастание числа тяжелых форм/случаев госпитализации.

Что касается ситуации в Украине, то 3 марта 2021 г. в секвенированных образцах материала 2 больных (г. Ивано-Франковск) была выявлена мутация в S-белке

в положении 501 – N501Y. Эта мутация обнаруживается у британского, бразильского и южноафриканского штаммов. Предполагается, что она способствует усилению заразности из-за большего сродства вируса к рецепторам ACE2. Длительное время считалось, что она не вызывает увеличения смертности. Однако сейчас за короткий промежуток времени произошел рост заболеваемости с большой долей тяжелых больных. На территории Полтавской области впервые установлена циркуляция мутировавших штаммов, имеющих южноафриканское (B.1.351) происхождение. Также выявлена циркуляция мутировавших штаммов, имеющих британское происхождение (генетическая линия B.1.1.7).

В апреле 2021 г. в журнале Nature был опубликован препринт исследования, анализирующего данные 2245263 положительных тестов на SARS-CoV-2 и 17452 случая смерти от COVID-19 в Англии с 1 сентября 2020 по 14 февраля 2021 г. Сделан вывод, что B.1.1.7 не только передается легче, чем существовавшие ранее варианты SARS-CoV-2, но и вызывает более тяжелые формы заболевания. Риск смерти, связанный с B.1.1.7, возрастает на 61%.

Особенности клиники COVID-19 в 2020 г.

- ✓ Первая волна (март-апрель) сопровождалась паникой. Характеризовалась большим количеством госпитализаций больных с легким течением (до 20-30%), умеренной летальностью в возрастной группе 45-70 лет, классической клинической картиной и средней продолжительностью пребывания в стационаре 10 дней.
- ✓ Отсутствовали нормативные документы на государственном уровне. Лечение резко ограничивалось рекомендациями ВОЗ, применялся гидроксихлорин.
- ✓ С мая-июня выросла заболеваемость с большим количеством тяжелых форм среди возрастных пациентов (70-80 лет и более), произошел коллапс стационаров.
- ✓ В середине лета количество больных оставалось прежним, стали появляться случаи бурного течения заболевания у сравнительно молодых лиц (до 55 лет). Тем не менее в целом клиническое течение COVID-19 теряло свою агрессивность.
- ✓ С середины сентября постепенно увеличилось количество тяжелых больных, среди которых все чаще появлялись т. н. зависшие пациенты в возрастной группе 40-65 лет, находившиеся более 4 нед в стационаре, требовавшие активной респираторной поддержки и значительных ресурсов. К этому времени протокол лечения обновлялся 4 раза, уже были расписаны антикоагулянтная и антибактериальная терапия.
- ✓ С середины декабря по январь на фоне реального постепенного снижения количества больных в стационарах появилось непомерно большое количество тяжелых, «зависших» пациентов в возрасте 50-65 лет, трудно поддававшихся терапии, с частыми тромбоэмболическими событиями. Также значительно выросло число рецидивов после выписки из стационара, требующих повторной госпитализации и возобновления терапии.

Особенности клиники COVID-19 в 2021 г.

- ✓ Заметно выросла доля молодых пациентов в возрасте старше 30 лет с тяжелым течением заболевания.
- ✓ Участились случаи обострения процесса в остром периоде (увеличилась длительность болезни).
- ✓ Появилось много пожилых кислородозависимых пациентов после стойкой стабилизации состояния, что создало проблемы с выпиской.
- ✓ Участились случаи ухудшения состояния на 12-16-й день болезни.
- ✓ Стало чрезвычайно много реанимационных больных.
- ✓ Отсутствовала четкая корреляция между тяжестью течения заболевания и лабораторными показателями.
- ✓ Снижился ответ на терапию кортикостероидами; напротив, на их фоне наблюдалось обострение процесса, сопровождаемое резким снижением абсолютного количества лимфоцитов.
- ✓ Выработалась тактика ориентироваться на клинику заболевания в большей степени, чем на лабораторные показатели.
- ✓ Приходилось использовать высокие дозы стероидов (вплоть до пульс-терапии) и дополнительные методы (тоцилизумаб, в/в иммуноглобулины) даже в более поздние сроки заболевания.

Подготовил **Александр Соловьев**

Молнупіравір: перспективний засіб для профілактики та лікування COVID-19

Нещодавно завершився перший етап II фази [1] клінічного дослідження нового препарату проти коронавірусної хвороби (COVID-19); його результати є багатообіцяльними. Молнупіравір, який розробляють компанії Ridgeback Biotherapeutics LP і Merck & Co., досяг поставленої мети – скорочення тривалості захворювання на COVID-19, про що повідомляється в пресрелізі компанії Merck. Цей результат (серед інших) буде уточнено після публікації остаточних даних дослідження.

Захворювання, спричинені респіраторними вірусами, як-от грип, респіраторно-синцитіальна інфекція, а тепер і COVID-19, досить складно лікувати в разі розгорнутої клінічної картини [2]. Оскільки респіраторні вірусні інфекції мають швидкий перебіг, імунна система відразу починає стримування реплікації вірусу. Звичайні противірусні препарати, як-от озелтамівір і балоксавір марбоксил для лікування грипу, а також ремдесівір і моноклональні антитіла проти COVID-19, слід уводити протягом перших днів захворювання, щоби зменшити тяжкість симптомів та їхню тривалість.

Що стосується противірусних препаратів для лікування респіраторних хвороб, то вони ідеально підходять для тих, хто нещодавно відчув вплив вірусу від членів сім'ї чи на робочому місці. Після відомого контакту із зараженими особами застосування противірусного засобу проти грипу А балоксавіру марбоксилу дає змогу знизити передачу вірусу на 80% у сімейному колі. Для COVID-19 було виявлено, що моноклональні антитіла досягають аналогічної ефективності, але вони потребують інфузійного введення в лікарняних умовах. Натомість балоксавір марбоксил і схожі противірусні препарати, що випускаються в таблетках, підходять для домашнього застосування. Новий препарат молнупіравір може бути альтернативою для лікування COVID-19 (схожою на засіб балоксавір марбоксил у разі грипу) й потужним доповненням до вакцин (особливо для тих випадків, коли вакцини не є ефективними).

Молнупіравір уперше розроблено як профілактичний засіб і як препарат для лікування інфекцій SARS-CoV і MERS на початку 2000-х років. Раніше було виявлено, що він діє проти багатьох вірусів, які містять РНК-залежну РНК-полімеразу, котру також має SARS-CoV-2. Полімераза – це фермент, який копіює генетичний матеріал вірусу та виробляє матричну РНК, що регулює утворення всіх вірусних білків. Молнупіравір – молекула, що змінює форму (інша назва – таутомер). Він приймає дві форми, одна з яких дуже схожа на урацил, інша – на цитозин.

Оскільки молекула існує в цих двох різних формах, після її копіювання РНК-полімераза утворює перехідні мутації, де U-нуклеотид перетворюється на C, а C-нуклеотид – на U. Копіювання РНК, що містить молнупіравір, зумовлює фатальні дефекти в послідовності, зупиняючи реплікацію, скорочуючи тривалість інфекції та обмежуючи передачу вірусу. Різниця між будовою справжнього нуклеотиду та молнупіравіру, ймовірно, є занадто незначною, щоби спричинити його видалення за допомогою репаративної екзонуклеази. Ця проблема ставала на заваді багатьом іншим інгібіторам нуклеозидів.

Ранні дослідження молнупіравіру проти SARS-CoV-2 *in vitro* продемонстрували логарифмічне й дозозалежне зниження реплікації вірусу [3]. Це було можливим тому, що РНК-залежна РНК-полімераза SARS-CoV-2 та SARS-CoV, для лікування котрого спочатку призначався препарат, має схожість нуклеотидів на рівні 99,1%. Глибоке секвенування всього геному продемонструвало дозозалежне накопичення випадкових низькочастотних мутацій. Повторний вплив препарату на вірус зумовив швидку стерилізацію, підтверджуючи, що жодна з випадкових мутацій не спричиняє резистентності до препарату. Під час ранніх досліджень тестування на людях або мишах іще не були доступні для молнупіравіру, але випробування на людях розпочалися в червні 2020 року.

Нещодавно було опубліковано дослідження безпечності та фармакокінетики молнупіравіру, що проводила компанія Ridgeback Biotherapeutics LP спільно з Covance Clinical Research та Університетом Еморі [4]. Одноразові та багаторазові дози молнупіравіру оцінювалися в цьому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні I фази на здорових добровольцях, яке включало оцінку впливу їжі на фармакокінетику. Препарат швидко з'являвся в плазмі з середнім часом максимальної спостережуваної концентрації від 1,0 до 1,75 год. При введенні в режими прийому їжі спостерігалось зменшення швидкості всмоктування, але не зменшувалася загальна експозиція. Молнупіравір добре переносився: менше половини пацієнтів повідомляли про побічну дію, частота

побічних явищ була вищою після прийому плацебо, 93,3% побічних ефектів були легкими.

Як докладно описано в пресрелізі Merck & Co [1], попередні результати випробувань на людях є багатообіцяльними. До цього багатоцентрового дослідження II фази в США було залучено 202 дорослих, які не були госпіталізовані та мали ознаки чи симптоми COVID-19 протягом 7 днів із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2. Основним критерієм ефективності препарату було скорочення часу до негативного тесту на вірус, підтвердженого за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (RT-PCR) із використанням назофарингеальних мазків. На 5-й день спостерігалось суттєве зменшення ($p=0,001$) позитивних тестів на наявність вірусу в осіб, які отримували молнупіравір (усі дози), порівняно з плацебо: 0% (0/47) для молнупіравіру та 24% (6/25) для плацебо.

Із 202 учасників, які отримували лікування, жодних тривожних сигналів не виявлено, а з 4 серйозних побічних явищ жодне не вважалося пов'язаним із досліджуванним препаратом. На додаток до поточних клінічних досліджень компанія Merck провела комплексну неклінічну програму для характеристики профілю безпеки молнупіравіру. Ця програма включала такі аналізи, як Big Blue та PiG-a, що мали забезпечити надійний показник здатності лікарського засобу чи хімічної речовини спричинити мутації *in vivo*. Тваринам вводили молнупіравір довше й у вищих дозах (мг/кг), аніж у дослідженнях на людях. Сукупність даних цих досліджень свідчить про те, що молнупіравір не є мутагенним або генотоксичним у свавців *in vivo*.

«Ми дуже раді поділитися нашими початковими даними дослідження II фази на цій важливій конференції, котра залишається в авангарді критичної клінічної наукової інформації щодо інфекційних захворювань. Коли існує незадоволена потреба в противірусних засобах проти SARS-CoV-2, нас надихають ці попередні дані», – поділилася головний медичний директор Ridgeback Biotherapeutics, доктор Венді Пейнтер.

«Вторинні об'єктивні висновки в цьому дослідженні щодо швидшого зниження рівня вірусу серед осіб із ранньою терапією COVID-19, які отримували лікування молнупіравіром, є багатонадійними; якщо вони будуть підтверджені додатковими дослідженнями, то можуть мати важливі наслідки для громадського здоров'я, зважаючи на те, що SARS-CoV-2 продовжує поширюватися й еволюціонувати в усьому світі», – зазначив провідний фахівець дослідження EIDD-2801 2003, доцент кафедри медицини, кафедри легеневої хвороб і медицини екстреної допомоги Медичної школи Університету Північної Кароліни (США), доктор Вільям Фішер.

«Ми продовжуємо роботу в наших клінічних програмах II/III фази, що оцінюють молнупіравір як в амбулаторних, так і в лікарняних умовах; плануємо надавати оновлення, коли це доречно», – наголосив старший віцепрезидент, керівник відділу глобального клінічного розвитку, головний медичний радник Дослідницьких лабораторій Merck, доктор Рой Бейнс.

Опубліковані подробиці свідчать про те, що молнупіравір у його повному дозуванні зумовлює скорочення тривалості інфекції до негативного тесту на вірус у мазках із носоглотки, взятих у учасників дослідження з інфекцією SARS-CoV-2. Хоча деталі й обсяг дослідження є обмеженими, визначене скорочення тривалості інфекції значне, оскільки коротша тривалість захворювання може зумовити менший шанс передачі інфекції чи зменшення тяжкості симптомів.

Після пресрелізу Merck з'явилося детальне дослідження цього інгібітора полімерази в тхорів [5], урахувавши, що тхори та споріднені з ними представники роду куніцевих можуть передавати віруси безсимптомно, що схоже на поширення вірусів серед людей. Дослідники виявили, що цей препарат не тільки запобігає зараженню близьких груп тварин, а й знижує передачу вірусу. Ці результати цілком можуть бути відтворені у випробуваннях на людях, коли ці дані будуть опубліковані найближчими тижнями.

Групою вчених із Бельгії та США [6] оприлюднено результати дослідження молнупіравіру на моделі зараження

сирійських хом'яків SARS-CoV-2. Лікування хом'яків, інфікованих SARS-CoV-2, 200 мг/кг 2 р/добу протягом 4 днів поспіль (починаючи з дня зараження) суттєво знижувало титри вірусного вірусу та навантаження вірусної РНК у легенях, помітно покращувало гістопатологію легень. Коли початок лікування затримувався на 1-2 дні після зараження, спостерігався дуже помірний противірусний ефект.

Ця сама група вчених [7] також опублікувала результати дослідження комбінованої терапії із застосуванням молнупіравіру та фавіпіравіру в моделі зараження хом'яків SARS-CoV-2. Пероральне лікування заражених хом'яків протягом 4 днів поспіль (починаючи з дня зараження) помітно зменшувало (залежно від дози) вірусні навантаження в легенях і покращувало показник гістопатології легень. Коли початок лікування високою дозою відтерміновувався на 24 год від моменту зараження, в кінцевій точці експерименту спостерігався помірний, але все ще значний противірусний ефект (96 год після зараження). Коли тварин лікували неоптимальними дозами молнупіравіру та фавіпіравіру, іншого препарату проти грипу з антикоронавірусною активністю, спостерігалася помітна комбінована ефективність із повним зменшенням титрів інфекційного вірусу в легенях більшості тварин. Обидва препарати зумовили збільшення частоти мутацій вірусної РНК, що була виявлена в легенях. У хом'яків, яким вводили комбінацію двох препаратів, спостерігалася підвищена частота мутацій C-to-T та G-to-A порівняно з індивідуальними препаратами (включаючи найвищу дозу молнупіравіру), що пояснює виражену противірусну ефективність комбінації.

Позитивні результати молнупіравіру дають надію на появу нових методів лікування COVID-19 [2]; його пероральний прийом вказує на можливість розроблення препарату, що може бути застосований до госпіталізації та, можливо, навіть запобігти тяжким симптомам. Якщо лікування COVID-19 було би доступне у формі таблеток, багато життів було би легко врятовано, багато лікарняних ліжок могли би стати доступними для тих, хто їх потребує.

На додаток до зниження передачі COVID-19 молнупіравір, імовірно, буде корисним проти грипу, Еболи та значної кількості інших вірусів; його розробка видається великим досягненням у боротьбі з вірусами, адже цей препарат має бути активним проти різних штамів COVID-19 та інших вірусів. Однак застерігаємо, що молнупіравір варто призначати в поєднанні з іншими методами лікування, щоб уникнути швидкого розвитку резистентності, котру здатні розвивати всі віруси.

З огляду на те що ці результати є попередніми, ми з нетерпінням очікуємо на отримання докладніших даних досліджень II фази та на можливі результати повного випробування препарату, що в перспективі може стати справжньою перемогою.

Література

- Ridgeback Biotherapeutics and Merck Announce Preliminary Findings from a Phase 2a Trial of Investigational COVID-19 Therapeutic Molnupiravir. Press release from March 6, 2021, www.merck.com.
- Molnupiravir: A New Hope For Prevention And Treatment Of COVID-19 And Other Dangerous Viruses. William A. Haseltine, Mar 16 2021, www.forbes.com.
- Timothy P. Sheahan et al., 2020. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Science Translational Medicine* Vol. 12, Issue 541, eabb5883. DOI: [10.1126/scitranslmed.abb5883](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb5883).
- Wendy P. Painter et al., 2021. Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, DOI: [10.1128/AAC.02428-20](https://doi.org/10.1128/AAC.02428-20).
- Robert M. Cox et al., 2021. Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nat. Microbiol* 6, 11-18 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2>.
- Rana Abdelnabi et al., 2020. Molnupiravir (EIDD-2801) inhibits SARS-CoV-2 replication in Syrian hamsters model. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.419242>.
- Rana Abdelnabi et al., 2020. The combined treatment of molnupiravir and favipiravir results in a marked potentiation of efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model through an increased frequency of mutations in the viral genome. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.419242>.

Підготував **Олександр Шульга**



Б.Н. Біль, головний оториноларинголог м. Києва, керівник міського науково-практичного центру ендоскопічної риноларингології, завідувач ЛОР-відділення МКЛ № 9, к.м.н., доцент кафедри отоларингології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Сухість слизової носа під час COVID-19: причини, наслідки, виклики та вирішення

Сухість слизових оболонок носа – поширене явище, на яке ми часто не звертаємо уваги, але погана зволоженість слизової носової порожнини може не лише зумовлювати відчуття дискомфорту, а й стати причиною розвитку серйозних станів, як-от носові кровотечі, утворення рубців і спайок, атрофічний риніт. Недостатня гідратація слизових носа може погіршувати бар'єрну й імунну функції, а також мукоциліарний кліренс. Особливо загрозливими такі зміни стають в умовах пандемії COVID-19. Отже, розглянемо причини сухості носа, роль мікросередовища носової порожнини та вологості повітря в передачі та перебігу інфекцій, спричинених вірусами грипу та SARS-CoV-2, а також роль гелю Ізогідронік як ефективного засобу для тривалого зволоження слизових носової порожнини.



Б.Н. Біль

Захисні механізми верхніх дихальних шляхів є першим рівнем оборони від збудників інфекцій, у тому числі SARS-CoV-2. Фізико-хімічний бар'єр сформований щільно прилягаючими війчастими, келихоподібними та базальними епітеліальними клітинами, базальною мембраною та подвійним шаром слизу (гель-золь). Основні компоненти слизу – вода (95%) та різні молекули (муцини, дефензини, галектини), що продукуються келихоподібними клітинами й підслизовими залозами. Цей секрет зволожує носову порожнину та затримує пил, подразники й мікроорганізми, котрі потім виводяться з організму шляхом мукоциліарного транспорту.

Недостатнє вироблення слизу може спричинити відчуття сухості та дискомфорту в носі. Повітря з низькою вологістю може ще більше пересушити слизову оболонку носової порожнини та зумовити утворення кірочок, які блокують надходження повітря. Утруднене носове дихання може стати причиною дихання через рот, що зумовлює ще більше зневоднення ротоглотки. Симптомами сухості в носі є змінений нюх, закладеність носа (найчастіше вранці), набрякання та почервоніння, свербіння, біль і пекучі відчуття в носі, часте чхання, носові кровотечі, утворення сухих кірочок у носових ходах.

Головною причиною розвитку сухості в носі є недостатня зволоженість повітря. Певні лікарські засоби (антигістамінні, антихолінергічні препарати, діуретики), куріння та вейпінг можуть спричинити сухість слизової носа.

Занадто часте (більш ніж 3-4 рази на добу) та тривале (понад 1 тиждень) використання назальних спреїв із деконгестантами може пересушувати слизову оболонку носа та синусів, спричинити парадоксальне зростання закладеності носа (ефект рикошету) та надмірне виділення назального секрету, а також призвести до звикання.

До окремої групи причин сухості носа належать хронічні захворювання, що зумовлюють зниження слизоутворення в носовій порожнині (автоімунні захворювання, як-от дерматоміозит, хвороба Бехчета, синдром Шегрена). Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет можуть призвести до сухості носа через ураження судин і порушення трофіки слизових. Закладеність і сухість носа часто супроводжують вагітність; зокрема, за даними проспективного дослідження, проведеного Bende та Gredmark, серед 2264 жінок 65% відзначали прояви закладеності носа в період гестації. Причинами риніту вагітних можуть бути посилення кровообігу, підвищення артеріального тиску та гормональні зміни.

Термінальним проявом сухості в носі можна вважати атрофічний риніт, який проявляється хронічним ураженням та прогресуючою атрофією слизової оболонки й кісток носових раковин, аномальним розширенням носових порожнин і продукцією густого адгезивного секрету з подальшим висиханням й утворенням сухих кірочок, а також неприємним запахом.

Центральна роль мікросередовища носа в трансмісії, модуляції та клінічному прогресуванні інфекції SARS-CoV-2

Проникнення у верхні дихальні шляхи – перший етап інфекції SARS-CoV-2; в мазках із носоглотки виявляється значно більше вірусне навантаження (порівняно з ротоглоткою) (Zou L. et al., 2020). За даними секвенування РНК секреторні клітини назального епітелію продемонстрували найвищі рівні експресії ACE-2 (ангіотензинперетворювального ферменту-2) та клітинної серинової протеази TMPRSS, які є основними рецепторами входу SARS-CoV-2 в клітину, опосередкованого вірусним S-білком (Sungnak W. et al., 2020; Hou Y.J. et al., 2020; Ziegler C.G. et al., 2020).

Можливе порушення продукції слизу келихоподібними клітинами під дією SARS-CoV-2 здатне зумовити значні зміни в слизовій. Раптова зміна щільності слизу може завадити адгезії летючих хімічних речовин до відповідних нюхових рецепторів, що може негативно вплинути на нюхове відчуття (Hummel, Whitcroft, Andrews, 2016). Не менш важливим є те, що зниження екскреції слизу може спричинити появу незвичних відчуттів у носовій порожнині, в тому числі сухості в носі (Hildenbrand, Weber, Brehmer, 2011).

За даними ретроспективного дослідження, проведеного Navarra та співавт., у групі з 35 пацієнтів із COVID-19 понад 68% осіб повідомили про наявність хоча б одного назального симптому (утруднене дихання, закладеність носа, аносмія, агеїзія, незвичні відчуття в носі, сухість у носі, відчуття «промивання носа»). Досліджувана група значно частіше за контрольну звітувала про «дивні відчуття в носі» та сухість слизових носа. 52% пацієнтів (порівняно з 3% учасників контрольної групи) повідомили про постійне відчуття «промивання носа». Назальні симптоми переважно співіснували з аносмією/гіпосмією й агеїзією/гіпогевзією; з'являлися здебільшого перед або одночасно з іншими симптомами COVID-19; тривали в середньому протягом 12 діб. Наявність і ранній початок назальних симптомів могли слугувати ранній діагностичні захворювання на COVID-19, а також стати сигналом для впровадження соціального дистанціювання для інфікованих (Navarra et al., 2020).

Важливість підтримання вологості повітря та слизової носа для профілактики вірусних інфекцій (зокрема COVID-19)

Вологість і температура повітря чинять значний вплив на передачу вірусів і захворюваність. Сезонність вірусних захворювань пов'язана насамперед зі зниженням температури та відносної вологості повітря в зимовий період. Епідеміологічний аналіз даних понад 30-річного спостереження, проведеного в США, довів, що зниження абсолютної вологості повітря корелює зі зростанням смертності від грипу (Shaman et al., 2020). Трансмісія вірусів грипу повітряно-крапельним шляхом є високоефективною при низьких температурах (5 °C) і низькій відносній вологості повітря (20-35%), що було продемонстровано на тваринних моделях (Lowen, Steel, 2014). У публікації Kudo, Song і співавт. описано негативний вплив низької вологості повітря (10-20%) на мукоциліарний кліренс і репарацію тканин верхніх дихальних шляхів, а також інтерференозалежну імунну відповідь, що спричинило вище вірусне навантаження та тяжчий перебіг грипу в піддослідних мишей.

Практика промивання носа та ротоглотки з метою профілактики й полегшення симптомів COVID-19 наразі є неоднозначною. Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO) у рекомендаціях щодо профілактики передачі SARS-CoV-2 не схвалює використання аерозолів через імовірне утворення крапель біоаерозолі, що може підвищити вірусну трансмісію. Проте в офіційній заяві Німецької асоціації пульмонологів не підтримується такий погляд (Pfeifer, Ewig et al., 2020). У нещодавньому дослідженні, проведеному серед амбулаторних пацієнтів із COVID-19, відзначається суттєве полегшення симптомів при застосуванні іригації носа сольовими розчинами (Kimura, Freeman et al., 2020). Позитивний вплив досягається завдяки таким механізмам, як зволоження респіраторного епітелію, поліпшення мукоциліарного кліренсу, пригнічення реплікації SARS-CoV-2 та збільшення мієлопероксидазної активності; покращення перебігу захворювання відбувається при призначенні сольових розчинів протягом перших 48 год від початку появи симптомів (Huijhebaert, Hoste, Vanham, 2021).

Хоча оксигенотерапія незволоженим киснем рекомендована в багатьох настановах, вона може зумовити в пацієнтів дискомфорт, зокрема сухість у носі та ротоглотці. Зволоження кисню широко практикується в Китаї та Японії.

За даними систематичного огляду та метааналізу 27 рандомізованих досліджень ефективності низькопоточної оксигенотерапії зволоженим киснем і без зволоження, проведеного Wen, Wang і співавт. (2017), встановлено, що використання незволоженого

кисню дещо зменшує частоту респіраторних інфекцій (імовірно, через ризик бактеріальної контамінації зволожувачів). Не було виявлено значущої відмінності в частоті виникнення сухості в носі, горлі, носових кровотеч, дискомфорту в грудях при застосуванні цих двох методів кисневої терапії. Однак автори зазначають, що у зв'язку з низькою якістю більшості використаних у метааналізі робіт для встановлення ролі зволоження кисню в оксигенотерапії необхідно провести більшу кількість великих рандомізованих досліджень із чітким дизайном і достовірними результатами (Wen et al., 2017).

Навіть у разі подачі зволоженого кисню в пацієнтів, які отримують оксигенотерапію, часто спостерігається пересушеність слизової верхніх дихальних шляхів. Потребу в додатковому тривалому зволоженні слизової оболонки носової порожнини можна забезпечити шляхом використання мукоадгезивного гелю Ізогідронік, який містить у складі не тільки водний ізотонічний розчин морської солі, а й компоненти, що сприяють зволоженню, регенерації, покращенню мукоциліарного транспорту й імунного захисту, – гіалуронову кислоту, вітамін Е, екстракт календули.

Активні компоненти гелю Ізогідронік та їхній вплив на слизову носа

Гіалуронова кислота – це природний полісахарид, який у великій кількості міститься в позаклітинному матриксі сполучної тканини, синовіальній рідині, шкірі та багатьох інших органах і тканинах організму; зокрема, гіалуронова кислота синтезується епітелієм верхніх дихальних шляхів (Ialenti, Di Rosa, 1994). Гіалуронова кислота в складі секрету слизових має значну роль у підтриманні гомеостазу мікросередовища верхніх дихальних шляхів: вона бере участь у регуляції вазомоторного тону та секреції залоз; стимулює циліарний кліренс; утворює каркас для сірковмісних протеогліканів; завдяки своїм високоосмолярним властивостям забезпечує гідратацію та тургор тканин (Wolny et al., 2010). Гіалуронова кислота є важливим регулятором імунної відповіді: під час запалення високомолекулярна гіалуронова кислота розпадається під впливом вільних радикалів і ферментів; її низькомолекулярні складники сигналізують про ушкодження тканин, мобілізують імунні клітини, стимулюють клітинний поділ і збільшують частоту циліарних коливань. Водночас високомолекулярні форми гіалуронової кислоти інгібують імунну відповідь, запобігаючи в такий спосіб надмірному розвитку запалення (Manzanares et al., 2007).

У систематичному огляді Casale та співавт., опублікованому в журналі PloS One у 2015 р., проаналізовано 16 клінічних досліджень позитивного впливу гіалуронової кислоти як місцевого агента для допоміжної терапії хронічних запальних станів, рекурентних інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів і в післяопераційному періоді. Зокрема, Macchi та співавт. продемонстрували, що промивання носа розчином гіалуронової кислоти та натрію хлориду 15 днів на місяць протягом 3 міс покращило війкову рухливість, ендоскопічну картину (зменшення набряку, утворення кірок і патологічного секрету) й полегшило постопераційні симптоми в пацієнтів після ендоскопічної синопластики. Ця сама група дослідників довела, що серед педіатричних пацієнтів із рекурентними інфекціями верхніх дихальних шляхів назальні промивання розчином гіалуронової кислоти (порівняно з іригацією сольовими розчинами) ефективніше сприяли покращенню циліарної рухливості, цитологічній, мікробіологічній та ендоскопічній картині (Macchi et al., 2013). У літературі багаторазово описаний позитивний вплив натрію гіалуронату на регенерацію, перебіг запалення й інфекційного процесу, а також самопочуття пацієнтів із різноманітною патологією ВДШ, у тому числі з муковісцидозом і хворобою Бехчета (Soldati et al., 2009; Cantone et al., 2014; Di Cicco et al., 2014; Gelardi et al., 2013; Lee et al., 2008).

Вітамін Е широко використовується в клінічній медицині як перорально, так і місцево; слугує кофактором для зв'язування ензимів, які беруть участь в окислативному каскаді, запобігає окисленню та деструкції мембранних ліпідів, взаємодіє з різними клітинними протеїнами, що регулюють транскрипцію й експресію цитокінів, а також хемокінів (Hosomi et al., 1997; Meydani, 1995; Azzi, 2007). У численних публікаціях описані протизапальні, імуностимулювальні й антиоксидантні властивості α -токоферолу ацетату, а також його участь у відновленні епітелію шкіри, ротової, носової порожнини (Hosomi et al., 1997; Yadav et al., 2012; Trapanese et al., 2005; D'Avenia, Zanchi, 2002; Galuppi et al., 2011; Azzi, 2007; Testa et al., 2017). Testa та співавт. у 2019 р. опублікували результати дослідження, метою якого була оцінка терапевтичного ефекту від місцевого застосування α -токоферолу ацетату в пацієнтів із первинним АР. У дослідженні взяли участь 44 пацієнти, котрі скаржилися на сухість носа та в яких ендоскопічно був підтверджений діагноз атрофії слизової носа. Були проаналізовані дані ендоскопії, передньої риноманометрії та дослідження мукоциліарного кліренсу до та після 6-місячного курсу топічного застосування α -токоферолу ацетату. Наприкінці випробування всі пацієнти відзначили зменшення відчуття сухості та закладеності носа; риноманометрія продемонструвала збільшення об'єму повітря, що надходить; покращилися показники мукоциліарного транспорту; на ендоскопії були відзначені позитивні зміни стану зволоженості слизової носа, а також зменшення утворення кірок ($p < 0,05$) (Testa et al., 2019).

Календула (*Calendula officinalis*) здавна використовується в традиційній медицині як дезінфікувальний, протизапальний і жарознижувальний засіб; окремо відзначалися протигрибкові, антисептичні та загоювальні властивості відварів і настоїв календули в разі топічного використання для загоєння ран, виразок, при шкірних висипах, також вона застосовується для промивання очей і полоскання рота (Aroga, Rani, 2013). Календула лікарська й нині знаходить своє застосування в натуропатичному лікуванні та догляді за шкірою; ця рослина внесена до Британської рослинної фармакопеї та згадується в монографіях ВООЗ завдяки своїй ранозагоювальній і протизапальній дії (Khare, 2007). Екстракти календули містять такі активні речовини, як тритерпенові спирти та сапоніни, флавоноїди, каротиноїди, ліпіди, полісахариди, а також ізорамнетин, рутин, кверцетин

(Ashwlayan et al., 2018). У численних клінічних випробуваннях досліджено позитивні ефекти місцевого застосування екстрактів календули для зменшення запалення та пришвидшення загоєння місцевих уражень шкіри, як-от опіки, післяопераційні рани, виразки (Lievre et al., 1992; Baranov, 1999; Lavagna et al., 2001; Pommier et al., 2004; Duran et al., 2005; Preethi et al., 2006).

Ізогідронік як засіб вибору для тривалого зволоження слизової оболонки носа

Гель Ізогідронік може використовуватись як засіб догляду та підтримання зволоженості слизової носа без обмежень за частотою та терміном використання (навіть для таких чутливих категорій пацієнтів,

як вагітні та діти віком від 6 міс). Ізогідронік не містить у своєму складі судинозвужувальних речовин, тому не зумовлює звикання та не провокує погіршення симптомів закладеності носа й розвитку вазомоторного риніту. На відміну від звичайних сольових розчинів, які швидко випаровуються й тому мають короткотривалу зволожувальну дію, Ізогідронік за рахунок гіалуронової кислоти утворює біологічну плівку, що перешкоджає випаровуванню вологи. Під дією протеолітичних ферментів гіалуронова кислота розпадається на низькомолекулярні фрагменти, що не тільки проникають углиб слизової оболонки, а й стимулюють циліарний рух, місцевий імунітет і регенерацію тканин. Водний екстракт календули та вітамін Е в складі гелю Ізогідронік мають синергічну ранозагоювальну, антисептичну й антиоксидантну дію, покращують функцію війчастого

епітелію. Зручна форма гелю дає змогу легко розподілити засіб усією слизовою оболонкою носа. Ізогідронік можна застосовувати до 4-6 р/добу як складову профілактики, комплексної терапії сухості носа, при ринітах різної етіології, в тому числі алергічних й атрофічних, для розрідження, виведення густого слизу та кірок, запобігання утворенню спайок, рубців при хронічних риносинуситах, покращення процесу загоєння й уникнення спайкоутворення після хірургічних втручань на носовій порожнині, а також синусах.

В умовах епідемії COVID-19 на перший план виходить використання гелю Ізогідронік із метою підтримання оптимальної зволоженості слизової оболонки носа, її бар'єрної й імунної функцій, для протидії проникненню вірусів і бактерій крізь слизову.

3y

ІЗОГІДРОНІК

гель мукоадгезивний з гіалуронатом натрію

ДЛЯ ТРИВАЛОГО ЗВОЛОЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ НОСА



- **Зволожує та стимулює регенерацію слизової оболонки**
- **Усуває симптоми подразнення, запалення, свербіж слизової оболонки**
- **Сприяє відновленню бар'єрної функції слизової оболонки**
- **Попереджає сухість, подразнення, свербіння та інші неприємні відчуття**

Інформація призначена для медичних фахівців
Не є лікарським засобом
Виготовлено за ТУ У 20.4-42952052 - 001:2020

Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці виробника, в сухому недоступному для дітей місці за температури 5 °C - 25 °C.
Термін придатності: 24 місяці



Виробник: ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», 61010, Україна, м. Харків, вул. Гордієнківська, 1.
Ексклюзивний дистриб'ютор: ТОВ «Геолікс Фарм Маркетинг Груп», Україна, 02094, м. Київ, вул. Магнітогорська, 6. 1, тел./факс: (044) 239-26-41, сайт: gfmg.ua





Значення тромбопрофілактики в пацієнтів із коронавірусною інфекцією

На початку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) вважалося, що основним її ускладненням є неконтрольована імунна відповідь організму з активацією та проліферацією лімфоцитів й альвеолярних макрофагів – так званий цитокінівий шторм. Високий рівень зазначених цитокінів спричиняє генералізацію запальної реакції, підвищує проникність судинної стінки, що може призвести до розвитку поліорганної недостатності. Згодом стало відомо, що перебіг COVID-19 часто супроводжується тромботичними ускладненнями (венозний тромбоз, інфаркт міокарда, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, неврологічні порушення), ризик яких зростає у віддаленому періоді захворювання. Деякі дослідники вважають COVID-19 мікроvasкулярним захворюванням, оскільки вона супроводжується вираженим запаленням і тромбозом на рівні капілярів. Спробуємо розібратись, які патогенетичні процеси лежать в основі цих змін і які методи їх профілактики можна застосувати в пацієнтів із COVID-19.

Добре відомо, що для проникнення в клітину вірус SARS-CoV-2 використовує рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), широко експресований на епітеліютах дихальних шляхів. Утім, рецептори АПФ-2 у значній кількості також представлені й на поверхні ендотеліальних клітин, які виступають внутрішню судинну стінку. На сьогодні отримано докази прямого інфікування вірусом SARS-CoV-2 ендотеліальних клітин і спричиненого цим дифузного запалення ендотелію. Зокрема, було доведено, що SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати епітеліюцити кровоносних судин людини *in vitro* [1].

Пряме ураження ендотеліоцитів вірусом, а також їх опосередковане пошкодження імунними клітинами, цитокінами та вільними радикалами може зумовити виражену дисфункцію ендотелію. Ендотелій судин є активним паракринним, ендокринним й аутокринним органом, він необхідний для регуляції тону судин і підтримання гомеостазу [2].

Ендотеліальна дисфункція вважається провідним фактором порушень мікроциркуляції шляхом зміцнення судинного тону в бік вазоконстрикції з подальшого ішемію

органа, запаленням, асоційованим набряком тканини, а також із прокоагулянтним станом крові [3]. Ендотеліїт може пояснити системні порушення мікроциркуляторної функції в різних судинних руслах та їхні клінічні наслідки в пацієнтів із COVID-19.

На сьогоднішній день ушкодження ендотеліальних клітин вважається базовим механізмом, який пов'язує запалення та тромбоз у разі тяжкого перебігу COVID-19. Патоморфологічні дослідження показали наявність як ендотеліального запалення, так і мікрovasкулярного тромбозу в таких хворих [4].

Основним проявом ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 є артеріальні та венозні тромбози, що можуть траплятися в багатьох судинних басейнах. Так, поширеність венозного тромбозу серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії досягає 20-35%, тоді як тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок був виявлений у 70-100% хворих, які померли від COVID-19 [5]. Клінічно значущі артеріальні тромбози, котрі призводять до розвитку інфаркту міокарда й інсультів, спостерігаються в середньому в 4% пацієнтів із COVID-19.

Водночас у хворих на COVID-19 має місце стан гіперзапалення, що характеризується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) й інтерлейкін-6 – IL-6), які здатні зумовлювати запальні реакції з боку судинної стінки й асоціюються з тяжким перебігом захворювання [6, 7]. Ці порушення можуть спричинити тяжку дисфункцію ендотелію шляхом індукції рецептора ангіотензину II та С-реактивного протеїну, а також шляхом прямого пригнічення ендотеліальної NO-синтази [8]. Варто звернути увагу й на те, що при тяжкій COVID-19 вивільнення прозапальних цитокінів індукуює експресію тканинного фактора ендотелієм і мононуклеарами, що призводить до активації коагуляції й утворення тромбіну [9, 10].

Varga та співавтор. вважають, що важливу роль у пошкодженні ендотеліальних клітин у пацієнтів із COVID-19 відіграє індукція апоптозу та піроптозу. Це може пояснити системні порушення мікроциркуляції в різних судинних руслах і клінічні наслідки в пацієнтів із COVID-19. Зазначена гіпотеза надає теоретичне обґрунтування для терапії, спрямованої на захист і стабілізацію ендотеліальних клітин. Така стратегія може виявитися особливо актуальною для вразливої категорії пацієнтів, які вже мають ендотеліальну дисфункцію (чоловіки, наявність в анамнезі куріння, артеріальної гіпертензії, діабету, ожиріння, встановлених серцево-судинних захворювань).

Якщо брати до уваги ризик тромботичних ускладнень у пацієнтів із COVID-19, виникає необхідність у застосовуванні антитромбоцитарних препаратів із метою профілактики первинних і повторних кардіоваскулярних подій. Оскільки важливими чинниками патогенезу цих ускладнень у пацієнтів із COVID-19 є не лише традиційні фактори ризику тромбоутворення, а й запальні процеси (цитокіновий шторм), логічно припустити доцільність застосування антитромбоцитарного препарату, котрий зміг би поєднати протизапальні й ендотеліопротекторні властивості. Саме таким лікарським засобом є трифлузал, представлений на українському фармацевтичному ринку препаратом Дісгрєн. Трифлузал характеризується антитромбоцитарною ефективністю, зіставною з такою ацетилсаліцилової кислоти (АСК), але має сприятливіший профіль безпеки, доведений результатами клінічних досліджень [11].

Антитромбоцитарний вплив трифлузал поєднує з іншими важливими плеїотропними ефектами. На відміну від АСК, він потенціює дію ендотеліального фактора вазодилатації NO, здатен стимулювати синтез NO ендотелієм, а також збільшувати експресію ендотеліальної NO-синтетази приблизно на 57%. Трифлузал блокує циклооксигеназу-1 і фосфодієстеразу-3, що сприяє пригніченню синтезу тромбоксану A₂ та зменшенню кальційзалежної агрегації тромбоцитів. Препарат стимулює

синтез природного антиагреганта й вазо-протектора простацикліну, а також циклічного аденозинмонофосфату, що відіграє важливу роль у регуляції судинного тону́су [12].

Трифлузал має кілька механізмів, спрямованих на гальмування судинного запалення (антицитокіновий ефект). На відміну від аспірину, він перешкоджає виділенню медіаторів запалення IL-1, IL-6, TNF- α , а також достовірно знижує рівень такого маркера запалення, як С-реактивний протеїн [13, 14].

Ендотеліопротекторний ефект і зменшення активності внутрішньосудинної агрегації сприяють поліпшенню реологічних властивостей крові: зниженню в'язкості крові в судинах різного діаметра, відновленню стабільності гемоваскулярного гомеостазу та зменшенню агрегаційної активності еритроцитів. Проявом зазначених ефектів є збільшення перфузії на рівні мікросудин (що підтверджується достовірним підвищенням об'ємної швидкості кровотоку) та поліпшення кисневого забезпечення тканин [15, 16].

Важливість антитромботичної терапії в пацієнтів із COVID-19 не викликає сумнівів, але, враховуючи високий ризик як артеріальних, так і венозних тромбозів, доцільним є поєднання антитромбоцитарного препарату з антикоагулянтом. У цьому випадку Дістрен також демонструє суттєві переваги порівняно з АСК, оскільки характеризується значно нижчим ризиком геморагічних ускладнень у разі комбінованого прийому з антикоагулянтом. Це особливо актуально в пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2, котрі мають підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту (ішемічний інсульт в анамнезі).

Здатність комбінації трифазалу й антикоагулянта додатково знижувати ризик тромбоемболічних подій була доведена у великому рандомізованому проспективному багатопроцентному клінічному дослідженні NASPEAF (National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation), у якому брали участь пацієнти з фібриляцією передсердь.

При комбінованому лікуванні середній рівень міжнародного нормалізованого відношення в обох групах був нижчим, аніж у разі антикоагулянтної терапії (1,93 vs 2,47 відповідно; $p < 0,001$), що значно зменшує ризик виникнення судинних подій, не підвищуючи ризику розвитку геморагічних ускладнень. Досліджені раніше комбінації варфарину з АСК таких характеристик не мали.

Переваги Дісгрену порівняно з АСК щодо співвідношення користь/ризик геморагічних ускладнень доведено результатами метааналізів. Згідно з даними кокранівського огляду, пацієнти, котрі приймали трифлузал, мали суттєво нижчу частоту кровотеч порівняно з АСК – як малих (BP 1,60; 95% ДІ 1,31-1,95), так і великих (BP 2,34; 95% ДІ 1,58-3,46), а також негеморагічних гастроінтестинальних побічних ефектів.

Отже, у вторинній профілактиці судинних порушень ішемічного характеру трифлузал не поступається АСК. При цьому трифлузал значно рідше спричиняє кровотечі навіть у разі супутнього застосування антикоагулянтної терапії, має значну перевагу в проти- запальному й ендотеліопротекторному ефектах, що гарантує високу якість і безпечне застосування, особливо в пацієнтів із коморбідністю та в умовах пандемії COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**





І. Гіселінк, В. Янссенс, П. Вергам, Р. Вос, Клініка Університету Левена, дослідницька група BREATHE, Бельгія

Застосування азитроміцину при COVID-19: механістичне обґрунтування та докази користі

Брак часу на розроблення та випробування нових специфічних ліків від коронавірусної хвороби (COVID-19) зумовлює інтерес до вже добре вивчених і запроваджених у практику препаратів. У контексті сучасних відомостей про патогенез COVID-19 науковців і клініцистів насамперед цікавлять засоби з противірусними та протизапальними властивостями, що могли би зменшувати вірусне навантаження, вгамовувати цитокіновий шторм або обмежувати запальне ураження легень. Прикладом добре відомого препарату, що становить особливий інтерес в умовах пандемії, є азитроміцин*. Цей макролідний антибіотик характеризується широким спектром активності проти грампозитивних і грамнегативних бактеріальних збудників, а також добре задокументованими протизапальними й імунорегуляторними ефектами [1].



В. Янссенс



П. Вергам



Р. Вос

Існують переконливі докази ефективності азитроміцину в лікуванні хронічних запальних процесів, як-от дифузний бронхіоліт, бронхіоліт після трансплантації, неозинофільна астма. Застосування азитроміцину також асоціюється з поліпшенням клінічних наслідків при інших вірусних пневмоніях, зокрема грипозній [2] і риновірусній [3], а також у пацієнтів із гострим ураженням легень іншої етіології, котрі лікувалися у відділеннях інтенсивної терапії [4]. Інтерес до препарату підсилювався повідомленнями про активність азитроміцину *in vitro* проти SARS-CoV-2; це зумовило те, що в деяких клініках азитроміцин почали призначати для лікування COVID-19 на початку пандемії. Згодом повідомлялося про його користь у неконтрольованих серіях випадків і перших клінічних дослідженнях.

Фармакологічний профіль

Молекула азитроміцину являє собою 15-членний кільцевий макролід класу азалідів. Цей антибіотик зарекомендував себе як досить безпечний і, крім легких побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, зазвичай добре переноситься [5]. Препарат швидко всмоктується після прийому всередину та має тривалий період напіввиведення; його великий об'єм розподілу зумовлений високим внутрішньоклітинним накопиченням, причому в тканинах досягається в 100 разів вища концентрація, ніж у плазмі крові [6]. В особливо великих кількостях азитроміцин захоплюють лейкоцити, а також епітеліальні клітини та фібробласти. Накопичення в лейкоцитах забезпечує ефективну доставку до місць зараження та запалення [7]. Азитроміцин також перетинає гематоенцефалічний бар'єр і концентрується в тканинах центральної нервової системи. Ця властивість також привертає до себе увагу під час пандемії, оскільки зростає обізнаність про неврологічні ускладнення COVID-19 унаслідок інфільтрації й активації резидентних запальних клітин і, можливо, прямої тропності вірусу SARS-CoV-2 до нервових клітин [8].

Нещодавно було узагальнено дані експериментів *in vitro* щодо інгібувальних концентрацій азитроміцину проти SARS-CoV-2 й інших вірусів [9]. *In vivo* в гомогенатах легеневої тканини азитроміцин досягає концентрацій, які значно перевищують 90% ефективної концентрації, через 3 дні пероральної терапії дозою 500 мг [6]. У когортних дослідженнях, які оцінювали ефект азитроміцину в госпіталізованих пацієнтів із грипозною пневмонією [2] чи з гострим ураженням легень іншої етіології в умовах відділення інтенсивної терапії [4], пацієнти потребували дещо довших курсів лікування тривалістю 5 або 8 днів.

* На українському фармацевтичному ринку представлений препарат азитроміцину Зиромин (компанія «Уорлд Медісін»). – Прим. ред.

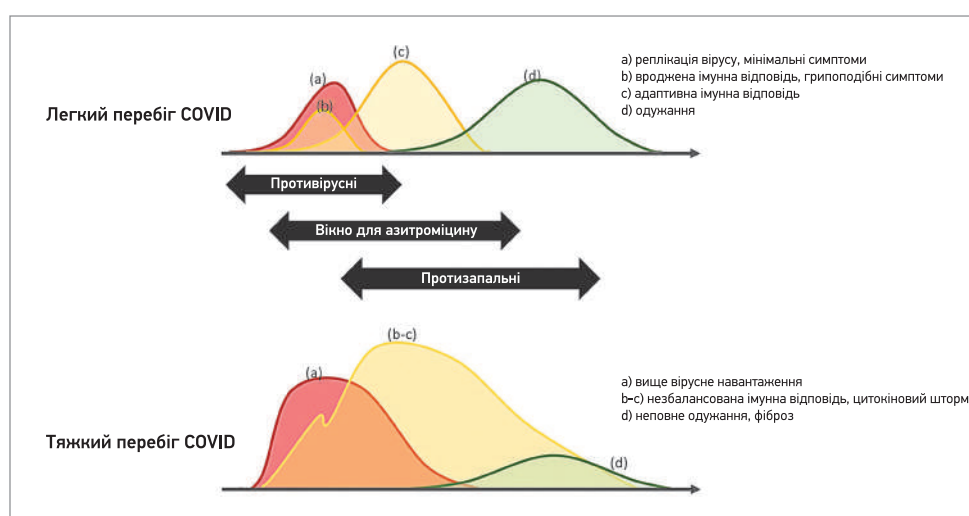


Рис. Хронологія стадій перебігу COVID-19 і вікно можливостей для азитроміцину. Адаптовано з [1]

Противірусні ефекти

Азитроміцин має пряму та непряму противірусну активність у бронхіальних епітеліальних клітинах та інших клітинах організму хазяїна [1]. Крім SARS-CoV-2, це також було показано для грипу, риновірусу, лихоманки денге, еболавірусу, парогрипу, вірусу Зіка й ентеровірусу [9]. Обговорюється декілька механізмів противірусного ефекту азитроміцину. Вірус SARS-CoV-2 за допомогою шипового білка прикріплюється до ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), що є першим етапом проникнення до клітин організму хазяїна. Віртуалізовані методи механічного моделювання продемонстрували, що азитроміцин може перешкоджати цьому процесу через його спорідненість із точкою зв'язування шипового білка й АПФ-2. Також азитроміцин може конкурентно пригнічувати взаємодію вірусів із клітинами через його вражаючу молекулярну схожість із гангліозидом клітин хазяїна GM1, який зв'язується з відповідною ділянкою молекули шипового білка [10].

Після зв'язування з рецепторами вірус потрапляє до клітин або шляхом злиття мембран, або через опосередкований рецепторами ендоситоз. У разі останнього закиснення ендосом спричиняє вивільнення нуклеокапсиду з генетичним матеріалом вірусу. Азитроміцин втручається на цьому рівні, оскільки хімічно є слабкою основою, що накопичується внутрішньоклітинно та присутня всередині ендосом [9].

На подальших етапах вірусного циклу віруси використовують внутрішньоклітинні антиапоптотичні сигнальні шляхи для власного виживання й реплікації [11]. Саме тому, наприклад, блокування сигнального шляху PI3K/AKT/mTOR пригнічує реплікацію MERS-CoV [12]. Рапаміцин (сиролімус) – відомий інгібітор mTOR макролідної структури, проте азитроміцин також виявив здатність впливати на mTOR-сигналювання [12, 13]. Крім того, азитроміцин чинить непрямі

противірусні ефекти, стимулює внутрішньоклітинну mPNC-експресію противірусних генів, а також генів, які стимулюють продукцію інтерферону в інфікованих клітинах. Це може підсилити противірусну дію, опосередковану інтерфероновим шляхом, і допомагає підтримувати баланс ранньої відповіді вродженого імунітету [14, 15].

Протизапальний ефект і модуляція функції макрофагів

Азитроміцин має добре задокументовані імуномодуляторні властивості, що можуть впливати на перебіг COVID-19. По-перше, на моделях *in vitro* з клітинами респіраторного епітелію азитроміцин зменшував продукцію слизу та збільшував товщину епітеліального бар'єра [16], а також пригнічував активність матриксної металопротеази (MMP) на моделі зараження клітин бактеріальними ліпополісахаридами. Внаслідок цього зменшується прозапальна сигналізація, що допомагає зберегти цілісність клітин та епітеліальну бар'єрну функцію. По-друге, азитроміцин є потужним модулятором реакції моноцитів і макрофагів на цитокіни; він може збалансувати імунну відповідь при COVID-19, пригнічуючи сигналізацію NF-κB [17] та зменшуючи вивільнення класичних маркерів диференціації активованих M1-макрофагів, зокрема IL-8, IL-6, TNF і фактора, що стимулює колонії гранулоцитів-макрофагів [18]. Азитроміцин сприяє поляризації макрофагів від фенотипу M1 до M2, тим самим збільшуючи їхню фагоцитарну здатність [19].

Крім того, азитроміцин впливає на функцію нейтрофілів, пригнічує хемоаттрактанти та молекули адгезії в активованих клітинах судинного ендотелію, обмежує активацію нейтрофілів, утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (NET) [18, 20]. NET являють собою сітку позаклітинних волокон, які складаються здебільшого з ДНК нейтрофілів і захоплюють патогени для подальшого

знищення. Нейтрофілія та NETоз роблять внесок у розвиток таких патологічних станів, як гіперзапалення та гіперкоагуляція за тяжкого перебігу COVID-19, а також можуть з'являтися вторинно внаслідок бактеріальної коінфекції.

Нарешті, азитроміцин впливає на TGF-β-індуковану диференціацію міофібробластів, секрецію колагену фібробластами та ремоделювання позаклітинного матриксу; це відбувається за рахунок пригнічення продукції MMP [21] і фактора ендотеліального росту [22]. Зрештою ці ефекти азитроміцину обмежують руйнівні наслідки запалення, формування фіброзу та ремоделювання судин.

Клінічне застосування азитроміцину при COVID-19

Позитивні повідомлення про ефекти азитроміцину при інших респіраторних вірусних захворюваннях спонукали до швидкого початку інтервенційних досліджень для оцінки його ефективності при COVID-19. На момент написання огляду в базі даних клінічних випробувань clinicaltrials.gov за ключовими словами azithromycin, COVID знайдено 121 дослідження на різних стадіях виконання. На початку пандемії, за прикладом ранніх нерандомізованих серій спостережень французької групи в Марселі [23, 24], азитроміцин найчастіше призначався як допоміжний засіб до гідроксихлорохіну. Наразі від використання гідроксихлорохіну здебільшого відмовляються, але описані ефекти азитроміцину переважно встановлені в пацієнтів, які отримували комбінацію гідроксихлорохін-азитроміцин (порівняно з одним гідроксихлорохіном). Декілька опублікованих досліджень оцінювали монотерапію азитроміцином. За дизайном більшість досліджень були ретроспективними.

У дослідженнях, які вивчали монотерапію азитроміцином проти стандартної медичної допомоги госпіталізованим пацієнтам, повідомлялося про широкий діапазон ефектів – від зниження скорегованого відношення шансів (ВШ) для смертності (ВШ 0,60; 95% ДІ 0,42-0,85) у ретроспективній когорті Albani та співавт. [25] до недостовірного підвищення ВШ до 1,30 (95% ДІ 0,65-2,64) за даними Kuderer і співавт. [26]. Ще більша відмінність результатів простежується в дослідженнях, які оцінювали ефекти додавання азитроміцину до гідроксихлорохіну: від покращення виживаності (скорегований відносний ризик 0,294; 95% ДІ 0,218-0,396) у роботі Arshad і співавт. [27] до суттєвого підвищення 30-денної смертності (скореговане ВШ 2,93; 95% ДІ 1,79-4,79) за даними Kuderer і співавт. [26]. У групі амбулаторних пацієнтів Guérin і співавт. [28] повідомляти про статистично значуще прискорення клінічного одужання пацієнтів, які отримували азитроміцин: 12,9 проти 25,8 дня в контрольній групі (p<0,0001).

Дані щодо підвищеної смертності в групах азитроміцину потребують окремого аналізу. Підвищена смертність у групах комбінованої терапії азитроміцином і гідроксихлорохіном у поєднанні з даними про збільшення частоти побічних ефектів у деяких дослідженнях може свідчити про небажану взаємодію ліків з ефектом пролонгації інтервалу QT [26, 29, 30]. Проте ці дані були отримані в ретроспективних дослідженнях із високим ступенем упередженості, тому причинно-наслідковий зв'язок є сумнівним. Цікаво, що в групах монотерапії азитроміцином не повідомлялося про підвищений ризик побічних ефектів. Cavalcanti та співавт. [29] не виявили підвищення частоти побічних ефектів, тоді як у групі гідроксихлорохіну спостерігали пролонгацію інтервалу QTc і підвищення рівня трансаміназ. Аналогічно Rosenberg і співавт. [30] відзначали підвищену частоту випадків зупинки серця в групі комбінованої терапії гідроксихлорохіном та азитроміцином (скореговане ВШ 2,13; 95% ДІ 1,12-4,05) і під час порівняння гідроксихлорохіну з азитроміцином (ВШ 2,97; 95% ДІ 1,56-5,64), але не виявили небажаного впливу в групі монотерапії азитроміцином під час порівняння з іншими препаратами (ВШ 0,64; 95% ДІ 0,27-1,56).

Ретроспективний характер більшості досліджень накладає певні обмеження на інтерпретацію результатів. Взаємодії між ліками можуть підвищувати госпітальну смертність; з іншого боку, при нетривалому спостереженні неможливо виявити довготривалі переваги терапії азитроміцином, як-от сповільнення прогресування фіброзу. Слід урахувати упередженість при включенні пацієнтів, яка завжди притаманна ретроспективним дослідженням. Оскільки рішення про призначення того чи іншого лікування не було визначено заздалегідь протоколом дослідження, пацієнти з легшим перебігом захворювання мали вищу ймовірність отримати призначення азитроміцину в монотерапії чи не отримати взагалі жодного з препаратів. Натомість пацієнтам, які перебували в тяжкому стані, лікарі здебільшого призначали комбіновану терапію. Крім того, на вибір тієї чи іншої терапії впливали численні фактори, крім початкових характеристик і тяжкості захворювання, зокрема доступність ліків і локальні клінічні протоколи [1].

застосування антибіотиків. Незважаючи на те що азитроміцин може покращити результати в обмежених випадках суперінфекції, антибактеріальна профілактика не є вагомим аргументом для його систематичного застосування; її варто зважувати з ризиком резистентності збудників [1].

Вікно можливостей для застосування азитроміцину

Більшість втручань мають оптимальний часовий інтервал для застосування. З механістичного погляду початок терапії азитроміцином до чи під час ранньої фази запалення є найраціональнішим (рис.). На цьому ранньому етапі противірусний ефект усе ще може бути актуальним. Однак залишається незрозумілим, чи суттєво азитроміцин пригнічує реплікацію вірусів *in vivo*. Наявні докази [1]

краще підтверджують імуномодуляторну дію азитроміцину на запальні шляхи, що є ключовими в прогресуванні тяжкої COVID-19. Ефекти азитроміцину здатні збалансувати адаптивну імунну відповідь, стимулювати клітинний імунітет і запобігти подальшому цитокіновому шторму. Незабаром очікуються результати великих рандомізованих контрольованих досліджень азитроміцину за участю госпіталізованих пацієнтів, зокрема RECOVERY [34].

Отже, сприятливий профіль безпеки, доступність і плейотропні механізми азитроміцину зумовили значний інтерес до цього препарату як можливої терапії COVID-19. Його вплив на ранню фазу запалення найкраще підтверджується результатами досліджень і має особливе значення за появи перших симптомів, а також тоді, коли пацієнт звертається по медичну допомогу. Перед

початком лікування азитроміцином необхідна комплексна оцінка можливих взаємодій з іншими лікарськими засобами, котрі впливають на інтервал QT, а також серцево-судинних факторів ризику, особливо тоді, коли пропонується використання в першій лінії терапії. Клінічні докази ефективності залишаються неоднозначними, але через масштаб нинішньої пандемії навіть незначний ефект лікування може реалізуватися в значуще абсолютне зниження захворюваності та смертності від COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Gyselinck L., Janssens W., Verhamme P., Vos P. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence. *BMJ Open Respiratory Research* 2021; 8: e000806.

Адаптований переклад з англ.
Ігоря Петренка

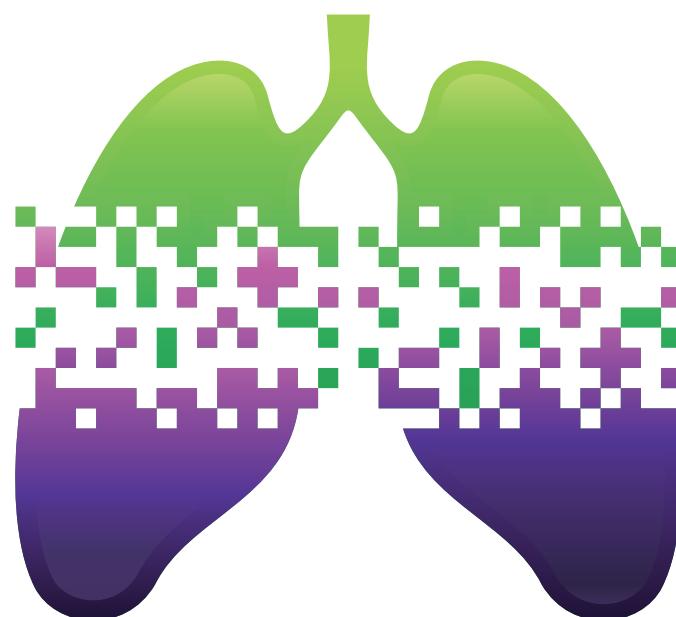


Зиромин

500
МГ

Азитроміцин

ІМУНОМОДУЛЮЮЧІ
та ПРОТИЗАПАЛЬНІ
ВЛАСТИВОСТІ¹



ДОВІДКА «ЗУ»

Існують обмежені докази клінічної користі азитроміцину в лікуванні COVID-19. Монотерапія азитроміцином безпечна та може спричинити прискорене одужання амбулаторних пацієнтів; натомість вплив на виживаність госпіталізованих пацієнтів є сумнівним. Дані щодо впливу на інтервал QT обґрунтовують ретельне моніторування ЕКГ під час застосування азитроміцину, особливо в разі призначення в комбінації з іншими ліками, що пролонгують інтервал QT, а також у пацієнтів із факторами ризику. Розпочинати терапію азитроміцином можна тоді, коли тривалість QTc <450 мс; її слід припинити, якщо інтервал перевищує 500 мс або якщо він підвищився більш ніж на 60 мс після початку терапії [31, 32].

Профілактика бактеріальної суперінфекції

Частота емпіричних призначень антибіотиків пацієнтам із COVID-19, особливо в стаціонарі, дуже висока [33]. Лікарів до цього спонукають труднощі диференційної діагностики з атиповими пневмоніями та страх перед бактеріальною суперінфекцією. Рання бактеріальна коінфекція дійсно була важливим чинником тяжкого перебігу та смертності при історичних пандеміях грипу. Проте при COVID-19 сукупні дані свідчать про набагато менший ризик бактеріальної коінфекції та не підтримують рутинне

АЗИТРОМИЦИН

- ◆ Антибактеріальна дія широкого спектру
- ◆ Імуномодулююча та протизапальна активність
- ◆ Сприятливий вплив на перебіг важких хронічних бронхо-легеневих процесів



¹ Рвачева А.В., Стецюк О.У., Андреева И.В. Иммуномодулирующие свойства азитромицина: от экспериментальных данных к клиническому применению при хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта. – CON-SILIUM MEDICUM. – ТОМ 14. – №3 / www.consilium-medicum.com

Зиромин. Показання. Лікування таких інфекцій, спричинених одним або кількома чутливими мікроорганізмами: броніт; негоспітальна пневмонія; синусит; фарингіт/тонзиліт; середній отит; інфекції шкіри та м'яких тканин; неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis* та *Neisseria gonorrhoeae*. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до азитроміцину, еритромицину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, а також до інших компонентів препарату. **Особливості застосування.** Діти. Препарат не застосовувати дітям з масою тіла менше 45 кг. **Побічні реакції.** Анорексія; запаморочення, головний біль, парестезія, дисгевзія; зорові розлади; глухота; діарея, біль у животі, нудота, метеоризм; часто – блювання, диспепсія; висипання, свербіж; артралгія; втома. **Лабораторні показники:** часто – знижена кількість лейкоцитів, підвищена кількість еозинофілів, знижений рівень бікарбонату в плазмі крові. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біофарма Іпач Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина; УОРЛД МЕДІЦИНІАЛ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДІЦИНІАЛ ЛІМІТЕД, Велика Британія. Затверджено Наказ МОЗ України №906 від 19.03.2018 р., РІТН/УА/12748/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадгляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmacosafzor@biopharma.ua



Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

Пентотрен

Pentotren

Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить: пентоксифіліну - 0,5 мг.



ГОТОВА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ СТЕРИЛЬНА ІНФУЗІЯ



ПОКРАЩУЄ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ ТА
ПОСТАЧАННЯ ТКАНИН КИСНЕМ¹

ПОЛІПШУЄ
РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
КРОВІ¹

У СУЧАСНОМУ
ПОЛІПРОПІЛЕНОВОМУ ФЛАКОНІ
З ЄВРОКОВПАЧКОМ²

ВІЛЬНИЙ РУХ КРОВІ

ПЕНТОТРЕН. Склад: Пентоксифілін. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Периферичні вазодилататори. Код АТХ: C04A D03. **Показання.** Атеросклеротична енцефалопатія; ішемічний церебральний інсульт; дисциркуляторна енцефалопатія; порушення периферичного кровообігу, зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (включно з діабетичною ангіопатією), запаленням; трофічні розлади у тканинах, які пов'язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбофлебітичний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження); облітеруючий ендартеріїт; ангіонейропатії (хвороба Рейно); порушення кровообігу ока (гостра, підгостра, хронічна недостатність кровообігу у сітківці і судинній оболонці ока); порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху. **Побічні реакції:** Аритмія, тахікардія, стенокардія, кардіалгія, коливання артеріального тиску, відчуття стискання за грудниною; відчуття жару (припливи), кровотечі, периферичний набряк; тромбоцитопенія з тромбоцитопенічною пурпурою і апластична анемія (часткове чи повне припинення утворення всіх клітин крові, панцитопенія), що може мати летальний наслідок, гіпофібриногенемія; нудота, блювання, анорексія, метеоризм, атонія кишечника; загострення холециститу, холестатичний гепатит, внутрішньопечінковий холестаз; запаморочення, головний біль, асептичний менінгіт, тремор, парестезія, судороги; збудження та порушення сну, тривожність, галюцинації; порушення зору, кон'юнктивіт, крововиливи у сітківку, відшарування сітківки, скотома; анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та анафілактичний шок; свербіж, почервоніння шкіри, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, підвищена ламкість нігтів; підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази; відомо про випадки виникнення гіпоглікемії, підвищеної пітливості, підвищення температури тіла, ознобу. **Діти.** Досвід застосування препарату дітям відсутній. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Реєстраційне посвідчення** UA/15146/01/01. **Наказ МОЗ** №347 від 24.02.2021

Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу



Ще більше інформації про лікарський засіб на сайті www.darnitsa.ua

Джерело інформації:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТОТРЕН.

2. <https://www.darnitsa.ua/ru/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziikh-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom>

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

ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця" Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua.

Судинний ендотелій і мікроциркуляція як мішені COVID-19: чого вчать патофізіологія та клінічний досвід першого року пандемії?

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинена коронавірусом гострого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2), – стійка загроза світовому здоров'ю. Основними клітинами для проникнення та реплікації SARS-CoV-2 вважають епітеліоцити дихальних шляхів – від носоглотки до легеневи альвеол. Тяжкість захворювання визначається як прямою ушкоджувальною дією вірусу, так і характером імунної відповіді організму хазяїна [1].

Альвеолярні макрофаги відіграють важливу роль, оскільки їх активація спричиняє т. зв. цитокиновий шторм – феномен масивного вивільнення фактора інгібування міграції макрофагів, фактора некрозу пухлини (TNF), інтерлейкінів 1, 2R, 6, 8 і 10, які приваблюють нейтрофіли, котрі, своєю чергою, вивільняють лейкотриєни, окислювальні ферменти та протеази. Усі перелічені фактори здатні спричинити гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), що зумовлює тяжкість перебігу COVID-19 і потребу в госпіталізації [1]. Проте в клінічній практиці не можна ігнорувати інші численні ураження органів і систем, асоційовані з коронавірусною інфекцією; вони пов'язані з системною запальною відповіддю, порушенням функцій судинного ендотелію та станом гіперкоагуляції, що спричиняють порушення мікроциркуляції в різних судинних басейнах. Концепція ендотеліальної дисфункції, котру ми звикли розглядати як наслідок низки генетичних і середовищних факторів ризику, що зумовлюють розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань, отримала логічне продовження в контексті патогенезу COVID-19 (рис.) [2, 3].

COVID-19 як тригер серцево-судинних катастроф

Щоб потрапити до клітини-хазяїна, SARS-CoV-2 своїм S-глікопротеїном прикріплюється до рецептора ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (АПФ-2) на поверхні клітин. Рецептори АПФ-2 широко представлені в серці, нирках, мозку та шлунково-кишковому тракті, тому COVID-19 може мати численні позалегеневі прояви [1]. Наприклад, клітинами-мішенями для вірусу в міокарді можуть бути перичити капілярів, які в значній кількості експресують рецептори АПФ-2. У результаті ураження ендотелію капілярів з'являється порушення кровопостачання міокарда за типом мікрovasкулярної дисфункції [4].

На додачу до системного запалення й ендотеліальної дисфункції SARS-CoV-2 зумовлює розлади коагуляції, котрі також можуть відігравати роль у декомпенсації фонових захворювань, спричиняти ішемічні катастрофи [5]. Індикатором тривалого утворення тромбів є підвищений протромбіновий час. Підвищені рівні D-димеру, продуктів розпаду фібрину та феритину також корелюють із гіперкоагуляцією. Маркерами запалення є підвищені рівні С-реактивного білка й інтерлейкіну-6, які обидва асоціюються зі збільшенням тяжкості перебігу COVID-19. Підвищений рівень креатиніну в плазмі є показником дисфункції ендотеліальної бар'єра та пов'язаний зі зниженням функції нирок у пацієнтів із COVID-19 [3].

Отже, коронавірусна інфекція може наблизити своїх жертв до серцево-судинних катастроф різними шляхами: внаслідок системної запальної відповіді, протромботичного порушення каскаду згортання крові, мікрovasкулярної дисфункції міокарда, стресової кардіоміопатії, ураження міокарда, що з'являється внаслідок невідповідності постачання

і потреб кисню, а також нестабільності атеросклеротичних бляшок, що спричиняє гострий коронарний синдром [1].

З іншого боку, прогноз перебігу COVID-19 також залежить від серцево-судинних факторів ризику. Старший вік – найбільш згадуваний у публікаціях фактор ризику смерті від COVID-19. Гіпертензія, ожиріння та цукровий діабет також часто згадуються як обтяжливі чинники перебігу COVID-19; всі вони патогенетично пов'язані з ендотеліальною дисфункцією [1]. Лі та співавт. установили, що частки пацієнтів із гіпертензією, цереброваскулярною патологією, діабетом були відповідно вдвічі, втричі та вдвічі вищими серед тих, кого довелося госпіталізувати до відділення інтенсивної терапії (порівняно з тими, хто хворів на COVID-19 у легкій формі) [6].

Докази прямого ураження ендотелію вірусом і його клінічні наслідки

Ендотеліальні клітини разом із респіраторним епітелієм нещодавно були віднесені до основного типу клітин, які беруть участь в ініціації та розповсюдженні руйнівних ефектів SARS-CoV-2, зокрема ГРДС і серцево-судинних ускладнень [2, 3].

Наразі існують численні прямі докази інфікування ендотеліоцитів вірусом SARS-CoV-2. Так, Ackermann і співавт. на секційному матеріалі пацієнтів, які померли від COVID-19, виявили внутрішньоклітинні та позаклітинні віріони SARS-CoV-2 в ендотеліальних клітинах мікросудин легеневої тканини [7]. Використовуючи електронну мікроскопію, Paniz-Mondolfi та співавт. описали міжклітинну міграцію вірусоподібних частинок із мікросудинних ендотеліальних клітин головного мозку до навколишніх нейронів у зразку від пацієнта після смерті від COVID-19 [8]. Ще одне посмертне дослідження зразків ендотелію 14 пацієнтів із COVID-19 задокументувало вірусні частинки SARS-CoV-2 в ендотеліальних клітинах нирок [9].

На підтвердження концепції про ключову роль ендотелію в патогенезі COVID-19 Varga та співавт. представили три клінічні випадки, що мають спільну рису залучення ендотеліальних клітин через судинні русла різних органів у пацієнтів із супутніми серцево-судинними захворюваннями [10]. Залучені пацієнти (2 чоловіки й 1 жінка, вік – 58-71 рік) мали різні фонові стани: артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця та діабет. Після зараження SARS-CoV-2 всі пацієнти потребували госпіталізації через розвиток дихальної недостатності, двобічні легеневі інфільтрати та мезентеріальну ішемію. Два пацієнти померли від ускладнень, спричинених інфекцією. Перший пацієнт (чоловік віком 71 рік) помер через мульти-системну органну недостатність на 8-й день госпіталізації. Другий пацієнт (жінка віком 58 років) помер через гостру оклюзію правої коронарної артерії. Посмертний аналіз обох пацієнтів виявив лімфатичний ендотеліт із набором запальних клітин і надзвичайно великою кількістю апоптотичних тіл у багатьох органах. Окрім того, накопичення запальних клітин в ендотелії спричинило тромбоз дрібних судин легень. Третій пацієнт

(чоловік віком 69 років) пережив інфекцію, але в нього розвинулися фібриляція передсердь і дилатація лівого шлуночка із систолічною дисфункцією. Гістологічний аналіз резектованої частини тонкої кишки в цього хворого виявив виражений ендотеліт підслизових судин і наявність апоптотичних тіл. Автори зазначили, що присутність вірусу в ендотеліальних клітинах (разом зі зміненою запальною реакцією) спричиняє ендотеліт і загибель клітин у багатьох органах, що зумовлює порушення мікроциркуляції. Отже, головним висновком цього дослідження є те, що ендотеліальні клітини безпосередньо інфікуються SARS-CoV-2; це може призводити до прогресування захворювання та летальних наслідків [10].

Запропоновані підходи до лікування

Varga та співавт. надають обґрунтування того, що, крім пригнічення реплікації вірусу, ключовою метою запобігання тяжкому перебігу COVID-19 має бути стабілізація ендотелію за допомогою протизапальних та/або антицитокінових препаратів, інгібіторів АПФ та/або статинів. Ця стратегія може бути особливо актуальною для вразливих пацієнтів із наявною дисфункцією ендотелію, котра асоціюється з курінням, гіпертензією, діабетом, ожирінням і діагностованими серцево-судинними захворюваннями [10].

Новий інтерес зумовлює давно відома мультифункціональна молекула з властивостями покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові – пентоксифілін. За походженням і біохімічною активністю пентоксифілін є похідним метилксантину, неселективним інгібітором фосфодіестерази, що каталізує розщеплення циклічних нуклеотидів – цАМФ і цГМФ. Пентоксифілін підвищує гнучкість еритроцитів за рахунок підвищення рівня АТФ еритроцитів і рівня циклічних нуклеотидів; він зменшує в'язкість крові, пригнічуючи агрегацію еритроцитів і стимулюючи фібриноліз. Усі ці ефекти посилюють здатність крові протікати через периферичні судини (гемореологічна дія). Крім того, пентоксифілін пригнічує синтез тромбосану та збільшує синтез простагліцину, що сприяє зменшенню агрегації тромбоцитів. У пацієнтів із порушеннями кровообігу пентоксифілін продемонстрував ефект зниження адгезії тромбоцитів до стінки судини [11].

Пентоксифілін схвалений Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для симптоматичного лікування переміжної кульгавості, пов'язаної з хронічними оклюзійними порушеннями периферичних судин нижніх кінцівок. У таких пацієнтів препарат покращує перфузію тканин, полегшує симптоми ішемічного болю [12].

Клінічні дослідження продемонстрували роль проти-запальних, антифібротичних і гемореологічних властивостей пентоксифіліну при різних захворюваннях. У проспективному плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні в кандидатів на шунтування коронарних артерій із фракцією викиду (меншою чи рівною 30%) попереднє лікування пентоксифіліном протягом 3 днів до процедури було пов'язане зі зниженням рівня TNF, інтерлейкіну-6, покращенням фракції викиду лівого шлуночка, зменшенням часу перебування у відділенні інтенсивної терапії, часу вентиляції легень і потреби в інотропних засобах і переливанні крові [13].

У пацієнтів із діабетичною нефропатією, котрі приймали інгібітори АПФ або блокатори ангіотензинових рецепторів протягом понад 6 міс, додавання терапії пентоксифіліном зменшувало протеїнурію, покращувало контроль глюкози та резистентності до інсуліну [14].

Розпочинається набір пацієнтів для залучення до клінічного дослідження ефективності пентоксифіліну як допоміжної терапії в пацієнтів із COVID-19 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04433988). Як основний регулятор метаболізму цАМФ фосфодіестераза-4 відіграє ключову роль у прозапальних та імунних клітинах.

Отже, гіперкоагуляція та тромботичні ускладнення є одними з провідних факторів обтяженого перебігу COVID-19. Завдяки здатності покращувати мікроциркуляцію й антиагрегантним властивостям пентоксифілін може знижувати ризик тромбозів, а також сприяти покращенню як ранніх, так і віддалених наслідків інфекції. Враховуючи унікальний вплив на імунну систему, фібриноліз і окислювальний стрес, пентоксифілін може становити багатоцільову та загалом безпечну ад'ювантну терапію для пацієнтів із COVID-19.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

37

Рис. Механізми та наслідки ураження ендотелію при COVID-19 (адаптовано за Gladka M., Maack C., 2020; Bernard I., 2020)



Йод і селен як противірусні агенти: потенційні помічники в боротьбі із SARS-CoV-2 та COVID-19

Йод і селен пов'язані між собою завдяки ефектам, які вони чинять на функцію щитоподібної залози, а їхні противірусні властивості можуть допомогти в боротьбі із SARS-CoV-2. Розчин повідон-йоду продемонстрував *in vitro* свої віроцидні властивості проти SARS-CoV і MERS-CoV, які спричинили попередні коронавірусні епідемії. Оскільки повідон-йод показав значну ефективність в інактивації SARS-CoV-2 *in vitro*, 0,5% розчин повідон-йоду використовується для промивань носоглотки у відділеннях інтенсивної терапії, стоматології та щелепно-лицевої хірургії. Проте тривале використання розчину повідон-йоду може негативно вплинути на функцію щитоподібної залози (особливо якщо надлишкове надходження йоду супроводжується дефіцитом селену). Селен є тиреоїдопротектором: за надмірної експозиції до йоду утворюється значна кількість пероксиду водню, котрий утилізується за допомогою глутатіонпероксидази, що містить у своєму складі селен. Окрім того, селен допомагає в боротьбі з багатьма вірусними захворюваннями. Обсерваційні дослідження продемонстрували асоціацію між високим уживанням селену та кращими наслідками коронавірусної хвороби (COVID-19), й навпаки: селенодефіцит асоційований з вищою смертністю від цього захворювання. *In vitro* доведено, що SARS-CoV-2 знижує продукцію селенопротеїнів, які захищають від вірусних захворювань. Отже, рекомендовано дотримуватися адекватного вживання селену (особливо для країн із низьким або пограничним селеновим статусом у населення). Для медичних працівників із цих країн, які застосовують повідон-йод для дезінфекції, рекомендується додаткове вживання селену в помірних дозах (наприклад, 100 мкг/добу).

Потенційна ефективність місцевих антисептиків у зниженні вірусного навантаження та передачі SARS-CoV-2

Оскільки на початкових етапах коронавірусної інфекції горло та слинні залози є основними сайтами вірусної реплікації та трансмісії, оральні антисептики можуть бути ефективними противірусними агентами (Meister, Brüggemann, Todt et al.). Особливо релевантними ці дані є для стоматологів і щелепно-лицевих хірургів, урахувавши особливості їхньої роботи, як-от невелика відстань від носоглотки пацієнтів і використання приладів, які генерують аерозоль. У своєму дослідженні Meister і співавт. оцінили віроцидну активність 8 розчинів для полоскання рота (в т. ч. відомих противірусних агентів, як-от перекис водню та хлоргексидин) щодо 3 штамів SARS-CoV-2 в середовищі, схожому на назофарингеальний секрет [2]. Для трьох із досліджуваних розчинів, а саме для комбінації еквалінію хлориду та бензалконію хлориду, етанолу з ефірними оліями й 1,0% повідон-йоду, 30-секундна експозиція значно сприяла інактивації SARS-CoV-2. Ці розчини зменшили вірусну інфекційну здатність майже на 3 рівні (порівняно з початковим); log скорочення для 3 досліджуваних штамів – >3,11; >2,78 та >2,61. Отже,

за результатами цієї роботи полоскання рота дезінфікуювальними розчинами може значно знизити вірусне навантаження слини та зменшити передачу вірусу.

Повідон-йод як антисептичний агент у боротьбі з коронавірусами, зокрема із SARS-CoV-2

У публікації Kirk-Bayley та співавт. припущено, що 0,5% розчин повідон-йоду як назальний спрей і розчин для полоскання рота та горла може бути ефективним *in vivo* проти SARS-CoV-2, а отже, знижувати перехресне інфікування між пацієнтами й медичними працівниками [2]. Це може бути важливим не тільки в разі взаємодії медичного персоналу та госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, а й для зменшення передачі інфекції між асимптоматичними хворими на COVID-19 і медичними працівниками, котрі за специфікою роботи тісно взаємодіють із ротом і носом пацієнтів, – стоматологами, щелепно-лицевими хірургами, отоларингологами, офтальмологами, анестезіологами.

За даними Kirk-Bayley та співавт., повідон-йод має більшу віроцидну активність, аніж інші поширені антисептичні агенти, в т. ч. хлоргексидин і бензалконію хлорид. У багатьох публікаціях було доведено, що повідон-йод є ефективним *in vitro*

для знешкодження коронавірусів, задіяних у попередніх епідеміях SARS і MERS [2, 5-7].

Численні дослідження *in vitro* довели, що повідон-йод (навіть у невисокій концентрації 0,5%) має швидкий і потужний віроцидний ефект проти SARS-CoV-2 [1, 8, 9]. Frank і співавт. провели огляд літератури щодо використання повідон-йоду та дійшли висновку, що він є безпечним для обробки носової порожнини в концентрації до 1,25%, а також ротової порожнини – до 2,5% (тривалістю до 5 міс) [10]. Деякі групи дослідників рекомендують застосування 0,5% розчину повідон-йоду серед медичних працівників і пацієнтів на додачу до звичних засобів особистого захисту з метою мінімізації ризику поширення COVID-19 [2, 11-13]. На момент підготовки оригінальної публікації було зареєстровано 2 рандомізовані дослідження, що мають на меті зменшення вірусного навантаження в підтверджених хворих на COVID-19 за допомогою використання противірусних агентів, у т. ч. PVP-I, як назальних спреїв та орофарингеальних промивань [1].

Ризики використання повідон-йоду як топічного антисептика. Ефекти надлишкового вживання йоду

Часте застосування 0,5% розчину повідон-йоду як назального

спрею, а також для полоскання рота та глотки може становити ризик передозування йодом. Максимальна денна доза йоду, рекомендована Kirk-Bayley та співавт., становить 3,52 мг/добу, що більш ніж утричі перевищує встановлену в США переносиму верхню межу споживання йоду (1,100 мкг/добу), та є майже в 6 разів більшою за верхню межу в 600 мкг/добу, визначену Європейським агентством із безпеки харчової продукції (EFSA). Звісно, за топічного застосування споживатиметься не вся зазначена доза, а лише її частина; в будь-якому разі для медичних працівників, які стикаються з високими рівнями йоду протягом декількох тижнів або місяців, рекомендований моніторинг функції щитоподібної залози. Необхідно також звернути увагу на те, що надлишковий йод виводиться здебільшого нирками, а отже, профілактичне застосування йодовмісних розчинів може бути протипоказане особам із недостатньою функцією нирок [16].

Йод, необхідний для біосинтезу тиреоїдних гормонів тироксину (T₄, прогормон) і трийодтироніну (T₃, активна форма), надходить до щитоподібної залози за допомогою натрій-йодидного симпортера (NIS) [20]. 1-2-денне надходження в організм високих доз йоду зумовлює інгібування синтезу тиреоїдних



Природна форма селену для ефективного усунення його дефіциту

Склад: 1 таблетка містить: основна речовина: L-селенометіоніну – 250 мкг (відповідає 100 мкг селену); допоміжні речовини. **Рекомендації щодо застосування:** СЕЛЕНОРМ рекомендується як додаткове джерело селену з метою усунення його дефіциту в організмі. Застосування у складі L-селенометіоніну забезпечує високий рівень засвоєння селену організмом. **Спосіб застосування:** дорослим по 1 таблетці 1 раз на добу під час або після прийому їжі. **Виробник:** ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ» (Україна). Дієтична добавка.

www.omnifarma.com.ua

гормонів (ефект Вольфа-Чайкова). Цей феномен, який запобігає надлишковому синтезу гормонів щитоподібної залози, реалізується через інактивацію натрій-йодидних симпортерів на плазматичній мембрані, а також залежить від продукції активних форм кисню [22]. Пригнічувальний ефект надлишків йоду на транспорт йодидів через NIS може бути спричинений пероксидом водню (H_2O_2); для запобігання цьому ефекту можуть бути використані поглиначі активних форм кисню [22]. Короткотривале вживання надлишкового йоду в кількостях, які всього на один рівень величин перевищують нормальні значення (наприклад, 1500 мкг/добу замість 150 мкг/добу), може спричинити інактивацію натрій-йодидних симпортерів на плазматичній мембрані. Гостра фаза ефекту Вольфа-Чайкова може тривати до кількох днів, але синтез тиреоїдних гормонів може відновитися, коли концентрація неорганічного йоду в щитоподібній залозі знизиться внаслідок інактивації NIS [21]. Незважаючи на вищезазначене, в деяких осіб відновлення функції щитоподібної залози після впливу високих доз йодиду не відбувається; з'являється клінічний або субклінічний гіпотиреоз.

Споживання надлишкових (але менших за вищезазначені) доз йодиду підвищує ризик автоімунного тиреоїдиту, зокрема, через значну імуногенність збагаченого йодом тиреоглобуліну; підвищену в умовах надлишку йоду експресію молекули міжклітинної адгезії-1, що зумовлює підсилену інфільтрацію мононуклеарів і запалення. Іншими факторами впливу надлишкового йоду є підвищена продукція T-17 хелперів, інгібування дозрівання T-регуляторних клітин та аномальна експресія апоптоз-індукувального ліганду на тироцитах. Отже, для зниження ризику автоімунного тиреоїдиту вживання йоду не має перевищувати рекомендовані рівні: 600 мкг/добу згідно з настановами EFSA, а також 1100 мкг/добу згідно з даними Інституту медицини США [14].

Селен як тиреопротектор за надмірного надходження йоду

Щитоподібна залоза має найбільший уміст селену серед усіх тканин людського організму, зокрема в складі селенопротеїнів, глутатіонпероксидази [40, 42, 43]. Приєднання йоду до тирозилових залишків тиреоглобуліну, а також H_2O_2 -залежне об'єднання йодованих тирозилових залишків з утворенням йодотиронінів T4 та T3 каталізується тиреопероксидазою (ТПО). Якщо надлишкове надходження йоду опосередковано через продукцію активних форм кисню блокує NIS, пероксид водню, не задіяний у синтезі гормонів, накопичується в колоїдному

просвіті та може спричинити ушкодження тканин щитоподібної залози [22]. Підсиленна продукція та секреція в колоїдний просвіт селеновмісної позаклітинної глутатіонпероксидази (GPX3) допомагає нейтралізувати H_2O_2 . Для додаткового захисту клітинних мембран і внутрішньоклітинних компартментів від перекису водню необхідні інші селенопротеїни та селенозалежні ферменти TXNRD [20].

В умовах доволі високого споживання йоду (наприклад, у Китаї після введення загального йодування солі [24]) вищі рівні сироваткового селену були асоційовані зі значно меншими шансами розвитку гіпотиреозу, в т. ч. субклінічного, дифузного зоба й автоімунного тиреоїдиту [45]. Численні дослідження також продемонстрували зниження титру антитіл до ТПО (які відповідають за розвиток автоімунного тиреоїдиту Хашімото) при вживанні добавок із селеном [40, 41].

Противірусний вплив селену в боротьбі із SARS-CoV-2

Додаткове вживання селену має доведені клінічні переваги в розрізі багатьох вірусних інфекцій. Так, у разі ВІЛ-інфекції встановлена негативна кореляція між уживанням селену та смертністю [50, 51]. Описаний протекторний ефект селену щодо розвитку раку печінки при вірусному гепатиті В [52], а також у пацієнтів з епідемічною геморагічною лихоманкою, котрі були успішно проліковані селенітом натрію перорально, з 80% зниженням смертності [46, 53]. Можна зробити висновок, що вживання чи дефіцит селену є важливим фактором перебігу вірусних захворювань через його імуномодуляторні ефекти та вплив (особливо в разі дефіциту) на мутації й еволюцію вірусів [48, 49].

Наразі вже є дані про зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 та зниженням рівнів селенопротеїнів. Так, інфікування культури клітин Vero E6 коронавірусом SARS-CoV-2 значно знижувало рівні експресії деяких селенопротеїнів, збільшуючи при цьому експресію прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 [54].

Аналіз кумулятивних даних щодо COVID-19 у китайських містах станов на 18 лютого 2020 р. виявив позитивний зв'язок між часткою реконвалесцентів і вживанням селену в популяції, а також вищу смертність у селенодефіцитних регіонах [56]. Дослідження, проведене в Німеччині, довело виражений дефіцит загального сироваткового селену та зниження концентрації селенопротеїну Р у хворих на COVID-19 (порівняно з референсними даними) [57]. Вміст селену був значно вищим у зразках плазми від пацієнтів, які вижили, ніж у померлих (Se: $53,3 \pm 16,2$ vs $40,8 \pm 8,1$ мкг/л; селенопротеїн Р: $3,3 \pm 1,3$ vs $2,1 \pm 0,9$ мг/л) [57].

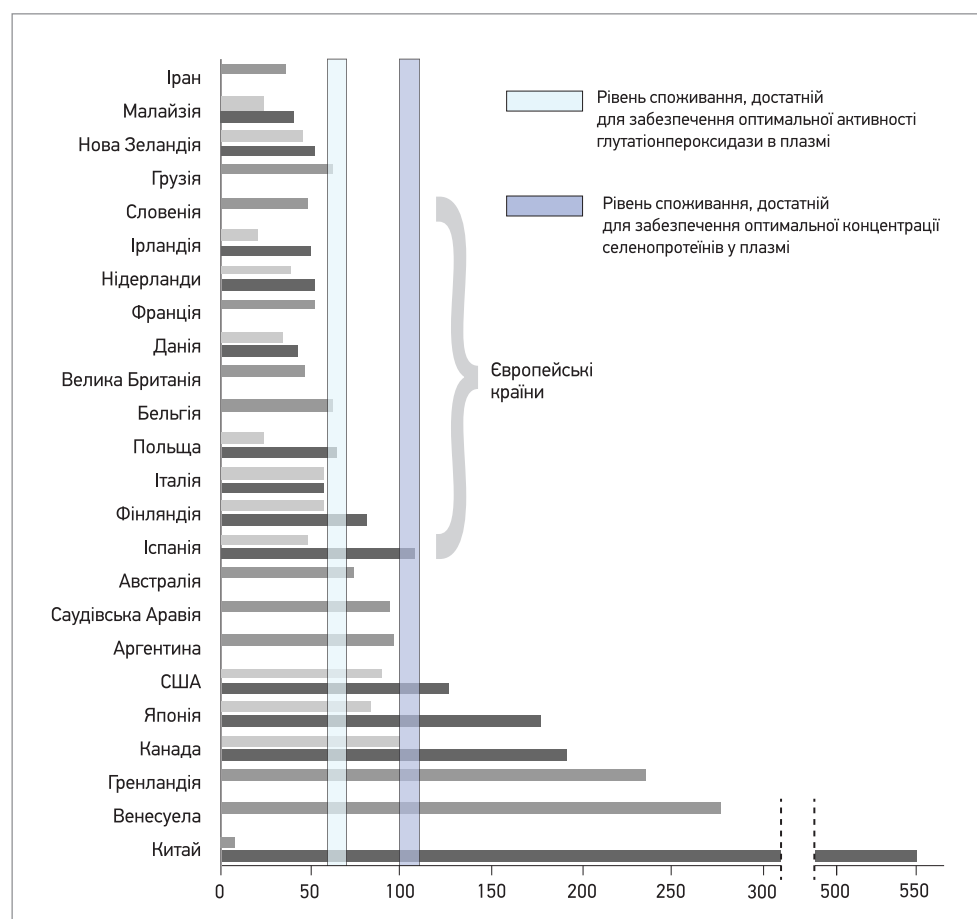


Рис. Рівень споживання селену в різних країнах на основі даних, опублікованих із 2000 р.

Рекомендовані рівні вживання селену та селеновий статус популяції різних країн

Рівні вживання селену та рекомендовані нормативні значення у світі значно різняться між собою. Американські дієтичні норми (RDA) рекомендують уживання селену до 55 мкг/добу, тоді як за британськими рекомендаціями (RNI) для дорослих чоловіків цільове споживання становить 75 мкг/добу, а для жінок – 60 мкг/добу. Значна частка європейської популяції не отримує достатньої кількості селену: за даними останнього британського Національного дослідження дієти та харчування (2014-2016), 47% жінок і 25% чоловіків не досягають навіть нижнього референтного рівня споживання – 40 мкг/добу [49, 50] (рис.). Рівні вживання селену варіюють залежно від кількості та якості збагачених селеном продуктів харчування в дієті, як-от морепродукти, м'ясо та птиця.

Вживання добавок селену для осіб, які використовують повідон-йод із метою профілактики COVID-19

Ураховуючи вищезазначене (тиреопротекторні властивості селену в умовах надлишкового надходження йоду та потенційну ефективність селену в боротьбі з вірусними захворюваннями, в т. ч. COVID-19), автори публікації рекомендують медичному персоналу та пацієнтам, які часто використовують назальні спреї та полоскання розчином повідон-йоду, додатково отримувати селен у таких дозуваннях, які дадуть змогу досягти загального рівня споживання селену в 100-200 мкг/добу. Рекомендована максимальна доза (200 мкг/добу) не є токсичною; в деяких країнах таке споживання досягається природним

шляхом із продуктів харчування. Безпечна верхня межа вживання селену встановлена на рівні 400 мкг/добу [58]. У рамках рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного в Данії (країна з рівнем уживання селену за нижньою межею норми), здорові добровольці похилого віку отримували селен у кількості 200 мкг/добу протягом 5 років і не продемонстрували розвитку побічних явищ (порівняно з групою плацебо) [62].

ВИСНОВКИ

Повідон-йод, який доведено має потужні віроцидні властивості щодо SARS-CoV-2, широко використовується як назальний спрей і для полоскання рота та горла з метою зниження рівнів інфікування серед медичного персоналу та пацієнтів. Однак тривале надходження надлишкового йоду в організм може спричинити негативні наслідки з боку щитоподібної залози, як-от гіпотиреоз, дифузний зоб й автоімунний тиреоїдит. Для осіб, які часто та/або тривало застосовують розчини повідон-йоду для місцевої профілактики, важливим є моніторинг функції щитоподібної залози. Також доцільним може бути вживання добавок селену, оскільки він є не лише противірусним та імуномодулювальним агентом із доведеною ефективністю проти SARS-CoV-2 та COVID-19, а й важливим фактором захисту щитоподібної залози, в т. ч. від несприятливих ефектів надлишкового надходження йоду та вільних радикалів кисню. Для медичних працівників і пацієнтів оптимальним вважається споживання селену на рівні 100-200 мкг/добу.

За матеріалами: Rayman M.P. Iodine and selenium as antiviral agents: potential relevance to SARS-CoV-2 and COVID-19. Archives Oral Maxillofac. Surg. 2020; 3 (1): 69-76.

Підготувала Ганна Гаврюшенко



Когнітивні порушення при COVID-19: сучасні можливості медикаментозної терапії

18-19 березня перед екранами моніторів зібралися неврологи, психіатри, лікарі загальної практики, реабілітологи – вони зустрілися в онлайн-форматі на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна парадигма раціональної терапії неврологічних захворювань». Наукова програма передбачала обговорення сучасних проблем діагностики, лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із різноманітними неврологічними захворюваннями та специфічними ускладненнями коронавірусної хвороби (COVID-19), які негативно позначилися на стані нервової системи.



Професор кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук **Тетяна Миколаївна Слободін** презентувала доповідь «COVID-19 і когнітивні порушення».

Вона підкреслила, що постковідний синдром діагностують на підставі ознак/симптомів, які виникли безпосередньо під час COVID-19 або протягом ≤12 тиж після одужання та не можуть бути пояснені альтернативним діагнозом. Зазвичай постковідний синдром клінічно проявляється генералізованим болем, утомою, підвищенням температури тіла, психічними розладами. Крім зазначених проявів, перенесена інфекція SARS-CoV-2 може спричинити порушення когнітивних функцій, погіршення пам'яті, утруднення ясного мислення, що в сучасній літературі описують як «мозковий туман». За даними французьких учених, які спостерігали за хворими на COVID-19 (n=120), після одужання майже 1/3 пацієнтів скаржилися на погіршення пам'яті, а 27% хворих мали значне когнітивне зниження. Американські клініцисти стверджують, що перенесена COVID-19 зумовлює порушення психічних функцій у 33% хворих, із них 68% втрачають здатність

виконувати навіть прості повсякденні функції, як-от приготування їжі, оплата рахунків.

Доповідка прокоментувала результати клінічного дослідження, дизайн якого передбачав аналіз складу спинномозкової рідини (СМР) в осіб із тяжкою COVID-19, перебіг якої ускладнився розвитком і прогресуванням енцефалопатії. Автори цього дослідження виявили в СМР антитіла до SARS-CoV-2, причому в 50% випадків їхній титр був надто високим, що свідчило про порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) або підвищення інтратекального синтезу IgG. Наведені дані вчені трактували як опосередкований доказ здатності SARS-CoV-2 порушувати цілісність ГЕБ і провокувати виникнення енцефалопатії. Зазначену гіпотезу підтримують інші дослідники, котрі припускають, що високий рівень протизапальних цитокінів створює умови для проникнення антитіл, інших медіаторів запалення в паренхіму головного мозку. Нині ураження центральної нервової системи на тлі COVID-19 пояснюють прямою ушкоджувальною дією SARS-CoV-2 на нервові клітини, котрі експресують ангіотензинперетворювальний фермент і мають високий рівень васкуляризації, фізіологічно нещільний ГЕБ, що створює умови для прямого контакту нейронів із вірусними частинками, котрі переносяться кров'ю. Ендотеліальні клітини, що є структурною частиною ГЕБ, також можуть уражатися безпосередньо самим SARS-CoV-2 або циркулювальними антитілами з наступним розвитком ендотеліїту.

Альтернативним шляхом проникнення SARS-CoV-2 у головний мозок є епітелій носових шляхів, звідки віруси ретроградно чи транссинаптично проникають до аксонів нюхальних нейронів, нюхального центру. Системне запалення, порушення цілісності ГЕБ негативно відображається не тільки на стані нейронів; вони пошкоджують гліальні клітини та призводять до реактивації таких потужних еволюційних захисних механізмів, як астрогліоз і мікрогліоз. Доведено, що дистрофічно змінені астроцити та мікроглія ініціюють прогресування нейродегенеративних розладів. Іншими факторами, котрі зумовлюють появу вторинних нейродегенеративних змін (хвороби Альцгеймера), є високий рівень фібрoneктину та коагулопатія, що є основними складовими тромбоемболії. Виявлення білка 14-3-3 у СМР асоційовано не тільки з виникненням енцефалопатії, нейродегенерації у хворих на COVID-19, а й із несприятливим прогнозом для життя.

Тетяна Миколаївна навести результати клінічного дослідження, в якому взяли участь пацієнти з гострою COVID-19 та ознаками когнітивного дефіциту, котрі потребували кисневої підтримки (n=87). Залежно від типу респіраторної допомоги пацієнтів розподілили на чотири групи: до 1-ї групи увійшли інтубовані хворі, учасникам 2-ї групи здійснювали неінвазивну вентиляцію легень із підтриманням двохфазового позитивного тиску в дихальних шляхах, пацієнти 3-ї групи використовували маски з клапаном Вентурі, 4-ту групу становили хворі, котрі не потребували проведення кисневої терапії. Контрольне спостереження проводили через місяць після виписки зі стаціонару: за даними шкал MoCA та MMSE, нейропсихічний дефіцит діагностували у 80% обстежених, легку/помірну депресію – в 40%. Представники 1-ї групи, котрі перебували на штучній вентиляції легень, отримали високу кількість балів у таких підшкалах, як зорово-просторові функції (p=0,016), коротко- та довготривала пам'ять (p=0,010 і p=0,005 відповідно), орієнтування в просторі та часі (p=0,034) порівняно з особами, котрі не отримували кисневої підтримки. Виявлені когнітивні зміни корелювали з віком: тяжкість функціональних, когнітивних та емоційних порушень зростала зі збільшенням віку пацієнтів, незалежно від показників шкали функціональної незалежності FIM.

Окрім гострих неврологічних проявів, COVID-19 провокує виникнення підгострих і хронічних нейропсихічних змін: у 54,5% хворих, які одужали від COVID-19, діагностують посттравматичний стресовий розлад, у 39% – депресію, в 36,4 та 32,5% обстежених – відповідно, больові та панічні розлади, в 15,6% осіб – обесивно-компульсивний розлад. Наведені дані треба обов'язково враховувати з метою надання оптимальної нейропсихіатричної допомоги в гострій/підгострій фазах захворювання та визначення хворих, які потребуватимуть тривалої психологічної підтримки / лікування навіть після одужання від COVID-19.

Диференційну діагностику когнітивних порушень, які виникли на тлі постковідного синдрому, слід проводити з уперше виниклими васкулітами, німими інфарктами мозку, аутоімунними захворюваннями, мігренню, нейродегенеративною патологією. Інколи прийом лікарських засобів (антибіотиків, глюкокортикоїдних гормонів, седативних, снодійних) здатен спричинити помірне когнітивне зниження, як і деякі психологічні стани та тривожно-депресивні розлади.

«Ми зацікавлені в розумінні довготривалих наслідків COVID-19, у тому числі головного болю, втоми, когнітивних порушень – «мозкового туману» й інших розладів, які зберігаються протягом тривалого часу після гострої стадії COVID-19», – зауважила доповідачка й навести дані експериментальних досліджень. За допомогою МРТ-спектроскопії доведено, що в мозку хворих на COVID-19 знижуються рівні холіну й N-ацетил-аспартату, зростає концентрація міоїнозиту; ці зміни є аналогічними тим, які відбуваються у хворих на лейкоенцефалопатію після епізоду гіпоксії. Сучасні підходи до лікування інфекції SARS-CoV-2 передбачають внутрішньовенне введення імуноглобулінів, препаратів, які блокують цитокіни, інгібіторів Янус-кінази. З метою гальмування цитокінового шторму та виведення його наслідків багатьом пацієнтам призначають кортикостероїди; саме ці препарати деякі вчені вважають додатковим фактором ризику розвитку когнітивних порушень, безсоння, делірію, гіпоманії/манії, депресії та психозу в пацієнтів із COVID-19. Реабілітація хворих на постковідний синдром ґрунтується на виконанні дихальної гімнастики, наданні психологічної допомоги, призначенні імунологічних препаратів і засобів, які покращують когнітивні здібності.

Ефективним способом відновлення когнітивних функцій після перенесеної COVID-19 є застосування холіну. Холін є прекурсором ацетилхоліну, здатен гальмувати активацію мікроглії та зменшувати вираженість нейрозапалення, пригнічувати активність апоптозу та блокувати синтез амілоїдних бляшок. Відомо, що тривале підтримання дієти з високим вмістом холіну захищає мозок від хвороби Альцгеймера. Швидко підвищити рівень холіну в осіб із COVID-19-асоційованою невротичною поведінкою за допомогою препарату Гліатилін®. Потрапляючи в організм, холін альфосцерат перетворюється на холін і гліцерофосфат, які, відповідно, сприяють синтезу ацетилхоліну та фосфатидилхоліну. Зазначені сполуки поліпшують передачу нервових імпульсів, пластичність нейрональних мембран і функціонування рецепторів, зменшують набряк мозку.

Т.М. Слободін навести результати дослідження ASCOMALVA, в якому взяли участь пацієнти з хворобою Альцгеймера й ішемічним ураженням головного мозку (n=210). Учасників рандомізували для комбінованого прийому донепезилу (10 мг/добу) та Гліатиліну (1200 мг/добу) чи монотерапії донепезилом (10 мг/добу) протягом 3 міс. Комбіноване застосування селективного інгібітора ацетилхолінестерази з Гліатиліном асоціювалося з поліпшенням когнітивних функцій: насичення організму холіном сприяло зниженню кількості балів за шкалою MMSE, зростанню показників психометричних тестів (ADAS-Cog), відновленню соціальної активності, уповільненню прогресування когнітивного згасання.

Отже, ефективним способом відновлення когнітивних порушень у хворих, які мають або мали COVID-19, є призначення Гліатиліну.

ГЛІАТИЛІН®

Холіну альфосцерат

Проникає через ГЕБ^{1,2}



Сприяє відновленню функцій ЦНС³

Захищає від інвалідизації⁴

- **ІНСУЛЬТ**^{4,5,6}
- **ЧМТ**⁷
- **ДЕМЕНЦІЯ**^{4,8}



- ✓ Оригінальний європейський донор ацетилхоліну з доведеною ефективністю^{1,3}
- ✓ Проникає через гематоенцефалічний бар'єр^{1,2}
- ✓ Володіє пробуджуючим ефектом⁹

- ✓ Обов'язковий компонент терапії пацієнтів після інсульту і ЧМТ на всіх етапах реабілітації^{5,6,7}
- ✓ Найбільша доказова база по лікуванню деменції⁸

1. Саватеева Т.Н., Ясучини П.Л., Лукьянова И.Ю., Афанасьев В.В. «... Структура – функція – терапевтичний ефект...» (к вопросу о лечебных свойствах генериков и инновационных препаратов на примере центральных холинотропических веществ). Атмосфера. Нервные болезни. 2011; 27:36.
2. Teyebati S. K. et al. Effect of choline-containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J. Neurosci. 2011 Mar 15;30(11):3493–507.
3. Bergamaschi M., Piccolo O. Deacylated phospholipids: Chemistry and therapeutic potential. Phospholipids: characterization, metabolism, and novel biological applications/Ed. by G. Cres. F. Paltauf. ACS Press, USA 1995: 228–247.
4. Ametani F., Carotenuto A., Fasano AM., Rea R., Traini E. The Effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Trial. Journal of Alzheimer's Disease vol. 56, no. 2, pp. 805–815, 2017 26 January 2017.
5. Barbagallo S. G. et al. Glycero-phosphocholine in the mental recovery of cerebral ischemic attacks/An Italian multicenter clinical trial. Ann NY Acad. 1994; 717: 253–269.
6. Orsini M.M., Bosman H.A., Partridge H.A. et al. Многоцентровое (полиное) исследование эффективности глатилина при остром ишемическом инсульте. Анализы клинической и экспериментальной неврологии, 2010; 4(1): 20–28.
7. Mandat I., Wik A., Manowicz R., Kozlowski A., Zielinski J.K. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol Neurochir Pol., 2003.
8. Parnetti L. et al. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data// Drugs Aging. 2001.
9. Афанасьев В.В. и соавт. Нейропротекторы при остром инсульте на догоспитальном этапе. Нейтопные состояния в неврологии, 2009; 144–147.

ITALFARMACO

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404,
тел.: (044) 538-0126, факс: (044) 538-0127
dileo-farma.com.ua

Dileo
FARMA

Довідка «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку холіну альфосцерат під торговою назвою Гліатилін презентує компанія «Італфармако». Гліатилін завдяки наявності у своєму складі холіну (попередника ацетилхоліну та фосфатидилхоліну) нормалізує передачу нервових імпульсів, покращує стан мембрани нервових клітин і церебральний кровооток, посилює метаболічні процеси в нейронах, активує структури ретикулярної формації головного мозку. Потенційно терапія Гліатиліном здатна покращити пам'ять, відновити пізнавальні здібності й емоційний стан пацієнтів із постковідним синдромом.

Гліатилін має дві форми випуску – ін'єкційну (ампули по 4 мл, які містять 1000 мг холіну альфосцерату) та пероральну (м'які капсули, що містять 400 мг активної речовини). При гострих станах Гліатилін вводять внутрішньом'язово чи внутрішньовенно з розрахунку 1 ампула на добу протягом 15-20 днів; після стабілізації стану хворого переходять на пероральний прийом препарату.

Підготувала **Тетяна Можина**

Огляд новин наукової зустрічі Американської академії неврології (2021)



Важливе місце в науковому календарі неврологів посідають щорічні наукові зустрічі Американської академії неврології (AAN). Цього року через пандемію COVID-19 захід відбувався в режимі онлайн, але за кількістю учасників та інформаційним наповненням не поступався конференціям минулих років. Із найцікавішими новинами зустрічі AAN 2021 традиційно знайомимо наших читачів.

»» Неврологічні прояви постковідного синдрому

Тема COVID-19 проходить червоною ниткою на всіх наукових медичних заходах, адже вірус SARS-CoV-2 уражає майже всі органи та системи людського організму. Неврологічні конференції не є винятком. Окрім того, т. зв. постковідний синдром, який набуває дедалі більшої актуальності, зачіпає насамперед нервову систему.

Сучасні уявлення про неврологічні прояви постковідного синдрому в своїй доповіді на AAN 2021 висвітлювала Serena Spudich, повідомивши, що на сьогодні немає даних на користь нейроінвазії вірусом SARS-CoV-2, адже його не було виявлено ні в лікворі, ні в тканині мозку померлих від COVID-19. Найвизнанішою є гіпотеза ковідної ендотеліопатії, за якої під удар потрапляє й нервова тканина. Крім того, в спинно-мозковій рідині хворих на COVID-19 із неврологічними проявами виявлені анти-SARS-CoV-2-антитіла, що були реактивними й щодо нервової тканини. Отже, ще однією з активно обговорюваних гіпотез ураження нервової системи за COVID-19 є автоімунний процес.

»» Втрата нюху при COVID-19 може бути довготривалою

Ще один симптом, який може зберігатися місяцями після перенесеної COVID-19, – аносмія. Як повідомили J. Frasnelli та співавт., у понад 50% медичних працівників через 5 міс після перенесеної інфекції нюх не нормалізувався, при цьому в 20% опитаних порушення нюху було дуже вираженим.

Дослідники не виявили кореляції аносмії з неврологічними симптомами, тому вважають, що цей симптом є, найімовірніше, наслідком ураження вірусом нюхового епітелію, а не нервових клітин.

»» Деякі методи лікування розсіяного склерозу можуть підвищити ризик тяжкого перебігу COVID-19, інші – знизити

Про це повідомили M.P. Sormani та співавт. після проведення ретроспективного аналізу медичних карт 3274 пацієнтів із розсіяним склерозом (РС), які перенесли COVID-19. Дослідники встановили, що старший вік, чоловіча стать і супутні захворювання збільшують ризик тяжкого перебігу COVID-19. Також гірший прогноз COVID-19 мали пацієнти, котрі отримували щодо РС метилпреднізолон (відносний ризик (BP) 2,33; $p=0,03$), а також анти-CD20-препарати – окрелізумаб (BP 1,71; $p=0,04$) і ритуксимаб (BP 2,77; $p=0,03$). Що тривалішим було лікування анти-CD20-засобами, то вищим був ризик. Натомість лікування РС інтерфероном мало захисний ефект (BP 0,34; $p=0,009$). Тенденцію до покращення прогнозу при COVID-19 продемонструвало попереднє лікування терифлуномідом (BP 0,49; $p=0,054$).

Які практичні висновки можна зробити за результатами цього дослідження? Автори вважають, що пацієнти з РС, які отримують метилпреднізолон або анти-CD20-терапію, повинні бути насамперед вакциновані проти COVID-19, за неможливості щеплення – докладати максимум зусиль для зменшення ризику інфікування.

»» Інсульт – не таке часте ускладнення COVID-19, як про це повідомлялося раніше

Два нові масштабні міжнародні дослідження виявили відносно низький рівень інсульту в пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Робота J. Fanning і співавт. продемонструвала частоту інсульту 2,2% серед хворих на COVID-19, які потрапили до відділення інтенсивної терапії (ІІТ). У дослідженні R.G. Nogueira та співавт. поширеність інсульту серед усіх пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, становила 1,48%.

Цікавим відкриттям стало те, що в пацієнтів ІІТ (приблизно в половині випадків) спостерігався геморагічний інсульт (46%), тоді як 32% були ішемічними, 22% –

неуточненої природи. Геморагічний інсульт асоціювався з 5-кратним підвищенням ризику смерті, тоді як зв'язку між ішемічним інсультом і смертністю встановлено не було.

»» Новий біомаркер травматичного ушкодження мозку?

Дослідження R.E. Thomas і співавт. довело, що плазмовий рівень фактора фон Віллебранда може бути корисним біомаркером черепно-мозкової травми (ЧМТ).

Автори вимірювали цей показник у 17 професійних боксерів до та після поєдинків, а також у 42 пацієнтів, які звернулися щодо легкої ЧМТ, й у 23 неушкоджених осіб контрольної групи. З'ясувалося, що рівень фактора фон Віллебранда зростає у спортсменів після сутички в 1,8 раза, а також був майже вдвічі вищим у хворих із ЧМТ порівняно з контрольною групою. Рівень цього біомаркера корелював із кількістю ударів у голову в боксерів і з тяжкістю травми в пацієнтів.

На думку експертів, цей біомаркер може бути корисним для діагностики легкої ЧМТ, наприклад, у спортсменів, адже візуалізація й інші клінічні обстеження не завжди виявляють такі ушкодження.

»» Адуканумаб для лікування хвороби Альцгеймера: другий шанс для препарату

Лікування хвороби Альцгеймера досі залишається невирішеним питанням для сучасної неврології. Адуканумаб (моноклональне антитіло, що вибірково зв'язується з агрегованими формами амілоїду- β) – один із препаратів, який розроблявся для терапії цього захворювання, але досі не має однозначних доказів ефективності.

Два дослідження III фази (EMERGE й ENGAGE) були припинені достроково через нездатність продемонструвати переваги адуканумабу порівняно з плацебо. Проте згодом виробник заявив, що дані було проаналізовано неправильно; насправді в дослідженні EMERGE препарат сповільнив погіршення когнітивних функцій. Утім, це не задовольнило експертів Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), в яких на розгляді перебуває заявка на реєстрацію цього препарату. Більшість членів експертного комітету вважають, що результати EMERGE не можуть розглядатися окремо від майже ідентичного дослідження ENGAGE, в якому адуканумаб усе-таки не довів своєї ефективності. Саме тому затвердження адуканумабу FDA наразі затягується. Виробник препарату розпочав нове дослідження, що має розставити всі крапки над «і». Його подробиці було представлено на зустрічі AAN 2021.

До участі у відкритому дослідженні EMBARK запрошено пацієнтів із хворобою Альцгеймера, котрі брали участь у попередніх випробуваннях адуканумабу (PRIME, EVOLVE, EMERGE й ENGAGE). Препарат титруватимуть до дози 10 мг/кг (1 раз на 4 тиж шляхом внутрішньовенної інфузії), а лікування триватиме 2 роки. За попередніми оцінками, це буде одне з найбільш клінічних випробувань із вивчення ефективності лікування хвороби Альцгеймера, до якого залучатиметься понад 2 тис. пацієнтів.

FDA планує вирішити долю адуканумабу до 7 червня; в разі затвердження він стане першим офіційно схваленим препаратом, який модифікує перебіг хвороби Альцгеймера.

»» Канабіс від мігрені: запитань більше, ніж відповідей

Із посиленням процесів легалізації канабісу та меншою стигматизацією дедалі більше людей уживають його для лікування мігрені, хоча надійних доказів ефективності такого підходу немає. Натомість нові дані свідчать про те, що застосування канабісу асоціюється з підвищеним ризиком рикошетного головного болю від надмірного вживання ліків.

N. Zhang і співавт. переглянули медичні записи 368 дорослих, які страждають на хронічну мігрень (≥ 15 днів

мігрені на місяць) щонайменше протягом 1 року. У цій когорті 150 пацієнтів уживали канабіс. Аналіз продемонстрував, що в них рикошетний головний біль від надмірного вживання ліків був у 6 разів частішим, аніж у тих, хто не вживав канабісу (BP 5,99; $p<0,0001$).

Однак експерти мають чимало запитань до цього дослідження через методологічні обмеження, адже незрозуміло, чи сприяє канабіс розвитку рикошетного головного болю (або, навпаки, наявність такого болю змушує хворих уживати канабіс). Отже, питання не тільки ефективності, а й безпеки застосування канабісу за мігрень залишається відкритим.

»» Антидепресанти та ризик внутрішньомозкових крововиливів: чи є зв'язок?

Раніше повідомлялося, що застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) може підвищувати ризик геморагічного інсульту. Втім, результати нового великого спостережного дослідження, проведеного M. Siddu та співавт., свідчать про невинуватість цих побоювань.

Учені проаналізували дані з реєстру інсультів у Флориді та встановили, що частота внутрішньомозкових крововиливів істотно не відрізнялася між когортами хворих, які отримували антидепресанти чи не приймали їх (11 vs 14%; BP 0,92; 95% ДІ 0,85-1,01).

На жаль, деякі деталі щодо тривалості прийому, дозування та типу антидепресантів були недоступні. З огляду на ці методологічні обмеження експерти радять обережно інтерпретувати отримані результати. Наприклад, S. Lakhan вважає, що необхідний ретельніший аналіз за конкретними антидепресантами. Навіть усередині класу СІЗЗС препарати суттєво відрізняються між собою; підвищений ризик при застосуванні одних може нівелюватися зниженням ризиком при лікуванні іншими. Крім того, взагалі не вивчався вплив прийому антидепресантів на частоту повторних внутрішньомозкових крововиливів у пацієнтів, які вже перенесли геморагічний інсульт. У них, з одного боку, набагато більший ризик повторної події, з іншого боку, вища частота депресії, ніж у загальній популяції, тому гостріше стоїть питання безпеки прийому антидепресантів.

Отже, необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити отримані результати, а також вивчити зв'язок прийому СІЗЗС із ризиком повторного геморагічного інсульту. Із цим погоджуються й автори згаданого випробування.

»» Депресивний і тривожний розлади пов'язані з більш ранньою появою хвороби Альцгеймера

До таких висновків дійшли Z.A. Miller і співавт., виявивши, що середній вік початку хвороби Альцгеймера приблизно на 2 роки менший у пацієнтів із депресією та на 3 роки – у хворих із тривожною порівняно з тими, хто не має цих розладів ($p<0,001$ для обох випадків). За наявності понад одного психіатричного діагнозу хвороба Альцгеймера виявляється ще раніше.

Було висунуто декілька гіпотез, які могли би пояснити виявлений зв'язок. Згідно з однією з них, депресія та тривога можуть бути ранніми ознаками формування хвороби Альцгеймера. Також було висловлено припущення, що пацієнти з депресією та тривогою раніше звертають увагу на проблеми в когнітивній сфері. Важливим є також той факт, що аналіз не враховував потенційного впливу ліків, які використовуються для лікування депресії та тривоги, на когнітивні функції. Ще одна теорія свідчить про хронічне нейрозапалення як спільний механізм патогенезу психічних розладів і хвороби Альцгеймера. Утім, установлення реальної причини зв'язку між психічними розладами та хворобою Альцгеймера – справа майбутніх досліджень.

Підготувала **Наталія Александрук**

V Науково-практична конференція з міжнародною участю «Advances in neurology – досягнення в неврології»

8-10 квітня вже традиційно відбулася щорічна V Науково-практична конференція з міжнародною участю «Advances in neurology – досягнення в неврології». Цьогоріч на зустрічі кожен зі спікерів поділився власним клінічним досвідом і розповів про складний шлях до встановлення правильного діагнозу. Свої доповіді представили провідні спеціалісти з різних куточків світу – України, Німеччини, Франції, США. На жаль, пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) внесла свої корективи, тому захід відбувався в режимі онлайн. Під час конференції було розглянуто низку цікавих й актуальних неврологічних проблем і запропоновано шляхи їх вирішення.



Першим усіх присутніх ознайомив зі своєю доповіддю «Нейропсихіатричні аспекти COVID-19» керівник Центру психосоматики та депресій клініки «Оберіг» (м. Київ), кандидат медичних наук **Сергій Олександрович Малайров**. Він зауважив, що роль психіатра та психолога в умовах пандемії є досить значущою. Давно вже встановлений факт безпосереднього негативного впливу соціальної самоізоляції на стан психічного та соматичного здоров'я людей (особливо осіб похилого й підліткового віку). Тривале перебування в умовах невизначеності та страху згубно відображається на психічному стані населення. Саме тому багато людей сьогодні перебувають у стані депресії й емоційного вигорання.

Як розпізнати істинні депресивні розлади в умовах пандемії? Сергій Олександрович виокремив основні симптоми, що свідчать про патологічний перебіг депресії:

- зниження настрою;
 - втрата інтересу та відсутність задоволення від усіх видів повсякденної діяльності;
 - різке зниження енергійності, що супроводжується підвищеною втомлюваністю та пригніченням активності.
- Додатковими проявами депресії варто вважати:
- зниження концентрації й уваги;
 - зниження самооцінки та втрата відчуття впевненості в собі;
 - наявність ідей самозвинувачення та самознищення;
 - песимістичне бачення майбутнього;
 - бажання завдати собі ушкодження або ідея вчинення самогубства;
 - розлади сну й апетиту.

Спікер вважає, що досить складно оцінити те, чи ця депресія має діагноз; можливо, це лише загальноприйняте пригнічення настрою. Усі симптоми можуть спостерігатися як при клінічній депресії, так і при зневірі в собі. Спільними для них є незвичність власної поведінки, втрата відчуття задоволеності від буденних справ. Однак зневіра проявляється нетривалими епізодами пригнічення настрою. Натомість депресивний стан триває не менш як 2 тиж. Також важливим критерієм клінічно значущої депресії є неможливість виконувати повсякденну роботу.

Сергій Олександрович виокремив певні наслідки депресивних розладів у людей в умовах пандемії, відзначивши, що таким хворим складніше спілкуватися з людьми, вони є менш адекватними в соціальних взаємовідносинах. Хворі не можуть виконувати повсякденні обов'язки та вирішувати певні соціальні проблеми. Також у них наявна постійна думка про невиліковність їхнього захворювання. Згодом депресія спричиняє посилення її симптомів, що погіршує прогноз соматичного захворювання. Хворий менше цікавиться лікувальним процесом і нерідко не має бажання звертатися по допомогу. Найтяжчим ускладненням доповідач вважає саморуйнівну поведінку, котра може зумовити суїцид.

Доповідач відзначив психологічні прояви постковідного синдрому в пацієнтів з афективними порушеннями, що описуються двома групами скарг:

- енергія – психічним і фізичним виснаженням, слабкістю, порушенням сну, загальмованістю, інактивністю;
- когнітивні порушення – втратою концентрації та уваги, розсіяністю, утрудненням у прийнятті рішень, порушенням пам'яті.

Ці скарги спричиняють порушення відновлення роботи в повсякденному житті. Сергій Олександрович зауважив, що ймовірність виникнення постковідного психічного розладу не корелює з тяжкістю захворювання на COVID-19.

Наприкінці своєї доповіді спікер продемонстрував рекомендації з терапії постковідних пацієнтів з афективними

розладами. За можливості таким хворим слід уникати курсового призначення седативно-снотворних засобів, особливо бензодіазепінів (їх застосовують лише в гострий період і за наявності ознак порушення свідомості). Оптимальним є застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та прегабаліну. Під час обрання психотропного препарату обов'язково слід урахувати дані лікарської взаємодії. Доповнювати лікування можна психотерапевтичним і реабілітаційним супроводом, тому в умовах пандемії COVID-19 завдання будь-якого лікаря – вчасне виявлення афективної симптоматики, що попередить тяжкі наслідки хвороби для пацієнта, а також прискорить період одужання.



Свою доповідь «Спінальні вогнища при розсіяному склерозі (РС) – трансформація рутинної думки» представила завідувачка неврологічного відділення Волинської обласної клінічної лікарні (м. Луцьк), кандидат медичних наук **Ольга Дмитрівна Шульга**, відразу зазначивши, що типові вогнища для РС розташовуються в шийному та грудному відділах хребта у вигляді гіпоінтенсивних вогнищ на режимі T1, які розміщуються латерально; їхні розміри становлять <2 сегментів хребців, площа – >50% за них. На сагітальному зрізі вони мають сигароподібну форму, на аксіальному – клиноподібну. Проте в дебюті захворювання вогнища можуть бути атиповими.

У дебюті первинно прогресуючого РС у половині випадків трапляються зміни в спинному мозку, а в головному мозку зміни можуть бути відсутні. При огляді метааналізу встановлено, що атрофія спинного мозку розвивається швидше за атрофію головного мозку та становить 1,78% пацієнтів із РС. На початку захворювання та за прогресуючих форм РС атрофічні процеси спинного мозку настають швидше.

Доповідачка виокремила підозрілі стани, за яких варто скерувати хворого на МРТ спинного мозку:

- клінічний ізольований синдром із симптомами спинного мозку;
- клінічний ізольований синдром із симптомами спинного мозку чи без них, але незмінною МРТ головного мозку;
- клінічна підозра на РС, але без знахідок на МРТ головного мозку;
- неспецифічні знахідки на МРТ головного мозку (периваскулярні ураження, вікові зміни, мігрень);
- радіологічно ізольований синдром;
- первинно прогресуючий РС.

Водночас Ольга Дмитрівна відзначила характеристики та режими проведення МРТ-дослідження. За використання апарата потужністю <1,5 Т результати будуть неінформативними, тому краще виконати дослідження за його потужності 1,5 Т або 3 Т. Товщина зрізу має становити 3 мм (без зазорів), площа – 1×1 мм, режими – T2 PD, T2 STIR, PSIR. Для підтвердження дисемінації в просторі рекомендована візуалізація спинного мозку на початку захворювання (особливо в тих пацієнтів, у яких не підтверджується дисемінація в просторі за даними МРТ головного мозку). Однак існує обмежена роль візуалізації спинного мозку для підтвердження дисемінації в часі.

Обмеженнями для проведення спінальної МРТ є наявність у пацієнта кардіостимулятора, кліпс на артеріях, штучних металевих імплантатів, стентів, пластин, а також інших металевих об'єктів у тілі. Також недоцільно використовувати МРТ спинного мозку для активного моніторингу захворювання.

Ольга Дмитрівна підсумувала, що МРТ-дослідження спинного мозку є необхідним для пацієнтів зі спінальною симптоматикою, при рецидиві, локалізованому в спинному

мозку, а також при клінічному прогресуванні, що неможливо пояснити МРТ головного мозку, та для прийняття рішення про заміну лікування.



Доповідь про діагностичний і лікувальний шлях пацієнта з міастенією представив завідувач кафедри неврології та офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кандидат медичних наук **Олександр Іванович Кальбус**. Міастенія є первинним захворюванням нервово-м'язової передачі. Поширеність захворювання становить 6,3-26,9 випадку

на 1 млн населення у світі на рік. Рівень загальної захворюваності населення України на міастенію становить 5,16 випадку на 100 тис. населення, а інвалідизація настає в 64,5% хворих. Пік захворюваності в жінок припадає на 20-30 років, у чоловіків – на 50-60 років.

Найзручнішою, на думку доповідача, є MGFA-класифікація міастенії, до якої входять 5 класів захворювання:

- 1 I клас – очна форма. Захворювання проявляється слабкістю очних м'язів (тяжкість закриття очей). Сила решти м'язів організму збережена;
- 2 II клас – легка слабкість усіх м'язів (окрім очних). Поділяється на 2 підкласи – А та В. При підкласі II-A домінує тяжкість м'язів кінцівок та/або загальної мускулатури, ураження орофарингеальних м'язів менш виражене. При підкласі II-B більше вражаються орофарингеальні м'язи та/або дихальна мускулатура, а м'язи кінцівок або загальна мускулатура менше відчувають слабкості;
- 3 III (A/B) клас проявляється помірною м'язовою слабкістю;
- 4 IV (A/B) клас характеризується вираженою м'язовою слабкістю;
- 5 V клас – інтубація, що супроводжується чи не супроводжується механічною вентиляцією.

Алгоритм діагностики міастенії складається з 6 етапів. Спочатку проводиться клінічне обстеження, визначаються симптоми патологічної втомлюваності та слабкості. За їх наявності обов'язковим наступним кроком має бути проведення прозеринового тесту, що потрібно задокументувати (підшкірно вводиться 1,5-2 мл 0,05% розчину прозерину, спостерігають за хворим через 30-40 хв). Третім етапом є нейроімунологічне обстеження – визначення антитіл до рецепторів ацетилхоліну. За їх відсутності визначаються антитіла до MuSK. Якщо відсутні вищезазначені антитіла, рекомендовано провести електроміографію. П'ятий крок полягає в проведенні КТ/МРТ переднього середостіння (за відсутності патологічних змін визначаються антитіла до титину). За підозри на парапластичну природу захворювання (синдром Ламберта – Ітона) визначаються антитіла до SOX1.

Ще одним цікавим діагностичним тестом є холододовий. Пакет із льодом прикладають до закритої повіки на 2-5 хв, після чого оцінюють, зменшився птоз або ні. Проте не всі пацієнти можуть перенести холод протягом цього часу.

При виконанні всіх етапів діагностики міастенії та за підтвердження діагнозу потрібно розпочати лікування пацієнта. Алгоритм терапії розпочинається із симптоматичного лікування (антихолінестеразні засоби). Імуномодулювальна терапія полягає в застосуванні глюкокортикоїдів, цитостатиків і моноклональних антитіл. Як короткострокова терапія рекомендується введення імуноглобуліну внутрішньовенно чи за допомогою електрофорезу. За наявності в пацієнтів тимоми чи хворим із генералізованою міастенією при виявленні AchR-Ab (навіть без змін у тимусі) терапію доповнюють хірургічним лікуванням – тимектомією.

Наприкінці доповіді спікер узагальнив, що вчасне виявлення міастенії допоможе значно полегшити перебіг захворювання та підвищити якість життя пацієнта.

Професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук **Тетяна Миколаївна Слободін** представила доповідь «Синдром ендоканабіноїдної недостатності». Канабіноїдами називають групу



психоактивних модуляторів, присутніх у коноплі. Елементи цієї рослини використовувалися для лікування різних хвороб (малярія, ревматичні захворювання тощо); їхній синтез відбувається з вищих жирних кислот складних ліпідів клітинних мембран. За хімічною будовою канабіноїди – це амід жирних кислот (анандамід, пальмітоїлетаноламід, олеамід тощо).

Доповідачка зазначила, що ендоканабіноїдна система складається з канабіноїдних рецепторів, їхніх лігандів, а також ферментів, які синтезують і розщеплюють ліганди. Існують 2 основні типи канабіноїдних рецепторів – CB1, які знаходяться в нервовій системі, та CB2, які містяться у внутрішніх органах та імунній системі. Нові дані свідчать, що є ще й CB1L-рецептори, розташовані в мозку, периферичних нейронах і гліальних елементах вегетативних гангліїв.

Ендоканабіноїдна система пригнічує гіперактивні ділянки головного мозку, від чого вона може виснажитися. Під терміном «ендоканабіноїдна недостатність» розуміють декілька патологічних станів – мігрень, фіброміалгії та синдром подразненого кишечника (СПК). Усі ці стани є досить коморбідними. У хворих із мігренню часто трапляються фіброміалгії та СПК. Тетяна Миколаївна зауважила: що вищим є рівень мігрені в пацієнта, то частіше в них трапляється депресія (й навпаки).

Варто зазначити, що ендоканабіноїди є модуляторами ноцицептивних шляхів тригеміноваскулярної системи. Якщо буде встановлено баланс між ноцицептивною системою та гіперактивністю тригеміноваскулярної системи, то в такий спосіб буде й заблоковано запалення, що провокує розвиток головного болю. Також відомо, що CB2-рецептори можуть блокувати запалення, тому з'являється двобічний вплив ендоканабіноїдної системи на хронізацію мігрені.

Ендоканабіноїдна недостатність (як і будь-яке захворювання) потребує відповідного лікування. На думку доповідачки, важливим моментом у терапії дефіциту ендоканабіноїдної системи є прийом пальмітоїлетаноламиду.

Наприкінці доповіді Тетяна Миколаївна зазначила, що існують і природні способи впливу на ендоканабіноїдну систему (медитація, спілкування та прогулянки), про які також не варто забувати.



Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Борисович Яременко виступив із доповіддю про неврологічні маніфестації деяких ревматичних захворювань. Найчастіше неврологічна симптоматика проявляється у 2 ревматичних захворюваннях – гігантоклітинний

артеріт (ГКА) та спондилоартрит. Саме цим нозологіям доповідач і присвятив свій виступ.

ГКА належить до васкулітів з ураженням судин великого калібру (гілки проксимальної частини аорти, в т. ч. екстракраніальні гілки зовнішньої сонної артерії). Хворіють переважно люди похилого віку, особи віком >50 років (пік хвороби – близько 70 років), частіше – жінки. Поширеність захворювання становить 18 осіб на 100 тис. населення. Етіологія наразі залишається невідомою. До факторів ризику можна віднести сімейний анамнез, судинні захворювання в минулому, вік, стать, низьку масу тіла тощо.

Олег Борисович виокремив такі клінічні прояви, притаманні саме ГКА:

- односторонній головний біль, який супроводжується парестезіями та погано купірується від прийому НПЗП;
- переміжна кульгавість щелепи, посилення болю при жуванні, розмові та біль у язика;
- болючість скальпа;
- ревматична поліміалгія (в половини хворих);
- лихоманка, пітливість, нездужання, анорексія;
- переміжне погіршення зору, диплопія, випадіння полів зору.

Сьогодні найчастіше лікарі у своїй практиці використовують класифікацію ГКА Американської колегії ревматологів (1990), що складається з 5 критеріїв:

- 1) вік >50 років;
- 2) «новий» головний біль (розвиток нової чи зміна колишньої локалізації болю);
- 3) патологія скроневої артерії (болючість артерії при пальпації чи зменшення пульсації, що не пов'язано з атеросклерозом судин);

4) підвищення ШОЕ >50 мм/год;

5) патологія артеріальної стінки, підтверджена за допомогою біопсії.

Для встановлення діагнозу ГКА необхідна наявність 3 із 5 критеріїв.

Водночас спостерігаються й проблеми діагностики ГКА. Більшість спеціалістів розуміють ГКА як «хворобу головного болю», мінаючи інші ключові симптоми захворювання (порушення зору, щелепний біль тощо). Невчасне встановлення діагнозу значно погіршує позитивний прогноз у хворого. При ГКА без належного лікування втрата зору трапляється приблизно в 15-35% хворих. Нерідко як ускладнення спостерігаються інсульт, інфаркт язика, ГІА тощо.

Після аналізу окреслених проблем було запропоновано запровадження в клінічну практику алгоритму «швидкого шляху» у хворих на ГКА; його суть: при клінічній підозрі ГКА варто викликати на консультацію ревматолога, котрий, не очікуючи на результати УЗД або біопсії, повинен призначити високі дози глюкокортикоїдів. При інструментальному та лабораторному підтвердженні захворювання пацієнт підлягає частому спостереженню в ревматолога.

Раніше вважалося, що золотим стандартом діагностики ГКА є біопсія скроневої артерії. Однак УЗД скроневих і пахових артерій має вищу чутливість для діагностики ГКА (порівняно з біопсією). Також позитивний ефект продемонстрували МРТ, а ПЕТ-КТ була корисна лише при огляді артерій великого калібру (діаметром >4 мм). На сьогодні традиційна ангіографія не рекомендована для діагностики ГКА, адже цей метод є інвазивним, потребує багато ресурсів і не надає інформації про морфологію стінок судин. Саме тому, на думку спікера, найвищу діагностичну цінність у встановленні діагнозу ГКА мають УЗД і МРТ.

Лікування ГКА необхідно проводити глюкокортикоїдами: що раніше воно розпочнеться, то більше шансів на позитивний перебіг хвороби. Що стосується нових методів, то лише тоцилізумаб схвалено для профілактики загострень і досягнення стійкої ремісії.

Отже, пізня діагностика та відтермінування призначення глюкокортикоїдів – ключові проблеми у хворих на ГКА, що може зумовити розвиток офтальмологічних і неврологічних ускладнень.

Другу частину своєї доповіді Олег Борисович присвятив болю в нижній частині спини як міждисциплінарній проблемі. На жаль, в осіб молодого віку за наявності больового синдрому в спині часто встановлюється діагноз спондилоартриту. Згідно зі статистикою в Європі, рівень діагностування анкілозивного спондилоартриту в 10 разів вищий, аніж в Україні.

Під «болею у нижній частині спини» розуміють біль, який локалізується в попереку, крижово-клубовій ділянці та може захоплювати сідниці. Понад 70% людей у світі хоча б один раз у житті відчували біль у спині. Серед причин звернення до лікарів він посідає друге місце, поступаючись лише ГРВІ. Слід зауважити, що хронізація болю є причиною 75-80% випадків непрацездатності населення. Серед причин тривалого болю в нижній частині спини в молодих людей перше місце посідає спондилоартрит.

Європейська асоціація фахівців зі спондилоартриту затвердила ознаки запального болю в спині. Ці критерії слід застосовувати для осіб із хронічним болем (>3 міс):

- вік до 40 років;
 - початок болю поступовий і повільний;
 - поліпшення стану спостерігається при фізичній активності;
 - відсутнє поліпшення в спокої;
 - притаманний нічний біль із поліпшенням після підйому.
- Біль вважається запальним в разі, якщо позитивними є не менш ніж 4 критерії.

Показаннями для невідкладного інструментального обстеження хворих із болем у нижній частині спини є:

- раптове виникнення надзвичайно сильного болю;
- наростання інтенсивності болю;
- наявність неврологічної симптоматики;
- тривалість болю >6-8 тиж.

Найінформативнішими серед інструментальних методів діагностики є КТ і МРТ, причому останній спосіб виявляє дегенеративні захворювання хребта та сакроілеїт раніше. Рентгенографія, КТ і МРТ часто візуалізують супутні зміни в кістках, які часто не є причинами болю в спині. Остеосцинтиграфія має переваги лише за підозри на пухлинне або інфекційне ураження хребта. За тривалого больового синдрому в спині діагностичне значення також мають і лабораторні методи. У половині випадків при ревматичних захворюваннях хребта підвищуються ШОЕ та СРБ. Важливе діагностичне значення має виявлення специфічного генетичного маркера HLA-B27.

На думку доповідача, якщо протягом 1 тиж больовий синдром не купірується, слід у повному обсязі виконати

діагностичний алгоритм для виключення рідкісніших, специфічних причин болю в спині, в т. ч. спондилоартриту.

Олег Борисович підсумував, що для встановлення діагнозу аксіального спондилоартриту необхідним є виявлення типових для нього змін на МРТ або рентгені, відповідна клінічна симптоматика захворювання та позитивний результат аналізу HLA-B27. Усі ці критерії знайшли відображення у вітчизняному клінічному протоколі.



Цікаву доповідь про полінейропатії в ревматології представила **завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олена Леонідівна Товажнянська**. Загалом при периферичних невротіях у більшості випадків спочатку вражаються довгі нервові волокна, тому перші симптоми захворювання з'являються

в дистальних відділах кінцівок починаючи з ніг; згодом вони поширюються висхідним шляхом. Характерною особливістю для полінейропатій є симетричність симптомів, що відображає дифузний характер ураження. При мононейропатіях ураження нервів має асиметричний характер.

Значну частину доповіді спікерка присвятила саме васкулітним нейропатіям. Васкуліти – це група захворювань, які проявляються запальним ураженням кровоносних судин і зумовлюють ішемічне ушкодження тканин. Патологічні зміни при системних васкулітних нейропатіях спостерігаються в епі- та периневральних судинах діаметром 75-200 мкм.

Механізм розвитку васкулітної нейропатії характеризується відкладанням імунних комплексів у судинній стінці з виділенням запальних цитокінів. Також існує думка, що в патогенезі захворювання важливу роль має автоімунна атака ендотеліальних клітин, що спричиняє утворення цитокінів і молекул адгезії, котрі сприяють фіксації лімфоцитів, а також загибелі ендотеліальних клітин.

Олена Леонідівна представила слухачам найчастіші варіанти ураження периферичних нервів у разі ревматичних захворювань.

Множинна мононейропатія клінічно характеризується слабкістю м'язів, яка наростає протягом декількох годин або днів; також притаманним для неї є порушення поверхневої чутливості, згодом з'являються глибокі, погано локалізовані болі, котрі з часом набувають пекучого характеру. На електронейроміографії (ЕНМГ) спостерігаються ознаки гострого мультифокального аксонального ушкодження.

Дистальна аксональна поліневропатія часто з'являється у хворих зі встановленим діагнозом СЧВ або синдромом Шегрена. Характерними є симетричність ураження і висхідний шлях поширення симптомів. Спочатку вражаються стопи, згодом – гомілки та кисті. На ЕНМГ визначаються симетричне зниження амплітуди сенсорних потенціалів і М-відповіді, ознаки хронічної парціальної денервації та зниження рекрутування потенціалів ДЕ.

Сенсорна нейропатія з'являється при лімфоцитарній інфільтрації та вторинних дегенеративних змінах у спинному мозку. Початок хвороби зазвичай поступовий, але може з'являтися й підгостро. Першими проявами можуть бути оніміння, парестезії, біль і порушення ходи. Сухожилльні рефлекси випадають, але м'язова сила залишається нормальною. При сенсорній нейропатії страждають усі види чутливості з перевагою глибокої. Також проявляються ознаки сенсорної атаки з позитивним симптомом Ромберга та псевдоатетозом верхніх кінцівок. На ЕНМГ не реєструються сенсорні потенціали, проте швидкість проведення руховими волокнами залишається нормальною.

Загальний підхід до діагностики нейропатій полягає в проведенні неврологічного обстеження – виявлення сенсорної симптоматики, вегетативних порушень і слабкості м'язів. Важливим є також ретельний збір анамнезу. Серед лабораторних методів дослідження цінними вважаються ЗАК, ревмопроби, рівень глюкози, електролітів, білків, КФК, маркери гепатитів В, С і генетична панель. Інструментальна діагностика складається з визначення нервової провідності, ЕНМГ та біопсії. Лікувальний алгоритм нейропатій включає корекцію основного захворювання, патогенетичну та симптоматичну терапію. Важливим також є відновлювальна терапія (нейротрофічні засоби, вітаміни).

На завершення свого виступу доповідачка зазначила, що рання діагностика причини нейропатії є важливою для своєчасного призначення терапії, а також запобігає прогресуванню захворювання.

Підготував **Ілля Габрук**

МІНТЕГРА

Aripiprazole



ВИГОТОВЛЕНО
В ЄВРОПІ

АТИПОВИЙ АНТИПСИХОТИЧНИЙ ЗАСІБ У НОВІЙ ОРОДИСПЕРСНІЙ ФОРМІ ДЛЯ ТРИВАЛОГО КОНТРОЛЮ ШИЗОФРЕНІЇ¹



ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ⁷

МИСТЕЦТВО ПРИЙНЯТТЯ ГНУЧКИХ РІШЕНЬ, ЩО ПОКРАЩУЮТЬ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ⁸

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мінтегра. 2. Keating D, McWilliams S, Schneider I, et al. //BMJOpen 2017; 7: e013881. 3. Huhn M. et al.//Lancet. 2019 Sep 14;394(10202):939-951. 4. Shin et al. Translational Psychiatry (2018) 8:87 Ta Maat A. et al.//2014 Apr; 24(4): 575-84. 5. Pillinger T. et al. Lancet Psychiatry. 2020 Jan;7(1):64-77. 6. Мається на увазі можливість застосування в комбінації з клозапіном згідно Srisurapanont M. et al. // Journal of Psychiatric Research 62 (2015). 7. Реєстраційне досьє лікарського засобу Мінтегра. 8. Мається на увазі можливість комбінованої терапії та сприятливий профіль безпеки арипіпразолу.

Мінтегра (Mintegra) РП UA/18061/01/01; UA/18061/01/02; UA/18061/01/03

Діюча речовина: aripiprazole; 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг, або 30 мг. **Фармакодинаміка. Механізм дії.** Терапевтична дія арипіпразолу в лікуванні шизофренії та біполярного розладу I типу обумовлена комбінацією часткового агонізму щодо D2-дофамінових і 5-HT_{1A}-серотонінових рецепторів, а також антагонізмом щодо 5-HT_{2A}-серотонінових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, крім підтипів дофаміну і серотоніну, може пояснювати деякі інші клінічні ефекти арипіпразолу. **Шизофренія.** Арипіпразол є ефективним у підтриманні клінічного покращення під час продовження терапії у дорослих пацієнтів, які показали початкову відповідь на лікування. **Збільшення маси тіла.** Встановлено, що арипіпразол не викликає клінічно значущого збільшення маси тіла. **Показники ліпідів.** Арипіпразол не викликає клінічно значущих змін у загальному рівні вмісту холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). **Пролактин.** Поширення гіперпролактинемії або збільшення пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом (0,3 %), були подібними до плацебо (0,2 %). **Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі I типу.** Арипіпразол продемонстрував кращу ефективність порівняно з плацебо у зменшенні маніакальних симптомів понад 3 тижнів. **Показання.** Лікування шизофренії у дорослих. Лікування маніакальних епізодів середнього та тяжкого ступенів при біполярному розладі I типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та відповідали на лікування арипіпразолом. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до арипіпразолу або до будь-якого іншого компонента, що входить до складу лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетку слід покласти на язик, де вона швидко диспергується в слині. Як альтернатива, таблетку можна диспергувати у воді та випити отриману суспензію. **Дорослі. Шизофренія:** рекомендована початкова доза становить 10 або 15 мг 1 раз на добу, підтримуюча доза – 15 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг. **Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу:** рекомендована початкова доза становить 15 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Для окремих пацієнтів може бути ефективним підвищення дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг. **Діти.** Лікарський засіб не застосовується дітям, оскільки неможливо забезпечити початкову дозу згідно схеми лікування. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були акатизія і нудота. З боку **нервової системи:** часто – акатизія, екстрапірамідні розлади, тремор, головний біль, седация, сонливість, запаморочення; нечасто – дистонія, пізня дискінезія; невідомо – ЗНС, конвульсії *grand mal*, серотоніновий синдром, порушення мовлення. З боку **психіки:** часто – безсоння, тривожність, занепокоєння; нечасто – депресія, гіперсексуальність; невідомо – суїцидальні спроби, суїцидальні думки та суїцид, патологічна ігromанія, розлади імпульсного контролю, компульсивне переїдання, непереборний потяг до покупок, дромоманія, агресія, ажитація, нервозність. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Виробник.** Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармасьютікал Продактс С.А. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** П.О. Бокс 3012 Ларіса Індастріал Ареа, Ларіса, 41004, Греція.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МІСТИТЬСЯ В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ.

Перед застосуванням лікарського засобу необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ



Арипіпразол — крок у майбутнє пацієнт-орієнтованої психіатрії

Арипіпразол – антипсихотик третього покоління, що завдяки унікальному фармакологічному профілю став інноваційним засобом для лікування поширених психічних розладів [1]. Арипіпразол уперше був затверджений Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в листопаді 2002 року для лікування шизофренії. Також арипіпразол ефективний у маніакальній фазі та на підтримувальному етапі терапії біполярного розладу [1]. Це перший антипсихотик нового класу – частковий агоніст рецепторів дофаміну D_2 , що відрізняє його не лише від антипсихотиків першого покоління (АПП), а й від препаратів другого покоління, котрі зазвичай називають атипovими антипсихотиками (ААП) [2].

Частковий агонізм: адаптивна регуляція дофаміну в ЦНС та її клінічні переваги

Частковий агонізм означає здатність зв'язуватися з рецептором й активувати його, але з меншою ефективністю (порівняно з повним агоністом). Активність часткового агоніста перебуває між нормальним агоністом (у цьому випадку – дофаміном) і повними антагоністами, до яких належать АПП (рис. 1).

Як частковий агоніст арипіпразол може замінити собою ендogenousний нейромедіатор на рецепторах; подальший ефект залежатиме від функціонального стану нейротрансмісії на момент застосування препарату. Якщо спостерігається патологічна активація дофаміном рецепторів D_2 в проекції мезолімбічного шляху, що відбувається при психотичних проявах шизофренії чи маніакальному епізоді біполярного розладу, то арипіпразол, заміщуючи собою дофамін, зменшує надмірну активацію, оскільки сам активує рецептори лише частково (рис. 2).

З іншого боку, за недостатньої дофамінової нейротрансмісії арипіпразол здатний частково замінити фізіологічну функцію нейромедіатора, скориставшись здатністю активувати рецептор [1, 2]. Гіпоактивність дофамінової системи в префронтальній корі в осіб із шизофренією визнана одним з основних механізмів розвитку когнітивного дефекту за такого розладу. Частковий D_2 -агонізм арипіпразолу сприяє компенсації цього дефекту, що може відігравати роль у покращенні когнітивної реабілітації та довготривалого прогнозу при шизофренії [3] (рис. 3).

Отже, унікальний профіль взаємодії арипіпразолу з D_2 -рецепторами якнайкраще відповідає патогенезу шизофренії, в якому парадоксально поєднуються гіпер- і гіпофункція дофамінової системи в різних відділах мозку.

Крім того, фармакологія арипіпразолу має прямий стосунок до переносимості терапії та прихильності до неї пацієнтів. АПП, наприклад галоперидол, є потужними (повними) антагоністами D_2 -рецепторів, а отже, ефективно запобігають їх активації в мезолімбічному шляху й у такий спосіб пригнічують психотичні симптоми, як-от галюцинації та марення. Проте відомо: якщо понад 80% рецепторів дофаміну D_2 блокується нейрорептиком, то усунення психозу супроводжується екстрапірамідними побічними ефектами (акатизія, тремор, дискінезії) та небажаним підвищенням рівня пролактину в крові через пригнічення

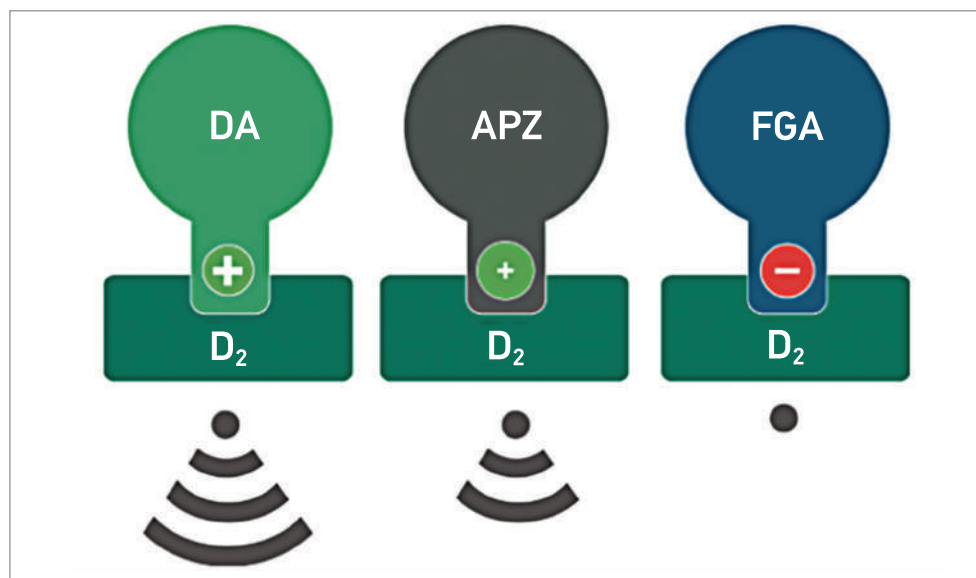


Рис. 1. Арипіпразол – частковий агоніст дофамінових рецепторів D_2

Примітки: DA – дофамін; APZ – арипіпразол; FGA – антипсихотики першого покоління.

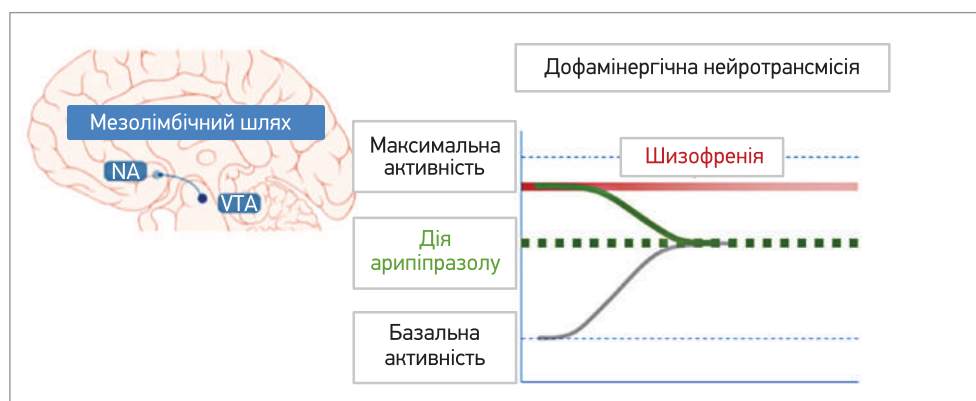


Рис. 2. Арипіпразол зменшує патологічну активацію в мезолімбічному шляху, що лежить в основі психозу

Примітки: NA (nucleus accumbens) – прилегле ядро; VTA – вентральна зона покривки середнього мозку.

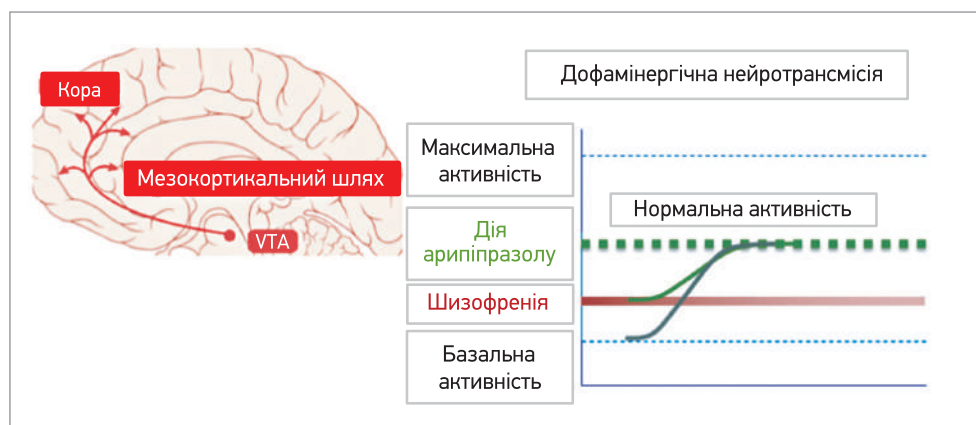


Рис. 3. Арипіпразол відновлює дофамінову нейротрансмісію в мезокортикальному шляху, що сприяє компенсації когнітивного дефекту за шизофренії

дофамінової нейротрансмісії у відповідних структурах мозку. Меншою мірою ці порушення характерні для антипсихотиків другого покоління (за що й дістали назву «атипові»), оскільки вони спричиняють помірнішу блокаду D_2 -рецепторів через меншу силу зв'язування з ними.

Натомість арипіпразол спричиняє високу зайнятість рецепторів D_2 , як і ендogenousний дофамін, але майже не індукує екстрапірамідні симптоми через те, що на відміну від повних антагоністів не блокує рецептор, а частково активує його [1].

Особливості взаємодії арипіпразолу з дофаміновими рецепторами вимірюються ще й шкалою суб'єктивного самопочуття пацієнтів. Блокада рецепторів дофаміну D_2 повними антагоністами пов'язана з дисфоричними переживаннями. Mizrahi та співавт. продемонстрували, що пацієнти, котрих переводили з антагоністичних антипсихотиків (рисперидон, оланзапін) на арипіпразол, повідомляли про покращення їхнього суб'єктивного самопочуття, незважаючи на дуже високий рівень

зайнятості рецепторів дофаміну D_2 (82-99%); цей ефект зберігався протягом 6 міс лікування [4].

Спільною з ААП рисою арипіпразолу є його вплив на серотонінергічну систему, що також має важливу роль у лікуванні психічних розладів. Як і ААП арипіпразол має значну спорідненість до рецепторів серотоніну підтипів $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$ та $5-HT_7$. Збалансований агонізм до $5-HT_{1A}$ -рецепторів та антагонізм до D_2 (або частковий агонізм як у випадку арипіпразолу), а також нейтральність щодо мускаринових рецепторів холінергічної системи пояснюють ефективність ААП у лікуванні ширшого спектра симптомів шизофренії, включаючи депресивні та когнітивні симптоми, а також кращу переносимість порівняно з препаратами першого покоління [5, 6].

Ключові клінічні дослідження арипіпразолу Шизофренія

У коротко- та довгострокових (від 26 до 52 тиж) клінічних випробуваннях було продемонстровано, що арипіпразол ефективний і добре переноситься в лікуванні шизофренії та шизоафективного розладу. Ефективність арипіпразолу для лікування гострої шизофренії продемонстрована в трьох плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях тривалістю 4 тиж [7-9]. Однак пацієнти з шизофренією зазвичай потребують необмежено тривалого лікування антипсихотиками. Крім того, очікується, що тривале лікування зумовить подальше покращення контролю не тільки позитивних (галюцинацій, марення та пов'язаних із цим порушень поведінки), а й негативних симптомів (депресії, апатії), а також когнітивних порушень [10]. У зв'язку з цим арипіпразол вивчався як тривале (підтримувальне) лікування шизофренії у двох основних дослідженнях [11, 12].

У першому 26-тижневому рандомізованому подвійному сліпому багаточентровому дослідженні, проведеному на міжнародному рівні, 310 пацієнтів зі стабільною шизофренією рандомізували в групі арипіпразолу 15 мг/день або плацебо [11]. Загалом 37% пацієнтів завершили 26-тижневий період лікування (46% у групі арипіпразолу та 29% у групі плацебо), що для досліджень у психіатрії вважається прийнятним показником. Час до розвитку рецидиву після рандомізації був значно довшим для арипіпразолу, ніж для плацебо. Арипіпразол значно перевищував плацебо за динамікою загальної оцінки за шкалою позитивних і негативних симптомів шизофренії (PANSS) і показниками загального клінічного враження (CGI-S) від вихідного рівня до кінцевої точки.

Пацієнтам була запропонована участь у 52-тижневому відкритому продовженні дослідження. Загалом 214 пацієнтів були рандомізовані або на арипіпразол

Продовження на стор. 48.

Арипіпразол — крок у майбутнє пацієнт-орієнтованої психіатрії

Продовження. Початок на стор. 47.

у дозі 15-30 мг/день, або на оланзапін 10-20 мг/день. 69% пацієнтів завершили відкрите продовження (63% у групі арипіпразолу та 74% у групі оланзапіну). Не було статистично значущих відмінностей показників ефективності між двома групами лікування, тобто арипіпразол не поступався потужному ААП оланзапіну за тривалої підтримувальної терапії шизофренії [10].

Арипіпразол добре переносився пацієнтами, котрі брали участь у коротко- та довготривалих дослідженнях, асоціювався з нижчими показниками підвищеного рівня пролактину, ніж рисперидон, галоперидол, перфеназин та оланзапін, а також стабільно меншими показниками екстрапірамідних ефектів порівняно з галоперидолом або перфеназином. Набрання маси тіла та побічні ефекти з боку метаболізму спостерігалися частіше при застосуванні оланзапіну, ніж арипіпразолу. Арипіпразол мав сприятливіший профіль (аніж рисперидон) щодо подовження інтервалу QTc на кардіограмі. Повідомлялося про рідкісні випадки зловиясного нейрорептичного синдрому, а також про випадки галактореї, хоча остання спонтанно зникла за тривалого застосування арипіпразолу [10].

Біполярний розлад

Ефективність за короткочасного лікування гострого маніакального стану чи змішаних епізодів (3 тиж) було встановлено порівняно з плацебо [13, 14]. В обох випробуваннях арипіпразол був ефективним у зменшенні маніакальних симптомів; це продемонстровано значним поліпшенням загальних балів за рейтинговою шкалою манії Янга (YMRS) уже з 4-го дня, що тривало до кінцевої точки спостереження. Субаналізи довели, що арипіпразол був однаково ефективним у пацієнтів із маніакальними чи змішаними епізодами, у хворих із психотичними симптомами чи без них, а також у пацієнтів зі швидкою циклічністю фаз розладу.

12-тижневе контрольоване дослідження виявило зіставну ефективність арипіпразолу з галоперидолом через 3 тиж гострого лікування, але перевагу над галоперидолом – через 12 тиж [15]. 26-тижневе випробування профілактики рецидивів продемонструвало, що арипіпразол перевершує плацебо в запобіганні рецидиву манії, але не депресії [16].

Арипіпразол добре переноситься пацієнтами з біполярним розладом. Хоча скарги на акатизію та розлади з боку шлунково-кишкового тракту з'являлися на початку лікування в деяких пацієнтів, ці симптоми в багатьох випадках були обмеженими в часі. Галоперидол асоціювався з більшими показниками екстрапірамідних розладів, аніж арипіпразол [10].

Настанови з лікування манії, опубліковані у 2009 р. Всесвітньою федерацією товариств біологічної психіатрії (WFSBP), й оновлені рекомендації Канадської мережі з лікування розладів настрою та тривоги (CANMAT), відредаговані

у 2013 р. за участю Міжнародного товариства з біполярних розладів, включають арипіпразол до засобів лікування, котрі мають найвищий рівень доказів щодо ефективності та переносимості [17, 18].

Лікування біполярного розладу арипіпразолом на первинній ланці

Практичні дослідження, проведені в умовах первинної медичної допомоги, виявили, що біполярні розлади є досить поширеними та недостатньо розпізнаються. У 30% амбулаторних пацієнтів, які лікуються від депресії на первинній ланці, насправді причиною симптомів може бути депресивна фаза біполярного розладу [19]. Біполярний розлад часто маніфестує депресивними чи змішаними симптомами (на відміну від класичної картини суто гіпоманіакальних або маніакальних симптомів). Низка особливостей може допомогти лікарям первинної ланки запідозрити біполярний розлад і своєчасно скерувати пацієнта до психіатра. Це важливо, оскільки підходи до лікування суттєво різняться.

Клінічні особливості біполярного розладу включають ранній дебют із початком у віці <25 років, сімейний анамнез біполярного розладу, часто повторювані порушення настрою (особливо великі депресивні епізоди) та деякі особливості депресії (атипові симптоми), як-от гіперфагія, збільшення маси тіла й гіперсомнія. Крім того, індукована антидепресантами манія чи гіпоманія, післяпологовий психоз в анамнезі, відсутність реакції на антидепресанти та помітна сезонність епізодів також можуть допомогти лікарям первинної медичної ланки диференціювати біполярний розлад від депресії [20].

Настанови з лікування біполярного розладу суттєво різняться й часто швидко стають неактуальними після публікації, проте більшість експертних товариств рекомендують препарати лігію, вальпроати або їхню комбінацію як першу лінію лікування для пацієнтів із біполярним розладом 1 та 2 типів із маніакальними чи гіпоманіакальними симптомами [20]. Існує дедалі більше доказів на користь використання антипсихотиків другого покоління при лікуванні біполярного розладу [21]. Антипсихотики другого покоління, включаючи рисперидон, оланзапін, кветіапін, зипразидон й арипіпразол, були схвалені для лікування гострої манії. Незважаючи на те що психіатри є головними фахівцями, котрі призначають ці препарати, їхні ефективність, безпека й переносимість не виключають можливості початку та продовження лікування в умовах первинної медичної допомоги [1, 20].

Наразі доза арипіпразолу, затверджена для гострого та підтримувального лікування гострих маніакальних і змішаних епізодів при біполярному розладі 1 типу, становить 15-30 мг/добу. Спочатку пацієнтам може знадобитися менша доза, щоби зменшити ризик розвитку побічних ефектів, але потрібно враховувати затримку настання терапевтичного ефекту. Важливо, що пацієнти, котрі спостерігаються

в клінічній практиці, часто відрізняються від хворих, які брали участь у клінічних випробуваннях, тому можуть потребувати різних стратегій дозування як у стаціонарних, так і в амбулаторних умовах лікування. Арипіпразол у початковій дозі 15 мг/добу (з можливістю збільшення до максимальної дози 30 мг/добу) є ефективним і добре переноситься за гострої біполярної манії, але ця доза може бути занадто високою для пацієнтів із біполярною депресією [22]. Зокрема, такі пацієнти мають вищу чутливість до розвитку акатизії (клінічний синдром, який характеризується постійним або періодичним неприємним відчуттям внутрішнього рухового неспокою, потребою рухатися чи змінювати позу). Саме тому припускають, що нижчі початкові дози арипіпразолу в межах 2-5 мг/добу можуть знадобитися для мінімізації екстрапірамідних розладів у депресивній фазі біполярного розладу [23].

Арипіпразол може бути особливо корисним для пацієнтів із біполярним розладом із наявними порушеннями обміну речовин або тих, хто має підвищений ризик несприятливих метаболічних ефектів. До таких груп ризику можуть належати особи з надлишковою масою тіла чи ожирінням, а також хворі з порушеннями толерантності до глюкози, цукровим діабетом 2 типу чи гіперліпідемією [20].

Роль первинної ланки в лікуванні шизофренії: від розпізнавання симптомів до покращення прогнозу

Більшість людей із шизофренією довго спостерігаються в лікаря первинної ланки до того, як вони отримують направлення до спеціаліста з психічного здоров'я. Встановлено, що пацієнти з шизофренією в 6 разів частіше звертаються до лікарів первинної медичної ланки до розвитку першого епізоду психозу, ніж люди без шизофренії. Навчання розпізнаванню симптомів і роботі з короткими шкалами для скринінгу шизофренії може підвищити рівень кваліфікації лікарів первинної ланки й, можливо, забезпечить більш раннє втручання, що значно покращить якість життя хворих та їхніх сімей [24].

Зазвичай симптоми вперше проявляються між пізнім юнацьким віком і серединою 30-х років життя. Розрізняють дві основні категорії симптомів: позитивні та негативні, а також когнітивні розлади, що можуть передувати психозу, невпинно поглиблюються з часом і прогресують з кожним епізодом загострення [25]. Критерії діагнозу шизофренії включають ознаки та симптоми тривалістю щонайменше півроку, включаючи не менш ніж 1 міс позитивних і негативних симптомів активної фази [26]. Марення, галюцинації, дезорганізована мова та дезорганізована поведінка є прикладами позитивних симптомів. До негативних симптомів належать зменшення діапазону й інтенсивності вираження емоцій (сплощення афекту) та зменшення ініціації цілеспрямованої діяльності.

Антипсихотичні ліки становлять першу лінію терапії шизофренії, зазвичай ефективно усувають позитивні симптоми, але терапія пов'язана з низкою побічних ефектів, включаючи екстрапірамідні симптоми та метаболічні зміни. Пацієнти, котрі отримують антипсихотичні препарати, особливо препарати другого покоління (атипові), повинні регулярно контролюватися щодо метаболічних показників і серцево-судинних факторів ризику; саме в цьому полягає важлива роль лікарів первинної ланки, котрі спостерігають пацієнтів після обстеження та призначення лікування психіатрами. Слід регулярно оцінювати індекс маси тіла, рівень глюкози натще й ліпідні профілі, а також працювати над мінімізацією цих та інших факторів серцево-судинного ризику [25]. У контексті переносимості перевагами арипіпразолу є нижчі ризики розвитку метаболічних порушень (порівняно з ААП оланзапіном), а також менший вплив на провідність серця (інтервал QT) порівняно з рисперидоном. Ураховуючи зіставну клінічну ефективність, арипіпразол є вдалим вибором для довготривалої терапії шизофренії на амбулаторному етапі [10].

Арипіпразол ODT – зручність і прихильність

Лікарська форма таблеток, які диспергуються в ротовій порожнині (ODT), є прогресивним кроком назустріч потребам пацієнтів, яким призначена довготривала терапія антипсихотиками; вони швидко розчиняються в роті, не потребують запивання водою та ковтання цілої таблетки, що зручно для пацієнтів і може покращувати прихильність до терапії. За допомогою спеціальних досліджень доведено, що арипіпразол ODT має параметри фармакокінетики, котрі дуже схожі на параметри стандартної таблетки [27]. Нещодавно в дослідженні з моделюванням економічних ефектів лікування шизофренії в Китаї продемонстровано переваги арипіпразолу ODT над арипіпразолом та оланзапіном у стандартних таблетках щодо вартості реабілітованих років життя з поправкою на якість життя (QALY) [28].

В Україні арипіпразол ODT у дозуваннях 10, 15 і 30 мг представлений **ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»** під торговою назвою **Мінтегра**. Лікарський засіб показаний для лікування шизофренії в дорослих, маніакальних епізодів середнього та тяжкого ступенів за біполярного розладу 1 типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та відповідали на лікування арипіпразолом. Поєднання швидкого антипсихотичного ефекту (з 4-го дня лікування за гострої манії) та сприятливого профілю безпеки дають змогу вважати арипіпразол препаратом вибору для застосування як в умовах спеціалізованого стаціонару, так і на первинній ланці медичної допомоги.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Ігор Петренко**

Пацієнт із депресією на прийомі в невролога

Психосоціальна дезадаптація в умовах сьогодення диктує світовій медицині акцентувати важливість вчасного та коректного менеджменту депресивних розладів різного генезу, враховуючи їхній руйнівний вплив на організм загалом і нервову систему зокрема. Доцільно підкреслити кореляційні зв'язки між якістю життя пацієнта та ступенем тривожності як еквівалентом маніфестації депресії. Невипадково таку актуальну та водночас дискусійну проблему вирішила висвітлити в рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасна парадигма раціональної терапії неврологічних захворювань», яка відбулася 18-19 березня, професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Тетяна Миколаївна Слободін.

Для невролога принципово важливо правильно верифікувати, який саме варіант депресії (первинний або вторинний) спостерігається в тому чи іншому випадку. Первинна депресія є діагнозом виключення, оскільки його встановлення базується на відсутності будь-яких етіологічних тригерів в анамнезі пацієнта. Виявлення супутньої патології свідчить про вторинну депресію, зумовлену конкретними біохімічними механізмами.

Лікуванням первинної депресії (особливо середнього та важкого перебігу) має займатися лише психіатр. Важливо вчасно виявити у хворого початкові прояви біполярного розладу в депресивній стадії. Призначення антидепресантів саме в цей період може спричинити інверсію захворювання з його переходом у маніакальну фазу. Пацієнтів із лікарськими чи наркотичними залежностями доцільно також скерувати до психіатра.

Розвиток вторинної депресії спостерігається в таких випадках:

- 1 кардіологічні захворювання;
- 2 неврологічні захворювання: розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, гострі порушення мозкового кровообігу, епілепсія;
- 3 ендокринні захворювання: гіпотиреоз, хвороба Кушинга;
- 4 алкогольна та наркотична залежність;
- 5 побічні дії лікарських препаратів, як-от глюкокортикоїдів, імуноглобулінів, β -блокаторів, нейролептиків, бензодіазепінів, антигіпертензивних, антиадренергічних препаратів, блокаторів кальцієвих каналів, антигістамінних препаратів, антибіотиків тетрациклінового ряду.

Із метою вчасної верифікації депресії при оцінці пацієнта лікар має звернути увагу на її ознаки.

По-перше, пацієнт скаржиться на наявність симптомів депресії, що зберігаються не менш ніж 2 тиж щодня чи більшу частину дня протягом ≥ 2 тиж. По-друге, в анамнезі життя відсутні дані про наявність симптомів гіпоманії чи манії. По-третє, немає підстав для асоціації цього депресивного епізоду з прийомом психоактивних речовин чи органічним психічним розладом.

Доповідка виокремила три основні патогномонічні симптоми маніфестації депресивного епізоду:

- 1 пригнічення настрою, що не відповідає нормальному стану для такого пацієнта;
 - 2 втрата інтересу та задоволення від діяльності;
 - 3 зниження енергії та виражена немотивована втома.
- До додаткових симптомів належать:
- 1 зниження концентрації чи здатності до мислення;
 - 2 зниження самооцінки та відчуття впевненості в собі;
 - 3 самозвинувачення чи незрозуміле відчуття провини;
 - 4 похмуре та песимістичне бачення майбутнього;
 - 5 думки про смерть або самогубство;
 - 6 розлади сну будь-якого варіанта;
 - 7 порушення апетиту.

Важливість розуміння цих критеріїв зумовлена їхньою діагностичною цінністю в коректному встановленні не лише діагнозу депресивного епізоду, а й верифікації тяжкості стану пацієнта, адже невролог лікуватиме лише легкі та деякою мірою помірні варіанти депресії, тоді як пацієнта з тяжким перебігом захворювання негайно скерує до психіатра.

«Легкий» депресивний пацієнт

Це пацієнт, який має два ключові симптоми та лише два додаткові. Помірний депресивний епізод включає два ключові та чотири додаткові симптоми; тяжкий – три ключові в поєднанні з ≥ 5 додатковими.

Тетяна Миколаївна звернула увагу спеціалістів на складності виявлення депресивних симптомів у пацієнта; в таких випадках варто здійснити фізикальну оцінку соматичних проявів, які є еквівалентом і своєрідним нейрогуморальним наслідком депресивного епізоду, що триває.

? Що включає «соматичний синдром»?

«Соматичний синдром» має такі ознаки:

- 1 виражена втрата інтересу до приємної зазвичай діяльності;
- 2 відсутність реакцій на події чи дії, котрі в нормі викликають активну відповідь;
- 3 прокидання зранку раніше звичного;
- 4 посилення депресії в ранкові години;
- 5 виражена психомоторна загальмованість чи ажитация, котру спостерігають інші особи;
- 6 помітне зниження апетиту;
- 7 втрата маси тіла на $\geq 5\%$;
- 8 очевидна втрата лібідо, аменорея.

«Соматичний синдром» також включає додаткові симптоми, з якими зазвичай пацієнт звертатиметься не лише до невролога, а й до лікаря загальної практики, що зумовлює важливість вчасного їх скринінгу й адекватної психокорекції.

Додаткові соматичні симптоми:

- 1 безсоння;
 - 2 психалгії (головний, кардіальний біль, міалгії, дорсалгії та соматоформні розлади). Крім того, вираженість больового синдрому корелює з парадоксальною добовою циклічністю з погіршенням у ранкові години;
 - 3 шлунково-кишкова дисфункція, порушення апетиту;
 - 4 астения (виражена втомлюваність, виснажливність, нездатність переносити розумові та фізичні навантаження).
- Доповідка зупинилася на терміні «дистимія» (так званий хронічний депресивний настрій). Пацієнт із таким розладом продовжує працювати та намагається вести звичний спосіб життя, не звертаючись по спеціалізовану допомогу, що значно знижує частоту виявлення та вчасну корекцію зазначеного розладу. Саме тому надзвичайно важливо опитувати пацієнтів (незалежно від специфіки) на наявність дистимії, критеріями котрої є:

- 1 постійно пригнічений настрій протягом щонайменше 2 років;
- 2 періоди нормального настрою рідко тривають $>2-3$ тиж, гіпоманіакальні епізоди відсутні;
- 3 упродовж 2 років не спостерігається жодного (чи 1-2) тяжкого чи тривалого депресивного нападу, що відповідає критеріям рекурентного депресивного розладу;
- 4 під час депресивного стану наявні не менш ніж три із зазначених симптомів: зниження енергії чи активності, безсоння, втрата впевненості в собі чи відчуття неадекватності, труднощі в концентрації уваги, плаксивість, втрата інтересу та задоволення від сексуальних контактів або іншої зазвичай приємної діяльності, відчуття безнадії та відчаю, усвідомлена неспроможність виконання звичних справ повсякденного життя, песимізм щодо майбутнього чи «застрягання» в минулому, соціальне відокремлення, зниження мовної активності.

Сьогодні лікарі всіх спеціальностей дедалі частіше контактують із дистимічними пацієнтами з огляду на ситуацію, спричинену пандемією коронавірусної хвороби (COVID-19) у світі. Такі особи найчастіше скаржаться на виражену немотивовану втомлюваність, що знижує їхню професійну активність та ефективність загалом.



Т.М. Слободін

? Чи все так просто в розпізнаванні депресивних розладів?

«Звісно, ні», – наголосила професор й озвучила можливі дилемні моменти у верифікації депресії. Соматизація психічних розладів значно ускладнює їх відокремлення як нозологічних одиниць. Найчастіше депресія супроводжує больовий синдром, у тому числі недиференційовані больові відчуття, порушення сну, підвищену втомлюваність і порушення апетиту. Крім того, наявність коморбідної патології зазвичай стирає межі психосоматичної симптоматики. Спікерка акцентувала увагу на можливості перебігу в пацієнта маскованого варіанта депресії, коли відповідна психосимптоматика геть не очевидна. У таких випадках депресія верифікується за наявності непрямих ознак, як-от порушення сну, що включає труднощі в засинанні, поверхневий сон, раннє пробудження чи надмірна сонливість, а також порушення апетиту, зміни маси тіла, підвищена втомлюваність, роздратованість, зниження працездатності, наявність больової та вегетативної симптоматики, добового коливання настрою, депресивного мислення.

Один із найчастіших симптомів, з яким звертається «депресивний» пацієнт, – неприємні тривожні відчуття, котрі спеціалісти в поєднанні з додатковою симптоматикою трактують як тривожний розлад, що потребує призначення фармакологічної корекції.

Портрет латентного депресивного пацієнта

Найчастіше це особа, котра нещодавно перенесла складну життєву подію, що пов'язана з вагомою втратою, чи людина, котра сама має декомпенсоване соматичне захворювання. Сьогодні є актуальним, що соціальна ізоляція провокує розвиток депресії, тому її відсоток невинно зростатиме навіть в осіб, які не перехворіли на COVID-19; окрім того, впливають і такі фактори: відсутність близьких відносин, обтяжений спадковий анамнез, маніфестація ≈ 40 років і прийом продепресивних препаратів (барбітурати, глюкокортикоїди).

Тетяна Миколаївна нагадала про зручність використання опитувальників для експрес-скринінгу депресивних розладів; максимально простим і стислим є валідований Patient Health Questionnaire 2, який складається лише з 2 запитань:

- 1 чи турбувала вас протягом останнього місяця відсутність зацікавленості чи задоволення від зазвичай приємної діяльності?
- 2 чи турбувало вас протягом місяця відчуття пригнічення та/або безнадії?

У разі позитивної відповіді хоча би на 1 запитання пацієнту пропонується заповнити розширений опитувальник із виявлення депресії PHQ-9.

Спікерка відзначила нейробіологічні основи патогенезу депресивних розладів, акцентуючи увагу на ролі гіпоталамо-гіпофізарної системи та рівня прозапальних цитокінів у таких пацієнтів.

Отже, метою терапії депресивних розладів є зниження вираженості чи повне усунення всіх ознак і симптомів депресії, відновлення нормального функціонування та зниження ризику загострень, а також розвитку повторного епізоду. Такій меті відповідає наявний «Клінічний протокол із надання медичної допомоги пацієнтам із депресивним епізодом», який передбачає три етапи терапії:

- 1 активна терапія, що триває від 8 до 16 тиж;
- 2 стабілізуюча терапія протягом 6 міс;
- 3 підтримувальна терапія впродовж року. За наявності супутніх соматичних або хронічних психічних захворювань така терапія триває ≥ 3 роки.

Підготувала Світлана Семенчук

О.Є. Коваленко, д.м.н., професор, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ;
Н.Г. Притико, лікар-невролог, аспірант, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС, м. Київ, КНП «Консультативно-діагностичний центр» Святошинського району м. Києва

Хронічна церебральна венозна дисфункція в умовах коморбідності

Цереброваскулярні захворювання не втрачають своєї актуальності через високий рівень інвалідизації та смертності. Порівняно з інсультами, котрі є головною причиною стійкої непрацездатності, хронічні форми судинно-мозкової дисфункції становлять переважну частку від усієї цереброваскулярної патології, часто передують їм і поглиблюють свій перебіг після завершення гострих церебральних катастроф.

Окрім вивчення змін артеріального кровообігу головного мозку дещо в тіні залишається венозна ланка, хоча поширеність її в популяції досить вагома [1-7]. Наприклад, оцінка кількості та характеру звернень на прийомі в невролога поліклініки за 2018 рік продемонструвала, що з усієї частки випадків цереброваскулярної патології дещо більше половини становили хворі з синдромом хронічної церебральної венозної дисфункції (СХЦВД); це майже 1/3 від усієї кількості хворих (33,8%) [6]. Труднощі рутинної верифікації діагнозу церебральної венозної дисфункції та нестача стандартизації методик її вивчення є одними з факторів, які ускладнюють установлення діагнозу синдрому хронічної венозної дисфункції (СХВД), послаблюють увагу клініцистів і науковців до проблеми хронічної венозної церебральної дисциркуляції. Невисока специфічність скарг й об'єктивних клінічних проявів часто спричиняють недооцінювання їх на візиті в лікаря. Хворим із цією патологією найчастіше встановлюється діагноз «дисциркуляторна енцефалопатія з цефалгічним синдромом», адже саме на головний біль скаржаться більшість хворих на СХЦВД [3, 4, 7, 8]. Доведено, що хронічні порушення церебрального кровообігу переважно розпочинаються з венозної ланки та зазвичай дебютують у вертебробазиллярному басейні (ВББ) [9].

Верифікація церебральної венозної дисгемії, крім клінічної діагностики, досить неоднозначна, оскільки ступінь візуалізації внутрішньочерепного й позачерепного венозного кровотоку та трактування параметрів нерідко є суперечливими (навіть серед спеціалістів), що значною мірою пов'язано з анатомічною варіабельністю венозних судин і потребувало їхньої уніфікації, а також додаткових досліджень [2, 4-6].

Як гострі, так і хронічні форми цереброваскулярної недостатності, як відомо, значно частіше трапляються зі збільшенням віку, тоді як додається й кількість інших хвороб. Саме наявність одночасного ураження щонайменше двох органів або систем є взаємообтяжувальним чинником й ускладнює процеси саногенезу та компенсації функцій в організмі. Церебральна венозна дисфункція, як доводить практичний досвід, трапляється в людей із різним рівнем артеріального тиску й іншими патологіями, тому нерідко (особливо на початкових етапах розвитку) залишається дещо осторонь від уваги лікарів через превалювання симптомів супутніх (коморбідних) захворювань та/або неспецифічних проявів [5, 9-11]. Важливим є те, що з'ясування характеру коморбідності цих патологічних проявів обґрунтовує подальші шляхи профілактики та патогенетичної терапії. Терміни «коморбідні захворювання», або «коморбідні стани» (comorbid diseases, comorbid conditions), або «коморбідність» (comorbidity) мають англomовне коріння й означають одночасну наявність двох хвороб; у разі трьох і понад патологій стани мають назву полі- чи мультиморбідних (multimorbidity) [12-16].

Залежно від характеру етіопатогенетичного зв'язку коморбідні захворювання та стани умовно поділяють на 4 групи: каузальні (причинні) – за наявності понад двох захворювань з єдиним механізмом розвитку; ускладнені (ускладнення основного захворювання); конкурентні (випадкові) – захворювання, не пов'язані між собою; інтеркурентні – спостерігаються, коли на тлі захворювання з хронічним перебігом з'являється гостре захворювання. Отже, поліморбідність, з одного боку, може розглядатись як випадкова комбінація різних за етіологією та патогенезом захворювань в однієї людини, а з іншого – як нозологічна синтропія (детермінована та передбачувана, а також закономірно зумовлена комбінація хвороб). Досить

яскравим є визначення синтропії, де її розглядають як вид поліпатій, коли хвороби своєрідно «тягнуться» одна за одною, прагнуть поєднатися чи готують ґрунт одна для одної [12-14, 16].

Досить поширений шлях виникнення поліморбідності – каузальний, причинно-наслідковий. Наприклад, атеросклероз зумовлює ураження судин серця, мозку й інших органів. Атеросклеротичне ураження судин спричиняє інфаркти міокарда та церебральні інсульти, а також хронічні (спочатку функціональні, згодом – органічні) зміни в системі органів, які страждають від тривалої ішемії.

На сучасному етапі набуває значення ще один, на перший погляд, несподіваний механізм розвитку поліморбідності – ятрогенний, за якого довготривале застосування лікарських засобів зумовлює появу побічних проявів із подальшою трансформацією їх у самостійне захворювання, що спонукає до обрання ліків полівалентного характеру впливу.

Причин поліморбідності немало: анатомічна та функціональна близькість постраждалих органів, спільний патогенез хвороб, причинно-наслідковий зв'язок або випадкове поєднання захворювань, які тією чи іншою мірою впливатимуть на перебіг один одного. Немає сумнівів, що з віком характер і вираженість супутніх хвороб змінюються, тому вік розглядають як незалежний фактор ризику коморбідних станів [12-14, 16]. Наприклад, поширеність коморбідності серед осіб віком 65-74 роки варіює від 55 до 65% і понад 80% – у людей віком >85 років. Зі збільшенням віку зростає кількість не лише хвороб, а й ліків, які вживаються; це створює ще і ятрогенну причину поліморбідності. На жаль, клінічна симптоматика, що з'явилася внаслідок побічної дії терапії, не завжди враховується лікарями, а розцінюється як прояв нового захворювання, що, своєю чергою, спричиняє додаткове призначення лікарських препаратів [15-17].

Отже, можна спостерігати таку руйнівну взаємозалежність: поліпрагмазія внаслідок поліморбідності спричиняє збільшення ймовірності розвитку системних і небажаних ефектів лікарських засобів, тобто спостерігається хибне коло – поліморбідність зі свого боку спонукає до поліпрагмазії.

У розвитку коморбідності також мають значення психосоціальні фактори, що зумовлюють суттєвий несприятливий вплив на ризик появи, перебіг і прогноз серцево-судинних захворювань. Як чинники поліморбідності не слід залишати поза увагою шкідливі звички, стресогенні фактори [12, 13, 16].

Розглядаючи питання ко- та поліморбідності щодо перебігу судинно-мозкової патології, варто зазначити, що серед цереброваскулярних змін хронічну ішемію мозку, котра зумовлює незворотні чи частково зворотні зміни в речовині мозку, зазвичай пов'язують із порушеннями в артеріальній судинній системі (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ураження артерій при ендокринних захворюваннях, васкуліти тощо). Існують дані, що хронічна дисциркуляція у венозній ланці передуює артеріальній і розпочинається зі змін у ВББ [9]. Не меншої уваги спеціалістів і пацієнтів потребує вивчення венозного церебрального кровотоку, котрий априорі не може бути збалансованим у разі артеріальної дисциркуляції, оскільки в порожнині черепа об'єм крові, що відтікає, має відповідати її притоку. Порушення цього балансу згідно з концепцією Монро – Келлі спричиняє прогресування незворотних змін в інших структурах порожнини черепа, де основною мішенню є головний мозок, оскільки черепна порожнина – це простір, який перебуває в оточенні твердих кісткових структур і має сталий розмір [18, 19]. Відомо, що хронічні



О.Є. Коваленко

порушення церебрального венозного кровотоку можуть відрізнятися за своїми причинами та ступенем вираженості, тому для позначення проблеми застосовують уже відомі терміни: «синдром хронічної церебральної венозної дисциркуляції», «хронічна венозна церебральна недостатність»; нерідко можна зустріти й термін «венозна енцефалопатія» [3, 4, 6-8]. Стосовно останнього, на нашу думку, можна посперечатися, оскільки саме позначення синдрому (на відміну від енцефалопатії) відображає ко- та поліморбідність венозних інтра- й позачерепних змін, як це і трапляється на практиці. У деяких країнах використовують терміни «синдром хронічної цереброспінальної венозної недостатності», «хронічна цереброспінальна венозна недостатність», що підкреслює щільний взаємозв'язок внутрішньочерепного й екстракраніального відділів венозного русла, а також роль позачерепних порушень у виникненні церебральної венозної дисгемії. Цікаво, що ця назва вперше трапляється за гіпотези щодо наявності причинно-наслідкового зв'язку між хронічною церебральною венозною недостатністю та розсіяним склерозом (РС) [10, 20].

Отже, більшість наукових робіт щодо патології церебральної венозної системи, як продемонстрував огляд іноземної літератури, присвячено гострим і структурним венозним розладам, а еквівалент хронічної церебральної венозної недостатності, термінологічно прийнятий у нас, у деяких країнах розглядається як хронічна венозна цереброспінальна недостатність, що підкреслює патогенетичний зв'язок порушень церебрального венозного кровотоку та позачерепних вен, що, на нашу думку, є логічним і обґрунтованим [10, 19, 20]. Окрім того, підкреслюється думка, що роль позачерепної венозної системи в патології порушень центральної нервової системи та старіння здебільшого невідома [21]. Визнано, що порівняно з периферичною венозною й артеріальною системами складність, асиметрія й часто міжособистісна мінливість внутрішньої, а також позачерепної венозної системи робить дослідження зв'язку між внутрішньочерепною та позачерепною патологією надзвичайно складним. Додаткові чинники можуть впливати на правильну оцінку структурних або гемодинамічних позачерепних венозних порушень, включаючи зміни постуральної, серцевої функцій, дихання, часті зміни діаметра просвіту, стану гідратації, гіповолемії та наявності сусідніх структур [2, 4, 5, 7, 8]. За результатами деяких досліджень підкреслюється мінливість венозної системи в здорових людей, що пов'язують із факторами серцево-судинного ризику, котрі раніше не враховувалися при тлумаченні позачерепних венозних аномалій; це свідчить про хронічну цереброспінальну венозну недостатність (ХЦСВН) – судинний стан, який характеризується недостатньою прохідністю позачерепної венозної системи, пов'язаною з порушенням венозного дренажу мозку [2, 18, 22, 23].

Цікаво, що на відміну від вітчизняної наукової літератури в зарубіжних працях зазначено, що ХЦСВН – це порівняно нещодавно запропонована судинна хвороба, котра спочатку була описана навіть у хворих на РС, тобто сама концепція ХЦСВН значною мірою була сформована саме при вивченні цього складного захворювання [10, 20, 24, 25]. Відомо, що причина РС наразі залишається не до кінця з'ясованою, але основним чинником визнається автоімунний. Водночас визнається багатофакторність – причетність і сукупність інших чинників, включаючи генетичні, екологічні й інфекційні впливи. За допомогою низки досліджень обґрунтовано гіпотезу, що позачерепна венозна непрохідність, яка називається ХЦСВН, може мати роль у патогенезі РС або багатьох супутніх клінічних проявах. Венозне звуження, що зачіпає одну

чи декілька яремних вен та/або азіготної вену в грудях, може бути причиною аномального кровотоку у венах, які дрениують головний і спинний мозок. Аномальний кровоток може ініціювати та/або підтримувати локальну запальну реакцію на гематоенцефалічному бар'єрі, що сприяє патологічним змінам у роботі центральної нервової системи. Саме коморбідний взаємозв'язок венозної недостатності та РС, на що вказували результати клінічних досліджень, й обумовили концепцію ХЦСВН [10, 20, 24, 26, 27].

Гіпотеза щодо патогенетичного зв'язку між РС і ХЦСВН у свій час викликала багато запитань і надій на ефективність від спеціального лікування – черезшкірної транслюмінальної ангіопластики [25, 26]; проте вона зумовила багато дискусій і на практиці себе не виправдала [28-30].

Патогенетичні процеси церебральної венозної недостатності досить виражено пояснюються доктриною Монро – Келлі, згідно з якою:

1) всі внутрішньочерепні об'ємні утворення укладені в ригідному кістковому просторі – порожнині черепа; сумарний обсяг внутрішньочерепних компонентів (кров, ліквор і мозкова речовина) залишається постійним;

2) за появи додаткового об'ємного компонента (пухлина, гематома, набряк) або зміни обсягу будь-якого із зазначених сумарний обсяг має залишатися незмінним;

3) об'ємна рівновага між компонентами інтракраніальної системи забезпечує сталість тиску в порожнині черепа [19].

Винятком є ранній період життя людини, коли всі структури черепа продовжують своє окостеніння; в разі порушень відтоку рідини (ліквору та венозної крові) підвищується внутрішньочерепний тиск; черепні шви та тім'ячко не закриваються вчасно; зі зростанням череп набуває збільшеного розміру та специфічної форми [18]. Логічно, що порушення відтоку венозної крові з анатомічно сформованої порожнини черепа за будь-яких причин неминуче спричиняють ті чи інші патологічні зміни в інших складових цього об'єму, де ключовою мішенню є головний мозок і пов'язані з ним утворення (орган зору, слуху тощо), а також відповідні клінічні й параклінічні прояви – когнітивні порушення, зниження зору, слуху тощо [19, 31], де ко- та поліморбідні зв'язки зазвичай мають каузальний характер.

Ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія (ІВЧГ) – нечасте порушення, що характеризується підвищеним внутрішньочерепним тиском без радіологічних або лабораторних доказів внутрішньочерепної патології (за винятком порожнього турецького сидла, оболонки зорового нерва із заповненими просторами спинномозкової рідини та стенозу венозного синуса чи колапсу вен); ІВЧГ також слід розглядати коморбідною за каузальним характером із СХЦВД [31].

За даними дослідників, на ІВЧГ зазвичай страждають жінки з ожирінням; захворюваність збільшується зі зростанням поширеності ожиріння [31]. На нашу думку, цей фактор може бути розцінений як додатковий механічний чинник, що протидіє нормальному відтоку венозної крові з порожнини черепа, оскільки на відміну від артерій, де стінка є пружною через м'язовий шар, вени мають гнучку структуру, тобто спостерігається каузальний або ускладнений характер поліморбідності (крім того, він додається до переліку інших патологічних проявів).

Хворі на ІВЧГ часто скаржаться на постійний головний біль, який є найпоширенішим симптомом. Погіршення зору – серйозне ускладнення, котре пацієнти можуть не відразу розпізнати, що супроводжується атрофією зорових нервів і набряком диска зорового нерва [31]; також спостерігається каузальний та ускладнений типи поліморбідності.

Суттєва роль венозної дисфункції не викликає також сумніву й у формуванні мігрені, де внутрішньочерепна венозна дисциркуляція має інтеркурентний або каузальний характер поліморбідності [32, 33].

Якщо розглянути клінічно тяжкий ступінь СХЦВД (псевдотуморозний варіант перебігу), він логічно зіставний з ідіопатичною внутрішньочерепною (інтракраніальною) гіпертензією. На нашу думку, термін «ідіопатичний» слід розуміти як «наразі нез'ясований», а також варто замінити його на лікворовенозну ВЧГ, оскільки венозна система головного мозку здійснює не тільки відтік венозної крові, а й регулює резорбцію ліквору через пахіонові грануляції та венозні синуси головного мозку. Відомо, що стан і функціонування венозної системи визначає внутрішньочерепний тиск, який впливає на розвиток набряку мозку та має каузальний і ускладнений характер поліморбідності в цих випадках

[2-4, 19, 31]. Може, доцільно розглядати одну з імовірних причин ІВЧГ (гіперпродукцію ліквору) як порушення резорбції через венозну недостатність?

Визнано конституційний і спадковий чинники в розвитку венозних дисемій (як центральних, так і периферичних); утім, як доводить досвід, вони часто асоціюються з підвищеною масою тіла й ожирінням, що ще більше схиляє на користь визнання інтеркурентного та каузального зв'язку з ІВЧГ.

Отримано дані щодо ймовірно каузального зв'язку ХЦСВН і хвороби Мен'єра, коли при обстеженні 182 пацієнтів за допомогою ультразвукового доплерівського дослідження, МР-венографії ХЦСВН діагностували в 175 (87,5%) пацієнтів із хворобою Мен'єра. У здоровій когорті ХЦСВН спостерігалася лише в 12% пацієнтів [34].

У ракурсі терміна ХЦСВН варто згадати специфічні клінічні прояви синдрому вертебробазиллярної недостатності – головний біль розпирального характеру (частіше вранці та/або вночі), запаморочення, шум у голові, миттєві порушення зору, вегетативні порушення. Як відомо, венозний компонент досить виражено «звучить» за цієї патології. Крім загальноновизнаних причин цієї регіональної форми порушення церебрального кровообігу (артеріальна гіпертензія, атеросклероз), однією з основних причин, які зумовлюють порушення кровообігу у ВББ (особливо в осіб молодого віку), є патологічні дегенеративні та функціональні зміни в шийному відділі хребта, що й пояснює діагноз «спондилогенна вертебробазиллярна недостатність». Особливості анатомічного розташування хребтових артерій і венозного мережива навколо них, значна варіабельність їхньої ходи та розгалужень, а також їхнє вегетативне забезпечення сприяють передумовам для порушень кровообігу у ВББ, появи низки церебральних і вегетативних симптомів при їх ураженні. Раніше артеріальної дисфункції з'являються розлади саме у венозній ланці – порушення відтоку з вен, які супроводжують артерії ВББ, оскільки саме вони першими компримуються в разі негативного вертеброгенного екстравазального впливу, що клінічно проявляється важкістю та болем у голові вранці, пастозністю обличчя тощо [9]. На думку М.В. Верещагіна, недооцінювання фактора екстравазальних компресій є однією з поширених діагностичних помилок, а також причиною безуспішного медикаментозного лікування [35]. Саме екстракраніальна редукція (не лише артеріального, а й венозного) кровотоку є досить поширеною причиною порушень венозного відтоку з порожнини черепа; термін «хронічна венозна цереброспінальна недостатність» саме тут відображається в повному сенсі, а характер поліморбідності можна розглядати як каузальний, у рідших випадках – інтеркурентний.

Значення дисфункції саме венозного кровотоку у формуванні хронічних повільно прогресуючих ішемічних уражень головного мозку та соматичної патології не можна недооцінювати [5, 11].

На значну увагу заслуговує й інша думка науковців, коли підвищення венозного кровонаповнення порожнини голови за певних умов розглядають як компенсаторну реакцію. Зазначено, що під час більшості гіпобаричних досліджень гіпоксії зосереджується увага на доставці кисню, а отже, на припливі церебральної артеріальної крові; на відміну від цього венозний відтік вивчався мало. Однак обсяг крові, що надходить до черепа та залишається в ньому (≈ 700 мл/хв), значно перевищує швидкість утворення спинномозкової рідини (0,35 мл/хв) і темпи утворення набряку, тому навіть незначні дисбаланси припливу й відтоку мають значний вплив на внутрішньочерепний тиск. Докази останніх досліджень доводять, що відносна недостатність венозного відтоку є ранньою ланкою в патогенезі головного болю в умовах значної височини. Відзначено, що багато пацієнтів у критичному середовищі розвивають гіпоксемию, що схожа з гіперактивністю. Отже, автори припускають, що неможливість зливати індуковане гіпоксемиєю збільшення кровотоку в мозку може бути недооціненим регулятивним механізмом внутрішньочерепного тиску, тому взаємозв'язок таких змін має каузальний характер [36-38].

Етіологічні чинники СХЦВД складають широкий спектр патологій і факторів, які поряд із каузальним мають й інтеркурентний характер ко- та поліморбідності: порушення вегетативної регуляції судинного тонусу, що пов'язані із судинними захворюваннями (артеріальна гіпертензія, гіпотензія, атеросклероз, синдром вегетативно-судинної дистонії), черепно-мозкова травма, вплив різних фізичних і хімічних чинників (гіпертермія, інсоляція, вживання нітратів,

вазодилаторів, гормонів, інгібіторів карбоангідрази, алкоголю), механічні (гемодинамічні) фактори (хронічна правошлуночкова недостатність, хронічна легенево-серцева недостатність, інтракраніальні об'ємні утворення, стенозуювальні венозні колектори, кистозно-злипльовальний процес оболонок головного мозку, що зумовлює порушення прохідності пільних вен), вроджена чи набута недостатність венозних емісаріїв, компресія чи порушення прохідності екстракраніальних венозних колекторів (яремних вен, вен середостіння, хребцевого венозного сплетіння). Водночас чинниками ризику хронічної венозної церебральної дисфункції є ожиріння та куріння [3, 4]. Якщо виключити як причини тяжкі структурні судинні аномалії, пухлини та серцево-легеневу недостатність, то серед усіх чинників, за нашими спостереженнями, найчастіше трапляються фізичне та психічне перенавантаження, а також наслідки навіть нетяжкої черепно-мозкової травми [6]. Утім, цікавить питання щодо того, як зіставляється СХЦВД із різними рівнями артеріального тиску, оскільки гіпо-, гіпертонія та ВСД багато авторів розглядають як причини СХЦВД. Стоєво такого чинника, як внутрішньочерепна гіпертензія, що розглядається в клінічних класифікаціях, у цьому випадку з'являється протиріччя щодо того, чи є ВЧГ первинною, чи порушення венозного відтоку екстравазальними венами спричиняє ВЧГ. Імовірно, це взаємозалежні процеси, за яких лише можна говорити про переважання тієї чи іншої складової; визначити характер поліморбідності буває вкрай складно чи вона може мати різні прояви в разі тих чи інших поєднань патології та передумов.

Значущим є сімейний «венозний» анамнез, коли в пацієнтів поряд із порушенням венозного відтоку з порожнини черепа часто відзначається кілька типових проявів конституціональної венозної недостатності – варикоз і флеботромбоз нижніх кінцівок, геморой, варикоцеле тощо, що можна розглядати як каузальний тип поліморбідності. Часто провокувальним фактором є вагітність [3-5, 11].

Як пояснити досить поширену наявність ознак СХЦВД за відсутності вищезазначених фізіологічних провокаційних чинників і тяжких соматичних причин, оскільки клінічні прояви патології в медичній практиці трапляються досить часто? Імовірно, на стан венозного відтоку може впливати (чи викликатися ним, залежати від нього), формуючи хибні кола, різний рівень артеріального тиску з каузальним типом коморбідності, хоча на початку розвитку хвороби можна спостерігати інтеркурентний характер коморбідності, що зумовлює потребу подальшого вивчення цього питання.

Розуміння патогенезу венозних порушень і ймовірних чинників, які впливають на ланки патогенезу змін рівня артеріального тиску, є неможливим без фундаментальних знань анатомо-фізіологічних особливостей церебрального кровотоку, зокрема його венозної ланки [2-6, 19].

Згідно з особистим практичним досвідом, хронічна церебральна венозна дисциркуляція є досить суттєвим коморбідним чинником, який сприяє та поглиблює перебіг різних церебральних і цереброспінальних хвороб, у т. ч. РС, перетинаючись на певних ланках патогенезу. Такий зв'язок можна вважати інтеркурентним і розглядати як синтропію [2-6].

Особливості ко- та поліморбідності церебральної венозної дисциркуляції значною мірою пояснюються унікальними анатомо-фізіологічними особливостями венозної системи головного мозку, тому патогенетичні процеси між змінами в церебральному венозному руслі особливо відображаються в анатомічно й функціонально близьких структурах – лікворних просторах, церебральних артеріях, що пояснює взаємозв'язки з появою гострих і хронічних уражень головного мозку (інсультів і дисциркуляторної енцефалопатії, ВЧГ, мігренню, цефалгіями [3-5, 19].

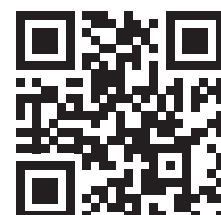
Отже, унікальність анатомічних і фізіологічних особливостей краніоцеребрального венозного забезпечення обґрунтовує певну специфічність клінічних проявів і каузальний, ускладнений, інтеркурентний взаємозв'язки з розвитком низки нозологій.

На сучасному етапі, коли світ сколихнула пандемія COVID-19 і вже чітко позначилися мішені уражень, клінічні синдроми в гострий і резидуальний періоди [39], подальше вивчення ролі хронічної церебральної венозної дисциркуляції в перебігу тих чи інших неврологічних і соматичних синдромів видається цікавим і перспективним через свою актуальність.

Список літератури знаходиться в редакції.



Випросал В®



Мудре рішення проти болю!

- Зменшує біль і запалення¹
- Ефективність забезпечує стандартизована отрута гадюки звичайної¹

Grindex

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Випросал В®.

Скорочена інформація про лікарський засіб Випросал В®

Склад: діючі речовини: отрута гадюки звичайної суха, камфора рацемічна, олія терпентинна, кислота саліцилова; 1 г мазі містить 0,05 МОД отрути гадюки звичайної сухої, 30 мг камфори рацемічної, 30 мг олії терпентинної, 10 мг кислоти саліцилової. Лікарська форма. Мазь. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують місцево при болю у суглобах та м'язах. Показання. Болезаспокійливий засіб для зовнішнього застосування при болю у суглобах та м'язах. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента мазі, ацетилсаліцилової кислоти або до інших нестероїдних протизапальних лікарських засобів. Бронхіальна астма та ін. Побічні реакції. При підвищеній чутливості шкіри до компонентів мазі при застосуванні можуть виникати свербіж, набряк або кропив'янка та ін. Спосіб застосування та дози. На болючу ділянку наносити маленькими порціями 5–10 г (1–2 чайні ложки) мазі та втирати її у шкіру залежно від інтенсивності болю 1–2 рази на добу, до зникнення больового синдрому. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. АТ «Таллінський фармацевтичний завод», Тонді 33, 11316, Таллінн, Естонія.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією. Р.П. № UA/3885/01/01 від 04.09.2020 (термін дії необмежений). Код: UA-VSL-0001-0121

За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «АС «Гріндекс»:

03040, м. Київ, вул. Красилівська, 11, оф. 3. Тел.: +38 (044) 498-42-32.

E-mail: info@grindeks.ua, <https://www.grindeks.ua>, <https://viprosal-v.ua>

Т.І. Насонова, д.м.н., кафедра неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Топічні засоби як новітня тенденція в лікуванні м'язово-скелетного болю

Біль у м'язово-скелетній системі становить значну проблему для суспільства та систем охорони здоров'я. Під час засідання Глобального круглого столу з проблеми болю (Амстердам, 2019 рік) були представлені дані стосовно того, що 20-33% людей у всьому світі живуть із хворобливими станами опорно-рухового апарату [1].

Велике опитування, в якому взяли участь понад 46 000 осіб у 16 європейських країнах, вивчало поширеність та причини постійного болю [2]. Одним із завдань цього дослідження було визначити, скільки людей страждає від болю, який триває щонайменше 6 місяців, виникає кілька разів на тиждень і чисельно оцінюється щонайменше 5 з 10. В результаті з 20% європейського населення, які відповідали цим досить жорстким критеріям, ⅓ повідомили про біль в опорно-руховому апараті (найчастіше в попереку). Опитування в рамках дослідження глобального тягара захворювань у 2010 році вперше виявило, що стан опорно-рухового апарату є однією з основних причин втрати працездатності та зниження якості життя. За даними 2016 року, біль у попереку та ший був третьою причиною зростання показника років життя з інвалідністю (DALY), поступаючись лише ішемічній хворобі серця та цереброваскулярним захворюванням [3].

Переваги та недоліки системних нестероїдних протизапальних препаратів

Лікування неспецифічного м'язово-скелетного болю потребує інтегрованого підходу з використанням немедикаментозних методів і засобів фармакотерапії. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) ефективніші за інші фармакологічні засоби в лікуванні болю, пов'язаного з різними захворюваннями опорно-рухового апарату [1]. Однак при пероральному застосуванні НПЗП можуть зумовлювати системні (особливо шлунково-кишкові, рідше – серцево-судинні) побічні ефекти, які в деяких випадках навіть можуть спричинити смерть, наприклад, унаслідок шлунково-кишкової кровотечі.

Традиційне для пострадянських країн ступінчате призначення НПЗП (в ін'єкціях з перших днів лікування гострого болю, з подальшим переходом на пероральний прийом) також має свої недоліки. Ін'єкції болісні, незручні для пацієнта та потребують сторонньої допомоги. З'являються характерні проблеми в місцях внутрішньом'язового введення – від алергічних реакцій до ущільнень і навіть некрозу тканин, відомого як синдром Ніколау [4]. Крім того, не слід забувати, що шлунково-кишкові та серцево-судинні побічні ефекти не залежать від шляху введення системних НПЗП, тобто, наприклад, ін'єкції не захищають шлунок від токсичної дії.

Пероральні й ін'єкційні НПЗП зазвичай ставлять як другий чи третій крок у сучасних алгоритмах управління болем; вони поступаються місцем топічним лікарським формам [1]. Продемонстровано, що місцеве застосування НПЗП у формі мазі чи гелю забезпечує ефективне полегшення гострого м'язово-скелетного болю. Систематичні огляди та метааналізи контрольованих досліджень надали вагомий докази клінічної ефективності для топічних форм диклофенаку, ібупрофену, кетопрофену [5, 6]. Крім того, наявна доказова база підтверджує, що топічні НПЗП не спричиняють вищої частоти місцевих побічних явищ (порівняно із плацебо-носієм) і демонструють меншу частоту системних побічних реакцій (порівняно з пероральними НПЗП).

Що рекомендують експертні товариства?

З огляду на вищезазначені переваги більшість експертних товариств при оновленні своїх настанов рекомендують використовувати місцеві НПЗП в алгоритмах лікування болю, пов'язаного із захворюваннями опорно-рухового апарату (особливо артрозом) [1]. Відповідну рекомендацію включено до практичних настанов Європейської противревматичної ліги (EULAR), Американської колегії ревматологів (ACR), Міжнародного товариства з вивчення остеоартрозу (OARSI), а також Європейського товариства з вивчення клінічних і економічних аспектів остеоартрозу й остеоартрозу (ESCEO). В листопаді 2020 року Американська колегія лікарів (ACP) та Американська академія сімейних лікарів (AAFP) опублікували рекомендації щодо нефармакологічного й фармакологічного лікування гострого болю при травмах опорно-рухового апарату в дорослих в амбулаторних умовах [7]. Рекомендація № 1 сформульована так: ACP та AAFP рекомендують пацієнтам з гострим болем опорно-рухового апарату місцеві НПЗП з ментоловим гелем або без нього як терапію першої лінії для зменшення чи полегшення симптомів, включаючи біль, поліпшення фізичної функції та задоволеності пацієнтів лікуванням.

Повертаючись до Глобального круглого столу з проблеми болю (Амстердам, 2019 рік), слід зазначити, що експерти також визнали перспективними засоби місцевої дії, які не належать до НПЗП; серед них наявні препарати, що містять капсаїцин, саліцилати та ментол, а також аюрведичні ліки й рослинні компоненти [1]. Зокрема, препарати саліцилатів для місцевого застосування продемонстрували ефективність за гострого та хронічного м'язово-скелетного болю та артрозу.

Ренесанс біомедичного застосування зміїної отрути

Компоненти зміїної отрути також можуть бути складниками топічних засобів для лікування болю. Зміїна отрута містить складну суміш високоспеціалізованих білків з різними біологічними ефектами, основними функціями яких є знерухомлення здобичі, її вбивство та (у гадюк) запуск процесу травлення протеолітичними ферментами. Компоненти отрути чинять досить помітні та різноманітні фізіологічні ефекти на рівні системи згортання крові, нервово-м'язової передачі й інших систем організму людини, що спонукало до їхнього вивчення для біомедичних застосувань [8, 9].

У складі зміїної отрути домінують сімейства секреторної фосфоліпази A2 (PLA2), металопротеїнази (SVMP), серинові протеази (SVSP) та т. зв. трипальцеві пептиди (3FTX). Вторинні сімейства містять збагачені цистеїном секреторні білки, оксидази L-амінокислот, дезінтегрини та натрійуретичні пептиди. Всесвітня організація охорони здоров'я розподіляє фармакологічні ефекти зміїних отрут на три основні класи – гематотоксичні, нейротоксичні та цитотоксичні (BOO3, 2010). Ці ефекти зумовлені насамперед сімействами білків PLA2s, SVMPs, SVSPs і 3FTXs, які поодиночі та в поєднанні відповідають за антикоагулянтний, протеолітичний, нервово-паралітичний та інші ефекти [8]. Цікаво, що у складі отрути деяких змій, зокрема гадюки звичайної (*Vipera berus*), одночасно присутні антагоністичні ферментні білки, які є активаторами чи інгібіторами практично всіх факторів каскаду згортання крові людини, а також білки, які впливають на ренін-ангіотензинову систему та чинять гіпотензивну дію [10].

Історично першим лікарським засобом, отриманим зі зміїної отрути та схваленим Управлінням з контролю за якістю продуктів



Т.І. Насонова

харчування та лікарських засобів, був каптоприл. Цей потужний інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності був виділений з отрути бразильської змії *Bothrops jararaca* [11]. Згодом виявилось, що токсини зміїних отрут можуть бути новітніми засобами полегшення болю. Парадокс полягає у тому, що отрути деяких змій містять речовини, які спричиняють гострий нестерпний біль, активуючи різні іонні канали больових рецепторів, проте за певних умов ці речовини можуть чинити зворотний ефект. Так, пептид кротальфін з отрути *Crotalus durissus* виявив анагетичну дію, зумовлену модуляцією опіатних рецепторів і TRPV1-каналів [12]. Мамбалгін – трипальцевий білок з отрути чорної мамби (*Dendroaspis polylepis*); спричиняє анагезію через інгібування кислото-чутливих іонних каналів (ASIC) [13].

Випросал В® – мудре рішення проти болю

Доки триває вивчення складу та біологічних функцій зміїних отрут, на ринку вже представлені лікарські засоби на їх основі для полегшення болю. Зокрема, в Україні доступний Випросал В® – безпечний засіб для зовнішнього застосування при болю в суглобах і м'язах. Основним компонентом мазі Випросал В® є отрута гадюки звичайної, яка, за оцінками Boscan і співавт. [10], містить щонайменше 25 білків, здебільшого фосфоліпази A2 (60% складу) та серинові протеази (близько 15%). За спектром дії отрута гадюки є переважно гематотоксичною; її компоненти спричиняють гемоліз, збільшують проникність капілярів, впливають на згортання крові. Невеликі концентрації отрути, що наносяться на неущкоджену шкіру, не чинять системних токсичних ефектів, оскільки білки отрути мають досить велику молекулярну масу та не проникають крізь шкіру. Вважається, що при місцевому застосуванні отрута діє як подразнювальний компонент [14].

Окрім того, мазь Випросал В® містить синергічну композицію декількох відомих подразників – саліцилової кислоти 1%, камфори 3% та скипидару 3%. Ці засоби місцевої протизапальної, антисептичної та відволікаючої дії успішно використовуються для полегшення болю, спричиненого травмами та дегенеративними захворюваннями опорно-рухового апарату. Хоча мазь Випросал В® є сумішшю подразнювальних речовин, вони містяться в ній у невеликих концентраціях, тому не зумовлюють надмірного подразнення шкіри. З іншого боку, фармакологічна активність окремих компонентів досягається різними механізмами, чим і обумовлена синергічна дія мазі, а також її клінічна ефективність [14].

Ефективність і переносимість мазі Випросал В® вивчали в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні з подвійним засліпленням [14]. У випробуванні взяли участь 92 амбулаторні пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 18 до 70 років з больовим синдромом, зумовленим захворюваннями суглобів й іншою кістково-м'язовою патологією, включаючи ішіалгію, цервікалгію та лямбаго. Засобом порівняння слугувала мазь плацебо. Випробовуваний засіб наносили тонким шаром на шкіру больової ділянки 2 р/добу (вранці та ввечері). Тривалість лікування становила 7 днів. Критеріями ефективності терапії були такі показники: оцінки спонтанного болю та болю в русі й при пальпації за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у межах від 0 (немає болю) до 100 мм (нестерпний біль). Також б'ють оцінювали за 5-бальною шкалою в такий спосіб: 0 – немає болю, 1 – незначний біль, 2 – помірний, 3 – серйозний та 4 – дуже серйозний. Крім того, реєстрували кількість таблеток парацетамолу, які використовували пацієнти для знеболення (за потреби), якщо вважали місцеве лікування недостатньо ефективним.

Результати дослідження переконливо підтвердили ефективність мазі Випросал В®. Істотна відмінність між випробовуваним засобом і плацебо була виявлена за такими показниками, як зменшення спонтанного болю та болю в русі (p<0,01) (рис. 1, 2). Різниця між основною і контрольною групами в динаміці оцінок за ВАШ була також статистично значимою (p<0,05) (рис. 3). У групі Випросалу В пацієнти вживали менше безпечних таблеток: у середньому 3,95 таблетки (порівняно із 6,11 таблетки в групі плацебо), хоча ця різниця не досягнула статистично значимого рівня через велике стандартне відхилення.

Це дослідження продемонструвало ефективність і безпеку мазі Випросал В®: застосування засобу сприяло швидкому, клінічно та статистично значимому зниженню інтенсивності болю в уражених суглобах, а також у м'яких тканинах, при цьому не було виявлено небажаних явищ під час однотижневого курсу лікування.

Отже, застосування мазі Випросал В® відповідає сучасній світовій тенденції до ширшого використання місцевих безпечних засобів для лікування остеоартриту та болю в спині.

Список літератури знаходиться в редакції.

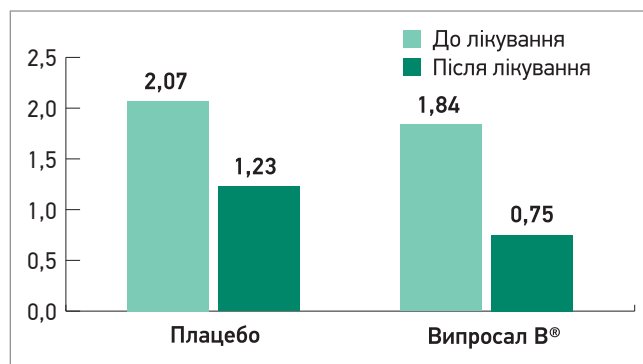


Рис. 1. Зміни середніх значень оцінки спонтанного болю до та після лікування

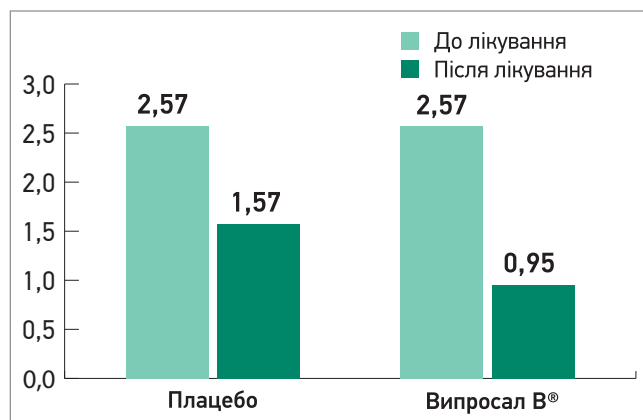


Рис. 2. Зміни середніх значень оцінки болю в русі до та після лікування

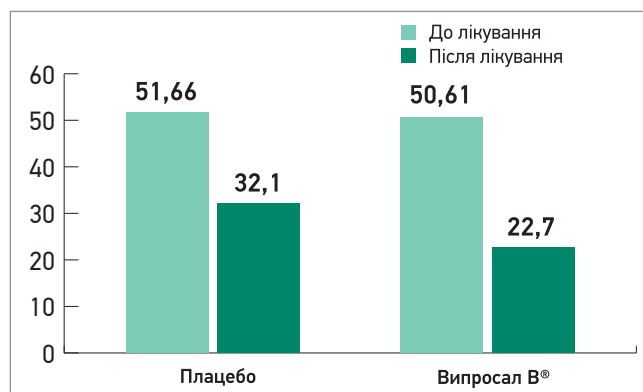


Рис. 3. Зміни середніх значень оцінки болю за ВАШ до та після лікування

несподівані сприятливі ефекти застосування

Глюкозамін сульфат (ГС) і хондроїтин сульфат (ХС) – широко застосовувана при остеоартриті (ОА) комбінація молекул, які є природними сполуками, що містяться в хрящах. Європейське товариство з вивчення клінічних і економічних аспектів остеопорозу, остеоартрозу та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO) в настановах 2019 року надає категорію сильної рекомендації призначенню на початковому етапі лікування ОА колінного суглоба фоновій тривалій терапії ГС та/або ХС. У документі зазначено, що ці лікарські засоби чинять хворобомодифікувальну та стабільну знеболювальну дії (Bruyère O. et al., 2019).

Глюкозамін і хондроїтин мають сприятливий профіль безпеки (Wilkins P. et al., 2010; Sawitzke A.D. et al., 2008; Sawitzke A.D. et al., 2010; Reginster J.Y. et al., 2001). Крім того, у двох великих когортних дослідженнях, проведених у США та Великій Британії, було виявлено декілька сприятливих наслідків лікування, не пов'язаних з ОА, зокрема зниження віддаленої смертності (Ma H. et al., 2019; Bell G. et al., 2012).

З огляду на попередні дані науковці D. King і J. Xiang у дослідженні «Глюкозамін/хондроїтин і смертність в американській когорті NHANES» прагнули дослідити зв'язок щоденного вживання глюкозаміну та хондроїтину із серцево-судинною та загальною смертністю у великій когорті американців із бази NHANES. Дослідники також урахували демографічні показники та змінні захворюваності, котрі можуть вплинути на зазначену асоціацію.

Матеріали та методи

Національне обстеження здоров'я та харчування (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) – серія репрезентативних перехресних опитувань, проведених Національним

центром статистики охорони здоров'я США (National Center for Health Statistics). Мета опитувань – оцінка стану здоров'я та харчування серед населення США. Після опитування учасників проводилося узагальнення інформації в мобільному оглядовому центрі для збору різноманітних даних, пов'язаних зі здоров'ям і харчуванням.

У роботі використовувалися комбіновані дані NHANES 1999–2010 років. Дослідники об'єднали дані базового обстеження з файлом летальності 2015 року, котрий надає дані про смертність учасників, які брали участь в опитуванні до 31 грудня 2015 року. Дані включали життєвий статус, кількість пацієнто-місяців спостереження NHANES та основну причину смерті відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Учасники без серцево-судинних захворювань (CC3) на початковому етапі були виключені з дослідження.

Кінцевими точками випробування були смертність від усіх причин і серцево-судинна смертність. Час спостереження обчислювали з використанням пацієнт-місяців від дати опитування до дати смерті чи закінчення періоду спостереження (31 грудня 2015 року).

Використання глюкозаміну та хондроїтину

У дослідженні було узагальнено інформацію щодо застосування учасниками глюкозаміну та хондроїтину. Так, особи, котрі повідомили про вживання глюкозаміну/хондроїтину протягом 365 днів або триваліше до дати співбесіди, були визначені як споживачі; ті, хто не застосовував узагалі чи приймав глюкозамін і хондроїтин менш ніж 365 днів, вважалися неспоживачами.

Інші коваріати (вторинні змінні)

Інші демографічні коваріати, отримані з бази NHANES, включали вік, стать, індекс маси тіла (ІМТ), статус куріння, фізичну активність тощо.

Учасників було розподілено на 4 вікові групи: 40-49, 50-59, 60-69 і ≥ 70 років; за ІМТ: із недостатньою ($<18,5$ кг/м²), нормальною ($\geq 18,5$ та <25 кг/м²), надмірною масою тіла (≥ 25 і <30 кг/м²) і ожирінням (≥ 30 кг/м²). Статус куріння визначали як «поточний курець» або «некурець»; фізичну активність – « ≥ 150 хв» або « <150 хв» виконання вправ середньої інтенсивності на тиждень.

Результати

На основі критеріїв включення до дослідження було залучено 16686 учасників; серед них 658 (3,94%) осіб, які приймали глюкозамін і хондроїтин протягом року чи довше. Під час спостереження зареєстровано 3366 (20,17%) випадків смерті через загальні причини, 674 (20,02%) – унаслідок ССЗ.

Згідно з результатами дослідження, респонденти, котрі приймали глюкозамін і хондроїтин, частіше були старшого віку, не курили та більше займалися спортом. Порівняно з неспоживачами учасники, котрі приймали комбінацію глюкозамін/хондроїтин, мали приблизно на 49% нижчий рівень серцево-судинної смертності (відношення ризиків (BP) 0,51; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,28-0,92). Врахувавши вікову коваріату, вживання глюкозаміну та хондроїтину асоціювалося зі зниженням летальності на 39% від усіх причин (BP 0,61; 95% ДІ 0,49-0,77) і на 65% унаслідок ССЗ (BP 0,35; 95% ДІ 0,20-0,61). При корегуванні за багатоваріативними показниками (стать, раса, статус куріння, фізична активність тощо) схожа асоціація зберігалася.

ДОВІДКА «ЗУ»

Незважаючи на деякі розбіжності рекомендацій авторитетних лікарських товариств (ESCEO, Міжнародного товариства з дослідження OA – OARSI, Американської колегії ревматологів – ACR) щодо алгоритмів нехірургічного лікування OA, глюкозамін сульфат і хондроїтин сульфат мають рівень доказовості 1A та виконують основне завдання терапії OA – сповільнення прогресування дегенеративно-дистрофічних змін у суглобах, про що свідчать дослідження, наведені в статті, та багато інших.

До лікарських засобів, які містять зазначену комбінацію, належать Мовекс® Комфорт (ГС 500 мг, ХС 400 мг) і Мовекс® Актив (ГС 500 мг, ХС 400 мг, калію диклофенаку 50 мг) компанії «Мові Хелс», Швейцарія.

Значний клінічний досвід застосування препаратів Мовекс® і визнання з боку споживачів і медичної спільноти дали змогу Мовекс® Актив четвертий рік поспіль стати володарем авторитетної премії «Панацея» як «Рецептурний препарат року».

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Мовекс®

– сприяє відновленню суглобів та хребта для комфортного життя



MoviHealth
Pharmaceutical company, Switzerland



Ефективна комбінація глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату з найвищим рівнем доказовості 1A^{1,2}

РЕМІСІЯ

Швидке знеболення з клінічно доведеною хондропротекцією³



ЗАГОСТРЕННЯ

Мовекс® Комфорт/ Мовекс® Актив^{4,7}

- Сповільнює пошкодження хрящової тканини
- Чинить протизапальну, знеболюючу дію
- Стимулює відновлення хрящової тканини суглобів та хребта
- Прискорює утворення кісткової мозолі при травмах
- Сприяє відновленню функції суглобів

1. «Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology» Roy Altman, Bill Bosch et al., Drugs (2015) 75:859–877. 2. «Clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin sulfate in treatment of osteoarthritis» Fakhr Elbatal et al., Int J Pharm Sci Res (2015) 6(2):541–48. 3. «Long-term Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on the Progression of Structural Changes in Knee Osteoarthritis: Six-Year Follow-up Data From the Osteoarthritis Initiative» Jean-Pierre Raynaud, et al., 2016, 68(10): 1560–6. 4. «OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part II: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009» W. Zhang et al., Osteoarthritis and Cartilage 18(2010) 476–499. 5. «EULAR Recommendations 2008: an evidence Based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESCOST)» K.M. Jordan et al., Ann Intern Med 2003;139: 1034–1039. 6. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мовекс® Комфорт. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мовекс® Актив. 8. Приймати прийомом по 1 таблетці 2 рази на день. Мовекс® Актив. Лікарська форма, таблетка, округлий об'ємного. Фармакологічна група. Засоби, що впливають на опіорний руйнівний апарат. Комбіновані протизапальні та протизапальні засоби. Код АТХ M01BX. Мовекс® Комфорт. Лікарська форма, таблетка, округлий об'ємного. Фармакологічна група. Засоби, що застосовуються при захворюваннях опорно-рухового апарату. Нестероїдні протизапальні і протизапальні засоби. Код АТХ M01AX. Інформація надана в скороченому вигляді. Повна інформація про лікарські засоби, в тому числі характеристики, лікувальні властивості, мовильні побачі дії та протипоказання містяться в інструкції для медичного застосування відповідного лікарського засобу. Інформація для спеціалістів (професіоналів) в галузі охорони здоров'я. Для поширення на сайтах, на конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Панацін 2017, 2018, 2019, 2020 в категорії "Препарат року" <http://panacina.com/>, РЛМ 303 Україна № UA10205/01/01 від 26.08.2019; РЛМ 303 Україна № UA10205/01/01 від 26.08.2019.

ТОВ «Мові Хелс» 03191 Україна, м. Київ, пр-т Академіка Глушкова, 12-а. Тел.: (044) 500-71-40

www.movi-health.com.ua

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

Ми у соцмережах:



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



t.me/HealthUAcom



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



М.М. Орос, д.м.н., завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Дисфункція головного мозку після COVID-19: як відповісти на цей виклик?

Уже через кілька місяців після початку пандемії нової коронавірусної хвороби (COVID-19) стало зрозуміло, що це не просто гостре респіраторне захворювання. У пацієнтів, які переохворіли на COVID-19, тривалий час можуть зберігатися різноманітні симптоми, котрі не можна пояснити іншими хворобами чи патологічними станами. Так з'явився термін «постковідний синдром», який охоплює всі хронічні прояви цього інфекційного захворювання. З-поміж них пацієнтам найчастіше докучають нейропсихічні симптоми, що суттєво знижують працездатність і якість життя. Яким же чином SARS-CoV-2 уражає нервову систему та чи можна знівелювати завдану шкоду? Спробуємо розібратися.



М.М. Орос

Масштаби проблеми

Найчастішими нейропсихічними проявами постковідного синдрому є астеничний синдром (надмірне виснаження при звичайній щоденній діяльності, зниження витривалості та працездатності, постійне відчуття «розбитості»), порушення когнітивних функцій (зниження концентрації уваги, труднощі в засвоєнні нової інформації, порушення пам'яті, уповільнення швидкості прийняття рішень), депресія (втрата інтересу до життя, зниження мотивації до роботи та творчості), тривога (внутрішня напруженість, дратівливість) і порушення сну.

На жаль, ці симптоми можуть тривати кілька тижнів і навіть місяців після перенесеного захворювання, через що в іноземній літературі з'явився термін «постковідні далекобійники» (post-COVID long hauler). Цей термін застосовують щодо пацієнтів, які так і не повернулися до вихідного рівня здоров'я та функціонування через 6 міс після перенесеної COVID-19. Не важко уявити, наскільки зазначені нейропсихічні розлади погіршують якість життя пацієнтів, але наскільки поширені ці стани?

Звернімо увагу на свіже ретроспективне когортне дослідження М. Такет і співавт. (2021), у якому було вивчено 6-місячні неврологічні та психіатричні наслідки COVID-19. Серед понад

200 тис. осіб, які перенесли COVID-19, через 6 міс частота неврологічного чи психіатричного діагнозу становила 33,62%, причому у 12,84% учасників він був установлений уперше. У пацієнтів, які були госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії (BIT), ці показники були суттєво вищими – 46,42 та 25,79% відповідно. Ризик для пацієнтів, які переохворіли на COVID-19, був приблизно в 1,5 раза вищим, ніж після грипу (BP 1,44; 95% ДІ 1,40-1,47). Проте зауважте, що в цьому дослідженні йдеться про встановлені неврологічні та психіатричні діагнози (тривожний або психотичний розлад, інсульт тощо), а не просто про наявність симптомів, частота яких, безумовно, є більшою.

S. Lopez-Leon і співавт. (2021) провели систематичний огляд і метааналіз, присвячений вивченню понад 50 довгострокових ефектів COVID-19. Дослідники з'ясували, що у 80% (95% ДІ 65-92) пацієнтів, які були інфіковані SARS-CoV-2, розвинувся хоча б один із довготривалих симптомів. Найпоширенішими з останніх були втома (58%), головний біль (44%), розлади уваги (27%), випадіння волосся (25%) і задишка (24%). Масштаби вражають, чи не так?

Ще в одному нещодавньому проспективному дослідженні E.L. Graham і співавт. (2021) частота неврологічних і психічних симптомів через 4-5 міс після перенесеної нетяжкої COVID-19 дорівнювала: втоми – 85%, «затуманеності мозку» – 81%, головного болю – 68%, оніміння/поколювання – 60%, дисгевзії – 59%, аносмії – 55%, міалгії – 55%. Пацієнти, котрі перенесли COVID-19, мали значно гірші показники когнітивних тестів порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Цікаво, що до цього дослідження було залучено тільки пацієнтів із відносно легким перебігом COVID-19, тобто тих, хто не потребував госпіталізації. Отже, неврологічні та психічні наслідки дошкуляють й особам, перебіг COVID-19 у яких був легким.

Ураження мозку при COVID-19: наступ по всіх фронтах

На сьогодні є кілька теорій, які пояснюють ушкодження центральної нервової системи при COVID-19. Деякі з них більш визнані, натомість інші залишаються предметом гострих дискусій.

Чи інфікує SARS-CoV-2 безпосередньо головний мозок? Однозначної відповіді на це запитання поки що немає. Припущення про можливість нейроінвазії для SARS-CoV-2 була висунута за аналогією з нейротропізмом інших коронавірусів – SARS-CoV-1, MERS-CoV та OC43 (Bergmann C.C. et al., 2006). Дослідження *in vivo* на трансгенних мишах з ACE2 людини показали, що SARS-CoV-2 може інфікувати нейрони та спричинити їх загибель (Song E. et al., 2020). Деякі автори вважають, що теоретично нейроінвазія SARS-CoV-2 може відбуватися різними шляхами, зокрема ольфакторним (через нюхові нейрони), гастроінтестинальним (через нейрони кишечника) чи просто гематогенним (Conde Cardona G. et al., 2020; Aslan C. et al., 2021; Esposito G. et al., 2020; Achar A., Ghosh C., 2020). Проте дані, отримані на сьогодні в дослідженнях за участю людей або з проведенням автопсії, поки що спростовують таку ймовірність. У квітні цього року в журналі Brain було опубліковано дослідження К.Т. Такур і співавт., які провели автопсію 41 пацієнта, котрий помер від COVID-19. Дослідивши тканину мозку методом ПЛР, учені побачили тільки сліди РНК вірусу, а за допомогою РНК-спектроскопії й імуноцитохімії взагалі не виявили вірусної РНК або білків вірусу. Водночас дослідники спостерігали багато патологічних змін у мозку, котрі могли би пояснити неврологічні наслідки COVID-19. Автори вважають, що ушкодження мозку при COVID-19 не є наслідком прямої вірусної інфекції; найімовірніше, що вони спричинені гіпоксією/ішемією та системним запаленням.

Найпростіше пояснити ушкодження мозку в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Гіпоксія внаслідок дихальної недостатності, водно-електролітні розлади, системне запалення, масивне медикаментозне навантаження, поза сумнівом, уражають мозок, як і при будь-якому тяжкому захворюванні.

Дещо складніше з поясненням ураження нервової системи в разі нетяжкого перебігу COVID-19. На сьогодні найімовірнішим поясненням є залучення ендотелію (ендотеліїт). Останніми місяцями з'явилося чимало публікацій в іноземній літературі, де COVID-19 узагалі називають хворобою ендотелію (Libby P., Lüscher T., 2020; Bernard I. et al., 2020; Evans P.C. et al., 2020; Huertas A. et al., 2020). Пошкодження ендотелію (пряме вірусом та опосередковане цитокинами й вільними радикалами) призводить до розвитку генералізованої ендотеліальної дисфункції,

Citicoline

АКСОТИЛІН

Ефективна нейропротекція у гострий період та на етапі реабілітації

ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ
Гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу

ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА
її неврологічні наслідки

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ
Порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів.

ГОСТРИЙ ПЕРІОД
зменшує обсяг ураження тканин головного мозку

- сприяє зменшенню набряку мозку
- інгібує апоптоз нейронів

РЕАБІЛІТАЦІЯ
сприяє відновленню рухових і когнітивних функцій

- покращує передачу нервових імпульсів
- стимулює синтез ацетилхоліну

Інформація про лікарський засіб АКСОТИЛІН. Склад: діюча речовина: цитиколін; Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. 1 ампула (4 мл) містить 500 (1000) мг цитиколіну (у вигляді цитиколіну натрію); Лікарська форма та розчин оральний. 1 мл розчину містить цитиколін у вигляді цитиколіну натрію 100 мг; Фармакотерапевтична група. Інші похлостимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X06. Спосіб застосування та дози. Розчин для ін'єкцій. Рекомендована доза для дорослих становить від 500 мг до 2000 мг на добу залежно від тяжкості симптомів. Препарат призначати для внутрішньом'язового або внутрішньовенового застосування. Внутрішньовенно препарат може бути введений повільно ін'єкційно (протягом 3-5 хвилин залежно від дози, що вводиться) або крапельно (швидкість: 40-60 крапель на хвилину). Максимальна добова доза – 2000 мг, розчин оральний. 1 мл розчину містить цитиколін у вигляді цитиколіну натрію 100 мг; Спосіб застосування та дози. Розчин оральний. Внутрішньо. Дорослим пацієнтам рекомендована доза становить від 500 мг (5 мл) до 2000 мг (20 мл) на добу, яку слід розподіляти на 2-3 прийоми. Показання. Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу, черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки, когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Підвищений тиск парасимпатичної нервової системи. Побічні реакції: головний біль, вертіго, галюцинації, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, задишка, нудота, блювання, діарея, алергічні реакції, в тому числі: гіперемія, висипання, екзантема, пурпура, кропив'янка, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, озноб. Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату АКСОТИЛІН. Перед використанням препарату обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. РП UA/15289/02/01 розчин оральний, 100 мг/мл по 50 мл у флаконі, по 1 флакону разом з дозувальним пристроєм в паці. Наказ МОЗ №301 від 22.02.2021. РП UA/15289/01/01 розчин для ін'єкцій по 500 мг/4 мл; по 4 мл в ампулі, по 5 ампул у касеті, по 1 касеті в паці; по 4 мл в ампулі, по 5 ампул у касеті, по 2 касети в паці. Наказ МОЗ №779 від 21.04.2021. Інформація призначена для спеціалістів охорони здоров'я та для розповсюдження на семінарах конференцій, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: ПАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ ХІМЗ" Україна, 03134 м. Київ-134, вул. Миру, 17 тел. (044) 205-41-23; (044) 497-71-40

БХФЗ БСРР www.bcpp.com.ua

вазоконстрикції, мікротромбозів і порушень мікроциркуляції в різних органах, у тому числі в головному мозку.

Ще одна теорія, котру схильна визнавати більшість експертів, говорить про аутоімунне ураження нервової системи після коронавірусної інфекції. Нещодавні дослідження показують, що антитіла до SARS-CoV-2 можуть перехресно реагувати з білками ссавців, у тому числі з білками ендотелію, глії та нейронів (Kreye J. et al., 2020; Franke C. et al., 2020; Mulder J. et al., 2020; Delamarre L. et al., 2020).

Деякі автори пояснюють когнітивні та психоемоційні порушення при COVID-19 дисфункцією шлунково-кишкового тракту. Біль у животі, діарея, втрата апетиту є частими клінічними проявами COVID-19, які можуть спричиняти порушення засвоєння прекурсорів нейротрансмітерів (Soni V.K. et al., 2020).

Нарешті, не варто списувати з рахунків емоційний стрес, зумовлений ізоляцією й іншими соціально-економічними наслідками пандемії. Експериментальні дослідження на тваринних моделях показали, що ізоляція призводить до пригнічення вивільнення дофаміну, серотоніну й інших нейромедіаторів.

Хто винен, більш-менш зрозуміло. А от що робити?..

Лікування COVID-19 у гострому періоді не є предметом цієї статті. Припустимо, що на цьому етапі було зроблено все можливе, щоб мінімізувати ушкодження нервової системи. Проте до нас все-таки звертається чимало пацієнтів із віддаленими неврологічними та психічними наслідками COVID-19. Хоч би чим було зумовлене ушкодження нервових клітин після COVID-19, вони потребують повноцінного відновлення. На сьогодні таку можливість дають нейротектори.

Одразу варто зауважити, що у зв'язку з багатфакторністю та багаторівневістю ушкодження мозку монотерапії зазвичай недостатньо. Оскільки один препарат здатен впливати лише на одну, максимум на кілька ланок патогенезу, часто не вдається продемонструвати достатню ефективність нейротекторної монотерапії. Тому виправданою є полінейротекція, зокрема попередниками холіну – холіну альфосцератом і цитиколіном. Так, саме «і», а не «або», адже, незважаючи на схожість, між ними не можна ставити знак рівності.

Цитиколін – цитидин-5'-дифосфохолін, який складається з цитидину та холіну, пов'язаних дифосфатним містком. Цитидин – ендогенний нуклеозид, який бере участь у низці метаболічних шляхів, у тому числі в синтезі структурних фосfolіпідів мембран. Це забезпечує основний механізм дії цитиколіну – репарацію нейрональних мембран і відновлення функціональної активності нейронів. Холін є субстратом для утворення ацетилхоліну, стимулює активність тирозингідроксилази та секрецію дофаміну. Також встановлено, що цитиколін має антиоксидантні та протизапальні властивості, інгібує глутамат-індукований апоптоз і підсилює нейропластичність.

Ефективність цитиколіну в пацієнтів із хронічною ішемією головного мозку (дисциркуляторна енцефалопатія) була підтверджена низкою клінічних досліджень (Karpov S.M. et al., 2012; Vakhnina N.V. et al., 2017; Putilina M.V. et al., 2010; Zmergrad M.V. et al., 2014 та ін.). У цієї категорії пацієнтів зафіксовано не тільки зменшення когнітивних порушень, а й зниження вираженості симптомів порушення екстрапірамідної нервової системи, порушень ходи, постуральної нестійкості.

Ефективність цитидин-5'-дифосфохоліну при когнітивних і поведінкових порушеннях, пов'язаних із хронічними церебральними розладами, в людей похилого віку була вивчена в систематичному огляді Кокранівської співпраці (Fioravanti M., Yanagi M., 2005). Аналіз включив 14 подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень і показав, що цитиколін позитивно впливає на пам'ять і поведінку, принаймні в коротко- та середньостроковій перспективі.

Минулого року було опубліковано свіжий систематичний огляд, присвячений оцінці застосування цитиколіну при неврологічних розладах (Jasielski P. et al., 2020). Було показано, що цитиколін ефективний для запобігання прогресуванню деменції, поліпшення когнітивних функцій у здорових людей і покращення прогнозу після інсульту.

На вітчизняному фармацевтичному ринку цитиколін представлений препаратом Аксотилін, який випускається у вигляді розчину для ін'єкцій 1000 мг / 4 мл і перорального розчину. Аксотилін показаний при інсульті, гострих порушеннях мозкового кровообігу (включно з лікуванням ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу), черепно-мозковій травмі та її неврологічних наслідках, когнітивних порушеннях і порушеннях поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів.

Аксотилін розчин для ін'єкцій у дорослих потрібно призначати в дозі 500-2000 мг/добу залежно від тяжкості симптомів. Препарат вводиться внутрішньом'язово чи внутрішньовенно (швидкість введення – 40-60 крапель/хв). Максимальна добова доза – 2000 мг. Добова доза перорального розчину Аксотиліну для дорослих пацієнтів становить від 500 мг (5 мл) до 2000 мг (20 мл) на добу, її слід розподілити на 2-3 прийоми незалежно від уживання їжі.

Холіну альфосцерат – сполука, що містить 40% холіну й перетворюється в організмі на метаболічно активну форму – фосфорилхолін, здатний проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр й активувати біосинтез ацетилхоліну в пресинаптичних мембранах холінергічних нейронів. Отож основний механізм дії холіну альфосцерату як донатора холіну – збільшення синтезу нейромедіатора ацетилхоліну та відновлення холінергічної нейротрансмісії. Холіну альфосцерат біотрансформується

до гліцерофосфату, котрий бере участь у синтезі фосфатидилхоліну, тому на додачу до основного механізму дії він сприяє репарації нейрональних мембран.

Оцінці доказової бази холіну альфосцерату був присвячений систематичний огляд L. Parnetti та співавт. (2011), що включив 13 досліджень за участю понад 4 тис. пацієнтів. Ефективність препарату оцінювали при гострих цереброваскулярних захворюваннях (транзиторна ішемічна атака й інсульт) і різних формах деменції. Було встановлено, що застосування холіну альфосцерату значно покращувало клінічний стан пацієнтів, особливо відзначено вплив на редукцію когнітивних порушень.

Цікаві дані наводять P. Chowdhury та P. Pathak (2020). У своєму експериментальному дослідженні вони встановили сильну інгібувальну властивість холіну стосовно протеази 3CLpro вірусу SARS-CoV-2. Автори вважають, що застосування холіну може мати захисний ефект на мозок від негативних наслідків інфекції SARS-CoV-2.

Як уже зазначалося, цитиколін і холіну альфосцерат схожі, але не однакові за своїми механізмами дії. У цитиколіну переважувальний ефект пов'язаний із відновленням мембран нейронів, натомість у холіну альфосцерату – з нормалізацією холінергічної нейротрансмісії. Тому для підвищення ефективності терапії їх доцільно застосовувати в поєднанні. Підтвердження цього було отримано в дослідженні професора В.І. Черніа та співавт., у якому брали участь пацієнти з гострою церебральною недостатністю різного генезу. У цих хворих комбінована терапія цитиколіном і холіну альфосцератом демонструвала вищу ефективність порівняно з монотерапією.

Відомим препаратом холіну альфосцерату є Центролін (розчин для ін'єкцій 1000 мг / 4 мл). Препарат призначають у гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми з переважно

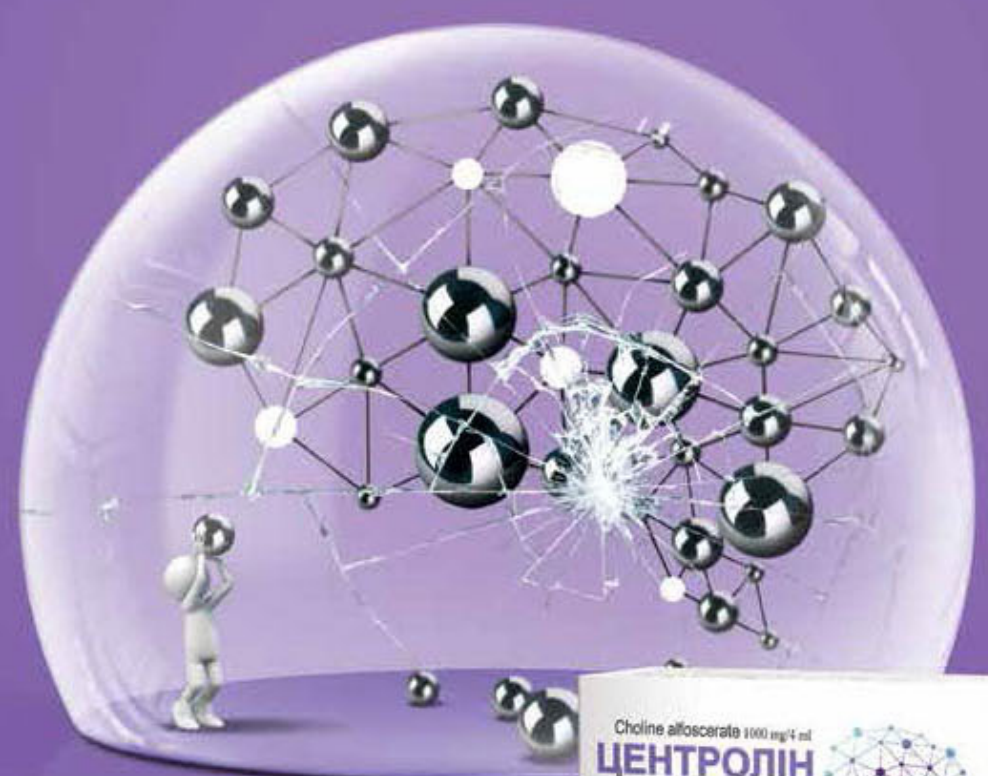
стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура головного мозку), при дегенеративно-інволюційних мозкових психоорганічних синдромах або вторинних наслідках цереброваскулярної недостатності. Переважно це первинні та вторинні порушення розумової діяльності в осіб літнього віку, котрі характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації й ініціативності, здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки, як-от емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в осіб літнього віку. Центролін зазвичай вводять внутрішньом'язово чи внутрішньовенно (повільно) по 1 г (4 мл) на добу протягом 15-20 днів.

Висновки

Отже, не підлягає сумніву, що COVID-19 уражає центральну нервову систему, хоча механізми цього ушкодження ще вивчаються. Встановлено, що принаймні половина пацієнтів, які перенесли COVID-19, скаржаться на тривалу втому, головний біль і зниження когнітивних функцій. Негативний вплив цих проявів постковідного синдрому на працездатність і якість життя пацієнтів не залишає лікарям права на бездіяльність. Наші можливості щодо впливу на етіопатогенез постковідного синдрому поки що вкрай обмежені через брак знань, але вже сьогодні ми можемо застосовувати такий перевірений метод, як нейропротекція. Комбіноване застосування препаратів Аксотилін і Центролін може бути корисним у пацієнтів із неврологічними та психічними проявами постковідного синдрому.

3

Choline alfoscerate ЦЕНТРОЛІН



**Захист та відновлення
нервових клітин**

Подвійний механізм дії:

- покращує холінергічну передачу
- збільшує пластичність нейрональних мембран

Відновлює порушений церебральний метаболізм

Відновлює когнітивні функції та поведінкові реакції



Інформація про лікарський засіб Центролін. Склад: діюча речовина: холіну альфосцерат; 4 мл розчину містить холіну альфосцерату 1000 мг; лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Парасимпатомітики. Холіну альфосцерат Код АТХ N07A 202. Спосіб застосування та доза. При гострих станах вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (4 мл) на добу протягом періоду від 15 до 20 днів. Показання. Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). Дегенеративно-інволюційні мозкові захворювання: онкологічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тяжко перенесені та вторинні порушення розумової діяльності у людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія у людей літнього віку. Протипоказання. Відносна гіперчутливість до препарату або до його компонентів. Психомоторне збудження. Побічні реакції. Можливі реакції на ін'єкції: головний біль, нудота, запам'ятовування, запам'ятовування, запам'ятовування. Варто пам'ятати, що при гострому черепно-мозковій травмі та її неврологічних наслідках, когнітивних порушеннях і порушеннях поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. Аксотилін розчин для ін'єкцій у дорослих потрібно призначати в дозі 500-2000 мг/добу залежно від тяжкості симптомів. Препарат вводиться внутрішньом'язово чи внутрішньовенно (швидкість введення – 40-60 крапель/хв). Максимальна добова доза – 2000 мг. Добова доза перорального розчину Аксотиліну для дорослих пацієнтів становить від 500 мг (5 мл) до 2000 мг (20 мл) на добу, її слід розподілити на 2-3 прийоми незалежно від уживання їжі. Холіну альфосцерат – сполука, що містить 40% холіну й перетворюється в організмі на метаболічно активну форму – фосфорилхолін, здатний проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр й активувати біосинтез ацетилхоліну в пресинаптичних мембранах холінергічних нейронів. Отож основний механізм дії холіну альфосцерату як донатора холіну – збільшення синтезу нейромедіатора ацетилхоліну та відновлення холінергічної нейротрансмісії. Холіну альфосцерат біотрансформується до гліцерофосфату, котрий бере участь у синтезі фосфатидилхоліну, тому на додачу до основного механізму дії він сприяє репарації нейрональних мембран. Оцінці доказової бази холіну альфосцерату був присвячений систематичний огляд L. Parnetti та співавт. (2011), що включив 13 досліджень за участю понад 4 тис. пацієнтів. Ефективність препарату оцінювали при гострих цереброваскулярних захворюваннях (транзиторна ішемічна атака й інсульт) і різних формах деменції. Було встановлено, що застосування холіну альфосцерату значно покращувало клінічний стан пацієнтів, особливо відзначено вплив на редукцію когнітивних порушень. Цікаві дані наводять P. Chowdhury та P. Pathak (2020). У своєму експериментальному дослідженні вони встановили сильну інгібувальну властивість холіну стосовно протеази 3CLpro вірусу SARS-CoV-2. Автори вважають, що застосування холіну може мати захисний ефект на мозок від негативних наслідків інфекції SARS-CoV-2. Як уже зазначалося, цитиколін і холіну альфосцерат схожі, але не однакові за своїми механізмами дії. У цитиколіні переважувальний ефект пов'язаний із відновленням мембран нейронів, натомість у холіну альфосцерату – з нормалізацією холінергічної нейротрансмісії. Тому для підвищення ефективності терапії їх доцільно застосовувати в поєднанні. Підтвердження цього було отримано в дослідженні професора В.І. Черніа та співавт., у якому брали участь пацієнти з гострою церебральною недостатністю різного генезу. У цих хворих комбінована терапія цитиколіном і холіну альфосцератом демонструвала вищу ефективність порівняно з монотерапією. Відомим препаратом холіну альфосцерату є Центролін (розчин для ін'єкцій 1000 мг / 4 мл). Препарат призначають у гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура головного мозку), при дегенеративно-інволюційних мозкових психоорганічних синдромах або вторинних наслідках цереброваскулярної недостатності. Переважно це первинні та вторинні порушення розумової діяльності в осіб літнього віку, котрі характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації й ініціативності, здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки, як-от емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в осіб літнього віку. Центролін зазвичай вводять внутрішньом'язово чи внутрішньовенно (повільно) по 1 г (4 мл) на добу протягом 15-20 днів.

Категорія ліків: Засоби, що діють на нервову систему. Парасимпатомітики. Холіну альфосцерат Код АТХ N07A 202. Спосіб застосування та доза. При гострих станах вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (4 мл) на добу протягом періоду від 15 до 20 днів. Показання. Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). Дегенеративно-інволюційні мозкові захворювання: онкологічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тяжко перенесені та вторинні порушення розумової діяльності у людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія у людей літнього віку. Протипоказання. Відносна гіперчутливість до препарату або до його компонентів. Психомоторне збудження. Побічні реакції. Можливі реакції на ін'єкції: головний біль, нудота, запам'ятовування, запам'ятовування, запам'ятовування. Варто пам'ятати, що при гострому черепно-мозковій травмі та її неврологічних наслідках, когнітивних порушеннях і порушеннях поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. Аксотилін розчин для ін'єкцій у дорослих потрібно призначати в дозі 500-2000 мг/добу залежно від тяжкості симптомів. Препарат вводиться внутрішньом'язово чи внутрішньовенно (швидкість введення – 40-60 крапель/хв). Максимальна добова доза – 2000 мг. Добова доза перорального розчину Аксотиліну для дорослих пацієнтів становить від 500 мг (5 мл) до 2000 мг (20 мл) на добу, її слід розподілити на 2-3 прийоми незалежно від уживання їжі. Холіну альфосцерат – сполука, що містить 40% холіну й перетворюється в організмі на метаболічно активну форму – фосфорилхолін, здатний проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр й активувати біосинтез ацетилхоліну в пресинаптичних мембранах холінергічних нейронів. Отож основний механізм дії холіну альфосцерату як донатора холіну – збільшення синтезу нейромедіатора ацетилхоліну та відновлення холінергічної нейротрансмісії. Холіну альфосцерат біотрансформується до гліцерофосфату, котрий бере участь у синтезі фосфатидилхоліну, тому на додачу до основного механізму дії він сприяє репарації нейрональних мембран. Оцінці доказової бази холіну альфосцерату був присвячений систематичний огляд L. Parnetti та співавт. (2011), що включив 13 досліджень за участю понад 4 тис. пацієнтів. Ефективність препарату оцінювали при гострих цереброваскулярних захворюваннях (транзиторна ішемічна атака й інсульт) і різних формах деменції. Було встановлено, що застосування холіну альфосцерату значно покращувало клінічний стан пацієнтів, особливо відзначено вплив на редукцію когнітивних порушень. Цікаві дані наводять P. Chowdhury та P. Pathak (2020). У своєму експериментальному дослідженні вони встановили сильну інгібувальну властивість холіну стосовно протеази 3CLpro вірусу SARS-CoV-2. Автори вважають, що застосування холіну може мати захисний ефект на мозок від негативних наслідків інфекції SARS-CoV-2. Як уже зазначалося, цитиколін і холіну альфосцерат схожі, але не однакові за своїми механізмами дії. У цитиколіні переважувальний ефект пов'язаний із відновленням мембран нейронів, натомість у холіну альфосцерату – з нормалізацією холінергічної нейротрансмісії. Тому для підвищення ефективності терапії їх доцільно застосовувати в поєднанні. Підтвердження цього було отримано в дослідженні професора В.І. Черніа та співавт., у якому брали участь пацієнти з гострою церебральною недостатністю різного генезу. У цих хворих комбінована терапія цитиколіном і холіну альфосцератом демонструвала вищу ефективність порівняно з монотерапією. Відомим препаратом холіну альфосцерату є Центролін (розчин для ін'єкцій 1000 мг / 4 мл). Препарат призначають у гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева півкульна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура головного мозку), при дегенеративно-інволюційних мозкових психоорганічних синдромах або вторинних наслідках цереброваскулярної недостатності. Переважно це первинні та вторинні порушення розумової діяльності в осіб літнього віку, котрі характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації й ініціативності, здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки, як-от емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в осіб літнього віку. Центролін зазвичай вводять внутрішньом'язово чи внутрішньовенно (повільно) по 1 г (4 мл) на добу протягом 15-20 днів.

БХФЗ БСРР
www.bcpp.com.ua

САГРАДА® – ВІЛЬНИЙ РУХ НА ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНИХ ДІЛЯНКАХ

ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ
ПРАСУГРЕЛЬ!



Р.П. UA/18352/01/01 від 30.09.2020 до 30.09.2025

Діюча речовина: прасугрель; 1 таблетка містить прасугрель 10 мг; Фармакотерапевтична група: Антигромагетні препарати, Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Прасугрель. Код АТХ B01 AC22. Клінічні характеристики. Показання. Прасугрель в поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою (АСК), показаний для запобігання атеротромботичним подіям у дорослих пацієнтів з гострим коронарним синдромом (тобто виступає в якості вторинної профілактики інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (ІМБІСТ) або інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (ІМБІСТ)), який проводиться з метою зменшення ризику повторного коронарного інфаркту (ЧКВ). Для отримання додаткової інформації, будь ласка, зверніться до розділу «Фармакокінетика». Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з доповнюючих речовин. Активна кровотеча. Інсульти або транзиторні ішемічні атаки (ТІА) в анамнезі. Тяжка печінкова недостатність (клас С за Чайлд-Пью). Побічні реакції. Кровотечі, анемія, тривожне почуття, гіперчутливість, екзантема, агітаторна реакція на препарат, висипання, ексіма, гематурія, таїт. Застереження. ТОВ «АРТЕРІУМ ЛТД». Місцеве виробництво в Україні. Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 129. Виробник. Лабораторія Лесі, С.П. Місцеве виробництво в Україні та його адреса місця проведення діяльності. Ада. де Барселона, 69, Сант Жоан Деспі, Барселона, 08970, Іспанія.

Література: 1. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. (TRIPON-TIMI 38). The New England Journal of Medicine. November 15, 2007 vol. 357 no. 20/ Prasugrel проти клопидогрелю у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (TRIPON-TIMI 38). The New England Journal of Medicine. November 15, 2007 vol. 357 no. 20; 2. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2019; 381: 1524-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1908973. / Тикагрелор або прасугрель у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. N Engl J Med 2019; 381: 1524-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1908973. 3. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases. Sameer D. Saini, MD, MS; Philip Schoenfeld, MD, MSc; Kellee Kauback, MD; and Maria C. Dubinsky, MD. / Вплив частоти дозування ліків на прихильність/комплаєнс при тривалому застосуванні. Sameer D. Saini, MD, MS; Philip Schoenfeld, MD, MSc; Kellee Kauback, MD; and Maria C. Dubinsky, MD. 4. Lamière-Andrieux, Elise, Patrice Guenip, and Luc-Philippe Christiaens. "0010: Adherence to antiplatelet after acute coronary syndrome." Archives of Cardiovascular Diseases Supplements 7.2 (2015): 208. / Прихильність до антитромбоцитарної терапії після гострого коронарного синдрому. Lamière-Andrieux, Elise, Patrice Guenip, and Luc-Philippe Christiaens. Archives of Cardiovascular Diseases Supplements 7.2 (2015): 208.

*Мається на увазі перший зареєстрований український виробник прасугрелю на ринку України.
Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.03.2021 р.

- Доведена ефективність зменшення серцево-судинних подій у порівнянні з клопидогрелем та тикагрелором^{1,2}
- Переважаюча ефективність у попередженні тромбозу стенту у пацієнтів з ЧКВ у порівнянні з клопидогрелем²
- Високий комплаєнс пацієнта до лікування завдяки одноразовому прийому у порівнянні з тикагрелором^{3,4}

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей

