#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 16 (509) серпень 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

Доктор медичних наук, професор ***Юрій Сіренко***

Профілактика когнітивних розладів у пацієнтів із судинними захворюваннями мозку

Читайте в рубриці ***Кардіологія*** *на сторінці* **23**

Доктор медичних наук, професор ***Олег Чабан***

Реабілітація після COVID-19: початок дискусії, яка вже й так запізнилася

Читайте на сторінці **26**

Доктор медичних наук, професор ***Сергій Московко***

Щоденний виклик для лікаря: імітатори інсульту та інсульт-«хамелеон»

Читайте в рубриці ***Невро, Психо*** *на сторінці* **34**

1. www.sanofi.ua/uk/about-us/sanofi-in-ukraine. Дата доступу 11.11.2020.
2. Страчунский Л.С., Веселов А.В. Спирамицин: место в современной химиотерапии (Классика и современность) // Клин микробиол антимикроб химиотер.-2005.-Т.7, №3.-С.286-297

Коротка інформація* про препарат РОВАМІЦИН® Склад. Діюча речовина: спіраміцин; 1 таблетка містить спіраміцину 1 500 000 МО або 3 000 000 МО. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди. **Код АТХ** J01F A02. **Показання.** Лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до спіраміцину: підтверджений тонзилофарингіт, спричинений бета-гемолітичними стрептококами групи А (як альтернатива лікуванню бета-лактамними антибіотиками, особливо якщо вони не можуть бути застосовані); гострий синусит (зважаючи на мікробіологічні характеристики інфекції, застосування макролідів показане, коли лікування бета-лактамними антибіотиками є неможливим); суперінфекція при гострому бронхіті; загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія у пацієнтів, які не мають факторів ризику, тяжких клінічних симптомів, клінічних факторів, які свідчать про пневмококову етіологію захворювання. У разі підозри на атипову пневмонію застосування макролідів є доцільним незалежно від тяжкості захворювання та анамнезу. Інфекції шкіри з доброякісним перебігом: імпетиго, імпетиґінізація, ектима, інфекційний дермо-гіподерміт (особливо бешиха), еритразма. Інфекції ротової порожнини. Негонококові генітальні інфекції. Хіміопрофілактика рецидивів гострої ревматичної гарячки у хворих, у яких алергія на бета-лактамні антибіотики. Токсоплазмоз у вагітних жінок. Профілактика менінгококового менінґіту в осіб, яким протипоказане застосування рифампіцину: з метою ерадикації мікроорганізму (Neisseria meningitidis) у носоглотці; спіраміцин показаний як профілактичне лікування: пацієнтам після лікування та перед поверненням до суспільного життя; пацієнтам, які контактували з особою з виділенням мокротиння протягом 10 днів, що передують його/її госпіталізації. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки, що містять 3 000 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям. Таблетки, що містять 1 500 000 МО спіраміцину, не застосовують дітям віком до 6 років через ризик розвитку ядухи. Таблетки Роваміцин®, вкриті оболонкою, дрібнити та ділити не можна! Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Пацієнтам з нормальною функцією нирок: дорослим по 6 000 000 – 9 000 000 МО (2-6 таблеток на добу за 2-3 прийоми); дітям віком від 6 років по 1 500 000 – 3 000 000 МО на кожні 10 кг маси тіла на добу за 2-3 прийоми. Тривалість терапії при тонзилофарингіті становить 10 днів. Профілактика менінгококових менінгітів. Дорослим призначають 3 000 000 МО кожні 12 годин протягом 5 днів; дітям – 75 000 МО на 1 кг маси тіла кожні 12 годин протягом 5 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю немає необхідності коригувати дозування. **Протипоказання.** Роваміцин® не можна застосовувати: пацієнтам з гіперчутливістю до спіраміцину або однієї з допоміжних речовин препарату; пацієнтам, які належать до групи ризику подовження QT-інтервалу, а саме: пацієнти, які мають в особистому або сімейному анамнезі вроджене подовження інтервалу QT (окрім випадків, коли цей діагноз був виключений за допомогою ЕКГ); пацієнти з подовженням інтервалу QT, яке викликане лікарськими засобами або має метаболічне чи серцево-судинне походження; в комбінації з лікарськими засобами, які викликають шлуночкову тахікардію типу «пірует», такими як: антиаритмічні препарати класу Ia (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід); антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід): сультоприд (нейролептик групи бензамідів); інші: препарати миш'яку, дифеманіл, доласетрон внутрішньовенно, мізоластин, левофлоксацин, моксифлоксацин, прукалоприд, торемiфен, вінкамін внутрішньовенно, еритроміцин внутрішньовенно, дронедарон, мехітазин, циталопрам, дизопірамід, доАФетилід, домперидон, есциталопрам, гідрохінідин, вандетаніб (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Побічні реакції.** Шлунково-кишковий тракт: диспепсія, зокрема біль у шлунку, нудота, блювання, діарея. Реакції гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янка, свербіж, почервоніння шкіри. Серцеві порушення: подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, шлуночкова тахікардія, двонаправлена (поліморфна) шлуночкова тахікардія (torsades de pointes), які можуть призвести до зупинки серця та інш. **Вагітність.** У разі необхідності спіраміцин можна призначати у період вагітності. Дотепер не було виявлено ніяких тератогенних чи фетотоксичних ефектів при широкому застосуванні препарату вагітним жінкам. **Годування грудею.** Під час лікування спіраміцином жінкам рекомендується відмовитися від грудного вигодовування. **Упаковка.** Роваміцин® по 1 500 000 МО: № 16 (8х2): по 8 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці. Роваміцин® по 3 000 000 МО: №10 (10х1): по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу РОВАМІЦИН®, таблетки, вкриті оболонкою, по 1500000 МО або 3000000 МО. РП UA/6053/01/01, UA/6053/01/02, Наказ № 6 від 11.01.2016. Зміни внесено. Наказ МОЗ України № 450 від 06.03.2018
Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. MAT-UA-2000932-1.0-11/2020
ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул.Жилянська 48-50а, тел.:+38 (044) 3542000, факс: +38 (044) 3542001.

SANOFI

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

diclofenac sodium

Диклоберл®

ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ[1]

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

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

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

Показання. Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньомовному введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартрозу, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; нирникової та бубрежної колік; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Диклоберл Ретард

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

За повною детальною інформацією звертайтесь до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №1362 від 08/07/2020, Диклоберл®ретард 100 мг від 06.03.2020 №630). Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату.

Виробник. Диклоберл®ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глієнікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина, НР DA/9001/04/01. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервіс С.р.л. Віа Сант'Ельєна 3, 50131 Фіоренція (ФІ), Італія. РП МРІА/9707/01/01.

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

За додаткової інформацією про лікарський засіб звертайтесь за адресою:

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

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

* Фармакологічні властивості.

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

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Є.Д. Єгудіна, д.м.н., професор, Клініка сучасної ревматології, м. Київ

Диклофенак. Важко бути скромним, коли ти найкращий

Є.Д. Єгудіна

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) становлять першу лінію терапії запального ноцицептивного болю при різних клінічних станах (післяопераційний біль, міофасціальний больовий синдром, гострий і хронічний біль у спині, остеоартрит, запальні артрити та ін.). Вибір НПЗП із різноманіття представлених на ринку засобів вимагає враховувати вік, супутні захворювання пацієнта й інші ліки, які він приймає, адже в цьому класі немає ідеальної молекули з нульовими ризиками серцево-судинних, шлунково-кишкових і ниркових побічних реакцій.

Порівняльний профіль безпеки НПЗП завжди цікавить фармакологів і клініцистів. Цьому питанню були присвячені численні метааналізи й обсерваційні дослідження, проте їхня методологія недосконала, а висновки суперечливі. Нещодавно було опубліковано звіт міждисциплінарної італійської групи для лікарів загальної практики та спеціалістів, які лікують хворих на остеоартрит із хронічним запальним болем [1]. До експертної групи увійшли лікарі загальної практики, фармакологи, терапевти, кардіологи, гастроентерологи, нефрологи та спеціалісти з фізичної реабілітації. Проведено систематичний огляд доказової бази та всебічну оцінку ризиків, пов'язаних із НПЗП. Результати аналізу виявилися досить цікавими і часом несподіваними. Пропонуємо короткий огляд роботи італійських експертів.

Чи всі НПЗП однаково ефективні?

Тривалий час вважали, що НПЗП мають зіставну ефективність щодо полегшення болю. Мережевий метааналіз B.R. da Costa та співавт. (2017), у якому порівнювалася ефективність різних НПЗП і парацетамолу з такою плацебо, включав найбільшу кількість препаратів та їхніх доз [2]. До нього увійшли 74 рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) за участю загалом 58 556 пацієнтів з остеоартритом. За результатами аналізу визначилися лідери. За критерієм зменшення болю диклофенак у дозі 150 мг/добу й еторикоксиб у дозах 30, 60 і 90 мг/добу мали ймовірність досягнення мінімальної клінічно значущої різниці порівняно з плацебо в 95% випадків, тоді як 100% було досягнуто лише в разі застосування диклофенаку 150 мг/добу й еторикоксибу 60 мг/добу. Статистично значущу лінійну залежність «доза – ефект» було підтверджено лише для целекоксибу, диклофенаку та напроксену. Що стосується поліпшення фізичної функції, то клінічно значущий ефект лікування спостерігався виключно для диклофенаку в дозі 150 мг/добу.

Автори дійшли висновку, що диклофенак у дозі 150 мг/добу є найкращим НПЗП із погляду полегшення болю та поліпшення функції при остеоартриті. За ефективністю диклофенак перевершив максимальні дози часто використовуваних НПЗП: ібупрофен, напроксен, целекоксиб. Хоча для лікування болю еторикоксиб у максимальній дозі 60 мг/добу був настільки ж ефективним, як і диклофенак у дозі 150 мг/день, його вплив на фізичну функцію залишився невизначеним. Парацетамол не виявив клінічного ефекту та не рекомендується для симптоматичного лікування остеоартриту [2].

Відмінності в механізмах визначають відмінності в клініці

НПЗП – хімічно неоднорідна група ліків, які об'єднує здатність пригнічувати вироблення простагландинів (ПГ) та тромбоксану А через блокаду ізоферментів циклооксигенази (ЦОГ). Традиційні НПЗП (тНПЗП), які різною мірою націлені на ізоферменти ЦОГ-1 і ЦОГ-2, відіграють важливу роль у симптоматичному лікуванні м'язово-скелетного болю, проте їх тривале застосування обмежується токсичністю, здебільшого серцево-судинною, шлунково-кишковою та нирковою [1]. НПЗП, які переважно блокують ЦОГ-2 (коксиби), були впроваджені як безпечніша альтернатива тНПЗП із меншим токсичним впливом на шлунок, але було відзначено, що їх застосування пов'язане з підвищеним ризиком серцево-судинних подій [3].

Низка відмінностей фармакокінетики та механізмів дії НПЗП впливає на їхні ефективність і безпеку.

Вибірковість і сила блокади ізоферментів ЦОГ

До НПЗП належать неселективні препарати, як-от ібупрофен і напроксен, а також селективні інгібітори ЦОГ-2, як-от еторикоксиб і целекоксиб. Сила блокади ферментів не є синонімом селективності: препарат вважають потужним, якщо він пригнічує 50% наявних ЦОГ-1 і ЦОГ-2 у низьких дозах. Наприклад, еторикоксиб є селективним інгібітором ЦОГ-2, але він менш потужний, аніж диклофенак, який є найпотужнішим інгібітором ЦОГ-2 [4].

Період напіввиведення з плазми

Ця характеристика впливає на появу небажаних ефектів. НПЗП можуть спричиняти шлунково-кишкову кровотечу переважно за рахунок блокади ЦОГ-1 у клітинах поверхневого епітелію. Тому НПЗП, які протягом тривалого часу пригнічують шлункову ЦОГ-1, є шкідливішими для шлунка. Наприклад, періоди напіввиведення піроксикаму та диклофенаку становлять приблизно 60 та 1 год відповідно, тож диклофенак, хоча і є потужнішим інгібітором ЦОГ-1, має значно менший відносний ризик шлункової кровотечі – 3,61 порівняно з 8,00 для піроксикаму [5].

Взаємодія з ацетилсаліциловою кислотою

Єдиним НПЗП, здатним пригнічувати 95% ЦОГ-1 у тромбоцитах, є ацетилсаліцилова кислота (АСК), яка безповоротно блокує фермент і, якщо приймати її в дозі 100 мг/добу щодня, підтримує цей рівень пригнічення. Ібупрофен, але не диклофенак, впливає на здатність АСК безповоротно ацетилювати тромбоцитарну ЦОГ-1. Цей ефект може зменшити захисний ефект АСК проти ризику атеротромботичних подій. Одночасне застосування ібупрофену в пацієнтів із документально підтвердженою серцевою недостатністю, які перебували на низькодозовій терапії АСК, суттєво збільшувало ризик смерті від усіх причин (коефіцієнт ризику (HR) 1,93; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,30-2,87) і від серцево-судинних захворювань (HR 1,73; 95% ДІ 1,05-2,84), порівняно із застосуванням лише АСК. Натомість жодного впливу на серцево-судинні ризики не спостерігалося при використанні диклофенаку разом з АСК [6].

Проникнення в синовіальну рідину суглобів

Не всі НПЗП у достатній кількості проникають у синовіальну рідину. Наприклад, ібупрофен не має такої властивості, натомість диклофенак створює досить високі концентрації, тому навіть за відносно короткого періоду напіввиведення чинить довший протизапальний і знеболювальний вплив на рівні суглобів [7].

Проникнення крізь гематоенцефалічний бар'єр

Цей аспект пов'язаний із центральною дією НПЗП і становить інтерес при виборі найефективнішого препарату. Зокрема, диклофенак проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр і досягає спинного мозку, де ПГ, вироблені нейронами й астроглією, відіграють роль у механізмі центральної сенситизації. Тому інгібування ЦОГ-1 і ЦОГ-2 у центральній нервовій системі посилює периферичний ефект. Така синергія притаманна диклофенаку: знеболення внаслідок протизапальної дії посилюється центральним знеболювальним ефектом [1].

НПЗП і серцево-судинні ризики

Можливі механізми, запропоновані для пояснення ускладнень із боку серцево-судинної системи в разі прийому НПЗП, включають: 1) пригнічення судинорозширювального ефекту ПГ I2 та ПГ E2 в ендотелії в бік переваги вазоконстрикторного тромбоксану А2, що призводить до протромботичного стану; 2) затримку натрію та води, що супроводжує інгібування ЦОГ і погіршує серцеву недостатність, гіпертензію й ремоделювання шлуночків серця [1].

Метааналіз товариства з вивчення коксибів і традиційних НПЗП (Coxib and Traditional NSAID Trialists) – це найбільше дослідження безпеки НПЗП, яке включає 639 РКД [8]. Досліджували судинні ефекти коксибів і високих доз тНПЗП (диклофенак, ібупрофен і напроксен) у літніх пацієнтів із ревматичними захворюваннями. Коксиби, диклофенак й ібупрофен демонстрували подібний відносний ризик розвитку серцево-судинних подій (у діапазоні 1,37-2,49). Коксиби, диклофенак та ібупрофен також асоціювалися із зіставним річним абсолютним ризиком серйозних судинних подій, який змінювався залежно від персонального розрахункового ризику. В осіб із низьким персональним ризиком прогнозований абсолютний ризик великих судинних подій був низьким (2 на 1000 в усіх випадках для коксибів, диклофенаку й ібупрофену; 0 на 1000 для напроксену), тоді як у пацієнтів із високим персональним ризиком абсолютний ризик збільшувався та був подібним для такого високих доз диклофенаку й коксибів (8 на 1000 та 7 на 1000 відповідно), для ібупрофену становив 9 на 1000, для високих доз напроксену – 1 на 1000. Подальший мережевий метааналіз не виявив різниці в ризику серйозних серцево-судинних подій із застосуванням диклофенаку, ібупрофену, напроксену, целекоксибу й еторикоксибу для лікування болю в пацієнтів з остеоартритом або ревматоїдним артритом [9].

Єдиною можливістю обмеження ризику серцево-судинних ефектів НПЗП є дотримання рекомендованих доз і тривалості терапії та, можливо, проходження циклів терапії з періодичними перервами [1].

НПЗП й артеріальний тиск

Прогіпертензивний ефект НПЗП випливає з трьох основних механізмів [10]:

1) утримання натрію та хлору, збільшення реабсорбції води в дистальній частині збірних канальців, опосередковане протидіуретичним гормоном;

2) блокада судинорозширювального впливу ПГ E2 та ПГ I2 у нирках;

3) дисбаланс осі ренін/ангіотензин/альдостерон, яка в нормі регулюється місцевим біосинтезом ейкозаноїдів у судинах і канальцях.

Жодного впливу на артеріальний тиск не спостерігалося під час прийому АСК [11] і коксибів [12]. Серед неселективних НПЗП ібупрофен й індометацин, але не диклофенак, підвищували ризик гіпертензії в пацієнтів з артритом [13].

НПЗП й ураження шлунка

Найчастішими шлунково-кишковими порушеннями, пов'язаними з терапією НПЗП, є ураження слизової оболонки шлунка, які варіюють від суб'єктивних проявів (диспепсія), до виразок з ускладненнями. Найнебезпечнішим ускладненням НПЗП-індукованих виразок є кровотеча, коефіцієнт частоти виникнення якої становить 1-2% на рік.

Не існує дієтичних або поведінкових заходів для запобігання чи зменшення уражень шлунково-кишкового тракту, спричинених НПЗП. Обираючи НПЗП для лікування пацієнтів із високим вихідним ризиком (наприклад, за наявності виразкової хвороби в анамнезі) чи плануючи тривалу терапію, варто віддавати перевагу сполукам із найменшим ризиком шлунково-кишкових подій, а в пацієнтів із підвищеним гастроінтестинальним ризиком додавати до НПЗП інгібітори протонної помпи [1].

Результати двох епідеміологічних досліджень дали змогу встановити шкалу ризику для різних тНПЗП, зокрема для ібупрофену, диклофенаку, напроксену, кетопрофену, індометацину, піроксикаму й азапропазону. Азапропазон і піроксикам були пов'язані з найвищим ризиком гастродуоденальної кровотечі (коефіцієнт шансів (OR) 23,4-31,5 та 13,7-18), натомість диклофенак й ібупрофен асоціювалися з найменшим ризиком (OR 3,9-4,2 та 2,0-2,9 відповідно) [14, 15].

Печінкова токсичність НПЗП трапляється набагато рідше. Парацетамол, який використовується у високих дозах, принаймні 4 г/день, може спричинити гостре ураження печінки. Інші дослідження виявили, що відносний ризик дисфункції печінки, визначеної як гіпертрансаміназемія, був вищим для німесуліду (2,2) та суліндаку (5) порівняно з диклофенаком (1,5) [16].

НПЗП і функція нирок

В основі побічних ефектів із боку нирок під час прийому НПЗП лежить пригнічення ендогенних або запальних ниркових ПГ сімейства ейкозаноїдів, які беруть участь у тонкій регуляції мікроциркуляції, реабсорбції води й електролітів. Метааналіз спостережних досліджень виявив статистично значущий підвищений ризик гострого ураження нирок у пацієнтів, які отримували індометацин, піроксикам, ібупрофен, напроксен і суліндак, порівняно з особами, котрі не приймали НПЗП, з об'єднаними значеннями відносного ризику від 1,58 до 2,11. В усіх інших випадках, зокрема при лікуванні диклофенаком, мелоксикамом і целекоксибом, збільшення ризику не було значущим [17].

ВИСНОВКИ

Ретельний аналіз доказової бази надав нові дані на підтримку твердження «Диклофенак – золотий стандарт НПЗП».

- **Диклофенак – найкращий вибір НПЗП для лікування остеоартриту й інших запальних артритів щодо полегшення болю та поліпшення функції суглобів, який перевершує інші НПЗП у максимальних дозах (зокрема, ібупрофен і целекоксиб), за даними найбільшого метааналізу.**
- **Диклофенак не пригнічує кардіопротекторних властивостей низькодозової АСК, є нейтральним до функції нирок, не має гіпертензивної дії та загалом асоціюється з відносно низьким ризиком серцево-судинних ускладнень.**
- **Шлунково-кишкова переносимість диклофенаку зіставна з такою целекоксибу та краща, ніж в ібупрофену й напроксену.**

Список літератури знаходиться в редакції.

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

Леркамен®

Лерканідипін

Лерканідипін забезпечує стійке зниження артеріального тиску * покращує кліренс креатиніну і зменшує мікроальбумінурію у пацієнтів з патологією нирок *

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Леркамен® 10 та Леркамен® 20

Склад: *діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить лерканідипіну гідрохлориду 10 мг або 20 мг. ***Показання***. Есенціальна гіпертензія легкого або помірного ступеня тяжкості.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до інших дигідропіридинів або до будь-якого компонента препарату. Жінки репродуктивного віку, якщо вони не застосовують ефективну контрацепцію. Обструкція судин, що виходять із лівого шлуночка. Нелікована застійна серцева недостатність. Нестабільна стенокардія. Тяжкі порушення функції печінки або нирок. Протягом 1 місяця після інфаркту міокарда.
Спосіб застосування та дози. Таблетки Леркамену® приймати перорально, 1 раз на добу, принаймні за 15 хвилин до їди.
Побічні реакції. Нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100): головний біль, запаморочення, серцебиття, приливи, периферичні набряки. Рідкі(≥ 1/10000 до < 1/1000) та дуже рідкі (< 1/10000) побічні реакції наведено в інструкції для медичного застосування препаратів.
Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повними інструкціями для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів, затверджені наказами МОЗ України – Lercamen® 10 від 05.12.2018 № 2260 зі змінами від 06.04.2020 наказ № 777, Lercamen® 20 від 30.11.2020 № 2759.
*Guido Grassi et al. Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. J Pharmacol Pharmacother. 2017 Oct-Dec; 8(4): 155-165. Зверніть увагу лерканідипін протипоказаний пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв), у тому числі пацієнтам, які знаходяться на діалізі.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

за ліцензією RECORDATI

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ
Адреса: Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88, факс:(044) 494 33 89

UA_Ler_01_2021_V1_Advert.
Затверджено 28.04.21.

Лист до редакції Медичної газети «Здоров'я України»

щодо публікації «Бета-блокатори при COVID-19: зменшення симпатичного овердрайву та його наслідків» («Здоров'я України» № 2, 2021)

Публікація не має автора. За наданою редакцією інформацією автором є журналіст газети «Здоров'я України».

1. Вступ. Після наведення даних відносно невеликого дослідження, щодо переваг бета-блокаторів в терапії АГ у пацієнтів з COVID-19 доцільно заради об'єктивності навести резюме публікації: «…нещодавні порівняльні дослідження у пацієнтів, госпіталізованих з COVID-19, також відмічають нейтральну роль попередньої терапії з застосуванням АРА II та корисну роль бета-блокаторів, які ми описуємо тут. Однак, враховуючи відомі застереження таких спостережних досліджень, існує нагальна потреба у перспективних дослідженнях з цього приводу».

2. Розділ 2 «Симптоматичний овердрайв може негативно впливати на перебіг COVID-19»

В публікації зазначено «Перелічені стани погіршуються внаслідок симпатичного овердрайву, що може пояснювати підвищення смертності від COVID-19 унаслідок активації СНС [7]

Зауваження: в оригіналі публікації оприлюднено наступне заключне положення: «Тим не менше, потенційна роль симпатичної нервової системи **ще не визначена у патофізіології COVID-19**». На наш погляд надмірна симпатична активація може представляти поки що недооцінений механізм формування порочного кола між COVID-19 та супутніми захворюваннями». Тобто в даній публікації не доведено безпосередній вплив на смертність активації симпатичної нервової системи. Однобічні трактування дискутабельних даних можуть приводити лікаря до потенційної клінічної помилки.

3. Розділ **«Інші потенційні механізми захисної дії ББ при COVID-19»**

Викликає подив **фраза** «Отже, застосування кардіоселективних ББ не погіршує легеневу функцію, а бісопролол навіть може її покращувати. Утім, слід зазначити: за останніми даними, головним механізмом гіпоксемії та ГРДС при COVID-19 є вазодилатація легеневих капілярів [66, 67]».

Зауваження. Посилання [66] містить ключове положення: «Селективні антагоністи бета-1, такі як бісопролол, небіволол та метопролол, є кращими перед неселективним карведилолом, оскільки вони з меншою ймовірністю спричиняють бронхоконстрикцію при ХОЗЛ». Таким чином, у заключних положеннях публікації мова не йде про покращення показників функції бронхіального проведення на терапії ББ при ХОЗЛ. Однак автор з невідомих причин посилається лише на одне дослідження, що згадується в даному першоджерелі, за участю 63 пацієнтів з ХСН та супутнім ХОЗЛ. В даному дослідженні порівнювали терапію бісопрололом та карведілолом і отримали покращення функції зовнішнього дихання на обох препаратах. Хоча на бісопрололі збільшення $ОФВ_1$ було значуще більшим, ніж на карведилолі, але, заради об'єктивності, автор мав навести і позитивні дані щодо карведілолу.

Відносно гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), посилання [67] не містить даних щодо ролі вазодилатації у виникненні ГРДС та щодо ролі вазодилатації в виникненні гіпоксемії. В статті мова йде про вазодилатацію при шоці, зумовленому COVID-19. Слід зазначити, що практично будь який шок супроводжується паралічем судин, а порушення функції ендотелію при шоці – це не тільки і не стальки вазодилатація, а порушення мікроциркуляції.

Думка автора публікації: «Через це (мається на увазі через вазодилатацію) небезпечним може бути призначення кардіоселективного ББ небівололу, котрий, крім системного судинорозширювального ефекту, також спричиняє вазодилатацію в легенях [68, 69] і в такий спосіб може погіршувати гіпоксемію та призводити до тяжчого ГРДС при COVID-19».

Зауваження. Ця думка є особистою думкою автора публікації і не має жодного клінічного обґрунтування в сучасній медичній літературі. В жодному дослідженні не продемонстрована здатність небівололу викликати вазодилатацію до такого ступеня, що може призводити до гіпоксемії. Посилання [68] та [69], наведені автором, стосуються можливого позитивного впливу небівололу в терапії легеневої гіпертензії і, дійсно, у таких хворих судинорозширювальний вплив препарату на легеневі артерії має свій позитивний вплив. Але в публікації взагалі відсутній окремий розгляд цієї групи пацієнтів в умовах інфікування COVID-19. Саме тому використання цих посилань є спекулятивним. Більш того, власна думка автора, що не має досвіду практичної діяльності в сфері охорони здоров'я, вважається нам шкідливою щодо введення в оману широкого кола лікарів з використанням позитивного іміджу газети «Здоров'я України» серед медичної спільноти.

4. Розділ «Практичні міркування» загалом виглядає непевним, оскільки **журналіст (не практикуючий лікар) не має права на висловлювання власних практичних міркувань** щодо ролі того чи іншого синдрому щодо перебігу захворювання та викладати свою особисту точку зору щодо «вибору препаратів для лікування серцево-судинної патології в пацієнтів із COVID-19 [76]. **Посилання [76] взагалі не містить даних щодо препаратів вибору для лікування серцево-судинної патології в пацієнтів із COVID-19.** Воно стосується пацієнтів з подовженим інтервалом QT внаслідок терапії хлорохіном та гідроксихлорохіном. Сьогодні ці препарати не рекомендовані ВООЗ та вітчизняним протоколом для терапії COVID-19, оскільки ризик негативних наслідків терапії перевищує користь від неї. Тому в цілому згадування цієї публікації є не тільки неактуальним, але й таким, що може призвести до потенціальних помилок при виборі терапії. Більш того, посилання [76] не містить жодних даних щодо переваг бісопрололу перед іншими бета-блокаторами в терапії таких пацієнтів: «…бісопролол, як кардіоселективний бета-блокатор, є ефективним для терапії подовження інтервалу QT у пацієнтів з COVID-19». При цьому публікація [76] містить нічим не підтверджене оціночне судження авторів «Ми робимо висновок, що бісопролол є єдиним варіантом для лікування COVID-19 завдяки своїм серцево-селективним властивостям», яке стосується виключно пацієнтів з подовженим інтервалом QT, а не всіх пацієнтів з серцево-судинною патологією та COVID-19. В висновках оригінальної публікації [76] мова йде про позитивний вплив всіх кардіоселективних бета-блокаторів при аритміях, а не при серцево-судинній патології взагалі: «Кардіоселективні бета-адреноблокатори є визначеними препаратами для лікування аритмій і є потенційними засобами лікування подовженого інтервалу QT згідно до протоколів терапії COVID-19», і у висновках публікації відсутнє положення про можливі переваги якогось одного представника цього класу.

Фраза «потенційна здатність ББ знижувати вірусне навантаження шляхом запобігання потраплянню SARS-CoV-2 до клітин, зменшувати цитокіновий шторм, аритмічні й інші ускладнення обґрунтовують застосування ББ у лікуванні COVID-19, що вже було запропоновано багатьма авторами» обов'язково має містити посилання на джерело цієї інформації, оскільки лишається не зрозумілим рівень доказів даного твердження. Більш того, сьогодні жодна країна світу не розглядає ББ як препарати для лікування COVID-19 або цитокінового шторму при COVID-19. Ця фраза може призводити до вибору лікарем невідповідної тактики терапії.

Саме тому ми наголошуємо, що проблемні публікації мають готуватися виключно лікарями з великим клінічним та науковим досвідом роботи, оскільки подібні оціночні, а інколи ще й упереджені судження можуть мати негативний вплив на повсякденну терапевтичну практику.

Вище викладене є особистою думкою підписантів, але ми просимо редакцію його надрукувати, також, безумовно, при необхідності, надати право автору публікації на відповідь.

Ю.М. Сіренко,
доктор медичних наук, професор,
завідувач відділу вторинних
та легеневих гіпертензій ДУ
«ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска» НАМН
України, голова ГО «Всеукраїнська
антигіпертензивна асоціація»

О.Г. Несукай,
доктор медичних наук, професор,
головний науковий співробітник
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. М.Д. Стражеска» НАМН
України

Лист публікується без змін.

Місце макролідів у лікуванні гострого бронхіту бактеріального ґенезу

24-25 червня 2021 року відбувся II Міжнародний медичний онлайн-форум міжсекторальної взаємодії лікарів STOP INFECTIONS, що об'єднав фахівців різних медичних спеціальностей для обговорення проблеми зниження ефективності антибіотиків (АБ) і пошуку нових підходів у боротьбі з АБ-резистентністю (АБР). Учасники мали змогу прослухати доповіді провідних експертів з різних країн щодо цього питання з метою підвищення компетентності та покращення результатів для пацієнта.

Л.В. Юдіна

Доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук Людмила Володимирівна Юдіна присвятила свою доповідь питанням необхідності застосування та вибору АБ у терапії гострого бронхіту (ГБ).

На початку свого виступу спікерка звернула увагу на те, що кашель з гострим початком є однією з найчастіших причин звернення по амбулаторну медичну допомогу. В переважній більшості випадків такий кашель – симптом ГБ. Згідно з визначенням, ГБ характеризується гострим розвитком кашлю, що триває не більше 3 тиж (незалежно від наявності мокротиння), за відсутності ознак пневмонії та хронічних захворювань легень, які можуть бути причиною кашлю. Отже, діагноз ГБ є по суті діагнозом виключення.

Етіологія ГБ

Основна причина ГБ – віруси (зокрема, аденовіруси, коронавіруси, віруси Коксакі, ентеровіруси, віруси грипу та парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, риновіруси тощо), на які припадає ≈90% випадків захворювання. За даними мікробіологічних досліджень, ГБ має бактеріальну природу менше ніж у 10% випадків. У 45% випадків ГБ бактеріальної етіології вдається виявити типові збудники (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Staphylococcus aureus*) і приблизно у 25% – атипові патогени (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Bordetella pertussis*).

ГБ може розвиватися у відповідь на екстремальні температури повітря, хімічні сполуки (оксиди азоту, двоокис сірки, отруйні гази), різноманітні алергени (пилок рослин, органічний пил).

Незважаючи на незначний внесок бактеріальних збудників в етіологічній структурі ГБ, це захворювання на сьогодні вважається найпоширенішою причиною помилкового призначення АБ. За різними даними, в 70-90% випадків лікарі первинної ланки в разі ГБ вважають необхідним призначити АБ, при цьому на користь таких дій у лікарів є свої вагомі аргументи: побоювання «пропустити» тяжке захворювання (наприклад, пневмонію), намагання уникнути можливих медико-юридичних проблем (негативна реакція пацієнтів, звинувачення лікаря в некомпетентності). Нерідкими є випадки, коли пацієнти самі вимагають призначення АБ. Звісно, що така ситуація сприятиме подальшому зростанню АБР, але це мало цікавить конкретного пацієнта.

Отже, широке призначення АБ з метою лікування ГБ є помилковим. Як при цьому не пропустити ГБ бактеріальної етіології? З високою імовірністю про бактеріальну природу захворювання свідчать такі ознаки:

- зниження температури тіла до субфебрильних цифр;
- наявність слизово-гнійного чи гнійного мокротиння;
- ознаки інтоксикації;
- змінені фізикальні дані;
- можливі зміни в загальному аналізі крові (кількість лейкоцитів ≥10,4×10⁹/л).

Також слід пам'ятати про ознаки, які свідчать на користь ГБ, зумовленого атиповими збудниками.

Так, для **мікоплазмових бронхітів** характерні лихоманка, фарингіт, міалгії, астенія та позалегеневі ускладнення. Захворювання може виліковуватися спонтанно протягом 1-2 тиж, але нерідко триває 4-6 тиж з усіма проявами хвороби, включаючи кашель зі слизовим мокротинням.

Клінічна картина **хламідійних бронхітів,** окрім проявів ГБ, включає фарингіт і ларингіт. Звичайними ознаками захворювання є осиплість голосу, субфебрилітет, постійний кашель, який часто залишається сухим (мокротиння зазвичай слизове та не буває гнійним). У хворих на бронхіальну астму хламідійна інфекція нерідко провокує почастішання нападів ядухи.

Лікування ГБ бактеріальної етіології

Під час призначення антибактеріальної терапії обов'язково слід ураховувати найімовірніший збудник захворювання, спектр активності АБ, місцеві дані щодо резистентності. АБ вибору в лікуванні бактеріальних інфекцій нижніх дихальних шляхів є β-лактами, макроліди чи фторхінолони. На сьогодні з цією метою найчастіше застосовують β-лактами, однак масове застосування препаратів цього класу зумовлює постійне зростання АБР, а також поступову втрату їхньої ефективності. Перед призначенням β-лактам слід обов'язково розглянути клінічні ситуації, за яких ці АБ можуть не спрацювати чи спричинити побічні ефекти:

- алергія на β-лактами;
- передбачувана атипова флора;
- лікування β-лактамом в останні 3 міс;
- наявність алергічних захворювань (бронхіальна астма, атопія тощо).

Поширеність резистентних збудників

Об'єктивні дані щодо АБР в Україні надають результати SOAR (Survey of Antibiotic Resistance) – проспективного багатоцентрового мікробіологічного дослідження; його мета – вивчення поширеності резистентних штамів *S. pneumoniae* та *H. influenzae,* які були виділені в дітей і дорослих з негоспітальними інфекціями дихальних шляхів у різних регіонах України. Згідно з отриманими даними, стійкість пневмокока до азитроміцину в Україні становить 16,0% (рис. 1).

У південних регіонах США частота цієї резистентності є ще вищою і сягає 30,9-43,2%. Цікаво, що в 1995 р. (у США) резистентність *S. pneumoniae* до макролідів ледь сягала 10%, але паралельно з виходом на ринок азитроміцину і зростанням його продажів показники резистентності почали зростати, сягнувши 20% наприкінці 1990-х рр. і 30% – у ранні 2000-ні рр. Аналогічну тенденцію відзначили також і фінські науковці: збільшення стійкості *S. pneumoniae* до макролідів було пов'язане з недоцільним використанням цієї групи АБ, зокрема азитроміцину. Для запобігання подальшому зростанню такої резистентності слід уникати некоректного застосування макролідів.

Проблема резистентності до макролідів

Стійкість мікроорганізмів до макролідів у >90% випадків визначається двома механізмами: виробленням ферменту метилази (модифікація мішені) й активним виведенням АБ з мікробної клітини (ефлюкс). У штамів *S. pneumoniae, S. pyogenes* частіше за все спостерігається останній механізм. 16-членний макролід спіраміцин не «виштовхується» із клітини (на відміну від 14- й 15-членних макролідів азитроміцину та кларитроміцину), а резистентність до нього є менш вираженою, ніж до інших макролідів. Спіраміцин активний щодо 75% штамів *S. pyogenes* і *S. pneumoniae,* резистентних до 14- та 15-членних макролідів, а також проти атипових патогенів: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila*. Натомість амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефуроксим і цефтріаксон на ці бактерії не діють.

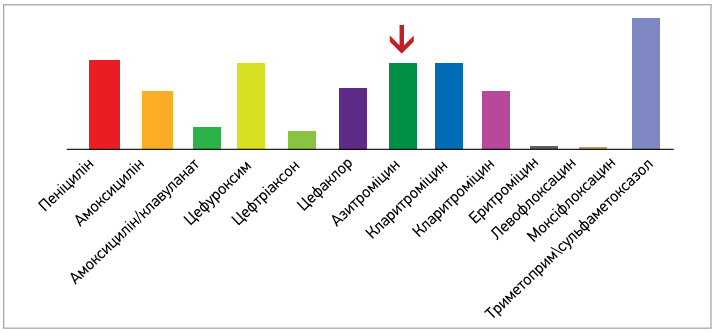


Рис. 1. Поширеність нечутливих штамів *S. pneumoniae* **до АБ в 2014-2016 роках**

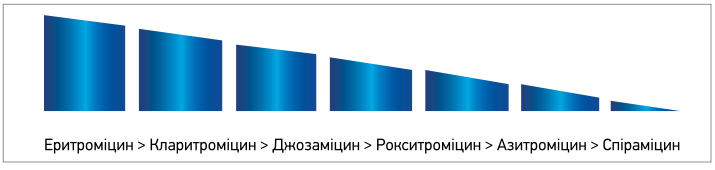


Рис. 2. Вплив макролідів на пригнічення цитохрому P450 у печінці

Інші переваги спіраміцину

Особливістю спіраміцину є його здатність створювати високі внутрішньоклітинні та позаклітинні концентрації у вогнищі інфекції на тривалий період часу. На відміну від 14-членних макролідів спіраміцин здатен зв'язуватися не з одним, а одразу із трьома доменами 50S субодиниці рибосоми (тобто міцніше), що забезпечує триваліший антибактеріальний ефект, а неміцне зв'язування з білками плазми дає спіраміцину можливість добре проникати в тканини організму. Концентрація спіраміцину в тканинах (легені – 45 мг/кг, мигдалики – 29,5 мг/кг, інфікована слизова оболонка приносових пазух – 21,5 мг/кг) у декілька разів перевищує МПК90 для більшості збудників респіраторних інфекцій. Спіраміцину властивий своєрідний парадокс: його висока клінічна ефективність не відповідає помірній активності *in vitro*.

Спіраміцин не взаємодіє із системою цитохромів P450 печінки, тому не впливає на метаболізм інших препаратів (рис. 2). Порівняно з іншими макролідами препарат характеризується найменшою здатністю до взаємодії з іншими лікарськими засобами.

На відміну від більшості АБ спіраміцин майже не впливає на шлунково-кишковий тракт; практично не зумовлює діареї, оскільки не має спорідненості до мотиліну – гормона, який виробляється в слизовому шарі шлунково-кишкового тракту; є неактивним щодо бактерій роду *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli, Enterobacter aerogenes*), тому не спричиняє розвитку дисбіозу кишечнику.

Зазначені переваги спіраміцину сприяють його більш широкому використанню в клінічній практиці. За даними звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016), щороку спіраміцин приймають ≈8 млн пацієнтів; ця кількість постійно зростає.

Наостанок Людмила Володимирівна ще раз нагадала:

- ГБ у більшості випадків спричиняється вірусною інфекцією, тому АБ є неефективними;
- якщо процес затягується на >5-10 днів, слід запідозрити приєднання бактеріальної інфекції та розглянути можливість призначення АБ;
- як препарати першого вибору рекомендовані β-лактами;
- з огляду на значну ймовірність атипових збудників ГБ препаратами вибору можуть бути макроліди;
- зростання резистентності *S. pneumoniae* до макролідів у всьому світі змушує звернути увагу на спіраміцин, який продовжує бути актуальним у лікуванні інфекцій дихальних шляхів.

На сьогодні спіраміцин залишається одним з небагатьох природних АБ, які продовжують зберігати клінічне значення на тлі зростання резистентності мікроорганізмів.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

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

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

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

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

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

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

Контактні телефони
Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-93**
Відділ передплати..... **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянець», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 10.09.2021.
Замовлення № 804220. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

НОВИНИ МОЗ

МОЗ оновило стандарти медичної допомоги пацієнтам із COVID-19

Стандарт надання медичної допомоги «Коронавірусна інфекція» постійно актуалізується, майже щомісяця, з урахуванням оновлених рекомендацій ВООЗ, CDC, ECDC. Так, 8 вересня внесено зміни до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) від 28.03.2020 № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)».

Зміни розширюють перелік осіб, яким проводитимуть попереднє скринінгове обстеження на визначення антигену SARS-CoV-2 із використанням швидких тестів та/або тесту на визначення антигену SARS-CoV-2 методом ІФА. До цього переліку входять:

- медичні працівники, які надають медичну допомогу та/або доглядають за пацієнтами, хворими на COVID-19;
- працівники лабораторій, які працюють зі зразками з дихальних шляхів, отриманими від пацієнтів, хворих на COVID-19;
- працівники патологоанатомічних, судово-медичних бюро, відділень, які беруть участь у розтині, в тому числі взятті зразків;
- інші медичні та фармацевтичні працівники;
- пацієнти, які потребують планової госпіталізації і не мають ознак тяжкого гострого респіраторного синдрому та/або інших гострих респіраторних вірусних інфекцій;
- соціальні працівники;
- працівники Національної поліції України, Служби безпеки Президента України, Управління державної охорони й інші особи, які контактують із Президентом України;
- працівники Національної гвардії України, Державної прикордонної служби України, Державної служби України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів;
- призовники, військовослужбовці;
- працівники закладів закритого типу;
- особи, які перетинають контрольні пункт в'їзду-виїзду;
- особи, які мають бути протестовані в ході розслідування спалаху захворюваності.

Якщо немає можливості провести експрес-тестування з використанням швидких тестів на визначення антигену SARS-CoV-2, осіб із перших п'яти категорій у вищенаведеному переліку тестуватимуть із використанням методу ПЛР.

Лікар, який надає медичну допомогу в амбулаторних умовах, повинен інформувати центр контролю та профілактики захворювань МОЗ за адміністративно-територіальною належністю про результат лікування та/або припинення самоізоляції осіб, які підлягали визначенню підтвердженого випадку COVID-19, не пізніше ніж через 1 день від дати, коли він стане відомим. Раніше у лікарів на це було 3 дні.

Моніторинг та спостереження за контактними особами встановлюється на період 14 днів від останнього контакту з підтвердженим або ймовірним випадком незалежно від того, була контактна особа вакцинована проти COVID чи ні.

Контактні особи, які отримали повний курс вакцинації, а також ті, хто перехворів на COVID-19 протягом останніх 6 міс (із документальним підтвердженням), за відсутності симптомів не мають самоізолюватися. Якщо ж симптоми COVID-19 з'являються, особа має пройти обстеження на визначення антигену SARS-CoV-2 із використанням швидких тестів та/або тесту на визначення антигену SARS-CoV-2 методом ІФА (в разі неможливості – методом ПЛР) та самоізолюватися до отримання результату обстеження. Якщо він позитивний, щодо особи вживаються всі заходи як до такої, що має COVID-19.

Контактні особи незалежно від наявності/відсутності симптомів мають пройти тестування на 5-7-й день після контакту та перебувати на самоізоляції. Припинити самоізоляцію можна при отриманні негативного результату тесту.

Оновлення лікарень неможливе без доступу до сучасного обладнання

У рамках робочого візиту Президента України Володимира Зеленського до Сполучених Штатів Америки Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України підписало Меморандум про співпрацю з американською компанією General Electric. Про це повідомив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко

«Міністерство визначило пріоритетом інфраструктурні зміни в галузі, а саме побудову мережі найсучасніших лікарень в межах президентських програм «Велике будівництво» та «Здорова Україна». Це також включає переоснащення лікарень: медики працюватимуть із новітнім медичним обладнанням, здатним проводити якісну діагностику й ефективне інноваційне лікування пацієнтів», – заявив міністр охорони здоров'я Віктор Ляшко.

Обладнання виробництва General Electric високо оцінене міжнародними та українськими спеціалістами. «Ми хочемо якісно дооснастити приймальні відділення наших лікарень компьютерними томографами, ангіографами, ендоскопами, МРТ, рентгенами та іншим обладнанням. Запускаємо проєкт діагностики одного дня в наших онкоцентрах, зокрема в напрямі ранньої діагностики раку молочної залози. Тому запрошення компанії до кола майбутніх потенційних постачальників обладнання через фінансово-кредитні угоди стало однією із тем зустрічі», – пояснив міністр.

Іншою важливою темою стало запрошення компанії на український ринок для збільшення потенціалу виробництва радіофармацевтичних препаратів. «Така міжнародна співпраця приведе нові продукти, започаткує конкуренцію, що дасть кращі ціни, а виробництво в Україні дозволить створити фармацевтичну незалежність нашої держави», – підсумував Віктор Ляшко.

Ігор Кузін: «Перевірте вакцинальний статус дитини, переконайтеся, що вона захищена»

Рівень вакцинації від кору, паротиту, краснухи, поліомієліту й інших інфекційних хвороб не досягає рекомендованих МОЗ України і Всесвітньою організацією охорони здоров'я показників. Адже через COVID-19 дуже багато батьків пропустили чергове щеплення своїх дітей. Про це повідомив Ігор Кузін, заступник міністра охорони здоров'я – головний державний санітарий лікар України. Він звернувся до всіх батьків із порадою перевірити вакцинальний статус їхньої дитини, щоб переконатися, що вона отримала повний курс щеплень відповідно до Національного календаря профілактичних щеплень.

До Національного календаря внесені вакцини від 10 інфекційних захворювань: кашлюка, дифтерії, правця, кору, паротиту, краснухи, туберкульозу, гемофільної інфекції типу b (ХІБ-інфекції), гепатиту В та поліомієліту. Держава забезпечує ці вакцини власним коштом, тобто громадяни отримують їх безоплатно. Однак, хоча регіони повністю забезпечені необхідною кількістю вакцин, темпи щеплення повільні. За інформацією Центру громадського здоров'я, на кінець червня тільки 38% дітей віком 6 років вакциновані від поліомієліту, 31,6% – від дифтерії та правця.

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

Лімфедема на прийомі в лікаря первинної ланки: як розпізнати та лікувати

Лімфостаз (лімфедема, лімфатичний набряк) – вроджене чи набуте захворювання, що характеризується стійким набряком, який супроводжується ущільненням шкіри, помітним потовщенням кінцівок і згодом спричиняє утворення виразок, а також розвиток слоновості. Причиною виникнення лімфостазу є порушення балансу між утворенням лімфи та її відтоком від капілярів і периферичних лімфатичних судин у тканинах кінцівок і органів до основних лімфатичних колекторів і грудної протоки.

Згідно із клінічною класифікацією Міжнародної спільноти лімфологів (The International Society of Lymphology) розрізняють стадії тяжкості лімфостазу (табл.).

За етіологією виокремлюють первинний і вторинний лімфостаз: первинний може бути ідіоматичним або обумовленим вадами розвитку лімфатичної системи (аплазія/атрезія, гіпо-/гіперплазія, відсутність лімфатичних судин чи вузлів, фіброз лімфатичних вузлів); причинами вторинного лімфостазу є пухлини лімфатичної системи, травми (механічні ушкодження, опіки тощо), що супроводжуються ушкодженням лімфатичних судин і лімфовузлів, малорухливий спосіб життя (переважно це лежачі хворі), хронічні захворювання, що зумовлюють розвиток венозної недостатності та лімфостаз кінцівок, посттромбофлебітичний синдром, стафілококові й паразитарні інфекції, бешиха нижніх кінцівок, ожиріння, синдром Кліппеля – Треноне, мікросудинні порушення на тлі інших захворювань. Крім того, слід диференціювати лімфатичний набряк з набряками при хронічній венозній недостатності, венозному тромбозі, а також нефротичними та кардіальними набряками, суглобовими й ортостатичними набряками, набряками вагітних.

Затримка лімфи в тканинах зустрічається при таких захворюваннях, як:

- серцева недостатність;
- тривале зниження рівня білків у крові;
- хронічна венозна недостатність;
- варикозна хвороба;
- патологія нирок;
- артеріовенозні свищі та ін.

Таблиця. **Клінічна класифікація тяжкості лімфостазу за стадіями**

Стадія	Ознаки
0 (або Ia)	Клінічно набряк не визначається, незважаючи на наявні порушення транспорту лімфи. Характеризується незначними змінами тканинного співвідношення рідина/склад, а також змінами в суб'єктивних симптомах
1 стадія (легка)	Систематичні незначні набряки у вечірні години, які практично повністю зникають до ранку чи після відпочинку. Набряки збільшуються після інтенсивних фізичних навантажень або тривалого перебування в положенні стоячи. Клінічна картина: консистенція тістоподібна, при пальцевому натисканні залишається втиснення. Шкіра не змінена, бліда, легко зміщується
2 стадія (середня тяжкість)	З'являються постійні набряки, що зберігаються після нічного відпочинку. Клінічна картина: розростання сполучної тканини; шкіра щільна, напружена, погано зміщується, при пальцевому натисканні не залишається втиснення; з'являється больовий синдром
3 стадія (тяжка форма)	Порушення лімфовідтоку має незворотний характер. В уражених тканинах спостерігаються фіброзно-кістозні зміни, розвивається слоновість. Уражена кінцівка змінює контури та пропорції. Додатково відзначаються гіперкератоз, папіломатоз, розростання тканини у вигляді «подушок», розділених глибокими складками. Характерні підвищена пітливість і гіпертрихоз ураженої ділянки. Можуть розвиватися супутні захворювання і ускладнення: деформувальний остеоартроз, контрактури, екземи, лімфорея, за ушкоджень шкіри – трофічні виразки, можливий розвиток гнійно-септичної інфекції

Якщо лімфатичні судини не здатні забезпечити повноцінний відтік, починають утворюватися лімфатичні набряки. Також набряк тканин може виникати в результаті надмірного вироблення організмом тканинної рідини. У такому стані відбувається розширення лімфатичних судин, що спричиняє зниження їхнього тонусу, а в довготривалій перспективі призводить до розвитку недостатності клапанів лімфатичних судин.

Можуть розвинутися ускладнення, як-от лімфангіт, що найчастіше відбувається внаслідок потрапляння бактерій через тріщини шкіри, котрі утворилися між пальцями ніг на фоні грибкової інфекції, або через порізи на руках. Найчастіше лімфангіт зумовлюється стрептококами, що призводять до запалення, іноді – стафілококами. Уражена кінцівка стає гарячою за відчуттям і на доторк, можуть з'явитися тяжі червоного кольору проксимально від місця ураження, може розвинутися лімфаденопатія. Рідко спостерігається розтріскування шкіри.

Поява ускладнень частіше відбувається при таких захворюваннях, як:

- бешиха (інфекційне запалення);
- гіперкератоз (патологічне розростання рогового шару шкіри);
- папіломатоз (утворення множинних вірусних папілом);
- лімфорея (витікання лімфатичної рідини на поверхню або в тканини).

Симптоми вторинної лімфедеми включають скарги на болючий дискомфорт і відчуття тяжкості та розпирання в ділянці набряку. Останній найчастіше унілатеральний, може збільшуватися в теплу погоду, перед менструацією, а також після тривалого перебування кінцівки в опущеному положенні. У разі периартикулярного розташування набряк може обмежувати обсяг рухів кінцівки. Може уражатися будь-яка частина кінцівки (ізольовано проксимальна чи дистальна) або ж уся кінцівка. Лімфедема, особливо та, що виникла в результаті медикаментозного чи хірургічного лікування, може призводити до суттєвого обмеження працездатності та до емоційного стресу.

Часто мають місце шкірні зміни, що включають гіперкератоз, гіперпігментацію, бородавки, папіломи та грибкові інфекції. У поодиноких випадках уражена кінцівка надзвичайно збільшується в розмірах, а гіперкератоз стає настільки вираженим, що шкіра нагадує шкіру слона (слоновість). Такий прояв більш характерний для филяріозу, ніж для інших причин лимфедеми.

Для лімфатичного набряку характерними є локалізація (тильна поверхня стопи та гомілка), поступове збільшення щільності набряку за мірою прогресування захворювання, блідість шкірних покривів у ділянці набряку без трофічних змін та ознак варикозного розширення вен. На ранніх стадіях лімфедеми набряк зменшується (однак повністю не зникає) у ранковий час; на пізніх стадіях така динаміка відсутня. В разі первинної лімфедеми набряк розвивається зазвичай у віці до 35 років; за вторинної – у віці >40 років.

Лікування лімфедеми здійснюється хірургічними та консервативними методами: хірургічні спрямовані на відновлення нормального лімфовідтоку завдяки реконструктивним операціям, зокрема із формуванням лімфовенозних і лімфолімфатичних анастомозів, колатеральних шляхів лімфовідтоку, а консервативне лікування передбачає:

• механічні методи (лікувальна гімнастика, масаж, компресійна терапія, контроль за масою тіла, кінезіотейпування);

• фізичні методи (застосування фізичних факторів реабілітації – амплі-пульс, електрофорез, електростимуляція, пневмокомпресія, баротерапія, ультрафіолетове опромінення крові, бальнеотерапія);

• фармакотерапію.

Медикаментозні методи – призначення лікарських засобів, здатних стимулювати лімфодренажну функцію та впливати на тонус вен.

На експериментальних моделях і за допомогою клінічних досліджень було продемонстровано, що бензопірони – ефективні засоби в лікуванні набряків різної етіології (особливо білкових набряків), що пов'язано насамперед зі здатністю препаратів цієї групи посилювати протеоліз у тканинах. Окрім того, бензопірони можуть стимулювати лімфатичний транспорт і знижувати надмірну капілярну проникність. Найбільшого поширення в клінічній практиці набули представники бензопіронів, об'єднаних у групу флавоноїдів (гідросмін, рутозди, діосмін тощо).

Гідросмін, що являє собою оригінальну розробку компанії Faes Farma (Іспанія), за хімічною структурою належить до групи флавоноїдів, але являє собою суміш 5,3-моно-О-(β-гідроксіетил)-діосміну та 5,3-ді-О-(β-гідроксіетил)-діосміну. В результаті модифікації структури отримана водорозчинна молекула діосміну із суттєво кращою абсорбцією в кишечнику. Така технологія дає можливість отримати найбільшу ефективність водночас зі зменшенням дозування. Гідросмін створює відповідні умови для поліпшення циркуляції лімфи, викликає дилатацію лімфатичних протоків і збільшує швидкість лімфатичної течії, таким чином покращуючи лімфатичний відтік.

Для вивчення ефективності гідросміну в лікуванні лімфатичних набряків різної етіології групою іспанських науковців на чолі з А. Хіменесом Коссіо було проведено дослідження з первинним і вторинним лімфостазом. Середній вік учасниць випробування становив 42,8±21,5 року (від 10 до 75 років). До дослідження не залучали пацієнтів з лімфатичними набряками паразитарної етіології (філяріатоз, мікоз тощо) та набряками, спричиненими іншими захворюваннями (кардіальна й ниркова патологія, гіпопротеїнемічні набряки тощо).

Схема лікування передбачала прийом гідросміну в добовій дозі 1200 мг (по 400 мг 3 р/день – перед сніданком, обідом і вечерею) щодня протягом 3 міс. Пацієнти не приймали ніяких інших вазоактивних, діуретичних і лімфоактивних препаратів. Водночас були виключені в будь-якому вигляді компресійна терапія та лімфодренажний масаж.

Ефективність та безпеку лікування оцінювали на основі динаміки таких показників:

• об'єм обох кінцівок в см^3;

• суб'єктивна оцінка набряку дослідниками (загальний коефіцієнт відповідно до шкали, що включала такі параметри: тяжкість набряку – від 0 до 3 балів, його щільність – 1 або 2 бали, біль – 0 чи 1 бал, функціональна здатність – 0 або 1 бал, трофічні зміни – 0 чи 1 бал);

• суб'єктивна оцінка ефективності лікування самим пацієнтом відповідно до шкали (0 балів – немає ефекту; 1 – почуваюся краще, але зберігаються серйозні труднощі, пов'язані з захворюванням; 2 – стан покращився, але спостерігаються помірні труднощі; 3 – почуваюся значно краще);

• всі підозрілі ефекти були зібрані та каталогізовані як побічні реакції на лікування.

Об'єм ураженої кінцівки зменшився з 2785±972 см^3 на початку дослідження до 2597±819 см^3 після курсу лікування гідросміном (упродовж 3 міс), тобто середній об'єм ураженої кінцівки зменшився приблизно на 187±270 см^3, що у відсотковому співвідношенні становило 5,8±9,0%. Це зменшення було статистично значимим (p=0,008) і корелювало із суб'єктивними оцінками пацієнтів.

Загальний коефіцієнт оцінки клінічних параметрів склав 4,2±1,4 пункту через 1 міс після початку експерименту та 3,5±1,5 пункту після закінчення лікування. Відмінності в оцінці клінічних параметрів на початку та наприкінці лікування також були статистично значимими (p<0,05).

Переносимість гідросміну дослідники оцінили на відмінно; не було виявлено ніяких побічних ефектів у жодного з учасників дослідження.

ВИСНОВКИ

З огляду на поєднання клінічних ознак і симптомів набряку дослідники відзначили поліпшення наприкінці курсу лікування тривалістю 3 міс у більшості пацієнтів (особливо щодо ступеня вираженості та щільності набряку). Гідросмін добре переносився; в жодного із хворих не було виявлено побічних ефектів, незважаючи на його застосування в максимальних дозах. Автори дослідження вважають, що гідросмін є важливим терапевтичним рішенням у лікуванні хронічного лімфостазу.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

НОВИНИ МОЗ

У НДСЛ «Охматдит» створили перинатальний консиліум та провели першу в Україні Школу перинатальної діагностики вроджених вад розвитку

Від липня 2021 року в Національній дитячій спеціалізованій лікарні (НДСЛ) «Охматдит» запрацював перинатальний консиліум. Ця мультидисциплінарна комісія об'єднала провідних лікарів акушерів-гінекологів, генетиків, лікарів УЗ-діагностики та дитячих хірургів.

Мета консиліуму – розбирати тяжкі випадки патологій і надавати оперативну допомогу мамам та немовлятам. Комісія забезпечує повний супровід вагітної – від встановлення діагнозу до виписки зі стаціонару. В рамках цього проєкту «Охматдит» співпрацює з пологовими будинками № 5 і № 7 м. Києва. Після пологів породіль із немовлятами відразу доставляють в «Охматдит» для необхідного оперативного лікування.

За три неповні місяці роботи консиліум розібрав 11 випадків. Хірурги лікарні провели 6 втручань: оперували три діафрагмальні грижі та три кишкові непрохідності.

Для обміну досвідом та співпраці з колегами на місцях 10 вересня на базі «Охматдиту» провели першу Школу пре- та постанатальної діагностики вроджених вад розвитку. Серед тем виступів були проблеми діагностики та ведення вагітності при вроджених вадах розвитку у плода, перинатальне ведення при критичних вроджених вадах та їх хірургічна корекція.

Володимир Жовнір, генеральний директор НДСЛ «Охматдит» зауважив: «Ми віримо в те, що цей проєкт дозволить нам налагодити активну співпрацю з акушерами-гінекологами на місцях та, відповідно, підвищити рівень пренатальної діагностики вроджених вад в усій країні».

Захід планують проводити щорічно.

МОЗ та Академія НСЗУ розробили онлайн-курс «Киснева терапія в амбулаторних та домашніх умовах»

Фахівці Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) України та Національної служби здоров'я України (НСЗУ) розробили онлайн-курс «Киснева терапія в амбулаторних і домашніх умовах». Спецкурс призначений для навчання лікарів первинної ланки, аби вони могли забезпечити належну підтримку пацієнтів із COVID-19, які потребують використання кисневих концентраторів для лікування. Курс вже доступний на онлайн-платформі Академії НСЗУ.

Учасники тренінгу дізнаються:

✓ як організувати кисневу терапію при лікуванні COVID-19 на амбулаторному рівні;

✓ в яких випадках необхідно госпіталізація пацієнта;

✓ що пацієнту потрібно знати про кисневу терапію.

Курс складається з електронного посібника, тестування та сертифіката (1 бал безперервного професійного розвитку).

Нагадаємо, що підрозділами з питань охорони здоров'я обласних і Київської міської державних адміністрацій було здійснено закупівлю 14 700 кисневих концентраторів за кошти субвенції (ПКМУ від 31.03.2021 № 333) та розподілено їх між закладами охорони здоров'я та/або ФОП, які одержали ліцензію на право провадження господарської діяльності з медичної практики, за умови укладення ними з НСЗУ договорів про медичне обслуговування населення за програмою медичних гарантій.

Держава створила рівні правила та умови для всіх лікарень щодо проведення трансплантацій

У межах пілотного проєкту МОЗ уперше в Україні була проведена посмертна трансплантація печінки в приватній клініці. Доноркою стала 40 річна жінка.

За інформацією Українського центру трансплант-координації, після того як консиліум лікарів зафіксував діагноз – смерть мозку, родичі померлої надали дозвіл на проведення трансплантації печінки, серця та нирок. Підбір пари «донор – реципієнт» здійснила Єдина державна інформаційна система з трансплантації. При цьому було врятовано ще декілька життів. Трансплантацію серця провели в Інституті серця. Цей орган отримав пацієнт із рідкісною групою крові. Нирки отримали пацієнти клінік Київського міського центру нефрології та діалізу та Київської обласної лікарні. На сьогодні стан усіх реципієнтів стабільний.

Критерії переходу на онлайн-освіту

Навчальний 2021-2022 рік в Україні розпочався у звичному форматі – діти пішли до садочків, шкіл, студенти – до закладів вищої освіти. Однак варто розуміти, що наближається період, коли очікується збільшення захворюваності на гострі респіраторні вірусні хвороби, в тому числі на COVID-19. Отже, залежно від особливостей епідемічної ситуації в кожному регіоні форма навчання здобувачів освіти всіх рівнів може змінюватися. Навчальний процес може організовуватися за одним із трьох можливих сценаріїв.

1. «Зелений» рівень епідемічної небезпеки (низький рівень захворюваності)

Відвідування закладів освіти дозволено у звичайному режимі. Однак варто пам'ятати про протиепідемічні заходи, затверджені постановами головного державного санітарного лікаря України для дошкільних закладів та закладів освіти.

2. «Жовтий» та «помаранчевий» рівні епідемічної небезпеки (середній рівень захворюваності)

Відвідувати заклад освіти можна за умови, якщо в ньому вакциновано щонайменше 80% персоналу. Освітній процес забезпечується за різними формами: як дистанційно, так і безпосередньо в закладі освіти з дотриманням правил дистанціювання та протиепідемічних вимог. Рішення про організацію освітнього процесу ухвалює педагогічна рада навчального закладу в межах чинного законодавства.

3. «Червоний» рівень епідемічної небезпеки (високий рівень захворюваності)

Відвідувати заклади освіти заборонено всім, крім вихованців садочків, спеціальних закладів освіти та учнів 1-4 класів шкіл за умови, якщо в закладі вакциновано щонайменше 80% персоналу. Для інших здобувачів освіти навчання відбувається в інших формах, у тому числі дистанційно.

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

60 РОКІВ ДОВІРИ[1]

Солу Медрол
метилпреднізолону натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг

40 мг, 125 мг, 500 мг, 1 000 мг

Глюкокортикоїд вибору при патології легень[2]

Література:
1. FDA Approved products Доступно за посиланнями: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011153, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011856, https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=011757 станом на 22.07.21.
2. 2. Li H., He G., Chu H. at all. A stepwise application of methylprednisolone versus dexamethasone in the treatment of acute exacerbations of COPD. Respirology.2003; 8:199-204.

PP-SLM-UKR-0009

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон)
Ліофілізований порошок 40 мг, 125 мг у двоємкісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання. Ендокринні розлади, ревматичні захворювання, колагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Як додаткова терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально - див. інструкцію для застосування. **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40 мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. За пацієнтами, які належать до нижченаведених особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду: діти, пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, психіатричними симптомами в анамнезі, окремими інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом або певними вірусними захворюваннями, наприклад герпесом або оперізуючим герпесом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, перитоніт, розвиток кушингоїдного стану, супресія гіпофізарно-адренокортикальної осі, метаболічний ацидоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, прояви латентного цукрового діабету, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, психічні розлади, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, петехії, пептична виразка з можливістю подальшої перфорації та кровотечі, шлункова кровотеча, панкреатит, екхімоз, потоншення шкіри, стероїдна міопатія, остеопороз. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоспорину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що впливають на активність CYP3A4, можуть впливати на метаболізм метилпреднізолону і, тим самим, змінювати його кліренс. Метилпреднізолон може збільшувати кліренс хронічних високих доз аспірину. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів (більш детально – див. інструкцію для застосування). Особливості застосування. Глюкокортикостероїди можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватись опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Введення живих або живих атенуйованих вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. З огляду на високу частоту атрофії підшкірної клітковини слід уникати ін'єкції в дельтовидний м'яз. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднизолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесено Наказом МОЗУ № 2313 від 12.10.2020 р.

Pfizer

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Сучасна гіполіпідемічна терапія при гострому коронарному синдромі: у фокусі – реанімаційні хворі та пацієнти, виписані зі стаціонару
О.М. Пархоменко 16

Особливості кардіопротекції за допомогою комплексу Неоресцин-Q10
О.Л. Рековець 17

За матеріалами науково-практичної конференції «НЕПіКа: неврологія, ендокринологія, психіатрія і кардіологія», 12-14 червня, м. Одеса

Терапевтичні властивості високоселективних β-блокаторів у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями: фокус на бісопролол
Ю.С. Рудик 19

Експертний консенсус Американської колегії кардіологів (2021) щодо ведення гіпертригліцеридемії: місце розувастатину/аторвастатину 21-22

Профілактика когнітивних розладів у пацієнтів із судинними захворюваннями мозку
Ю.М. Сіренко 23

Застосування ПОАК у пацієнтів із фібриляцією передсердь, яким проводяться планові оперативні втручання та інтервенційні процедури: практичні рекомендації EHRA (2021) 55-57

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Диклофенак. Важко бути скромним, коли ти найкращий
Є.Д. Єгудіна 3

Лімфедема на прийомі в лікаря первинної ланки: як розпізнати та лікувати 8-9

Ектоін: механізми респіраторної цитопротекції
М.В. Хайтович 52-53

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Лист до редакції Медичної газети «Здоров'я України» щодо публікації «Бета-блокатори при COVID-19: зменшення симпатичного овердрайву та його наслідків» 5

Новини МОЗ 7, 9, 11

Компанія Takeda відзначає 240-річчя 12

Новини світової медицини 13

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Роль кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з COVID-19: на підставі доказів 14-15

Реабілітація після COVID-19: початок дискусії, яка вже й так запізнилася
О.С. Чабан 26-27

COVID-19 і психоемоційні розлади: можливості профілактики та лікування
О.Г. Морозова 37

Особливості впливу вітамінно-мінерального комплексу на клінічний перебіг COVID-19
К.В. Юрко 46-47

НОВИНИ МОЗ

ДП «Медичні закупівлі» отримало перші набори для 600 тис. ПЛР-тестувань

8 вересня державне підприємство «Медичні закупівлі України» отримало 6250 наборів для проведення лабораторних досліджень методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення SARS-CoV-2.

Кожен набір містить 96 ПЛР-тестів. Таким чином, 6250 наборів дозволять провести 600 тис. досліджень. Загалом завдяки закупленим ДП «Медичні закупівлі України» наборам можна буде провести 4 млн ПЛР-тестувань.

Це перша партія з 41 667 наборів, які ДП «Медичні закупівлі України» закупило 23 липня. Відповідно до орієнтовного графіку поставок, який надав постачальник, також очікуються поставки до 10 жовтня (15 625 одиниць) та до 15 грудня (19 792 одиниці).

Перша поставка, яку прийняли фахівці ДП «Медичні закупівлі України», оплачується за рахунок державного бюджету України. Дві наступні, котрі складатимуть 85% закупівлі, фінансуватимуться за рахунок надходження коштів кредиту в рамках реалізації Меморандуму про взаєморозуміння між Кабінетом Міністрів України та Державним секретарем її Британської Величності, що діє через Департамент з гарантування експортних кредитів, який функціонує як Агентство експортного фінансування Сполученого Королівства (UK Export Finance – UKEF).

Відповідно до отриманого роз'яснення Міністерства охорони здоров'я України від 24.11.2020, однією з умов надання пільгового фінансування є те, що закуплені за кредитні кошти товари мають містити не менше 20% рівня залучення (локалізації) британських виробників до виробництва. В межах проведення закупівлі ДП «Медичні закупівлі України» уклало контракт із постачальником, який надав найбільш економічно вигідну пропозицію, що дозволило заощадити 622 млн грн коштів платників податків. Постачальник пройшов перевірку ДП «Медичні закупівлі України» та отримав належну авторизацію з боку UKEF.

Україна отримала фінансову допомогу для посилення заходів зі зменшення впливу COVID-19

Україна отримала 35,8 млн доларів США безповоротної фінансової допомоги від Глобального фонду боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, який є одним із найбільших стратегічних партнерів України. Кошти покриють фінансування нагальних потреб України, пов'язаних із COVID-19 та її впливом на поширення соціально небезпечних захворювань.

У межах цього гранту Україна зможе закупити засоби індивідуального захисту, організувати заходи для зниження ризиків, пов'язаних із COVID-19, для програм боротьби з ВІЛ та туберкульозом, а також збільшити охоплення заходами зі зміцнення основних компонентів систем охорони здоров'я, такими як національні мережі лабораторій, ланцюги постачання тощо.

«Завдяки спільній роботі експертів, представників основних реципієнтів, всіх зацікавлених неурядових організацій та державних структур та за координації Міністерства охорони здоров'я з Національною радою з питань протидії туберкульозу та ВІЛ-інфекції/СНІДу Україні вдалось отримати грант від Глобального фонду боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією. Кошти гранту будуть спрямовані на першочергові потреби в боротьбі з коронавірусною хворобою, боротьбу з ВІЛ-інфекцією та туберкульозом й усунення бар'єрів до послуг у сфері охорони здоров'я, появу яких спричинила ця пандемія», – зазначив заступник міністра – головний державний санітарний лікар Ігор Кузін.

Упродовж 2021-2023 років в Україні реалізуються програма Глобального фонду «Прискорення прогресу в зменшенні тягаря туберкульозу та ВІЛ-інфекції в Україні» на суму майже 135 млн дол. США. До зазначеної програми Україна у 2020 році вже отримала від Глобального фонду додаткові 10,8 млн дол. США, спрямовані на підтримку зусиль у боротьбі з ВІЛ та туберкульозом в умовах поширення COVID-19, які наразі реалізуються в рамках чинних програм.

Віктор Ляшко: «Вакцинація від коронавірусу дозволить нам повернутися до звичного доковідного життя»

За словами міністра охорони здоров'я України В. Ляшка, наразі спостерігаються перевищення загальнонаціонального індикатора позитивних тестів серед усіх протестованих і тенденція до збільшення госпіталізацій пацієнтів із COVID-19.

«При цьому ситуація не є критичною. В основному стрімкі зміни в індикаторах пояснюються законом малих чисел, коли зміни в абсолютних цифрах показують великі зміни у відносних. Тому, наслідуючи практику європейських країн та США, ми пропонуємо наблизити якість життя вакцинованого населення до звичного», – зазначає В. Ляшко.

Міністерство охорони здоров'я спільно з усіма міністерствами ґрунтовно працює над змінами до карантинних норм, аби дотримуватися балансу між захистом населення від коронавірусу та його благополуччям.

Зокрема, планується, що більшість обмежень, які передбачені в жовтому та червоному рівнях епідемічної небезпеки, не застосовуватимуться в разі, якщо будуть вакциновані колективи та відвідувачі. При цьому для жовтого рівня епідемічної небезпеки буде достатньо однієї дози вакцини, натомість для червоного рівня потрібен буде повний курс щеплення.

Як приклад, робота закладів освіти в жовтому рівні епідемічної небезпеки не буде обмежуватися за умови наявності у 80% педагогічних працівників документів, що засвідчують вакцинацію від COVID-19 хоча б однією дозою.

Щоб убезпечити населення від коронавірусу, в Україні вже зробили понад 10 млн щеплень. Понад 5,5 млн осіб отримали принаймні одну дозу, з них близько 4,5 млн завершили курс антиковідної вакцинації. Це медики, освітяни, військові, соцпрацівники, літні люди й інші українці, які тепер захищені від COVID-19.

Також в Україну доставили понад 20 млн доз вакцин різних виробників, з них майже 12,6 млн доз закуплені коштом держбюджету, понад 4,3 млн поставлено в межах ініціативи з рівного доступу до антиковідних вакцин COVAX, а більш ніж 3,3 млн отримано як гуманітарну допомогу від країн ЄС.

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

ПРЕСРЕЛІЗ

Компанія Takeda відзначає 240-річчя

18 серпня 2021 року, Київ. У червні 2021 року глобальна біофармацевтична компанія Takeda відзначила 240-ву річницю від дня свого заснування. Це важливий для компанії етап на шляху до забезпечення турботи про здоров'я і впевненості в майбутньому для людей в усьому світі.

Діяльність сучасної Takeda розпочалася як сімейний бізнес із продажу японських традиційних ліків у 1781 році в м. Осака, Японія. Виробництво лікарських засобів почалося в 1895 році, а через 20 років була заснована фармацевтична компанія Takeda.

Сьогодні компанія представлена більш ніж у 80 країнах, а дослідження та розробки Takeda зосереджені на чотирьох терапевтичних областях: онкологія, рідкісні захворювання, неврологія та гастроентерологія – із цільовими інвестиціями в терапію на основі дериватів плазми крові та вакцин.

«Наша спадщина, яка виникла із сімейного бізнесу, заснована на цінностях і найвищих етичних стандартах. Ми переконані, що розвиток компанії має визначатися рішеннями та діями, що базуються на принципах «Пацієнт – Довіра – Репутація – Бізнес» – і саме в такому порядку.

***У центрі уваги регіону ІСМЕА – наш інноваційний портфель, запуск якого запланований на 2021 рік**. Завдяки стратегічному партнерству ми прагнемо збільшити кількість пацієнтів, на життя яких позитивно вплинули такі глобальні ініціативи Takeda, як програма доступу до лікарських засобів. Яскравим прикладом є наша робота з контролю масових інфекцій, наприклад лихоманки денге [1]. Недавні дослідження відзначають, що вакцина від денге нашої розробки допомагає зменшити кількість госпіталізацій і захищає людей від захворювання, незважаючи на їх зіткнення з вірусом в попередні три роки»,* – **зазначив Махендер Наяк, глава регіону ІСМЕА (Індія, СНД, Україна, Казахстан, Близький Схід, Туреччина та Африка).**

У своїй роботі компанія сповідує філософію Takeda-їзму, яка передбачає вірність принципам, справедливість, чесність і наполегливість. **До 2030 фінансового року компанія Takeda прагне досягти цільового показника виручки в розмірі 1 трлн єн [2] у своєму бізнес-підрозділі ринків, які зростають та розвиваються.**

У 2019 компанія Takeda досягла вуглецевої нейтральності [3], забезпечуючи постійний акцент на внутрішніх заходах з енергозбереження, закупівлі зеленої енергії та інвестиціях у сертифікати відновлюваної енергії, включно з понад 30 проєктами з відновлюваних джерел енергії та компенсацією викидів вуглецю у 12 країнах. Штаб-квартира компанії Takeda ІСМЕА в Дубаї отримала срібний сертифікат LEED – міжнародної сертифікації для оцінки енергоефективності та екологічності проєктів сталого розвитку.

У всьому світі в компанії працюють майже 50 000 співробітників. Регіон ІСМЕА включає 38 країн, у яких працюють близько 1000 осіб, з них 58% – жінки. Takeda була визнана Найкращим роботодавцем у світі [4] четвертий рік поспіль і п'ятий рік поспіль в Україні.

Про Takeda

- Takeda – глобальна біофармацевтична науково-дослідницька компанія-лідер зі штаб-квартирою в Японії, яка прагне покращувати стан здоров'я та якість життя пацієнтів, використовуючи інновації в галузі медицини.
- Співробітники Takeda в близько 80 країнах докладають зусиль для покращення якості життя пацієнтів у всьому світі.
- Історія компанії Takeda налічує більш ніж 235 років.
- Ключові терапевтичні напрями Takeda: онкологія, гастроентерологія, неврологія та рідкісні захворювання. Takeda також зосереджує свою увагу на розробці та дослідженні препаратів у напрямах «Терапія дериватами плазми крові» та «Вакцини».
- Takeda увійшла до ТОП-5 компаній міжнародного рейтингу «Доступ до лікарських препаратів 2018», який оцінює роботу фармацевтичних компаній у всьому світі, а саме доступність медичного обслуговування та лікарських препаратів для пацієнтів різних країн.
- Використовуючи інновації у галузі медицини, Takeda прагне покращити здоров'я та якість життя людей у всьому світі.

Більш детальну інформацію про Takeda можна знайти на сайті www.takeda.com.

Про Takeda в Україні

- Takeda в Україні (ТОВ «Такеда Україна») є частиною відомої на весь світ глобальної біофармацевтичної групи компаній Takeda Pharmaceutical Company Limited.
- Головний офіс Takeda в Україні розташований у м. Києві.
- Takeda в Україні фокусує свої зусилля на лікуванні гастроентерологічних, гематологічних, генетичних, неврологічних та онкологічних захворювань.
- Takeda в Україні п'ять років поспіль (2017-2021) сертифікована як «Найкращий роботодавець» міжнародною незалежною організацією Top Employers Institute у Нідерландах.
- Takeda в Україні – «Компанія року 2017» у високоціновому сегменті за версією щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі «Панацея». Компанія має нагороди за найкращі у своєму класі препарати, досягнення в менеджменті та корпоративну соціальну відповідальність.

Більш детальну інформацію про Takeda в Україні можна знайти на сайті www.takeda.ua.

Посилання

1. https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2021/potential-impact-of-takedas-dengue-vaccine-candidate-reinforced-by – long-term-safety-and-efficacy-results
2. https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2021/potential-impact-of-takedas-dengue-vaccine-candidate-reinforced-by – long-term-safety-and-efficacy-results/
3. takeda.com/newsroom/newsreleases/2021/takeda-achieved-carbon-neutrality-in-2020/
4. https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2021/takeda-named-global-top-employer-for-fourth-consecutive-year/#:~: text=Takeda%20Named%20Global%20Top%20Employer%20for%20Fourth%20Consecutive%20Year,-January%2024%2C%202021&text=OSAKA%2C%20Japan%20and%20CAMBRIDGE%2C%20Massachusetts, Employer%C2%AE%20certification%20for%202021

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ ПСИХІАТРІЯ

Особливості ранньої диференційної діагностики та лікування мігрені сімейним лікарем
М.М. Орос 24-25

Судоми нижніх кінцівок у клінічній практиці 28-29

Хвороба Фабрі в неврологічній практиці: діагностика та лікування
Ю.В. Фломін 30

Роль вітамінів групи В у лікуванні больових синдромів у неврології 31

Можливості застосування бетагістину в лікуванні пацієнтів із периферичним вестибулярним запамороченням 33

Щоденний виклик для лікаря: імітатори інсульту та інсульт-«хамелеон»
С.П. Московко 34

За матеріалами Summer Stroke Summit (Stroke update-2021), 10 липня

Нейропатичний компонент хронічного болю як прояв нейроCOVID: від усвідомлення проблеми до раціональної терапії
І.І. Князькова 40-41

Антидепресанти та рак: що відомо про їхній зв'язок і як мінімізувати ризики? 43

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Місце макролідів у лікуванні гострого бронхіту бактеріального ґенезу
Л.В. Юдіна 6

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Роль нутрієнтів у профілактиці та лікуванні захворювань ока: недооцінені можливості 49-50

УРОЛОГІЯ

Ефективне купірування рецидивуючої ниркової кольки при консервативному лікуванні уролітіазу в амбулаторних умовах
О.Д. Нікітін 44-45

ДАЙДЖЕСТ **НОВИНИ** СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Дослідники працюють над одним моноклональним антитілом для лікування багатьох штамів коронавірусу

Дві окремі дослідницькі групи повідомили про лабораторні тести моноклональних антитіл, які, здається, захищають від широкого спектра штамів вірусу COVID-19.

В одному з досліджень, опублікованому у виданні The New England Journal of Medicine, виявлено «антитіла високого рівня з широким спектром дії» в зразках крові осіб, які перенесли первинний спалах SARS у 2003 році та нещодавно були щеплені вакциною Pfizer/BioNTech проти SARS-CoV-2. В експериментах *in vitro* деякі індуковані вакциною антитіла виявлені в осіб, які перенесли SARS, могли нейтралізувати не лише всі наявні варіанти SARS-CoV-2, а й 5 вірусів, які були ідентифіковані в кажанів та ящірок і мають потенціал спричиняти зараження людини.

У другому дослідженні, опублікованому в Immunity, інша дослідницька група описує антитіла, які навіть у низьких дозах демонстрували високий захист проти широкого спектра штамів вірусу, котрі викликають COVID-19 у мишей. «Антитіло приєднується до частини вірусу, що мало відрізняється в різних варіантах. Це означає, що виникнення резистентності в цьому місці є малоймовірним», – повідомили автори.

Результати цих досліджень можуть стати кроком на шляху до створення нових антитіл, які будуть ефективні проти кількох різних коронавірусів, кажуть в обидвох командах.

Джерело: Researchers Working Toward One Antibody for Many Coronavirus Variants (medscape.com)

ВІЛ пов'язаний із підвищеним ризиком раптової серцевої смерті

Згідно з результатами нового дослідження, опублікованого в Journal of the American Heart Association, особи, які живуть із вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), мають вищий ризик раптової серцевої смерті (РСС), порівняно із загальною популяцією, особливо якщо вірус погано контролюється або якщо в цих пацієнтів є інші фактори ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ).

«Відомо, що люди, які живуть із ВІЛ, мають вищий ризик розвитку інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, тромбів у легенях і захворювань периферичних артерій, – зазначив провідний автор дослідження Matthew S. Freiberg. – Ми знаємо, що серед людей із ВІЛ ті, в кого ослаблена імунна система, наприклад низька загальна кількість CD4 + Т-клітин, мають вищий ризик ССЗ порівняно з особами з високою кількістю CD4 + Т-клітин. Проте не доведено, чи є порушення імунної відповіді фактором ризику РСС».

Для визначення поширеності РСС серед осіб із ВІЛ у дослідженні використовувалися стандартні критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я та детальний аналіз медичної документації. Попереднє одноцентрове дослідження, проведене у 2012 році за участю 2800 пацієнтів у ВІЛ-клініці м. Сан-Франциско (США), показало, що частота РСС у 4 рази вища в людей із ВІЛ. У цьому дослідженні вивчаються частота РСС у національному масштабі, а також вплив вірусного навантаження ВІЛ та інших факторів ризику ССЗ на ризик РСС.

У національному дослідженні Veterans Aging Cohort Study (VACS) брали участь пацієнти (здебільшого ветерани бойових дій) із ВІЛ-інфекцією та група порівняння з осіб без ВІЛ (2 неінфіковані учасники на кожного ВІЛ-позитивного учасника), зіставні за віком, статтю, расовою/етнічною приналежністю. У дослідженні вивчається роль ВІЛ і ВІЛ-статусу поряд з іншими характеристиками стану здоров'я.

З-поміж понад 144 тис. осіб, які брали участь у дослідженні VACS, у 30% був діагностований ВІЛ; 97% учасників були чоловіками, 47% – афроамериканцями; середній вік на момент реєстрації становив 50 років. Кожен учасник увійшов у дослідження на первинному медичному прийомі у квітні 2003 року або пізніше, і за ним спостерігали до 31 грудня 2014 року. Протягом середнього періоду спостереження (9 років) зареєстровано 3035 випадків РСС, з них 777 (26%) мали місце у ВІЛ-інфікованих.

Після коригування численних факторів (вік, стать, расова/етнічна приналежність, наявність захворювань серця або нирок, кокаїнової або алкогольної залежності або зловживання алкоголем, а також різних факторів ризику ССЗ) аналіз показав, що ризик РСС був:

» не вищий у людей із ВІЛ, які мають нормальний рівень CD4+ Т-клітин, що борються з інфекцією, або в тих, хто має низьке вірусне навантаження;

» прогресивно підвищувався за наявності кожного фактора ризику РСС незалежно від наявності або відсутності ВІЛ;

» на 14% вищий у людей із ВІЛ;

» на 57% вищий у людей із ВІЛ із низьким рівнем CD4+ Т-клітин із плином часу, що є показником прогресування ВІЛ та скомпрометованої імунної системи;

» на 70% вищий у людей із ВІЛ, у яких відзначалася незадовільна відповідь на антиретровірусну терапію.

«Усунення факторів ризику, пов'язаних як із ССЗ, так і з ВІЛ, необхідне для запобігання вищих показників РСС, – підсумував Zian H. Tseng, старший автор дослідження. – Клініцистам слід розглянути можливість скринінгу на наявність специфічних попереджувальних ознак РСС, таких як непритомність або прискорене серцебиття. І, якщо є показання, лікарям доцільно провести додаткове тестування, наприклад ехокардіограму або безперервний моніторинг серцевого ритму».

Результати, отримані на цій переважно чоловічій вибірці учасників дослідження, не можуть бути узагальнені на жінок. Дослідження також обмежене тим, що аутопсія проводилася рідко, а розтин є остаточним способом діагностики РСС. Також Zian H. Tseng і його колеги повідомили, що коли в людей із ВІЛ і можливою РСС (на підставі записів парамедиків) було проведено аутопсію, то в половині випадків було підтверджено кардіогенну причину смерті, однак багато хто помер від несерцевих захворювань (передозування наркотичних речовин, тромб у легенях, інсульт). ВІЛ-позитивні люди також мали вищий рівень фіброзу міокарда, ніж люди без ВІЛ, що може пояснювати вищий рівень смертності від аритмій серед людей із ВІЛ.

«На додаток до ВІЛ і серцево-судинних факторів ризику фахівцям охорони здоров'я важливо проводити скринінг і лікування розладів, пов'язаних із вживанням психоактивних речовин (ПАР), особливо в пацієнтів із ВІЛ, оскільки в них утричі вища частота смертей від передозування ПАР, які в нашому попередньому дослідженні були представлені як зупинка серця», – зауважив Zian H. Tseng.

Джерело: HIV linked with increased risk of sudden cardiac death

Роль кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів з COVID-19: на підставі доказів

Одним із провідних факторів патогенезу COVID-19 є розвиток надмірної запальної реакції, більш відомої як цитокіновий шторм, що розглядається сьогодні як основна причина розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і поліорганної недостатності. Ці ускладнення розвиваються раптово та часто зумовлюють летальні наслідки. Отже, пригнічення цитокінового шторму слід вважати важливим засобом профілактики тяжких ускладнень COVID-19 та порятунку життя пацієнтів. До препаратів, що здатні ефективно інгібувати надмірну запальну відповідь, належать кортикостероїди (КС), тому вони викликають неабиякий інтерес науковців як потенційно ефективний засіб лікування нової коронавірусної хвороби. Попередні результати використання КС при COVID-19 обнадіюють, проте необхідно мати більше даних. В цій статті розглянемо дані клінічних досліджень, систематичних оглядів і метааналізів щодо ефективності та безпеки використання системних КС при COVID-19, а також їхнє місце в міжнародних і вітчизняних клінічних рекомендаціях з лікування COVID-19.

Під час епідемії SARS у 2003 році КС були основним засобом модуляції імунної відповіді; їхнє призначення часто супроводжувалося поліпшенням стану пацієнтів на ранніх стадіях захворювання, зниженням температури, зменшенням інфільтрації в легенях і поліпшенням оксигенації (Chen R. et al., 2006). Ретроспективні дослідження на пацієнтах з тяжким перебігом SARS виявили, що призначення КС хворим з тяжким SARS значно знижувало рівень смертності та зменшувало тривалість госпіталізації. Крім того, в таких хворих рідше з'являлися вторинні інфекції та інші ускладнення.

Недивно, що першими про ймовірну користь КС безпосередньо при COVID-19 заявили китайські вчені, вивчивши ретроспективно когорту з 200 пацієнтів за грудень-січень 2019 року (Chan E. et al., 2020). Дослідники дійшли висновку, що лікування метилпреднізолоном може бути корисним для пацієнтів, у яких розвивається ГРДС. Дещо пізніше були опубліковані результати ще двох ретроспективних досліджень. **Виявилося, що пацієнти з тяжким перебігом COVID-19, які отримували метилпреднізолон у дозі 1-2 мг/кг протягом 5-7 днів внутрішньовенно, рідше потребували проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ). Тривалість перебування у відділенні реанімації при застосуванні метилпреднізолону також була значно коротшою (8 проти 15 днів відповідно). Крім того, в цих пацієнтів спостерігалося більш швидке зниження С-реактивного білка й інтерлейкіну-6 (Wu C. et al., 2020; Zhou W. et al., 2020).**

Одноцентрове ретроспективне когортне дослідження, проведене в університетській клініці Мадриду, продемонструвало зменшення внутрішньолікарняної летальності на 41,8% серед хворих на COVID-19, яким призначали метилпреднізолон (порівняно з лікуванням без стероїдів), при цьому летальність помітно не відрізнялася між різними схемами введення: метилпреднізолон у дозі 1 мг/кг на добу та в режимі пульс-терапії (Fernandez-Cruz A. et al., 2020).

Однак відомо, що КС пригнічують імунітет і спричиняють активацію будь-якої інфекції, в т.ч. вірусної. Досить серйозним аргументом проти можливого застосування КС при вірусних інфекціях є результати систематичного огляду та метааналізу китайських авторів, коли КС призначали пацієнтам з вірусною грипозною пневмонією. Автори дійшли висновку, що в пацієнтів із грипозною пневмонією прийом КС пов'язаний з більш високою смертністю (Ni Y. et al., 2019).

Наразі немає чітких висновків, що лікування КС пацієнтів з COVID-19 зумовлює збільшення смертності; втім, вважається недоцільним рутинне призначення цих препаратів на ранніх стадіях захворювання та в разі його легкого перебігу.

Ситуацію прояснили результати восьми рандомізованих контрольованих досліджень (7184 пацієнти), в яких оцінювали лікування системними КС (порівняно зі звичайним лікуванням при COVID-19), а також аналізували дані про смертність за підгрупами (тяжкий або нетяжкий перебіг COVID-19). У найбільшому дослідженні оцінювали ефекти дексаметазону 6 мг 1 р/день (перорально чи внутрішньовенно) протягом 10 днів у 6425 госпіталізованих пацієнтів у Сполученому Королівстві (2104 були рандомізовані на дексаметазон, а 4321 – на звичайний догляд). На момент рандомізації 16% отримували інвазивну механічну вентиляцію легень або екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕКМО); 60% отримували лише кисень (з неінвазивною вентиляцією або без неї); 24% не отримували нічого. Дані семи інших досліджень включали 63 пацієнтів, що не перебували у критичному стані, та приблизно 700 хворих із критичним перебігом захворювання. Приблизно 80% з них знаходилися на ШВЛ; приблизно половина була рандомізована для отримання кортикостероїдної терапії.

Схеми КС включали метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год протягом 3 днів, згодом – 20 мг кожні 12 год протягом 3 днів (GLUCOVID); дексаметазон 20 мг щодня протягом 5 днів з подальшим призначенням у дозі 10 мг щодня протягом 5 днів (два випробування, DEXA-COVID, CoDEX); гідрокортизон 200 мг щодня протягом 4-7 днів, потім – 100 мг щодня протягом 2-4 днів, згодом – 50 мг щодня протягом 2-3 днів (CAPE-COVID) (12); гідрокортизон 200 мг/день протягом 7 днів (REMAP-CAP); метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год протягом 5 днів (SARI).

Сім випробувань були проведені в окремих країнах (Бразилія, Китай, Данія, Франція, Іспанія), тоді як REMAP-CAP було міжнародним дослідженням (набір у 14 європейських країнах, Австралії, Канаді, Новій Зеландії, Саудівській Аравії та Великобританії).

Результати метааналізу продемонстрували, що призначення КС (дексаметазону, метилпреднізолону) асоціювалося зі зниженням смертності від усіх причин на 28-й день після рандомізації. Показник більш низької смертності пацієнтів із критичним перебігом COVID-19, які лікувалися глюкокортикоїдами (ГК), не залежав від дози, застосування ШВЛ, віку, статі, а також тривалості захворювання на момент рандомізації.

Отримані результати лягли в основу багатьох міжнародних клінічних настанов і протоколів з лікування COVID-19.

Оскільки у вищезазначених дослідженнях найчастіше призначали дексаметазон і метилпреднізолон, ці препарати найчастіше згадуються в клінічних протоколах з лікування COVID-19. Звичайно, можна застосовувати й інші КС, але докази їхньої ефективності в лікуванні COVID-19 є менш надійними. Наразі триває порівняльне дослідження ефективності дексаметазону та метилпреднізолону при помірному та тяжкому COVID-19 (NCT04603729).

Наразі питання про дозування КС не є остаточно вирішеним. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та інші організації на підставі дослідження RECOVERY рекомендують використання низьких доз КС. Розглянемо детальніше, яке місце займають КС відповідно до міжнародних настанов.

Клінічний протокол «MATH+»

Eastern Virginia Medical School (США), 27 грудня 2020 року

«MATH+» є стратегією раннього втручання для будь-якого госпіталізованого пацієнта з COVID-19 з утрудненим диханням, спрямованою на активне пригнічення гіперзапалення з метою зменшення потреби в ШВЛ і підвищення виживаності. «MATH+» передбачає ранній початок призначення метилпреднізолону, вітаміну С та гепарину – з моменту госпіталізації пацієнта (рис.).

Результати дослідження RECOVERY надають остаточні та однозначні докази життєзберігаючих переваг використання кортикостероїдів у пацієнтів із COVID-19. Слід визнати, що кортикостероїди – це єдина терапія, яка доведено зменшує смертність у таких пацієнтів. Автори протоколу вважають, що метилпреднізолон

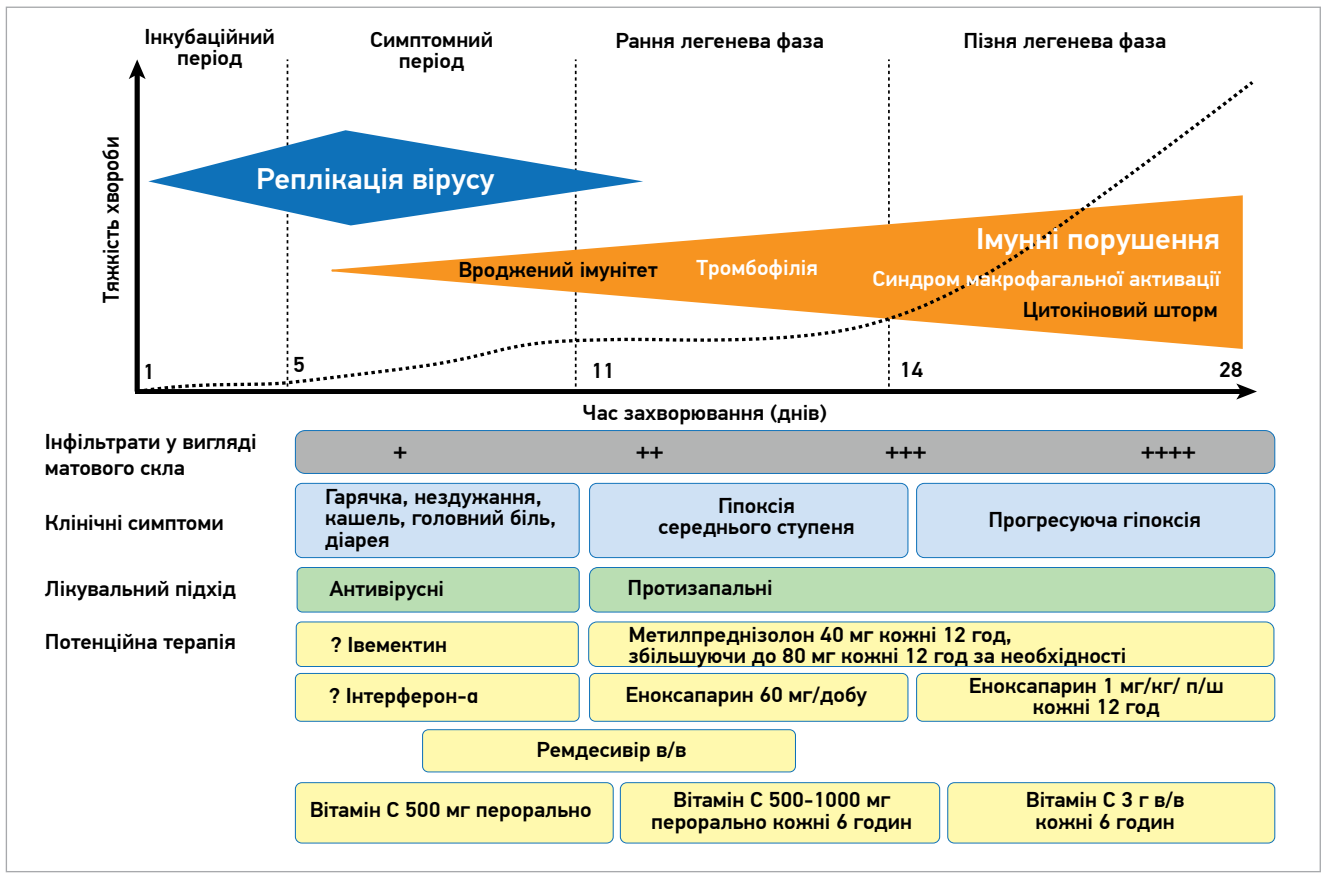


Рис. Типовий перебіг COVID-19 та основний підхід у лікуванні

є кортикостероїдом вибору для лікування COVID-19. Користь метилпреднізолону в поліпшенні функції дихання, зменшенні залежності від апарату штучної вентиляції легень і смертності була підтверджена в низці досліджень.

• Пацієнти з легкими симптомами

Метилпреднізолон 40 мг кожні 12 год; збільшити до 80 мг, а потім 125 мг кожні 12 год у пацієнтів із прогресуючими симптомами та збільшенням рівня ЦРБ.

• Пацієнти, госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії

Навантажувальна доза метилпреднізолону 80 мг, потім 40 мг кожні 12 год щонайменше протягом 7 днів і до виписки з відділення інтенсивної терапії. У пацієнтів зі збільшенням рівня ЦРБ або погіршенням клінічного статусу збільшити дозу до 80 мг кожні 12 год (потім 125 мг кожні 12 год), потім зменшуйте дозу відповідно.

Може знадобитися пульс-терапія метилпреднізолоном у дозуванні 250-500 мг мг/добу.

Припинення прийому метилпреднізолону слід проводити повільно протягом 2 тиж після закінчення прийому кисню для запобігання рецидиву.

Клінічне ведення пацієнтів із COVID-19: жива клінічна настанова МОЗ України

(2021 рік)

За основу цієї клінічної настанови обрано настанову ВООЗ Clinical management of COVID-19: interim guidance (27.05.2020), яка більшою мірою відповідає специфіці медичної допомоги в нашій країні. **Згідно з нею, кортикостероїдна терапія при COVID-19 повинна базуватися на наступній рекомендації: відмовитися від рутинного застосування системних кортикостероїдів для лікування вірусної пневмонії.**

Також авторами були зроблені такі примітки:

• **Через недостатню ефективність і потенційну шкоду слід уникати застосування кортикостероїдів на регулярній основі, якщо тільки вони не призначені з іншої причини.** Ці інші причини можуть включати загострення астми або хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), септичний шок або ГРДС; для окремих пацієнтів потрібно проводити аналіз співвідношення користі/ризику.

• **Надана умовна рекомендація про застосування кортикостероїдів для всіх пацієнтів із сепсисом (включно із септичним шоком).**

• ВООЗ рекомендує призначати антенатальну кортикостероїдну терапію жінкам на терміні від 24-го до 34-го тижня вагітності з ризиком передчасних пологів, якщо немає клінічних ознак інфекції у матері і є можливості для надання адекватної допомоги при пологах і належного догляду за новонародженим. Однак у вагітних із легким перебігом COVID-19 клінічні переваги антенатальної кортикостероїдної терапії можуть переважувати ризики потенційної шкоди для матері.

Рекомендації з лікування та ведення пацієнтів з COVID-19 (2 грудня 2020 року)

Американського товариства інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America, IDSA)

Рекомендація 4. Щодо госпіталізованих пацієнтів у критичному стані з COVID-19 керівна група IDSA рекомендує застосування дексаметазону (більше ніж його не застосування – наполеглива рекомендація, помірна достовірність доказів).

Якщо дексаметазон недоступний, можуть застосовуватися еквівалентні добові дози альтернативних ГК. Дексаметазон 6 мг внутрішньовенно чи перорально протягом 10 днів (або до виписки); еквівалентна доза ГК може бути застосована, якщо дексаметазон недоступний. Еквівалентними загальними добовими дозами альтернативних ГК до дексаметазону 6 мг/день є метилпреднізолон 32 мг.

Пацієнти в критичному стані – хворі, які перебувають на ШВЛ та ЕКМО. Критичний стан включає дисфункцію внутрішніх органів (зустрічається в разі сепсису / септичного шоку). При COVID-19 найчастіше зустрічається ГРДС як форма дисфункції внутрішніх органів.

Рекомендація 5. Щодо госпіталізованих пацієнтів з тяжким (але некритичним COVID-19) керівна група IDSA пропонує застосування дексаметазону (більше ніж його не застосування – умовна рекомендація, помірна достовірність доказів).

Дексаметазон 6 мг внутрішньовенно чи перорально протягом 10 днів (або до виписки); еквівалентна доза ГК може бути призначена, якщо дексаметазон недоступний. Еквівалентними загальними добовими дозами альтернативних ГК до дексаметазону 6 мг/день є метилпреднізолон 32 мг.

Пацієнти з тяжкою хворобою – це хворі з SpO_2 ≤94% у провітрюваному приміщенні, включаючи пацієнтів, які отримують додатковий кисень.

Рекомендація 6. Щодо госпіталізованих пацієнтів з нетяжкою формою COVID-19 без гіпоксемії, що потребує додаткового кисню, керівна група IDSA висловлюється проти використання ГК (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

Пацієнт із нетяжкою хворобою – пацієнт із SpO_2 >94%, який не потребує додаткового кисню.

Кортикостероїди для вагітних або жінок, які годують груддю

Австралійські національні рекомендації для людей з COVID-19 (3 грудня 2020 року)

Рекомендовано

Застосовуйте дексаметазон 6 мг щодня внутрішньовенно або перорально протягом 10 днів вагітним або жінкам із COVID-19, які годують груддю, котрі отримують кисень (включно з пацієнтками, яким поводять механічну вентиляцію легень).

Умовна рекомендація проти

Не використовуйте регулярно дексаметазон (або інші кортикостероїди) для лікування COVID-19 у вагітних або жінок, які годують груддю, котрі не потребують кисню.

Жива настанова ВООЗ. КС при COVID-19 (2 вересня 2020 року)

Група експертів надала дві рекомендації: наполегливу щодо системної (внутрішньовенної або пероральної) терапії КС протягом 7-10 днів у пацієнтів з тяжкими та критичними станами при COVID-19, а також умовну рекомендацію не застосовувати кортикостероїдну терапію в пацієнтів з нетяжкою формою COVID-19.

Рекомендація 1. Рекомендуємо системні КС проти незастосування системних КС для лікування пацієнтів з тяжким і критичним COVID-19 (наполеглива рекомендація, заснована на помірних даних про достовірність).

Члени групи також зазначили таке: з огляду на очікуваний вплив системних КС на зниження смертності більшість пацієнтів не відмовляються від їхнього застосування, щоб уникнути несприятливих явищ, які, як вважають, виявляються менш важливими для більшості пацієнтів, ніж смерть. На відміну від нових препаратів, запропонованих для COVID-19, клініцисти мають великий досвід застосування системних КС.

Рекомендація 2. Рекомендуємо не застосовувати КС при лікуванні пацієнтів з нетяжкою формою COVID-19 (умовна рекомендація, заснована на доказах низької достовірності).

Ця рекомендація поширюється на пацієнтів з нетяжким перебігом захворювання (незалежно від статусу їхньої госпіталізації). Експертна група зазначила, що пацієнти з нетяжким COVID-19 зазвичай не потребуватимуть медичної допомоги чи респіраторної підтримки в лікарні, але в деяких випадках ці хворі можуть бути госпіталізовані лише з метою ізоляції (в цьому випадку їм не слід призначати системне лікування КС). Комісія дійшла висновку, що застосування системних КС не слід припиняти в пацієнтів з нетяжким COVID-19, які вже лікуються системними КС з інших причин (наприклад, хворим із хронічним обструктивним захворюванням легень або при інших хронічних автоімунних захворюваннях). Якщо клінічний стан пацієнтів з нетяжким COVID-19 погіршується (збільшується частота дихання, з'являються ознаки респіраторного дистрес-синдрому чи гіпоксемії), вони повинні отримувати системні КС (див. рекомендацію 1).

Лікування та догляд за дитиною з COVID-19: особливості в педіатрії (16 грудня 2020 року)

Федеральний дослідницький центр Sciensano, Бельгія

Глюкокортикоїди

У дітей, які потребують кисневої терапії без необхідності проведення неінвазивної вентиляції, застосування ГК слід розглядати в кожному конкретному випадку (особливо у випадку швидкого погіршення стану, наявності факторів ризику чи за підвищення маркерів запалення). При гострій інфекції ГРВІ-CoV-2 ГК зазвичай не рекомендують дітям, які потребують лише кисню з низьким потоком. Хоча дексаметазон переважно застосовується у відділеннях інтенсивної терапії для дорослих, недостатньо даних, щоб зробити твердження про тип КС, що застосовуються (здебільшого в дітей). Однак ВООЗ рекомендує еквівалентні дози інших ГК (табл.).

Таблиця. **Глюкокортикоїдна терапія згідно з даними ВООЗ**

ГК	Доза
Дексаметазон	0,15 мг/кг перорально, внутрішньовенно чи через назогастральний зонд (NGS) 1 р/день, максимальна доза 6 мг протягом 10 днів
Метилпреднізолон	1 мг/кг перорально чи через NSG 1 р/день, максимальна доза 40 мг, наприклад, протягом 10 днів; 0,8 мг/кг внутрішньовенно 1 р/день, максимальна доза 32 мг протягом 10 днів
Гідрокортизон	новонароджені: 0,5 мг/кг внутрішньовенно 2 р/день протягом 7 днів з подальшим введенням 0,5 мг/кг внутрішньовенно 1 р/день протягом 3 днів; віком ≥1 міс: 1,3 мг/кг внутрішньовенно 8 год (максимальна сумарна доза на добу складає 150 мг)

За даними Державного реєстру лікарських засобів від 17 грудня 2020 року (http://www.drlz.com.ua), кортикостероїди (дексаметазон, метилпреднізолон, гідрокортизон) зареєстровані в Україні, зокрема, для системного застосування, в тому числі у високих дозах, для лікування патологічних станів, які потребують ефективної й швидкої дії гормону із сильною протизапальною й імуносупресивною дією. Зауважимо, що COVID-19 відсутня серед показань в інструкціях для медичного застосування. Водночас у наведених вище іноземних джерелах застосування кортикостероїдів розглядається як лікування поза інструкцією або симптоматичне.

- ✔ Дексаметазон: рекомендована середня початкова добова доза для внутрішньовенного чи внутрішньом'язового введення – 0,5-9 мг/добу (за необхідності можна збільшити). Початкові дози препарату слід застосовувати до появи клінічної реакції, згодом дозу слід поступово зменшувати до найнижчої клінічно ефективної.
- ✔ Метилпреднізолон (як допоміжна терапія при станах, що загрожують життю) рекомендований у дозі 30 мг/кг маси тіла при введенні внутрішньовенно протягом щонайменше 30 хв. Дозу можна вводити повторно в умовах стаціонару кожні 4-6 год протягом 48 год залежно від клінічної необхідності. Крім того, в інших випадках початкова доза може становити від 10 до 500 мг залежно від клінічного стану пацієнта та виду захворювання. Початкову дозу до 250 мг (включно) потрібно вводити внутрішньовенно протягом щонайменше 5 хв, а дози, які перевищують 250 мг, слід вводити протягом щонайменшне 30 хв. Наступні дози можна вводити внутрішньовенно чи внутрішньом'язово з інтервалами, які залежать від відповіді пацієнта та його клінічного стану.

Терапія КС застосовується як допоміжна та не замінює традиційної.

Підготував ***В'ячеслав Килимчук***

Сучасна гіполіпідемічна терапія при гострому коронарному синдромі: у фокусі – реанімаційні хворі та пацієнти, виписані зі стаціонару

Хоча літо – традиційно період відпусток, лікарі продовжували працювати та навчатися, поглиблюючи знання з актуальних питань невідкладної кардіології в умовах пандемії COVID-19. Науково-практична конференція саме на цю тему відбулася на платформі CardioHub завдяки зусиллям ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» і декількох профільних громадських організацій: Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації з невідкладної кардіології, Всеукраїнської асоціації превентивної кардіології та реабілітації. Чисельні майстер-класи, розгляди клінічних випадків, дискусії провідних експертів привернули увагу не лише кардіологів, кардіологів-реаніматологів, а й інтервенційних хірургів, терапевтів, ендокринологів і лікарів загальної практики – сімейної медицини. Дві доби, протягом яких тривала конференція, минули в плідній співпраці й активному обміні практичними знаннями та навичками.

Модерував проведення конференції **президент Всеукраїнської асоціації з невідкладної кардіології, член-кореспондент НАМН України, професор Олександр Миколайович Пархоменко**. Під час круглого столу «Особливості ведення хворих, які перенесли гострий коронарний синдром: від інтенсивної терапії до покращення довготривалого прогнозу» він представив доповідь «Сучасні вимоги до гіполіпідемічної терапії у хворих із гострим коронарним синдромом після виписки зі стаціонару».

Характеризуючи актуальність призначення статинів пацієнтам із гострим коронарним синдромом (ГКС), спікер навів дані американського реєстру (2015), в якому аналізували показники летальності залежно від строку призначення цих гіполіпідемічних засобів. Доведено, що прийом статинів у перші 24 год після госпіталізації (n=17 118) асоційований з достовірним зниженням летальності порівняно з пацієнтами, які взагалі не отримували цих гіполіпідемічних засобів (n=126 128) або відмовилися від їх прийому (n=9411). Олександр Миколайович підкреслив, що досягти таких вражаючих результатів можна при застосуванні високих доз статинів.

Згідно із сучасними вітчизняними статистичними даними, 70% хворих із ГКС, які перебувають у реанімації, отримують високодозову терапію статинами. Доцільність призначення високих доз зазначених гіполіпідемічних засобів підтверджують результати метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, в яких оцінювалася ефективність інтенсивної ліпідознижувальної терапії перед проведенням черезшкірного коронарного втручання. Встановлено, що використання високих доз статинів дозволяє знизити ризик розвитку інфаркту міокарда, смерті та реваскуляризації.

Згідно з чинними практичними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), інтенсивну ліпідознижувальну терапію слід розпочинати якнайраніше, а за відсутності протипоказань необхідно проводити її протягом тривалого часу. Під терміном «інтенсивна ліпідознижувальна терапія» розуміють призначення 20-40 мг розувастатину чи 40-80 мг аторвастатину. Провідні європейські експерти рекомендують визначати ліпідний профіль усім хворим з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) якнайраніше після надходження до стаціонару.

Спікер підкреслив, що нині ставлення до статинів змінилося: наразі ці препарати не є лікарськими засобами вторинної допомоги, навпаки, це препарати невідкладної допомоги, що ґрунтується на результатах нещодавно завершеного дослідження, у якому доведено, що призначення 80 мг аторвастатину хворим із ГКС до проведення інтервенційного втручання дозволяє достовірно зменшити летальність, ймовірність розвитку інфаркту міокарда, інсульту та необхідність проведення реваскуляризації порівняно із плацебо (скореговане відношення ризиків для STEMI-пацієнтів 0,59; 95% довірчий інтервал 0,38-0,92; p=0,02).

Олександр Миколайович навів результати власних досліджень щодо попередження феномена no-reflow під час проведення черезшкірного коронарного втручання та раннього ремоделювання лівого шлуночка на тлі призначення високих доз статинів хворим із ГКС і STEMI (n=122). За даними ангіографії високоінтенсивна гіполіпідемічна терапія з використанням 80 мг аторвастатину чи комбінації 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу достовірно покращує коронарний кровоток порівняно зі стандартними дозами ліпідознижувальних препаратів (40 мг аторвастатину або поєднання 10 мг аторвастатину й 10 мг езетимібу). Аналіз відповідних даних після завершення спостереження, що тривало 3 міс, продемонстрував: високоінтенсивна ліпідознижувальна терапія сприяє зменшенню ремоделювання порожнини лівого шлуночка та зростанню кінцевого діастолічного об'єму на 25% порівняно з початковими значеннями. Доповідач підкреслив, що досягти цільового значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ; <1,8 ммоль/л) через 90 діб після перенесеного гострого інфаркту міокарда вийшло в тих хворих, які отримували високі дози статину й езетимібу (40 мг аторвастатину і 10 мг езетимібу), на відміну від пацієнтів, котрим призначали низькодозову комбіновану терапію (10 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу) чи монотерапію (40 мг або 80 мг аторвастатину). Отримані результати Олександр Миколайович пояснив так: лікарі відділення, до якого надходить хворий після реанімації, знижують дози статинів, тобто проводять т. зв. деескалацію гіполіпідемічної терапії. Така тактика зазвичай обумовлена побоюванням та очікуванням поганої переносимості високих доз гіполіпідемічних препаратів; схожу картину спостерігають майже у всьому світі – в лондонських клініках деескалацію доз ліпідознижувальних препаратів проводять у 48% хворих. Спікер припустив, що максимальні дози гіполіпідемічних засобів необхідно призначати саме в пік захворювання, а також віддавати перевагу комбінованій терапії з використанням 40 мг аторвастатину та 10 мг езетимібу через її високу ефективність, хорошу переносимість, рідкісне виникнення побічних явищ, завдяки чому пацієнти продовжують приймати високі дози аторвастатину, езетимібу й отримувати всі переваги ефективної ліпідознижувальної терапії порівняно з іншими схемами гіполіпідемічної терапії.

Доповідач зазначив, що досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ не лише асоційоване зі зниженням ризику розвитку інфаркту міокарда, смерті, реваскуляризації, а й пов'язане з відновленням функціональної активності судинного ендотелію. Відповідні дані були отримані в одному клінічному дослідженні, в якому взяли участь хворі із гострим інфарктом міокарда без елевації сегмента ST (NSTE). Автори цього випробування аналізували відносний приріст функції ендотелію в динаміці спостереження залежно від досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ. Установлено, що при зниженні рівня ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л на 90-ту добу після ГКС у 80% хворих спостерігається відновлення функції ендотелію порівняно з пацієнтами, в яких вміст ХС ЛПНЩ був ≥1,8 ммоль/л або <1,8 ммоль/л.

Олександр Миколайович зауважив, що не кожен пацієнт отримує ефективну гіполіпідемічну терапію. Згідно з даними канадських учених, через 6 міс після проведення інтервенційного втручання лише 52% хворих продовжують контролювати рівень ХС ЛПНЩ. Окрім того, в когорті пацієнтів, які намагаються вимірювати вміст ліпідів у сироватці крові протягом тривалого часу, цільових рівнів досягають тільки 57%. Наведені результати означають, що зі 100 хворих лише 30 отримують реальне ефективне лікування.

Професор О.М. Пархоменко прокоментував декілька положень чинних рекомендацій ESC щодо довгострокової медикаментозної терапії хворих із ГКС-NSTE (за винятком антитромботичної терапії): статини рекомендовані всім пацієнтам з ГКС-NSTE; мета їхнього призначення полягає у зниженні сироваткового вмісту ЛПНЩ на ≥50% від базового рівня та/або досягненні рівня ЛПНЩ <1,4 ммоль/л. Якщо цільового рівня ЛПНЩ не досягнуто через 4-6 тиж на тлі прийому максимально переносимої дози статинів, слід застосувати комбінацію статину з езетимібом. Якщо цільового рівня ЛПНЩ не досягнуто через 4-6 тиж за використання максимально переносимої дози статину й езетимібу, рекомендоване додавання інгібітора PCSK9. Якщо поточний епізод ГКС-NSTE повторюється протягом <2 років від першого індексного ГКС і розвинувся на тлі прийому максимально переносимої дози статинів, потрібно розглянути доцільність дотримання нового цільового рівня ЛПНЩ – <1,0 ммоль/л. На думку спікера, що ґрунтується на власному клінічному досвіді, хворим на ГКС доцільно одразу призначати комбіновану високодозову гіполіпідемічну терапію.

Олександр Миколайович навів результати реєстру CLARIFY (2010-2015). Згідно з отриманими даними, в Україні 80,5% хворих перенесли гострий інфаркт міокарда (у Європі цей показник складає 61,2%). На момент залучення до реєстру 16,4% хворих контролювали й утримували цільовий рівень ХС ЛПНЩ згідно з чинними рекомендаціями (1,8 ммоль/л), але через 5 років спостереження їх кількість склала лише 6,4%, тобто, як стверджують М. Лутай та співавт. (2018), контроль адекватності лікування статинами у хворих високого ризику протягом 5 років погіршився в 2,5 рази. Схожі дані наведено в реєстрі Da Vinci, де аналізували особливості проведення гіполіпідемічної терапії з метою вторинної профілактики в країнах Центральної та Східної Європи. Встановлено, що в Україні лише 15% хворих із групи високого ризику розвитку інфаркту міокарда досягають цільового рівня ХС ЛПНЩ (за старими критеріями), а при використанні оновлених критеріїв (ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л) зазначений показник дорівнює лише 9%.

Доцент кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, кандидат медичних наук Ігор Володимирович Кузнецов наголосив, що нині ведення пацієнтів із ГКС регламентовано декількома нормативними документами, одним з яких є відповідна настанова ESC (2018). У цих практичних рекомендаціях зазначено, що розпочинати терапію статинами слід якнайшвидше, а також необхідно використовувати високі дози зазначених ліків, призначаючи їх протягом тривалого часу. Основна теза цієї настанови – отримання пацієнтом статину до проведення реперфузійної терапії, тобто гіполіпідемічний препарат хворому можуть дати навіть у кареті швидкої медичної допомоги. Друга теза – призначення максимальних доз статинів (80 мг аторвастатину, 40 мг розувастатину). Застосування низьких доз аторвастатину (40 мг) і розувастатину (20 мг) може бути показано хворим похилого віку (>75 років) або за наявності анамнестичних даних щодо неадекватної переносимості статинів. У цій версії рекомендацій ESC (2018) цільовий рівень ХС ЛПНЩ визначається як <1,8 ммоль/л; водночас підкреслюється доцільність максимально швидкої індукції статинотерапії та додаткового зниження холестерину, якщо рівень ХС ЛПНЩ складає ≥1,8 ммоль/л. Ігор Володимирович наголосив, що статини слід призначати навіть за незначного підвищеного рівня трансаміназ та/або білірубіну; причиною відмови від їхнього застосування може бути 2-3-кратне зростання значень АЛТ, АСТ, білірубіну.

Спікер зауважив, що в оновлених рекомендаціях ESC (2020) запропоновано використовувати жорсткіші межі цільового рівня ХС ЛПНЩ (1,4 ммоль/л); якщо гостра коронарна подія сталася на відносно нормальній концентрації ХС ЛПНЩ (1,8-3,5 ммоль/л), передбачається сувора тактика ведення хворих зі зниженням умісту цього показника на 50%. У випадках, коли гостра коронарна подія відбулася повторно протягом 2 років від першої події, європейські експерти пропонують застосовувати інший критерій цільового рівня ХС ЛПНЩ: <1,1 ммоль/л. Доповідач підкреслив, що досягти зазначених цільових значень на тлі проведення монокомпонентної гіполіпідемічної терапії майже неможливо; в такому разі слід призначати комбіноване лікування з використанням езетимібу.

Підготувала ***Тетяна Можина***

Особливості кардіопротекції за допомогою комплексу Неоресцин-Q10

За матеріалами науково-практичної конференції «НЕПіКа: неврологія, ендокринологія, психіатрія і кардіологія», 12-14 червня, м. Одеса

Сьогодні неабияка увага приділяється веденню пацієнтів із високим серцево-судинним (СС) ризиком, однак на первинному прийомі сімейні лікарі мають справу зі значною когортою хворих із низьким СС-ризиком, який теж не можна ігнорувати. Яку первинну профілактику слід запропонувати таким хворим і як знайти баланс між користю та безпекою? На ці та інші запитання крізь призму особливостей застосування дієтичної добавки Неоресцин-Q10 відповідала старший науковий співробітник відділу вторинних і легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Оксана Леонідівна Рековець.

О.Л. Рековець

Неоресцин-Q10 (компанія «OZYMUK PHARM», Україна) – комплексний продукт, одна таблетка якого містить ресвератролу 150 мг, риб'ячого жиру (омега-3 поліненасичені жирні кислоти (омега-3 ПНЖК); DHA: EPA=5-6,25:1) 50 мг, коензиму Q10 15 мг. Оксана Леонідівна зупинилася на кожному компоненті Неоресцину-Q10 окремо, а також розповіла про їхні можливості стосовно кардіопротекції.

Ресвератрол

Речовина була відкрита Девідом Сінклером (Гарвардський університет, США) у 2003 р. як антиоксидант; згодом стали відомі її антиоксидантні, протизапальні, антиагрегантні, вазопротекторні й інші властивості (ресвератрол у значній кількості міститься в шкірках винограду та червоному вині).

Механізм дії ресвератролу полягає у зменшенні оксидативного стресу, агрегації тромбоцитів, окисленні холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), що гальмує прогресування ендотеліальної дисфункції та утворення атеросклеротичних бляшок.

Вплив ресвератролу на артерії

Ресвератрол достовірно зменшує ушкодження міокарда за ішемії – сприяє виживанню кардіоміоцитів (van Andel M. et al., 2019).

Дослідники R. Gal і співавт. (2020) оцінювали ефекти лікування ресвератролом у пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка (систолічною серцевою недостатністю). У випробуванні взяли участь 60 хворих, котрі отримували 100 мг ресвератролу чи плацебо на додаток до стандартної терапії серцевої недостатності щодня протягом 3 міс. На тлі лікування ресвератролом покращувалися робота серця, толерантність до фізичних навантажень, параметри спірометрії, якість життя, а також знижувався рівень запальних цитокінів у пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю. Крім того, ресвератрол знизив біомаркери серцевої недостатності NT-proBNP і галектин-3 порівняно із плацебо (рис.).

У дослідженні «Використання кардіозахисних та протипухлинних властивостей ресвератролу в кардіоонкології» (Abdelgawad I.Y. et al., 2019) доведено, що ресвератрол має як кардіопротекторні, так і протипухлинні властивості; цей напрям здається перспективним у кардіоонкології, оскільки ресвератрол попереджає шкідливі зміни від антрациклін-індукованої кардіотоксичності в доклінічних дослідженнях *in vitro* й *in vivo*. Ресвератрол індукує автофагію для захисту від індукованого доксорубіцином (DOX) апоптозу та кардіотоксичності. Водночас продемонстровано, що застосування цієї молекули сприяє зменшенню мітохондріальної дисфункції, спричиненої DOX, активує сигнальний шлях АМФ-активованої протеїнкінази, що потенційно може зумовити поліпшення енергетики міокарда та захист від індукованої DOX кардіотоксичності.

Спікерка навела приклад випробування, проведеного на базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», у якому пацієнтів (n=73) з артеріальною гіпертензією (АГ) рандомізували на 2 групи (по 38 і 35 осіб). У першій групі призначали послідовно розувастин 10-20 мг, ресвератрол 50 мг, у другій – спочатку застосовували ресвератрол 50 мг, потім – розувастатин 10-20 мг. Визначали зміни ліпідного спектра на тлі лікування після зміни препарату та наприкінці досліджуваного періоду. На тлі всіх схем лікування відбувалося достовірне зниження рівнів загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ і підвищення вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Зміни ліпідного спектра були приблизно однаковими (незалежно від того, за яким порядком призначалися зазначені препарати).

Омега-3 ПНЖК

Ще в 1989 р. D. Kromhout виявив взаємозв'язок між вживанням морепродуктів і фатальними СС-подіями. Так, в ескімосів спостерігається низький рівень СС-патології, що пов'язано з вживанням риби. В дослідженні DART (Diet and reinfarction Trial) (Burr M.L. et al., 1989) було відзначено зниження смертності від усіх причин на 29% у чоловіків з інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі за 2 роки спостереження при вживанні омега-3 ПНЖК.

Із цього часу розпочалася ера дослідження омега-3 ПНЖК; їхній ефект на СС-події вивчали в дослідженні GISSI-Prevention Trial (1999) за участю пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) й осіб із цукровим діабетом (ЦД) після ІМ. Через 1 рік на тлі прийому омега-3 ПНЖК у цій когорті хворих спостерігалося зниження частоти досягнення первинної кінцевої точки (смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт) на 15%, загальної смертності на 21%, СС-смертності на 30%, тобто омега-3 ПНЖК має кардіопротекторну дію за рахунок зменшення агрегації тромбоцитів, запалення в судинній стінці, рівня тригліцеридів, покращення ендотеліальної функції та вазодилатації через вплив на NO.

На основі наукових даних доведеної користі омега-3 ПНЖК до настанов Американської колегії кардіологів (ACC) / Американської асоціації серця (AHA) з первинної профілактики серцево-судинних захворювань (2019) було внесено рекомендацію щодо заміни в раціоні насичених жирів харчовими мононенасиченими та поліненасиченими жирами (IIa).

Сьогодні точаться дискусії щодо дозування омега-3 ПНЖК. Чи мають переваги високі дози над низькими? Кокранівська база досліджень містить 79 випробувань за участю 112 059 осіб, у яких порівнювали вплив високих доз із низькими дозами омега-3 ПНЖК на загальну та СС-летальність. Згідно з результатами цих випробувань, не виявлено клінічно значимої різниці між ефективністю високих і низьких доз (Abdelhamid A.S. et al., 2018).

Оксана Леонідівна звернула увагу аудиторії на масштабне дослідження Vital Trial Omega-3 (Manson J.E. et al., 2019), у якому взяли участь >25 тис. пацієнтів (середній вік – ≈70 років), котрі приймали омега-3 ПНЖК. Період спостереження тривав >5 років. Аналіз компонентів комплексної первинної кінцевої точки СС-подій продемонстрував, що ризик ІМ був нижчим у групі омега-3 ПНЖК (порівняно із плацебо). Однак різниці щодо СС-смертності та розвитку інсульту між групами не спостерігалося. Цікаво, що ризик ІМ був нижчим у пацієнтів із ЦД, ІМ в анамнезі, осіб, котрі вживали мало риби.

В дослідженні, проведеному на базі ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (Сіренко Ю.М., Кушнір С.Н., 2012), вивчали ефективність застосування омега-3 ПНЖК у складі комплексної терапії у пацієнтів з АГ. Вивчено, зокрема, динаміку показників еластичної судинної стінки – швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ). Відзначено достовірне зменшення ШППХ: 10,6±0,5 м/с на початку дослідження проти 9,4±0,3 м/с через 6 міс на тлі застосування омега-3 ПНЖК, що свідчить про зменшення жорсткості артерій та покращення їхньої еластичності.

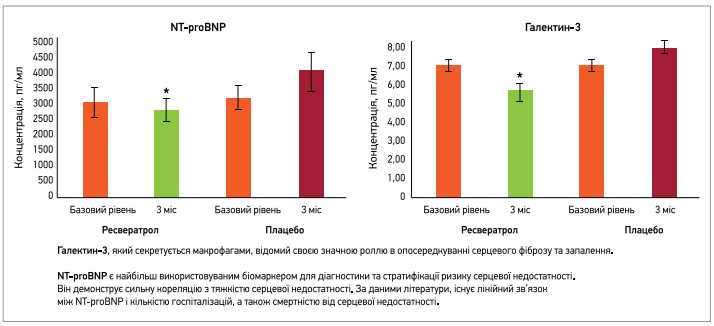
Коензим Q10

У дослідженні U. Alehagen і співавт. (2018) було проведено аналіз ефективності молекули коензим Q10 у хворих з АГ, ІХС, ЦД і СН (n=443). На тлі прийому селену та коензиму Q10 протягом 4 років 12-річна СС-смертність знизилася на 40% порівняно із плацебо (Flowers N. et al., 2014).

У метааналізі 6 досліджень вивчали вплив коензиму Q10 на ліпідний спектр. Було доведено достовірне зниження рівнів загального холестерину і ХС ЛПНЩ, а також підвищення рівня ХС ЛПВЩ на тлі застосування цієї молекули (Jorat M.V. et al., 2018).

Висновки

Неоресцин-Q10 – це дійсно тривекторний засіб із доказовою базою кардіопротекції. Неоресцин-Q10 показаний для первинної та вторинної профілактики СС-ризиків. Ресвератрол (150 мг) зменшує ураження міокарда в пацієнтів із СС-захворюваннями та після хіміотерапії (безпеку цієї молекули визнано Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США, FDA); омега-3 ПНЖК (50 мг) має кардіопротекторну дію та нормалізує психоемоційний стан; коензим Q10 доведено збільшує фізичну витривалість, позитивно впливає на ліпідний спектр.



Галектин-3, який секретується макрофагами, відомий своєю роллю в опосередкуванні серцевого фіброзу та запалення.

NT-proBNP є найбільш використовуваним біомаркером для діагностики та стратифікації ризику серцевої недостатності. Він демонструє сильну кореляцію з тяжкістю серцевої недостатності. За даними літератури, існує лінійний зв'язок між NT-proBNP і кількістю госпіталізацій, а також смертністю від серцевої недостатності.

Рис. Показники зниження біомаркерів серцевої недостатності (NT-proBNP і галектину-3) при застосуванні ресвератролу (порівняно з плацебо)

Підготувала ***Наталія Нечипорук***

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат

Працює на результат

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

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

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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

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

UA-CONC-PUB-012021-034

UA-CONCO-00003

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

MERCK

acino
Швейцарські стандарти якості

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

Ю.С. Рудик, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакогенетики неінфекційних захворювань ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Терапевтичні властивості високоселективних β-блокаторів у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями

Ю.С. Рудик

Високоселективні β-блокатори є препаратами вибору та широко використовуються при низці серцево-судинних захворювань, зокрема за серцевої недостатності (СН), ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ). На перший погляд, ці препарати можуть здаватися взаємозамінними, утім, вони мають певні фармакокінетичні відмінності, різні доказову базу та представленість у сучасних міжнародних настановах. Чим бісопролол відрізняється від інших високоселективних β-блокаторів, а насамперед від небівололу? Спробуємо надати відповідь на це запитання в нашому огляді.

Який препарат є селективнішим до β_1-адренорецепторів?

Препарати класу β-блокаторів відрізняються за селективністю щодо адренорецепторів. Прототип усіх β-блокаторів пропранолол (як і низка інших лікарських засобів цього класу – карведилол, лабеталол, соталол тощо) не демонструє клінічно значимих відмінностей у селективності щодо β_1- та β_2-адренорецепторів; деякі з них блокують також α-адренорецептори. Інші β-блокатори (наприклад, атенолол, бісопролол, метопролол, небіволол тощо) тією чи іншою мірою є селективними щодо β_1-адренорецепторів, представлених переважно в серці. Саме тому такі β-блокатори називають кардіоселективними.

Селективність до β_1-адренорецепторів має велике клінічне значення, адже блокада β_2-адренорецепторів може зумовлювати різноманітні небажані наслідки. Так, блокада β_2-адренорецепторів периферичних артерій спричиняє їхнє звуження з появою відчуття холоду в кінцівках і погіршенням перебігу патології цих судин (Marshall A.J. et al., 1976; Fonseca V.A., 2010; Hirst J.A. et al., 2015). Натомість у контрольованому клінічному дослідженні L.L. Van de Ven і співавт. (1994) застосування бісопрололу в пацієнтів з АГ та супутньою проміжною кульгавістю не зумовило ніякого занепокоєння щодо погіршення ішемії кінцівок.

Чимало повідомлень стосувалися погіршення глікемічного контролю під час лікування β-блокаторами, тоді як використання кардіоселективного засобу допомагає мінімізувати ці ефекти (Fonseca V.A., 2010; Hirst J.A. et al., 2015). Доведено, що бісопролол не асоціюється з погіршенням показників вуглеводного та ліпідного обміну (Janka H.U. et al., 1986).

Блокадою β_2-адренорецепторів у непосмугованих м'язах дихальних шляхів може бути посилений бронхоспазм у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень або бронхіальною астмою (Lipworth B. et al., 2016). Неселективні β-блокатори збільшують ризик загострень астми, тоді як селективні не мають такого негативного впливу (Morales D.R. et al., 2017). За допомогою нещодавнього рандомізованого подвійного сліпого перехресного дослідження M.R. Bennett і співавт. (2020) продемонстровано, що бісопролол не погіршує відповіді на сальбутамол при індукованій бронхоконстрикції.

Застосування неселективних β-блокаторів пов'язане з виникненням або посиленням еректильної дисфункції (Espinola-Klein C. et al., 2011), тоді як бісопролол не погіршував сексуальну функцію у чоловіків з АГ (Broekman C.P. et al., 1992; Mustafaev I.I. et al., 2013).

Цікавим є питання щодо ступеня селективності в т. зв. високоселективних β_1-блокаторів. Іноді зазначається, що небіволол має вищу селективність (порівняно з бісопрололом), але насправді дослідження з порівнянням цих препаратів продемонстрували суперечливі результати. Зокрема, існують експериментальні дані щодо більшої селективності бісопрололу порівняно з небіволоолом (Maack C. et al., 2001). Так, у цій роботі в культурі ізольованих клітин міокарда людини була показана 3-4-кратна β_1-селективність небівололу та 16-20-кратна бісопрололу.

Фармакокінетичні відмінності та їхні клінічні наслідки

Суттєвою відмінністю небівололу від бісопрололу є екстенсивний та варіабельний метаболізм при першому проходженні через печінку (AlHabeeb W. et al., 2021). Різниця в швидкості метаболізму небівололу в різних людей зумовлює відмінності у фармакокінетиці, зокрема в часі досягнення максимальної концентрації та тривалості періоду напіввиведення. Існує приблизно 8-кратна різниця в біодоступності та 15-кратна в експозиції небівололу між «хорошими» й «поганими» метаболізаторами препарату. За допомогою нещодавнього дослідження продемонстровано, що коефіцієнт варіації площі під кривою «концентрація – час» у плазмі після перорального прийому є значно більшим для небівололу, метопрололу, пропранололу та карведилолу порівняно з бісопрололом чи атенололом (Ägesen F.N. et al., 2019). Бісопролол не піддається такому значному метаболізму при першому проходженні печінки, тому він має прогнозовану фармакокінетику, отже, й передбачуваніший терапевтичний ефект. Окрім того, екстенсивний метаболізм небівололу в печінці зумовлює ще одну проблему – значний потенціал лікарських взаємодій з іншими інгібіторами цитохрому CYP2D6 (пароксетин, флуоксетин, тербінафін, бупропіон, хлорохін тощо) (AlHabeeb W. et al., 2021).

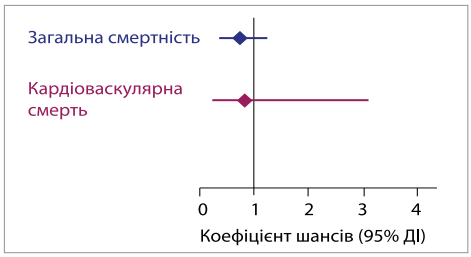


Рис. Порівняння впливу бісопрололу та небівололу на загальну смертність і кардіоваскулярну смерть у пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за допомогою мережевого метааналізу (адаптовано з Chatterjee S. et al., 2013)

Примітка. Коефіцієнт шансів <1 надає перевагу бісопрололу.

Порівняння бісопрололу та небівололу за ІХС і СН

Наразі не проведено жодного прямого порівняльного рандомізованого дослідження бісопрололу та небівололу в пацієнтів з ІХС або СН, однак кожен із препаратів був добре вивчений (порівняно із плацебо) в пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (бісопролол у програмі досліджень CIBIS і небіволол у випробуванні SENIORS), що надало змогу провести мережевий метааналіз для непрямого порівняння (Chatterjee S. et al., 2013). Що стосується впливу на смертність, то достовірної різниці між препаратами не було, хоча при застосуванні бісопрололу спостерігалася тенденція до меншої загальної смертності та серцево-судинної смертності (рис.).

Варто зазначити, що, на відміну від бісопрололу, небіволол відсутній в оновлених американських рекомендаціях із ведення СН (ACC, 2021). У європейських настановах із ведення гострої та хронічної СН (ESC, 2021) небіволол поки що згадується, але із застереженням про відсутність доказів щодо зниження кардіоваскулярної чи загальної смертності в пацієнтів із СН (або принаймні не гіршої ефективності порівняно з лікуванням, яке має такі докази).

Порівняння бісопрололу та небівололу за АГ

За допомогою декількох досліджень порівнювали бісопролол і небіволол у лікуванні АГ та не виявили суттєвої різниці в зниженні артеріального тиску (Czuriga I. et al., 2003; Simova I.I. et al., 2009). Однак варто зазначити, що ці випробування мали або невелику тривалість (до 16 тиж), або малу популяцію пацієнтів.

Цікавий аспект терапії АГ – вплив на частоту серцевих скорочень; її зменшення в стані спокою – важлива детермінанта покращення прогнозу в пацієнтів з ризиком розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків, які отримують кардіоселективні β-блокатори (Chen Y.D. et al., 2020). Під час проведення рандомізованого випробування NEBIS спостерігалася значна тенденція (p=0,06) до більшого зниження частоти серцевих скорочень через 3 год після введення бісопрололу (середня зміна – 24 уд./хв) порівняно з небіволоолом (середня зміна – 15 уд./хв) (Czuriga I. et al., 2003).

Також з огляду на недостатню кількість прямих порівняльних випробувань цікаво проаналізувати інші рандомізовані дослідження бісопрололу та небівололу з активним контролем. Так, небіволол продемонстрував зіставну з атенололом ефективність за есенціальної гіпертензії (Simon G. et al., 1993; Badar V.A. et al., 2011), ізольованої систолічної гіпертензії (Badar V.A. et al., 2011), АГ у хворих на цукровий діабет 2 типу (Fogari R. et al., 1997), у пацієнтів з АГ при виконанні ізометричних вправ (Arosio E. et al., 2002). Водночас бісопролол при порівнянні з атенололом продемонстрував більше зниження АТ (Lewis R. et al., 1988; Bühler F.R. et al., 1986), центрального АТ (Zhou W.J. et al., 2013), АТ у людей похилого віку та в нечорношкірих пацієнтів з АГ (Neutel J.M. et al., 1993), більший вплив на середньодобовий АТ (Neutel J.M. et al., 1993), а також АТ у положенні стоячи (Dixon M.S. et al., 1990). Так само порівняно з метопрололом небіволол продемонстрував схожу ефективність (Germino F.W. et al., 2012), бісопролол – більший вплив на АТ під час фізичних навантажень у пацієнтів з АГ (Haasis R. et al., 1987).

Ефективність бісопрололу в умовах реальної клінічної практики

На особливу увагу заслуговують результати тривалого (до 14 років) когортного дослідження з вивчення ефективності бісопрололу порівняно з іншими препаратами в >7500 пацієнтів зі стенокардією в умовах реальної клінічної практики (Sabidó M. et al., 2019). Лікування бісопрололом асоціювалося із суттєвим зниженням смертності порівняно з об'єднаними даними щодо інших β-блокаторів (відносний ризик (ВР) 0,45; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,34-0,61), а також з не-β-блокаторами (ВР 0,50; 95% ДІ 0,38-0,66). Для небівололу таких вражаючих даних в умовах реальної клінічної практики отримано не було.

UA-CONC-PUB-092021-060
UA-CONCO-00009

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку оригінальний бісопролол представлено препаратом Конкор (фармацевтична компанія «Асіно») в широкому спектрі дозувань – Конкор (5, 10 мг), а також унікальний Конкор КОР (2,5 мг). На сьогодні бісопролол є одним з найбільш досліджених представників β-адреноблокаторів, який продемонстрував високу безпеку й ефективність у >70 клінічних дослідженнях.

Добре відомо, що фармакологічні властивості β-адреноблокаторів обумовлені активністю їхніх ізомерів. Так, (S)-ізомер за β-блокувальними властивостями зазвичай у 50-100 разів перевершує (R)-форми, а т. зв. неспецифічні (наприклад, внутрішня симпатоміметична активність) характерні для (R)-стереоізомеру. Слід підкреслити, що молекула бісопрололу має декілька стереохімічних ізомерів, які відрізняються фармакодинамікою та метаболізмом. Конкор складається з (S)- і (R)-ізомерів у суворо визначених пропорціях. У цьому контексті стає зрозумілим, чому оригінальний препарат бісопрололу характеризується доведеною високою кардіоселективністю і безпекою.

ТЕРАПІЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ РІЗНИХ ПОКОЛІНЬ!

Аторвастатину

10 мг | 20 мг | 40 мг

Розувастатину

10 мг | 20 мг

Аторвастатин і Розувастатин - високоефективні статини, які знижують холестерин ЛПНЩ, загальний холестерин і тригліцериди. Розувастатин підвищує ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ)!*

РОЗІСТЕР® - РП МОЗ України №UA/18695/01/01 та UA/18695/01/02 від 13.04.2021.
ЛІВОСТОР - РП МОЗ України №UA/6452/01/01, №UA/6452/01/02 та №UA/6452/01/03 від 13.04.2021
Перед використанням ознайомтесь з повною інструкцією до препарату!
Інформацію надано скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Інструкція до препарату Розістер.

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Експертний консенсус Американської колегії кардіологів (2021) щодо ведення гіпертригліцеридемії: місце розувастатину/аторвастатину

На підставі нових доказів щодо методів впливу на ризики, пов'язані з тригліцеридами (ТГ), опубліковано звіт консенсусних висновків експертів Американської колегії кардіологів з наданням практичних настанов для лікарів і пацієнтів у ситуаціях, не охоплених настановами 2018 року, та розглядом питання ведення пацієнтів зі стійкою гіпертригліцеридемією (ГТЕ).

У настановах 2018 року визначено специфічні групи пацієнтів, які матимуть найбільшу користь від застосування статинів для первинної профілактики атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АССС3): особи з рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ≥190 мг/дл і хворі на діабет віком 40-75 років. Для персоніфікації оцінки ризику та ідентифікації інших пацієнтів, яким показана первинна профілактика, введено концепцію «підсилювачів ризику» (табл. 1).

Таблиця 1. **Підсилювачі ризику АССС3**

Клінічні	Біомаркери
• Сімейний анамнез передчасного АССС3 • Специфічні стани в жінок: прееклампсія, передчасна менопауза • Запальні хвороби (ревматоїдний артрит, псоріаз, ВІЛ) • Метаболічний синдром • Хронічна хвороба нирок	• Стійке підвищення ХС ЛПНЩ ≥160 мг/дл (≥4,1 ммоль/л) • Стійке підвищення ТГ ≥175 мг/дл (≥2,0 ммоль/л) • Рівень аполіпопротеїну (а) >50 мг/дл або >125 ммоль/л • Рівень апоВ ≥130 мг/дл • Високочутливий СРП ≥2,0 мг/л • Кісточково-плечовий індекс <0,9

Примітка: для перерахунку показників використовують коефіцієнти (для загального холестерину, ХС ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ – мг/дл × 0,0259 = ммоль/л; для ТГ – мг/дл × 0,0113 = ммоль/л).

Епідеміологічні та рандомізовані дослідження свідчать про причинно-наслідкові зв'язки між ГТЕ й атеросклерозом унаслідок підвищення ремнантних часточок холестерину, зменшення рівня ХС ЛПВЩ і переважання високоатерогенних дрібних щільних часточок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). ГТЕ вважається «підсилювачем ризику» в первинній профілактиці АССС3, тоді як дуже високі рівні ТГ (≥500 мг/дл) – фактором ризику панкреатиту.

Консенсус 2021 присвячений такій проблематиці:

- визначення стійкої ГТЕ;
- роль модифікації способу життя як первинної ланки лікування ГТЕ;
- роль статинотерапії у пацієнтів зі стійкою ГТЕ;
- групи хворих, яким показана терапія іншими класами ліпідознижувальних засобів (ЛЗЗ), і порядок їхнього призначення.

Консенсус розглядає принципи ведення в таких популяціях:

- вторинна профілактика в пацієнтів із клінічним АССС3 і помірною ГТЕ (ТГ натще ≥150 мг/дл, після їжі ≥175 мг/дл, але <500 мг/дл);
- первинна профілактика в:
- дорослих віком ≥40 років з діабетом і помірною ГТЕ;
- дорослих віком ≥20 років без діабету та помірною ГТЕ;
- дорослих віком ≥20 років з тяжкою ГТЕ ≥500 мг/дл.

Стійка ГТЕ

Стійка ГТЕ – це рівень ТГ крові натще 150 мг/дл після втручання в спосіб життя впродовж щонайменше 4-12 тиж, стабільної максимально допустимої дози статинів, коли це показано, а також оцінки та лікування її вторинних причин. Перед початком фармакотерапії ГТЕ слід отримати результати ліпідограми натще. Клінічні рішення мають ґрунтуватися на результатах щонайменше 2 вимірювань ліпідів натще (бажано з інтервалом ≥2 тиж).

Рівні ліпідів натще та після їжі

В більшості пацієнтів постпрандіальне підвищення ТГ є незначним – від 12 до 27 мг/дл. Для оцінки ризику АССС3 і документальної оцінки початкового рівня ХС ЛПНЩ дорослим віком ≥20 років рекомендовано проводити ліпідограму натще чи після їжі. Особам з рівнем ТГ після їжі ≥400 мг/дл рекомендується повторне визначення натще. Використання методу Мартіна – Хопкінса забезпечує більш точну оцінку рівня ХС ЛПНЩ в осіб з ГТЕ, ніж формула Фрідвальда. Ліквідація ГТЕ дає можливість точнішої оцінки ХС ЛПНЩ.

Визначення ліпідів натще рекомендується для встановлення діагнозу метаболічного синдрому; виявлення ліпідних розладів в осіб без клінічного АССС3 з обтяженим сімейним анамнезом (передчасне АССС3, генетичні дисліпідемії); оцінки прихильності до ЛЗЗ; виявлення ризику панкреатиту (ТГ ≥500 мг/дл) і відстеження реакції на терапію.

Вторинні причини ГТЕ

Вторинні причини ГТЕ вкрай важливо виявляти та лікувати. Поганий глікемічний контроль у хворих на діабет негативно впливає на показники ліпідів крові та значно посилює ГТЕ. Доволі часто ГТЕ медикаментозно індукована. Генетична схильність збільшує імовірність та тяжкість ГТЕ в будь-якій категорії. Синдром багатофакторної хіломікронемії є найпоширенішим із трьох станів, які підвищують рівень ТГ настільки, щоб спровокувати характерні клінічні ознаки надлишку хіломікронів у крові (ліпемію сітківки ока, еруптивні ксантоми, біль у животі, гіперліпідемічний панкреатит). Продемонстровано, що цей синдром зустрічається в 40-60 разів частіше, ніж два інші моногенні стани – синдром автосомно-рецесивної сімейної хіломікронемії та сімейна часткова ліподистрофія. Індукований ГТЕ панкреатит може бути фатальним, тому клініцисти повинні розуміти, які лікарські засоби та стани (здебільшого в поєднанні з прихованою генетичною схильністю) збільшують ризик.

Модифікація способу життя

Здорове харчування, регулярні фізичні навантаження, відмова від куріння, обмеження алкоголю та підтримка здорової маси тіла залишаються найважливішими компонентами зниження ризику АССС3 як до, так і після ініціації фармакотерапії (показана всім групам пацієнтів). Етіологія ГТЕ часто багатофакторна, тому в кожному випадку слід впливати на тригери способу життя, які найбільше сприяють ГТЕ. Вплив змін способу життя на ТГ крові узагальнено в таблиці 2, а клінічні рекомендації щодо втручання до способу життя в осіб із ГТЕ підсумовано на рисунку 1.

Обмеження вмісту вуглеводів у раціоні значно знижує ТГ. Однак такий підхід зазвичай зменшує споживання харчових волокон, тому важливо обрати стратегію збереження здорового споживання клітковини з акцентом на цільнозернові злаки та коричневий рис замість білого хліба / рису, макаронів, солодощів і підсолоджених напоїв. Загальний уміст жиру слід коригувати відповідно до початкових рівнів ТГ з акцентом на рідкі нетропічні рослинні олії. Варто обмежити сіль, уникати трансжирів, червоного м'яса та м'ясних виробів. Дозволено рибу, морепродукти, птицю, бобові, горіхи, свіжі овочі та фрукти з низьким глікемічним індексом. Для покращення розуміння принципів здорового харчування та його індивідуалізації доцільні консультації дієтолога.

Через часте поєднання ГТЕ з іншими метаболічними факторами ризику (абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперглікемія) вплив на спосіб життя може значно покращити весь профіль метаболічного ризику впродовж життя. Прихильність пацієнта до рекомендацій слід регулярно оцінювати як до, так і після початку чи зміни фармакотерапії.

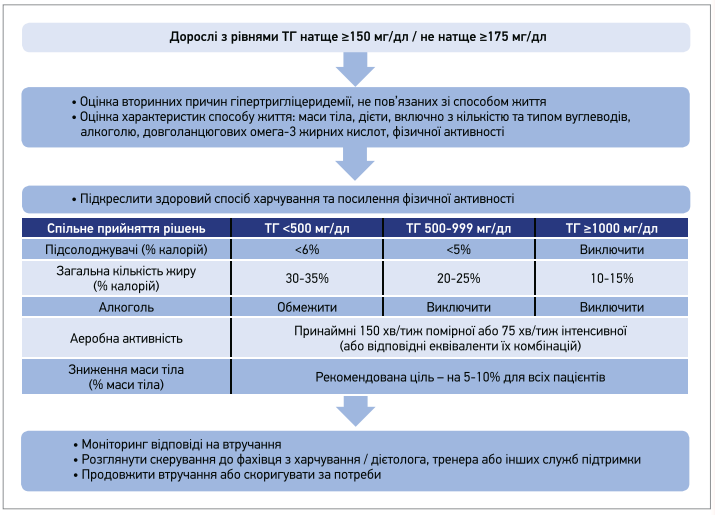


Рис. 1. Рекомендації щодо модифікації способу життя

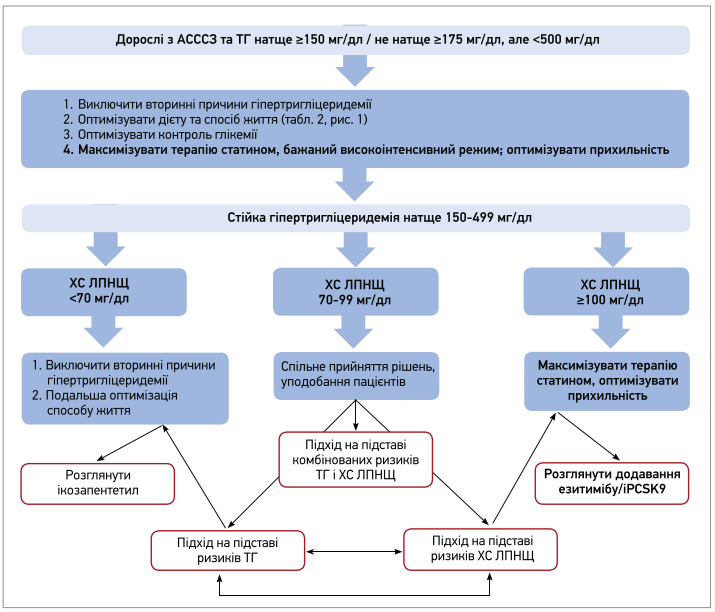


Рис. 2. Алгоритм для дорослих з АССС3 і ГТЕ до 500 мг/дл

Таблиця 2. **Очікуване зниження тригліцеридів крові внаслідок змін способу життя**

Втручання	% зниження тригліцеридів	Коментар
Втрата маси тіла	до 70%	Здебільшого ймовірне зниження ТГ унаслідок втрати маси тіла складає 10-20%; існують дані про можливість зниження ТГ до 70%
Зміни харчування (в т. ч. обмеження алкоголю)	>70%	Реакція залежить від початкового рівня ТГ і строгості дотримання рекомендацій
Фізична активність	до 30%	Реакція залежить від типу, тривалості та інтенсивності активності

Алгоритми ведення окремих популяцій пацієнтів

Для пацієнтів із клінічним АССС3 рішення про початок фармакотерапії на підставі ризику ХС ЛПНЩ, ризику ТГ або їхньої комбінації визначається рівнем ХС ЛПНЩ і ступенем ризику пацієнта (рис. 2).

Терапія на підставі ризику ХС ЛПНЩ у пацієнтів із клінічним АССС3 і стійкою ГТЕ передбачає максимально переносиму дозу статинів, оскільки режим високої інтенсивності забезпечує більше зниження ТГ, ніж менш інтенсивні режими. Якщо такий режим не забезпечує зниження ХС ЛПНЩ <50% від початкового рівня, то в осіб з дуже високим ризиком доцільно розглянути додаткову терапію для підвищення регуляції експресії рецептора ЛПНЩ (засобом першого вибору є езетиміб), а якщо рівень ХС ЛПНЩ стабільно становить ≥70 мг/дл, доцільно додати інгібітор пропротеїнконвертази субтилізину / кексину 9 типу (iPCSK9); в інших випадках можна розглянути

Продовження на стор. 22.

Експертний консенсус Американської колегії кардіологів (2021) щодо ведення гіпертригліцеридемії: місце розувастатину/аторвастатину

Продовження. Початок на стор. 21.

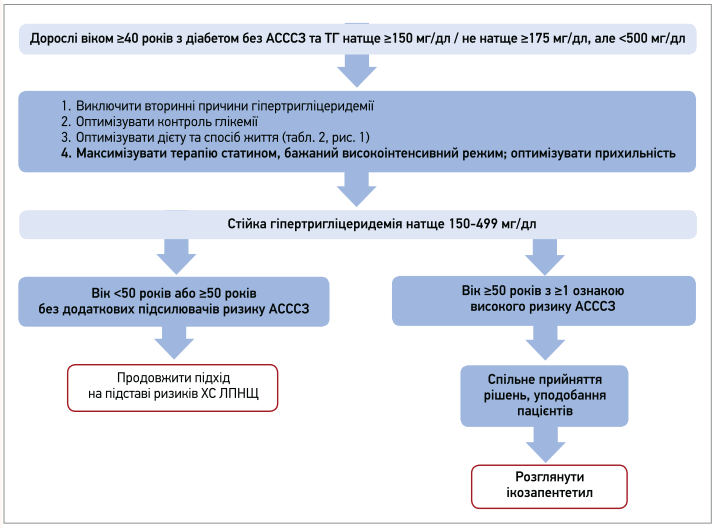


Рис. 3. Алгоритм для дорослих віком ≥40 років з діабетом і ГТЕ до 500 мг/дл

додавання езитимібу, якщо рівень ХС ЛПНЩ стабільно складає ≥70 мг/дл.

Терапія на підставі ризику ТГ. Якщо на максимально допустимій дозі статину рівень ХС ЛПНЩ становить <70 мг/дл, слід переглянути прихильність до терапії, спосіб життя та можливі вторинні причини ГТЕ; за їхньої відсутності доцільно додати ІПЕ (з обережністю в пацієнтів з попередніми нападами чи високим ризиком фібриляції передсердь). У хворих з рівнями ХС ЛПНЩ 70-99 мг/дл бракує доказів щодо порівняльної ефективності лікування додатковими ЛЗЗ для зниження ХС ЛПНЩ або додавання ІПЕ, тому вибір має бути індивідуальним з урахуванням усіх ризиків, користі та уподобань пацієнта. В осіб з рівнем ХС ЛПНЩ ≥100 мг/дл подальша терапія передбачає додавання до максимально допустимої дози статину езитимібу чи iPCSK9 (пацієнтам з дуже високим ризиком) та езитимібу (хворим інших груп ризику). За стійкої ГТЕ після досягнення адекватного зниження ХС ЛПНЩ доцільно оцінити спосіб життя та прихильність до терапії, переглянути вторинні причини ГТЕ та в разі відсутності цих факторів розглянути призначення ІПЕ.

У пацієнтів віком ≥40 років без АССС3 із цукровим діабетом початковою ціллю фармакотерапії є зниження ХС ЛПНЩ за допомогою максимально допустимої дози статинів (рис. 3). В осіб з 10-річним ризиком АССС3 ≥20% до статину доцільно додати езитиміб, щоб досягти зниження ХС ЛПНЩ ≥50% від початкового рівня.

Обрання подальшої терапії визначається віком і додатковими факторами ризику АССС3. Вік ≥50 років та наявність ≥1 додаткового фактора ризику передбачає додавання ІПЕ. Для решти пацієнтів доказів про користь додавання ЛЗЗ інших класів недостатньо, тому варто зосередитися на підході на підставі ризику ХС ЛПНЩ.

Дорослим віком ≥40 років без АССС3 / діабету необхідно оцінити 10-річний ризик АССС3. Призначення статинів доцільне, починаючи із граничного / проміжного ризику, тоді як високий ризик потребує режиму високої інтенсивності (рис. 4). Хоча статини не є первинними засобами зниження ТГ, їхня пріоритетність у цій категорії обумовлена відносно постійним коефіцієнтом зниження ХС ЛПНЩ / ТГ – більше зниження ХС ЛПНЩ забезпечує більший вплив на ТГ.

У пацієнтів з тяжкою ГТЕ підвищення ліпопротеїнів дуже низької щільності та більша частота поєднання декількох метаболічних факторів ризику (діабет, ожиріння) підвищує ризик АССС3. З іншого боку, високий уміст хіломікронів збільшує ризик гострого панкреатиту до 14% (особливо в пацієнтів з епізодами гострого панкреатиту в анамнезі).

За наявності ГТЕ в межах 500-999 мг/дл (рис. 5):

- в осіб віком 20-39 років без АССС3 / діабету чи віком 40-75 років з 10-річним ризиком АССС3 <5% докази щодо користі від статинів або ЛЗЗ інших класів обмежені. Рекомендовані дієта з дуже низьким умістом жиру (10-15%), виключення рафінованих вуглеводів та алкоголю, рецептурні засоби омега-3 ЖК (ІПЕ чи етилові ефіри); фібрати для профілактики гострого панкреатиту;
- в осіб віком 40-75 років з 10-річним ризиком АССС3 ≥5% або встановленими АССС3 / діабетом доцільно обирати підхід на підставі ризику ХС ЛПНЩ:
  - при первинній профілактиці в осіб без діабету чи ХС ЛПНЩ ≥190 мг/дл і 10-річним ризиком АССС3 від 7,5 до <20% наявність стійкої ГТЕ підтримує початок статинотерапії помірно-значної інтенсивності;
  - пацієнтам з 10-річним ризиком АССС3 у межах від 5 до <7,5% та стійкою ГТЕ показана ініціація статинотерапії помірної інтенсивності;
  - терапію статинами слід негайно розпочати чи максимізувати за наявності діабету або АССС3. Якщо на тлі терапії статином рівень ТГ залишається в межах 500-999 мг/дл, варто розглянути можливість інтенсифікації та контролювати прихильність до терапії;
- нестатинова терапія на підставі ризику ТГ: якщо рівень ТГ стабільно високий або підвищується, доцільно додати рецептурні засоби омега-3 ЖК або фібрати.

Рівні ТГ ≥1000 мг/дл є особливо небезпечними щодо ризику гострого панкреатиту, тому показані дієта з дуже низьким умістом жиру (10-15% калорій, а за відсутності ефекту – ≤5% калорій), повна відмова від алкоголю, солодощів і підсолоджувачів, лікувальне харчування під наглядом дієтолога. За недостатності інсуліну спочатку слід лікувати гіперглікемію та повторно оцінювати рівень ТГ. Ефективність фармакотерапії збільшується після зниження рівня ТГ <1000 мг/дл; рекомендовані рецептурні омега-3 ЖК чи фібрати. Терапію статинами необхідно розглядати індивідуально на підставі ризику ХС ЛПНЩ.

Отже, статини залишаються основним класом ЛЗЗ для первинної та вторинної профілактики АССС3. Окрім загальновизнаного впливу на рівень ХС ЛПНЩ, цей клас забезпечує дозозалежне зниження ТГ на 10-30% у пацієнтів з ГТЕ. Доведено, що хворі з ГТЕ мають підвищений ризик АССС3 та ускладнень і можуть досягти зниження ризику під впливом статинів. Аналіз дослідження 4S стратифікував >1000 пацієнтів за квартилями

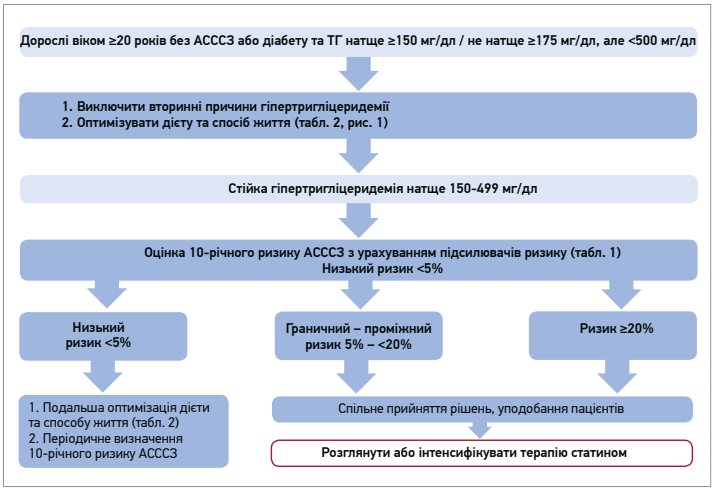


Рис. 4. Алгоритм для дорослих віком ≥20 років без діабету / АССС3 з ГТЕ до 500 мг/дл

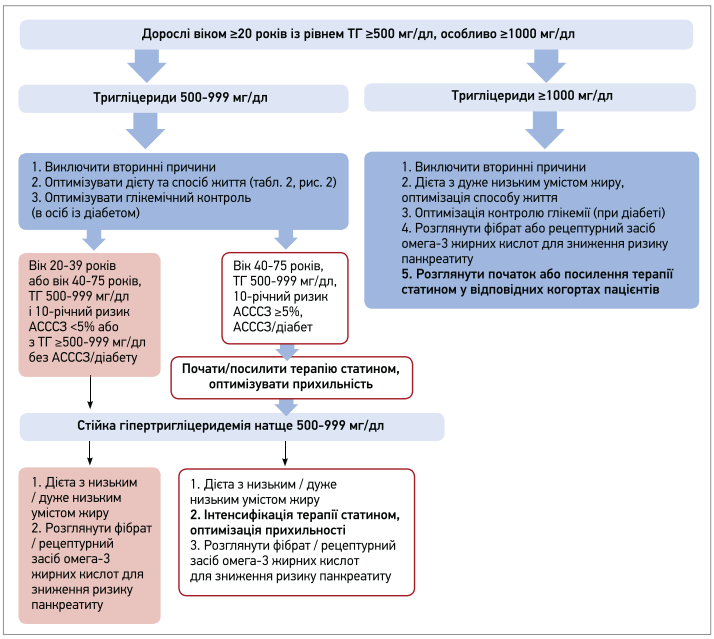


Рис. 5. Алгоритм для дорослих віком ≥20 років з тяжкою ГТЕ

рівнів ТГ і ХС ЛПВЩ. Частота випадків АССС3 була найвищою в осіб з високим рівнем ТГ і низьким рівнем ХС ЛПВЩ. Ефект від статинотерапії у цій групі був більшим, ніж у групі з ізольованим підвищенням ХС ЛПНЩ. У дослідженні PROVE IT-TIMI 22 нижчий ризик ускладнень після гострого коронарного синдрому мали пацієнти з рівнем ХС ЛПНЩ <70 мг/дл. Нормалізація рівня ТГ під час лікування незалежно асоціювалася з достовірно меншим ризиком повторних подій порівняно з рівнем ТГ ≥150 мг/дл в одномірному та в скоригованому аналізах.

Експертний консенсус Американської колегії кардіологів 2021 рекомендує статини як препарати першого вибору фармакотерапії для більшості розглянутих популяцій з акцентом на режим високої інтенсивності в пацієнтів з високим ризиком або за відсутності бажаного ліпідознижувального ефекту від менших доз.

За допомогою нещодавно проведеного метааналізу VOYAGER вивчено вплив терапії аторвастатином, розувастатином і симвастатином на рівні ХС ЛПНЩ та ТГ у 15,8 тис. пацієнтів з ГТЕ. Встановлено, що розувастатин у дозі 10-40 мг забезпечував більше зниження ХС ЛПНЩ, ніж рівні дози аторвастатину чи подвійні дози симвастатину ($p<0,05$). Розувастатин у дозі 10 мг забезпечував більше зниження ТГ, ніж аналогічна доза аторвастатину ($p<0,05$). Розувастатин та аторвастатин у дозах 20 і 40 мг забезпечували однаковий вплив на зменшення ТГ. Розувастатин у дозі 10-40 мг забезпечував значно більше зниження ТГ, ніж рівні чи подвійні дози симвастатину ($p<0,05$). Отже, розувастатин та аторвастатин – найуживаніші та найефективніші представники класу статинів з хорошим профілем безпеки, що забезпечує можливість їхнього тривалого застосування.

ДОВІДКА «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України лінійка статинів представлена доступними та перевіреними часом вітчизняними препаратами **Лівостор** (аторвастатин) і **Розістер®** (розувастатин) виробництва АТ «Київський вітамінний завод». **Лівостор** представлений у вигляді широкого спектра дозувань (10, 20 і 40 мг), що дає можливість із легкістю підібрати відповідну дозу для кожного пацієнта та створює умови для формування гарної прихильності до терапії. **Розістер®** випускається в таблетках по 10 або 20 мг розувастатину.

За матеріалами: ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 22: S0735-1097 (21) 05323-7.

Підготувала ***Ольга Королюк***

Профілактика когнітивних розладів у пацієнтів із судинними захворюваннями мозку

Ю.М. Сіренко

Наукові дослідження останніх років демонструють, що судинні захворювання головного мозку значно збільшують ризик клінічної деменції. Про зв'язок судинної патології з деменцією, а також особливості діагностики й терапевтичної стратегії розповів у своїй доповіді «Серцево-судинна терапія та когнітивні розлади», що пролунала під час телемосту «Наслідки пандемії: long-COVID. Трагедія «далекобійників» (17 червня), президент Всеукраїнського громадського об'єднання «Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація», завідувач відділення вторинної легеневої гіпертензії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко.

Деменція є наслідком сукупного впливу декількох патологій головного мозку, включаючи захворювання судин. За статистикою, в середньому від 20 до 30% усіх випадків припадають саме на васкулярну деменцію.

Загалом поширеність деменції становить 5-10% у осіб віком понад 65 років. При цьому вона збільшується в 2 рази на кожні 5,5 років віку. В Україні цей показник є високим. Зокрема, встановлений стандартизований коефіцієнт поширеності деменції серед мешканців Києва віком понад 60 років сягає 10,4%.

Спектр уражень головного мозку, які відбуваються при артеріальній гіпертензії (АГ), є доволі широким: інсульт, субклінічні інфаркти мозку, німі інфаркти мозку, ураження білої речовини, когнітивні ураження, атрофія головного мозку, мікрокрововиливи.

Патогенез когнітивних порушень у хворих на АГ включає фактори, зумовлені інсультом, структурні, функціональні й фармакологічні чинники, а також власне АГ. Останнім часом з'являється дедалі більше наукових доказів зв'язку АГ з розвитком деменції в середньому та похилому віці.

До клінічних причин формування деменції належать ураження великих судин, ураження малих судин, ішемічно-гіпоксична судинна деменція та геморагічна деменція. АГ і судинну деменцію пов'язують функціональні й морфологічні порушення.

Поширеність деменції до та після інсульту

- 10-20% людей із гострим інсультом мають ознаки деменції до виникнення інсульту.
- Близько 50% людей із першим гострим інсультом відчувають певні когнітивні порушення.
- Частка людей, які мають ознаки деменції після інсульту, коливається від 7 до 40% залежно від різних факторів.
- Треба пам'ятати, що наявність в анамнезі інсульту збільшує ризик розвитку деменції в майбутньому. До відомих провісників деменції після інсульту належать:
- більший / тяжчий інсульт;
- інсульти у стратегічних ділянках мозку;
- передінсультна деменція;
- більший вік і нижчий рівень освіти;
- субклінічні цереброваскулярні захворювання.

Серед людей похилого віку німа, або субклінічна, цереброваскулярна хвороба є поширенішою, ніж клінічний інсульт. Такий стан – наслідок підвищеного артеріального тиску (АТ), тому при своєчасній корекції останнього йому можна запобігти.

Німі інфаркти мозку підвищують ризик зниження когнітивних функцій. Роттердамське дослідження, в якому взяли участь понад 1 тис. пацієнтів віком від 60 до 90 років, показало, що в осіб із німими інфарктами зниження когнітивних функцій мозку та розвиток деменції настають швидше порівняно з тими, в кого німих інфарктів не спостерігалося.

Юрій Миколайович наголосив, що абсолютною ознакою підвищеного ризику розвитку деменції є ураження білої речовини: ступінь цього ураження чітко корелює зі ступенем зниження когнітивних функцій. Це саме стосується й кількості повторних мікроінфарктів головного мозку. Зокрема, 1-2 випадки підвищують ризик деменції в 1,13 раза, але якщо мікроінфаркти відбуваються понад 2 рази, то ризик зростає майже в 5 разів.

Переходячи до питання терапії судинних патологій мозку, що призводять до когнітивних порушень, професор повідомив, що у 2011 році Американською асоціацією серця й Американською асоціацією інсульту (AHA/ASA) запропоновано настанову для лікарів «Судинна підтримка когнітивних порушень і деменції». Починається вона з рекомендацій щодо профілактики, зокрема модифікації способу життя (табл. 1, 2).

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії з лікування АГ (ESC/ESH, 2018) наведено цільові рівні АТ (табл. 3).

Таблиця 1. **Доказова база немедикаментозної профілактики судинної деменції (AHA/ASA, 2011)**

Фактор ризику	Рекомендації щодо судинних когнітивних порушень
Спосіб життя	У деяких дослідженнях режим середземноморського типу харчування був пов'язаний із меншим когнітивним зниженням і може вважатися обґрунтованим (клас рекомендації IIb; рівень доказів B)
	Добавки вітамінів не покращують когнітивних функцій, навіть якщо спостерігався позитивний вплив на рівень гомоцистеїну (клас рекомендації IIb; рівень доказів B)
	Фізичну активність можна розглядати для профілактики когнітивних порушень (клас рекомендації IIb; рівень доказів B), але корисність модифікації інших аспектів способу життя чи споживання вітамінів не визначена (клас рекомендації IIb; рівень доказів B)

Таблиця 2. **Доказова база фармакологічної профілактики судинної деменції (AHA/ASA, 2011)**

Фактор ризику	Рекомендації щодо судинних когнітивних порушень
АГ	Пацієнти з інсультом: зниження АТ ефективне для зменшення ризику післяінсультної депресії (клас рекомендації I; рівень доказів B)
	Пацієнти середнього та похилого віку: є обґрунтовані докази того, що зниження АТ може бути корисним для профілактики пізньої деменції (клас рекомендації IIa; рівень доказів B)
	Пацієнти віком понад 80 років: корисність зниження АТ для профілактики деменції недостатньо добре встановлена (клас рекомендації IIb; рівень доказів B)
Цукровий діабет	Ефективність лікування цукрового діабету для профілактики деменції недостатньо встановлена (клас рекомендації IIb; рівень доказів C)
Гіперліпідемія	Ефективність лікування гіперліпідемії для профілактики деменції не визначена (клас рекомендації IIb; рівень доказів C)
Антитромбоцитарні засоби	Ефективність антиагрегантної терапії судинних когнітивних порушень недостатньо встановлена (клас рекомендації IIb; рівень доказів B)

Таблиця 3. **Цільові рівні АТ відповідно до рекомендацій із лікування АГ (ESC/ESH, 2018)**

Вікова група	Цільові рівні офісного систолічного АТ (мм рт. ст.)					Цільові рівні офісного ДАТ (мм рт. ст.)
	АГ	+ цукровий діабет	+ хронічна хвороба нирок	+ ішемічна хвороба серця	+ інсульт / транзиторна ішемічна атака	
18-65 років	До 130 або нижче, якщо переноситься (не менше 120)	До 130 або нижче, якщо переноситься (не менше 120)	Від 140 до 130, якщо переноситься	До 130 або нижче, якщо переноситься (не менше 120)	Не менше 120	70-79
65-79 років	До 130-139, якщо переноситься	До 130-139, якщо переноситься	До 130-139, якщо переноситься	До 130-139, якщо переноситься	До 130-139, якщо переноситься	70-79
≥80 років	До 130-139, якщо переноситься	До 130-139, якщо переноситься	До 130-139, якщо переноситься	До 130-139, якщо переноситься	До 130-139, якщо переноситься	70-79

Примітка: ДАТ – діастолічний АТ.

Таблиця 4. **Терапевтична стратегія щодо медикаментозного лікування АГ (ESC/ESH, 2018) [2]**

Крок 1. Початкова терапія. Подвійна комбінація	ІАПФ або БРА + БКК або діуретик	Монотерапія може бути застосована у хворих низького ризику та з 1 ступенем АГ або в осіб дуже похилого віку (>80 років) і слабких пацієнтів
Крок 2. Потрійна комбінація	ІАПФ або БРА + БКК + діуретик	
Крок 3. Потрійна комбінація + спіронолактон або інші засоби	Резистентна АГ. Додати спіронолактон (25-50 мг) або інший діуретик, α- чи β-блокатор	Розглянути доцільність направлення до спеціалізованого центру для подальшого обстеження
β-Блокатори розглядати на будь-якому етапі за наявності показань для їхнього застосування: ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, фібриляція передсердь, після інфаркту міокарда, в молодих жінок або тих, які планують вагітність		

Примітки: ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту;
БРА – блокатори рецепторів ангіотензину;
БКК – блокатори кальцієвих каналів.

Вторинна профілактика інсульту має відбуватися за мнемонічним правилом A-B-C-D-E, де:

A – antiaggregants and anticoagulants (антиагреганти й антикоагулянти);
B – blood pressure-lowering medications (препарати, що знижують АТ);
C – cessation of cigarette smoking, cholesterol-lowering medications, carotid revascularizations (припинення куріння сигарет; застосування ліків, які знижують рівень холестерину; реваскуляризація сонних артерій);
D – diet (дієта);
E – exercise (фізичні вправи).

Дослідження PATS (Post-Stroke Antihypertensive Treatment), в якому взяли участь 5665 пацієнтів (середній вік – 60 років, період спостереження – 2-3 роки, лікування індапамідом 2,5 мг або плацебо) показало, що зниження АТ на 5/2 мм рт. ст. сприяло зменшенню ризику повторних інсультів на 20% і загальної смертності на 9% [1].

Інше дослідження (PROGRESS, 2001) продемонструвало, що активна антигіпертензивна терапія зменшувала ризик повторного інсульту в середньому на 28%, причому ця величина залежала від початкового рівня АТ: щовищим він був, то сильнішим був ефект антигіпертензивної терапії. Зокрема, при початковому рівні АТ ≥160 мм рт. ст. ризик повторного інсульту зменшувався в середньому на 39%.

Торік у США була проведена масштабна оцінка частоти призначення антигіпертензивних препаратів хворим, які перенесли інсульт і мали АГ (проаналізовано близько 5 млн випадків). З'ясувалося, що відповідна терапія призначалася у 84,7% випадків. Однак ефективний контроль АТ спостерігався лише в 37,1% пацієнтів [3].

Професор Ю.М. Сіренко коротко зупинився на питанні впливу статинів на ризик розвитку інсульту (первинна профілактика). Дослідження ASCOT свідчить, що аторвастатин у дозі 10 мг знижує ризик інсульту на 27% [4]. В іншому дослідженні (JUPITER) було показано, що розувастатин знижує ризик інсульту на 51% [5].

У дослідженні SPARCL (статини та вторинна профілактика інсульту) аторвастатин у дозі 80 мг знижував ризик нефатального інсульту на 13%, фатального – на 43%. Нові дослідження ефективності статинів для профілактики хвороби Альцгеймера, деменції та хвороби Паркінсона також показали зменшення ризику розвитку цих захворювань.

Що стосується ацетилсаліцилової кислоти й інших нестероїдних препаратів з антиагрегантною дією, то дослідження не виявили їхньої ефективності в профілактиці деменції.

ВИСНОВКИ

- Судинні захворювання збільшують ризик клінічної деменції.
- Низка цереброваскулярних фенотипів (клінічних або субклінічних) підвищують ризик розвитку деменції в майбутньому й можуть мати кумулятивний ефект.
- Традиційні серцево-судинні фактори ризику збільшують ризик розвитку деменції, незалежно від ризику інсульту, на який вони впливають.
- Оскільки одноцільові клінічні дослідження щодо зменшення судинного ризику не показали стабільного успіху в зниженні ризику деменції, багатоцільова стратегія має більше шансів на успіх.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олександр Соловйов***

М.М. Орос, д.м.н., завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету

Особливості ранньої диференційної діагностики та лікування мігрені сімейним лікарем

М.М. Орос

Мігрень є надзвичайно інвалідизувальним первинним головним болем, поширеність якого становить приблизно 15% серед населення Землі [1, 2]. Клінічно мігрень проявляється як повторювані напади головного болю з низкою супутніх симптомів [4]. Приблизно в третини осіб із мігренню головний біль іноді чи завжди супроводжується тимчасовими неврологічними порушеннями, що називаються аурою мігрені [5, 6]. Крім того, в 10-12% осіб розвивається хронічна мігрень, за якої напади стають дуже частими [7].

Вважається, що патогенез мігрені включає периферичну та центральну активацію тригемінально-судинної системи [8], а кортикальна депресія, що поширюється, є основним нейрофізіологічним субстратом аури мігрені [9]. Проте багато залишається невідомим щодо специфічних патогенних процесів, і нині існує декілька варіантів лікування з огляду на відомі механізми [10]. Незважаючи на ці варіанти та комплексні діагностичні критерії, клінічна допомога залишається неоптимальною, а неправильний діагноз і недостатнє лікування мігрені є серйозними проблемами для громадського здоров'я [11, 12]. Дані, отримані в європейській популяції, вказують на те, що профілактичні ліки від мігрені використовують лише 2-14% осіб, які мають показання [11]. Цей тривожний висновок потребує вжиття глобальних заходів [12]. Необхідним є комплексний підхід для полегшення точної діагностики й обґрунтованого ведення.

Історія хвороби є основою діагностики мігрені; повний анамнез має давати змогу систематично застосовувати критерії, викладені в Міжнародній класифікації головного болю (МКГБ-3). Фізикальний огляд найчастіше є підтверджувальним, а для підтвердження чи спростування підозри на вторинні причини головного болю іноді потрібні подальші дослідження (наприклад, нейровізуалізація, аналіз зразків крові чи люмбальна пункція).

Адекватна історія хвороби має включати щонайменше такі дані: вік на момент початку головного болю; тривалість і частота епізодів головного болю; характеристики болю (локалізація, якість, тяжкість, обтяжувальні чи послаблювальні фактори); супутні симптоми (фотофобія, фонофобія, нудота, блювання); симптоми аури (якщо є); історія гострого та профілактичного вживання ліків. Усі вони є суттєвими для застосування критеріїв МКГБ-3.

Діагностичні критерії МКГБ-3 [4] розроблені Міжнародним товариством із головного болю та визначають клінічні особливості, на основі яких встановлюють діагноз мігрені, її типи та підтипи. Ці критерії надають пріоритетність специфічності над чутливістю, тому наводиться додатковий набір критеріїв для діагностики ймовірної мігрені, що визначають як «напади, подібні до мігрені, за яких відсутня одна з ознак, необхідних для виконання всіх критеріїв типу чи підтипу мігрені» [4]. Ймовірна мігрень – це діагноз, який очікує на підтвердження під час раннього спостереження.

Діагностичні критерії МКГБ-3 для первинних розладів головного болю [4]

Мігрень без аури

1. Щонайменше 5 нападів за якісними критеріями (2-5).
2. Головний біль атакує протягом останніх 4-7 год, коли неліковані неуспішно лікувалися.
3. Головний біль має принаймні 2 з таких 4 характеристик:
   - однобічний;
   - пульсувальний;
   - помірної чи сильної інтенсивності;
   - посилюється при рутинній фізичній активності (наприклад, ходьба чи підйом сходами).
4. Під час нападу спостерігаються:
   - нудота та/або блювання;
   - світлобоязнь і фонофобія.
5. Не враховується іншим діагнозом.

Мігрень з аурою

1. Щонайменше 2 напади за якісними критеріями (2, 3).
2. Наявність ≥1 з таких оборотних симптомів:
   - зорові розлади;
   - чуттєві розлади;
   - порушення мовлення та/або мови;
   - рухові розлади;
   - ураження стовбура головного мозку;
   - ураження сітківки.
3. Принаймні 3 з таких 6 характеристик:
   - щонайменше 1 симптом аури поступово поширюється протягом ≥5 хв;
   - послідовно виникають ≥2 симптомів аури;
   - кожен окремий симптом аури триває 5-60 хв;
   - принаймні 1 симптом аури є однобічним;
   - принаймні 1 симптом аури є позитивним;
   - аура супроводжується головним болем протягом 60 хв.
4. Не враховується іншим діагнозом.

Диференційні діагнози мігрені включають інші первинні розлади головного болю (табл. 1) та деякі вторинні розлади головного болю (табл. 2). Розрізнення від інших первинних розладів головного болю є необхідною умовою успішного лікування, тоді як розрізнення від вторинних має вирішальне значення, оскільки деякі з них є серйозними та потенційно небезпечними для життя (наприклад, менінгіт і субарахноїдальна кровотеча).

Головний біль напруження (ГБН) – єдиний інший розлад пароксизмального головного болю, що поширений серед населення загалом [28]. ГБН не має симптомів, які супроводжують мігрень, і зазвичай є двобічним, легкої чи помірної інтенсивності, з відчуттям тиснення, не посилюється при рутинній фізичній активності [4, 28].

Кластерний головний біль – це набагато менш поширений первинний головний біль, який уражає приблизно 0,1% населення [29]. Його особливості є дуже характерними та включають часто повторювані, але короткочасні напади (15-180 хв) строго однобічного головного болю сильної чи дуже сильної інтенсивності [4]. Біль у голові супроводжується іпсилатеральними черепними вегетативними симптомами, як-от ін'єкція кон'юнктиви, сльозотеча та закладеність носа [4].

Головний біль від надмірного вживання ліків (абузусний) – це вторинний розлад головного болю, який є важливим диференційним діагнозом для хронічної мігрені [30]. Зазвичай він розвивається внаслідок надмірного використання знеболювальних препаратів для лікування нападів мігрені, тому ці два розлади часто поєднуються. Деякі інші вторинні розлади головного болю можуть мати ознаки, що свідчать про мігрень, але певні червоні прапорці мають викликати підозру, зокрема блискавичний головний біль, нетипова аура та травма голови в анамнезі. Червоні прапорці при фізикальному огляді включають незрозумілу лихоманку, погіршення пам'яті та вогнищеві неврологічні симптоми. Ці ознаки зумовлюють потребу в подальших дослідженнях, як-от нейровізуалізація, аналіз зразків крові чи люмбальна пункція [31].

Роль нейровізуалізації в діагностиці головного болю полягає в підтвердженні чи виключенні вторинного головного болю, що підозрюється на підставі наявності червоних прапорців [32, 33]. В іншому випадку нейровізуалізація не тільки рідко потрібна для діагностики мігрені, але й може бути шкідливою, оскільки передбачає вплив іонізувального випромінювання [33, 34]. Якщо дослідження можливих вторинних розладів головного болю є необхідним, МРТ має переваги над КТ, оскільки пропонує вищу роздільну здатність і відсутність впливу іонізувального випромінювання [35, 36]. Проте МРТ може виявити клінічно незначні аномалії (наприклад, ураження білої речовини, арахноїдальні кісти та менінгіоми), які можуть насторожити пацієнта та призвести до подальших непотрібних обстежень або тривожного синдрому [33, 37, 38].

Важливим моментом є належне інформування пацієнта щодо головного болю. Оптимальні результати малоймовірні, якщо цьому аспекту не приділяти достатньо уваги. Задоволеність пацієнтів є ключовим результатом лікування, але більшість людей із мігренню повідомляють принаймні про одну невдалу спробу терапії. Завищені очікування становлять серйозну перешкоду для досягнення задоволеності пацієнтів: поширеною думкою серед хворих є те, що ефективне лікування означає вилікування їх від мігрені [32, 40]. Проте клініцисти не мають бути й надмірно негативними в прогнозі. Реалістичною метою є повернення пацієнту контролю над хворобою за допомогою лікування, що пом'якшує непрацездатність, пов'язану з атаками (шляхом зменшення частоти нападів, їхньої тривалості та/або інтенсивності), до такої міри, коли пацієнт може продовжувати жити якомога більш повноцінним життям.

Лікарі повинні пояснити пацієнту як сутність самої хвороби, так і принципи ефективного лікування, включаючи вказівки щодо правильного застосування ліків, можливих побічних ефектів і способів їх нівелювання, а також важливості уникнення надмірного вживання ліків [32].

Усупереч поширеній думці тригерні фактори мають обмежене значення при мігрені, їхня роль часто перебільшується [42]. Важливим винятком є менструація, оскільки напади мігрені в деяких жінок пов'язані виключно чи часто саме з менструацією. Справжні тригерні фактори часто самі по собі зрозумілі. Крім того, не варто плутати обтяжувальні чинники з факторами ризику. Перші погіршують головний біль під час нападів мігрені (наприклад, фізична активність), тоді як другі збільшують схильність до розвитку нападу мігрені (наприклад, погана якість сну, недостатня фізична підготовка чи стрес).

Якщо чинники ризику та тригерні фактори можна правильно ідентифікувати, а потім їх уникнути (що часто неможливо), певний контроль головного болю може бути досягнутий без подальшого втручання [43]. На сьогодні є ціла низка фітопрепаратів, які можуть зменшувати вплив несприятливих факторів на пацієнтів із мігренню. Серед них в Україні чільне місце посідає Амігрен Фіто. Створене компанією «Астрафарм» гармонійне поєднання чотирьох натуральних компонентів у дієтичній добавці Амігрен Фіто – це природне вирішення проблеми головного болю:

- екстракт сухого листя чаю мате парагвайського містить 1,8% кофеїну, що послаблює вазомоторний головний біль і має стимулювальну дію – усуває загальну втому, сприяє поліпшенню концентрації, нормалізує сон;

Таблиця 1. **Характеристика первинних розладів головного болю**

Головний біль	Тривалість	Локалізація	Інтенсивність	Характеристика	Супутні симптоми	Фізична активність
Мігрень	4-72 год	Зазвичай однобічний	Зазвичай помірний або сильний	Зазвичай пульсувальний	Фотофобія, фонофобія, нудота, блювання	Часто посилюється при рутинній фізичній активності
ГБН	Години, дні чи безперервно	Зазвичай двобічний або окружний	Зазвичай легкий або помірний	Зазвичай стискальний	Часто жодного; іноді світлобоязнь або фонофобія (але не обидва); іноді легка нудота при хронічному ГБН	Не посилюється при рутинній фізичній активності
Кластерний головний біль	15-180 хв	Строго однобічний, орбітальний, надорбітальний та/або скроневий	Сильний або дуже сильний	Виражено пекучо-розривальний	Іпсилатерально до головного болю: краніальні вегетативні симптоми, як-от ін'єкція кон'юнктиви, сльозотеча та закладеність носа	Неспокій або збудження

Таблиця 2. **Червоні прапорці, пов'язані зі вторинним головним болем [31, 32]**

Коли	Червоний прапорець	Вказівка
Анамнез	Громоподібний біль	Субарахноїдальний крововилив
	Нетипова аура	Транзиторна ішемічна атака, інсульт, епілепсія, артеріовенозні вади розвитку
	Травма голови	Субдуральна гематома
	Прогресивний головний біль	Внутрішньочерепне ураження
	Головний біль посилюється при позах або маневрах, які підвищують внутрішньочерепний тиск	Внутрішньочерепна гіпертензія чи гіпотензія
	Головний біль, спричинений чханням, кашлем або фізичними вправами	Внутрішньочерепне ураження
	Головний біль, пов'язаний зі втратою маси тіла та/або порушеннями пам'яті чи зміною особистості	Припускається вторинний головний біль
	Початок головного болю у віці >50 років	Припускається вторинний головний біль; слід розглянути скроневий артеріїт
Огляд	Безпричинна лихоманка	Менінгіт
	Скутість шиї	Менінгіт, субарахноїдальний крововилив
	Вогнищеві неврологічні симптоми	Припускається вторинний головний біль
	Втрата маси тіла	Припускається вторинний головний біль
	Порушення пам'яті та/або зміна свідомості чи особистості	Припускається вторинний головний біль

Таблиця 3. **Лікування гострого нападу мігрені**

Клас ліків	Препарат	Доза	Протипоказання
		Перша лінія	
НПЗП	Ацетилсаліцилова кислота	900-1000 мг перорально	Шлунково-кишкова кровотеча, серцева недостатність
	Ібупрофен	400-600 мг перорально	
	Диклофенак калію	50 мг перорально (розчинний)	
Інші аналгетики (якщо НПЗП протипоказані)	Парацетамол	1000 мг перорально	Захворювання печінки, ниркова недостатність
Протиблювальні засоби (за потреби)	Домперидон	10 мг перорально або у вигляді супозиторіїв	Шлунково-кишкова кровотеча, епілепсія, ниркова недостатність, серцева аритмія
	Метоклопрамід	10 мг перорально	Хвороба Паркінсона, епілепсія, механічна непрохідність
		Друга лінія	
Триптани	Суматриптан	50 або 100 мг перорально, чи 6 мг підшкірно, чи 10 або 20 мг інтраназально	Серцево-судинні чи цереброваскулярні захворювання, неконтрольована гіпертензія, геміплегічна мігрень, мігрень з аурою стовбура мозку
	Золмітриптан	2,5 або 5 мг перорально чи 5 мг інтраназально	
	Алмотриптан	12,5 мг перорально	
	Фроватриптан	2,5 мг перорально	
	Елетриптан	20, 40 або 80 мг перорально	
	Наратриптан	2,5 мг перорально	
	Ризатриптан	Пероральна таблетка 10 мг (5 мг, якщо з пропранололом) або 10 мг диспергованих у роті пластин	
		Третя лінія	
Гепанти	Уброгепант	50, 100 мг перорально	Одночасне застосування із сильними інгібіторами CYP3A4
	Римегепант	75 мг перорально	Підвищена чутливість, печінкова недостатність
Дитани	Ласмідитан	50, 100 або 200 мг перорально	Вагітність, одночасне застосування з препаратами, які є субстратами Р-глікопротеїну

• екстракт сухого кореневища імбиру сприяє нормальній роботі серцево-судинної та нервової систем, заспокоює, покращує мозкову діяльність, а також запобігає появі нудоти та блювання;

• екстракт сухого стандартизованого кореня солодки зменшує запалення, напруження непосмугованої мускулатури, нормалізує рівень проникності стінок кровоносних судин, що відновлює живлення клітин, насамперед нервових;

• екстракт сухого листя меліси виявляє седативну, спазмолітичну, гіпотензивну, знеболювальну, протимікробну й антигістамінну дії, запобігає чи зменшує вираженість головного болю та мігрені.

Суттєвою перевагою продукту Амігрен Фіто є виключно рослинний склад, що зводить до мінімуму ймовірність появи побічних ефектів.

Зміна способу життя може принести користь пацієнтам із поганою якістю сну чи недостатньою фізичною підготовленістю. Водночас будь-які зміни не мають призводити до поведінки уникнення, що саме по собі може завдати шкоди якості життя.

Натепер існує кілька ефективних методів лікування гострих нападів мігрені та превентивної терапії. Кожен пацієнт має отримувати лікування, що забезпечує найкращий особистий результат, але наразі немає апріорних підстав для такого вибору, принаймні в терапії гострого нападу мігрені. Тому оптимальна індивідуальна терапія найкраще досягається за допомогою поступового підходу [4, 32] (табл. 3). Рекомендації щодо кожної лінії лікування викладено нижче. Ліки на кожному етапі відбирали з огляду на ефективність, переносимість, безпеку, вартість і доступність.

Ліки першої лінії. Аналгетики, що відпускаються без рецепта, використовуються в усьому світі для лікування гострої мігрені [44]. Доведену ефективність мають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), і найсильніші дані підтверджують використання ацетилсаліцилової кислоти, ібупрофену та диклофенаку калію як засобів першої лінії [45-47]. Парацетамол характеризується меншою ефективністю [48], його слід застосовувати лише тим, хто має непереносимість НПЗП.

Ліки другої лінії. Пацієнтам, у яких знеболювальні препарати, що відпускаються без рецепта, не забезпечують адекватного полегшення головного болю, слід запропонувати триптан. Усі триптани мають добре задокументовану ефективність, але їх наявність і доступність для кожної країни різні. Триптани є найефективнішими, якщо приймати їх на початку нападу, коли головний біль іще слабкий [49, 50]. Жодні докази не підтверджують використання триптанів під час фази аури нападу мігрені. Якщо один триптан неефективний, інші все одно можуть забезпечити полегшення. Найвивченішим і найпоширенішим препаратом для зняття гострого нападу мігрені є суматриптан. В Україні широко використовується суматриптан компанії «Астрафарм» – Амігрен [51, 52]. За нашими спостереженнями, цей препарат має високу ефективність, яка переважає таку НПЗП та деяких інших протимігренозних ліків, а також є доступним, тому може рекомендуватися всім пацієнтам із мігренню для зняття гострого нападу головного болю за відсутності протипоказань. Коли всі інші триптани зазнали невдачі, пацієнти швидко досягають пікової інтенсивності головного болю чи не можуть приймати пероральні триптани через блювання, суматриптан у вигляді підшкірної ін'єкції може бути корисним [53].

У деяких пацієнтів можуть спостерігатися рецидиви, що визначаються як повернення симптомів протягом 48 год після очевидно успішного лікування. Після рецидиву пацієнти можуть повторити лікування триптаном або поєднати його з формами швидкої дії напроксену натрію, ібупрофену лізину чи диклофенаку калію [54, 55]. Проте хворих слід поінформувати, що повторне лікування не виключає подальших рецидивів і в підсумку збільшує ризик розвитку абузусного головного болю.

Ліки третьої лінії. Якщо всі доступні триптани зазнали невдачі після адекватного випробувального періоду (відсутність або недостатня терапевтична відповідь принаймні за трьох послідовних атак) або їх застосування є протипоказаним, альтернатив наразі небагато. Можна використовувати дитани чи гепанти, але їх доступність дуже обмежена. Ласмідитан – єдиний дитан, схвалений для гострого лікування мігрені, а уброгепант і римегепант – єдині схвалені гепанти. Непряме порівняння даних рандомізованих контрольованих досліджень свідчить про те, що ефективність ласмідитану зіставна з такою триптанів [56-58], але його застосування асоціюється з тимчасовими порушеннями здатності до водіння, що, ймовірно, перешкоджатиме широкому використанню.

У пацієнтів із симптомами нудоти та/або блювання під час нападів мігрені корисними пероральними допоміжними засобами є прокінетичні протиблювальні засоби, як-от домперидон і метоклопрамід.

Ліки, яких слід уникати. Алкалоїди оману перорально є малоефективними та потенційно токсичними, тому їх слід замінювати на триптани [59]. Ефективність опіоїдів і барбітуратів викликає сумніви, до того ж обидва класи препаратів пов'язані зі значними побічними ефектами та ризиком розвитку залежності [60].

Щодо особливих станів у веденні мігрені, то в лікуванні дітей і підлітків клінічна настанова передбачає активну допомогу членів сім'ї та вчителів [86], тому їх освіта необхідна. У дітей із короткочасними нападами може бути достатньо постільного режиму. За потреби ібупрофен рекомендують як препарат першої лінії в дозі, що відповідає масі тіла [32]. Домперидон можна застосовувати при нудоті в підлітків віком 12-17 років [87], хоча пероральний прийом навряд чи запобіжить блюванню. Для підлітків віком 12-17 років схвалено декілька НПЗП і триптанів із метою лікування гострого нападу мігрені. Якщо ліки не забезпечують достатнього полегшення болю, рекомендується звернення до спеціаліста [32].

Мігрень часто відступає під час вагітності, але якщо продовжувати лікування, потенційна шкода для плода потребує особливого розгляду [93]. Незважаючи на відносно низьку ефективність, парацетамол слід використовувати як препарат першої лінії для гострого лікування мігрені під час вагітності [48]; НПЗП можна застосовувати лише в II триместрі [93]. Триптани слід використовувати тільки під суворим наглядом спеціаліста, оскільки наявні дані про безпеку обмежені та походять із постмаркетингового нагляду; більшість даних стосується використання суматриптану [32]. Для усунення нудоти, пов'язаної з мігренню під час вагітності, можна застосовувати метоклопрамід [94, 95].

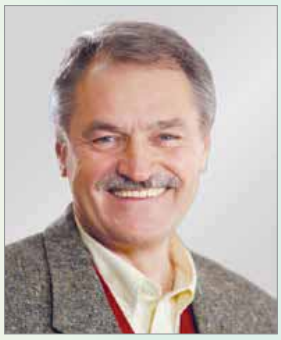
Приблизно 8% жінок, які страждають на мігрень, відчувають напади виключно під час менструації. У таких випадках слід розглянути перименструальне профілактичне лікування. Цей підхід передбачає щоденне споживання НПЗП тривалої дії (наприклад, напроксен) або триптану (наприклад, суматриптан або наратриптан) протягом 5 днів, починаючи за 2 дні до очікуваного першого дня менструації [98-101]. Деякі жінки з чистою менструальною мігренню без аури отримують користь від постійного використання (тобто без перерви) комбінованих гормональних контрацептивів. Натомість ці засоби протипоказані жінкам із мігренню з аурою, незалежно від будь-якої асоціації з менструальним циклом, у зв'язку зі збільшенням ризику інсульту [32].

Близько 90% людей, які звертаються по професійну допомогу в разі мігрені, повинні лікуватися на первинній ланці медичної допомоги. Звернення до вузьких спеціалістів має бути зарезервованим для меншості пацієнтів, стан яких є діагностично складним, важко піддається лікуванню або ускладнений супутніми захворюваннями [32].

Отже, мігрень – це повсюдний неврологічний розлад, який істотно збільшує глобальне навантаження на охорону здоров'я. Незважаючи на існування комплексних діагностичних критеріїв і безлічі терапевтичних можливостей, діагностика та клінічне лікування мігрені залишаються неоптимальними в усьому світі. Використання сучасних методів лікування гострого нападу мігрені, зокрема суматриптану (Амігрену), сприятиме зменшенню кількості днів непрацездатності в цих пацієнтів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реабілітація після COVID-19: початок дискусії, яка вже й так запізнилася



О.С. Чабан

Історія, що не завершується... Так лірично можна описати наслідки COVID-19: після одужання в пацієнтів зберігаються порушення роботи різних органів і систем, з'являються віддалені наслідки. Хоча протягом 2 років життя в умовах пандемії знання фахівців щодо терапії COVID-19 суттєво поглибилися, питання щодо того, як швидко й ефективно забезпечити відновлення функцій через місяць (або навіть рік) після перенесеної хвороби, стало новим викликом для медичної спільноти.

Чиєю зоною відповідальності є реабілітація постковідних хворих? Які стратегії відновлення психологічного балансу пропонують міжнародні та вітчизняні науковці? Чи існує єдиний погляд на проблему з точки зору лікарів різних спеціальностей? На дискусійних питаннях під час виступу в рамках телемосту «Наслідки пандемії: Long COVID. Трагедія «далекобійників» (17 червня) зупинився **завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан.** Загалом в онлайн-заході взяли участь >7000 медичних спеціалістів.

Відповідно до заяви генерального секретаря Організації Об'єднаних Націй (ООН) Антоніу Мануеля де Олівейри Гуттеріша, сфера психічного здоров'я громадян є однією із пріоритетних як в умовах пандемії COVID-19, так і в період її завершення. Очільник ООН запевняє, що за мірою відновлення після пандемії ми повинні змістити акцент на надання послуг з охорони психічного здоров'я на рівні громад і забезпечити внесення охорони психічного здоров'я до загального медичного забезпечення, а послуги в сфері психічного здоров'я є невід'ємною частиною всіх урядових заходів реагування на COVID-19; вони мають бути розширені та повністю профінансовані.

Науковці припускають, що пандемія COVID-19 залишить після себе шлейф психологічних/психічних порушень, фізичних розладів, які зумовлять довгостроковий вплив на психічне здоров'я та потребуватимуть реабілітації. Це пов'язано з особливостями впливу вірусу SARS-CoV-2, що спричиняє COVID-19. Він провокує біологічну травму, проте на цьому процес не зупиняється, що властиво перебігу інших інфекційних захворювань, а поширюється: біологічна травма поступово трансформується в біопсихологічну, мікросоціальну (труднощі всередині сім'ї, у т. ч. в осіб, які не хворіли), макросоціальну (складнощі на роботі) та травму віддалених наслідків. Не останню роль у «цунамі» постковідних психічних розладів відіграють обмежувальні заходи (соціальне дистанціювання та карантин), а також соціально-економічні наслідки пандемії.

До групи ризику щодо психічних розладів після COVID-19 належать:

- пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 з ураженням нервової системи, включаючи порушення мозкового кровотоку (мікротромбози та васкуліти);
- люди похилого віку зі зниженими адаптаційними можливостями (самотні, без соціальної підтримки);
- жінки (як більш тривожні, емоційно нестабільні);
- тривожні та депресивні особистості, особи, котрі мають в анамнезі афективні розлади;
- хворі, в яких ще до виникнення COVID-19 діагностувалися хронічні соматичні порушення, що впливали на центральну нервову систему;
- неодружені/розлучені особи віком до 40 років;
- особи з алко- та/або наркозалежністю;
- медичний персонал (особливо працівники із синдромом професійного вигорання).

На актуальності проблеми тривалого COVID-19 (Long COVID-19) закцентовано увагу в останніх рекомендаціях NICE (2020). Гострий період COVID-19 триває 4 тиж. Перебіг COVID-19 >4 тиж вважають тривалим:

- 4-6 тиж (≈20% хворих) – затяжним;
- ≥12 тиж (10% пацієнтів) – постковідним синдромом (симптоми з'являються під час або після інфекції, спостерігаються протягом ≥12 тиж і не пояснюються альтернативними діагнозами).

Варто наголосити, що **Long COVID-19 ≠ постковідний синдром**.

Типовою емоційною відповіддю на факт виявлення COVID-19, що простежується в 48% хворих, є психологічний стрес; його прояви – обурення, роздратування, ознаки тривоги з можливими нападами паніки, фобіями та безсонням, депресії з відчуттям самотності й безпорадності.

Тісний зв'язок COVID-19 із психічними порушеннями продемонстрували й наші спостереження, проведені у 2020-2021 роках:

- у гострому періоді (до 4 тиж) спостерігаються порушення свідомості, астенія, розлади сну;
- у затяжному гострому (4-12 тиж) домінують тривога, депресія, астенія, порушення сну, зниження когнітивних функцій;
- при постковідному синдромі (за негативного результату ПЛР-тесту) присутні астенія, порушення сну, депресія, тривога, фобії, розлади адаптації, панічні напади;
- віддалені наслідки (через 6 міс після негативного ПЛР-тесту) турбують депресія, тривога, тривожно-панічні розлади, соціальні фобії, обсесивно-компульсивний розлад (ОКР), посттравматичний стресовий розлад, агрипнія (поверхневий короткочасний сон із частими пробудженнями), зниження когнітивних функцій, розлади адаптації, розлади поведінки, особистісні розлади, хімічні та нехімічні залежності, делінквентна поведінка.

Чітко прослідковується пряма залежність: що більше часу минає після перенесеного COVID-19, то помітніше зростає ризик появи та розширюється спектр психічних порушень у пацієнтів. Масштабне дослідження, проведене вченими Оксфордського університету (Taquet M. et al., 2021), засвідчило, що в кожного 5-го пацієнта, який переніс COVID-19, психічні порушення зберігаються ≥90 днів. Найчастіше це тривога, депресія та безсоння.

Ще одне наукове спостереження, виконане в Оксфордському університеті, виявило, що через 6 міс у хворих, які перенесли COVID-19 (n=236 379), діагностували такі психічні порушення: тривожні розлади – 17%, інші афективні розлади – 14%, зловживання психоактивними речовинами (ПАР) – 7%.

Учені з Китаю (Huang C. et al., 2020) проаналізували поширеність постковідних психічних розладів. За даними науковців, майже 75% пацієнтів після виписки з лікарні з негативним ПЛР-тестом у середньому протягом півроку страждають щонайменше від одного із симптомів, зумовлених COVID-19; 25% мають розлади сну, тривогу та/або депресію, астенію.

33% пацієнтів, котрі під час COVID-19 перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), після виписки страждали на post-intensive-care синдром, про що свідчать дані Helms і співавт. (2020). Інші дослідження також припускають можливість поствірусного синдрому, що нагадує депресію із тривогою та інсомнією (Royer E.A. et al., 2020).

Під час оцінки постковідних порушень психічного здоров'я, виконаної в Китаї (Mei Q. et al., 2021) за участю 4328 раніше госпіталізованих із COVID-19 пацієнтів і 1500 здорових осіб, учені дійшли таких висновків:

✔ 14% пацієнтів із COVID-19 в анамнезі мали клінічно виражену депресію, 12% – клінічно виражену тривогу;

✔ ризик тривоги та депресії після перенесеної COVID-19 суттєво перевищував такий у контрольній групі.

Очевидно, що в процесі реабілітації описаного контингенту хворих корекція психічних розладів залишатиметься в числі найактуальніших.

Про які особливості варто пам'ятати лікарю загальної практики під час роботи з пацієнтами після COVID-19?

- У кожного 2-го пацієнта відзначаються явні емоційні проблеми, в т. ч. емоційні розлади (тривога, депресія, ОКР, фобії).
- У структурі хронічного больового синдрому присутній емоційний компонент – фобічна, тривожна чи депресивна складова.
- Виражені астенія та апатія, що тривають місяцями.
- Психосоматичні розлади зміщуються в алгічні варіанти.

Часто спостерігається зниження мнестичних функцій із недостатньо якісним відновленням.

! У рамках реабілітації слід концентрувати зусилля на фізичній, когнітивній та психологічній оцінці з метою надання реабілітаційних послуг після COVID-19 для всіх, хто їх потребує, незалежно від наявності госпіталізації в анамнезі та того, чи встановлено клінічний діагноз COVID-19 із позитивним/негативним ПЛР-тестом.

Психологічної реабілітації після COVID-19 потребують усі: хворі, котрі не потрапляли до лікарні під час гострого перебігу хвороби та впоралися самостійно; особи, госпіталізовані через COVID-19 (лікар первинної медичної допомоги повинен надати їм детальні рекомендації з реабілітації, через 6 тиж має оцінити стан під час візиту (за відео чи в рамках телефонної розмови), а за потреби скерувати до інших фахівців); пацієнти з COVID-19, які перебували у ВРІТ (рекомендуються комплексна оцінка потреб і негайний початок стаціонарної реабілітації, повторна оцінка – через 4-6 тиж після виписки).

Виокремлюють 4 основні групи, де передбачається збільшення потреби в реабілітації (інформація уряду Уельсу, 2020):

✔ пацієнти після COVID-19: ті, які відновлюються після тривалого періоду в умовах ВРІТ і лікарні, та хворі з тривалими симптомами COVID-19 (Long COVID), котрі одужують у позалікарняних умовах;

✔ особи, які очікують на призупинені термінові та рутинні втручання і відзначають погіршення функціонування;

✔ пацієнти, котрі уникали доступу до медичних послуг під час пандемії, а зараз мають вищий ризик погіршення здоров'я та інвалідизації;

✔ соціально ізольовані / незахищені верстви населення, в яких карантинні обмеження зумовили зниження рівня активності та соціальних зв'язків, зміну споживання їжі, зловживання ПАР, втрату фізичного й психічного добробуту.

Як зручний діагностичний інструмент рекомендовано використовувати шкалу для самозвіту пацієнта PCFS (Post-COVID-19 Functional Status; Spruit M.A. et al., 2020). Опитування слід проводити декілька разів: на 1-му прийомі в клініці після виявлення COVID-19, через 4-8 тиж і через 6 міс після 1-го прийому в клініці.

Рекомендовані немедикаментозні реабілітаційні заходи в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 описані в таблиці.

Найближчим часом вийдуть друком методичні рекомендації для лікарів загальної практики «Психологічна та психотерапевтична реабілітація постковідних пацієнтів» (2021), де надано детальні роз'яснення стосовно стратегій психологічного відновлення після COVID-19. Багато різноманітних тематичних публікацій представлені в онлайн-журналі «Психосоматична медицина та загальна практика».

Таблиця. **Екстрене психологічне кризове втручання низької інтенсивності в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19**

Група та прояви	Втручання
1) На ранній стадії ізоляційного лікування Психічний стан: намбінг («блокування» здатності до реагування), заперечення, гнів, страх, тривога, депресія, розчарування	*Принцип: підтримка та комфорт* • Зрозумійте, що емоційна реакція пацієнта є нормальною реакцією на стрес • Доведіть важливість й необхідність ізоляції та спонукайте пацієнтів до формування впевненості в одужанні • Поясніть основні моменти сучасного лікування та очікувану його ефективність • Стабілізуйте емоції пацієнта й оцініть ризик самогубства/самопошкодження • За необхідності – консультація психіатра
2) Період лікування в ізоляції Психічний стан: прояви, типові для групи 1, + самотність/дискомфорт через страх перед хворобою, відмова від лікування або надмірний оптимізм щодо терапії	*Принцип: активне надання інформації, консультація психіатра (за потреби)* • Максимально об'єктивно та правдиво поясніть актуальну епідемічну ситуацію • Допомагайте спілкуватися з родичами назовні та передавати інформацію • Активно заохочуйте пацієнтів до співпраці стосовно лікування • Намагайтеся зробити ситуацію зручною для пацієнта • За необхідності – консультація психіатра
3) Пацієнти з респіраторним дистресом і вираженим занепокоєнням Психічний стан: страх смерті, паніка, відчай	*Принцип: заспокоєння, емоційне спілкування та підвищення впевненості в лікуванні* • Заспокоюйте хворого та призначте заспокійливі засоби • Посилюйте лікування основного захворювання, щоб зменшити вираженість симптомів

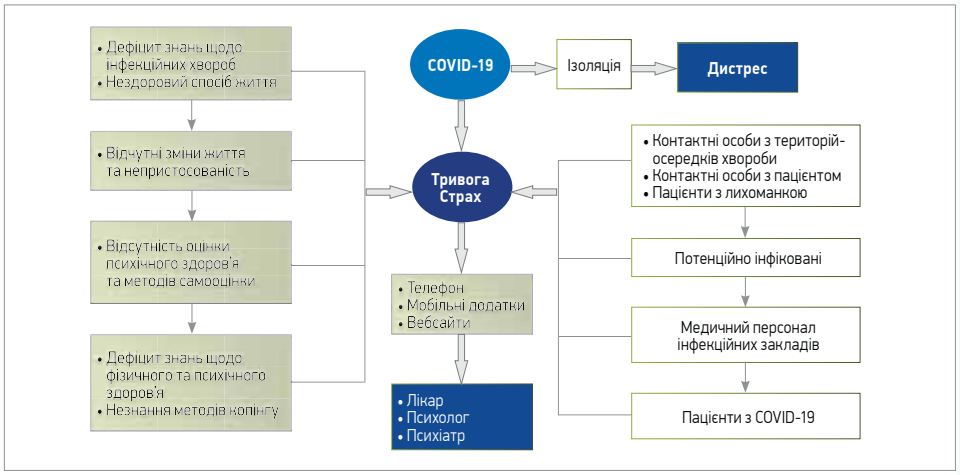


Рис. Модель психологічного втручання в пандемію COVID-19

Змістовною та корисною є пам'ятка Всесвітньої організації охорони здоров'я «Підтримка для самостійної реабілітації після пов'язаних із COVID-19 захворювань», що містить рекомендації, вправи та техніки, спрямовані на покращення фізичного й ментального здоров'я. Ця пам'ятка є доповненням до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 771 «Про затвердження протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам». Окрім того, документ регламентує перелік фахівців, котрих необхідно долучати до процесу реабілітації:

- ✔ лікарі фізичної та реабілітаційної медицини;
- ✔ фізичні терапевти, ерготерапевти;
- ✔ терапевти мови та мовлення;
- ✔ протезисти-ортезисти;
- ✔ психологи, психотерапевти;
- ✔ медичні сестри з реабілітації;
- ✔ асистенти фізичних терапевтів і ерготерапевтів.

За потреби перелік розширюють.

Для оцінки психічного стану пацієнта на етапі реабілітації рекомендовані Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (MoCA), а також Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS). Водночас можна застосовувати PHQ-9, Шкалу оцінки якості життя (CQLS, розроблену для лікарів-інтерністів), Шкалу коморбідності CIRS (Linn B.S., 1968).

Методи психологічної реабілітації пацієнтів із COVID-19 мають передбачати:

- розуміння та прийняття власного стану та/або хвороби;
- роботу з емоційними реакціями (тривогою, депресією), запереченням і свідомим уникненням хвороби;
- посилення мотивації та дотримання реабілітаційних процедур;
- зміцнення корисних звичок (фізичні вправи, регулювання маси тіла);
- сприяння адаптації до нових умов;
- підготовку й адаптацію до повсякденного життя.

Модель психологічного втручання в пандемію COVID-19 описали J. Zhang і співавт. у 2019 р. (рис.).

Долучайте до реабілітації пацієнтів із COVID-19 медичних психологів, психотерапевтів і психіатрів! У гострій фазі допомагають ефективне спілкування, соціальний контакт (хоча й віддалено), інформаційний лист для пацієнтів. На етапі одужання варто повторно оглядати хворих із метою виявлення несприятливих психологічних наслідків COVID-19, оцінювати їхній настрій та самопочуття. Контингент із підпороговими психологічними симптомами потребує активного моніторингу. І не забувайте – групою високого ризику вважаються медичні працівники, котрі перенесли COVID-19, тому бережіть себе!

Підготувала ***Олександра Марченко***

Науково-практична конференція з міжнародною участю

XIII Український гастроентерологічний тиждень

23-24 вересня, м. Київ

Наукова тематика

- Новітні досягнення сучасної гастроентерології (новини зі світових і європейських наукових форумів)
- Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез хвороб органів травлення (експериментальні та клінічні дослідження)
- Новітні технології хірургічного лікування (у т. ч. мініінвазивного) патології органів травлення
- Нутриціологія та лікувальне харчування при захворюваннях органів травлення
- Епідеміологія захворювань органів травлення

Оргкомітет

З питань наукової програми – керівник комітету з освіти УГА, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко

Технічний партнер – ТОВ «Ворлдсервіс Груп»,

Ніна Дзуєнко: тел.: +380 67 209-69-07; e-mail: seminars@wsg.in.ua

Детальні інформація і реєстрація: https://www.gastroukr.org/

ГО «Всеукраїнська асоціація кардіологів України»
До 85-річчя ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д Стражеска» НАМН України

XXII Національний конгрес кардіологів

Тема заходу: «Кардіологія – важлива складова клінічної медицини: розширення горизонтів»

20-24 вересня

Конгрес проходитиме в гібридному форматі, що поєднує офлайн-засідання, майстер-класи (з обмеженою кількістю присутніх слухачів) та їх одночасну трансляцію на YouTube-каналі.
Участь онлайн безкоштовна.
Мови конгресу: українська, англійська.

Основні науково-практичні напрями:

- **Гострий інфаркт міокарда**
- **Дисліпідемії**
- **Атеросклероз та ішемічна хвороба серця**
- **Артеріальна гіпертензія**
- **Легенева гіпертензія**
- **Інтервенційна кардіологія**
- **Аритмії та раптова серцева смерть**
- **Гостра та хронічна серцева недостатність**
- **Профілактична кардіологія та реабілітація**
- **Некоронарні захворювання міокарда**
- **Кардіоонкологія**
- **Медико-соціальні аспекти кардіології**

Оргкомітет: тел.: +380 (68) 072-91-38;
e-mail: orgmetod2017@gmail.com; **сайт:** https://cardiohub.org.ua/

Судоми нижніх кінцівок у клінічній практиці

М'язові спазми, або крампі (код за МКХ-10: R25.2), – раптові болючі мимовільні скорочення одного м'яза, частини м'яза чи декількох скелетних м'язів, зазвичай гомілки та стопи, двоголового м'яза плеча, м'язів-розгиначів пальців кисті, м'язів тулуба, діафрагми й підщелепних м'язів. Це надзвичайно поширений стан, з яким стикаються 95% людей. Найчастіше спостерігають спазми дистальних відділів ніг (судоми нижніх кінцівок – СНК; до 60% дорослих і 7% дітей). Поширеність СНК є дещо вищою в жінок і зростає з віком. Хоча СНК мають доброякісний характер, вони можуть бути дуже болючими та негативно впливати на якість життя пацієнтів.

Клінічні особливості

СНК супроводжуються болем і тимчасовою неможливістю використовувати уражений м'яз, тривають від кількох секунд до кількох годин (у середньому 9 хв), можуть бути ізометричними чи спричиняти рух кінцівки, наприклад екстремальне підошовне згинання стопи. Локальні набряк, напруженість і біль ураженої ділянки можуть тривати декілька днів після гострого епізоду. Три чверті випадків СНК трапляються вночі й супроводжуються вторинним безсонням, як наслідок – сонливістю, слабкістю, зниженою фізичною й розумовою працездатністю в денний час.

Патофізіологія й етіологія

У більшості випадків СНК є ідіопатичними. Точний механізм розвитку СНК невідомий, хоча деякі дослідники виділяють м'язові спазми переважно нейрогенного та міогенного генезу.

Джерело нейрогенних м'язових спазмів локалізується в периферичних або центральних структурах, включно з нейром'язовим сполученням – хімічним синапсом між руховим нейроном і м'язовим волокном, де механічне пошкодження й електролітні порушення можуть спричиняти надмірне збудження та спазми. Натомість патофізіологія міогенних спазмів є наслідком порушення продукції енергії в м'язових клітинах, вони розвиваються при метаболічних міопатіях, асоційованих із розладами метаболізму глікогену й ліпідів. Оскільки розслаблення м'яза є АТФ-залежним активним процесом, за недостатньої продукції енергії у вигляді аденозинтрифосфату (АТФ) ланцюги актину й міозину не роз'єднуються, що призводить до так званих електрично німих спазмів.

У таблиці 1 наведено основні медичні стани, які асоціюються з підвищеною частотою СНК.

Таблиця 1. **Деякі медичні стани, які асоціюються з підвищеною частотою м'язових спазмів**

• Стрес і тривога	• Хронічні інфекції
• Вагітність, особливо на пізніх термінах	• Зловживання алкоголем
• Кардіоваскулярні захворювання	• Інсульт
• Гіпотиреоз, гіперпаратиреоз	• Остеоартрит
• Венозна недостатність	• Остеохондроз поперекового відділу хребта
• Периферична нейропатія	• Цироз печінки
• Неврологічний дефіцит	• Злоякісні новоутворення
• Електролітні порушення (наприклад, гіпомагніємія)	• Термінальна стадія ниркової недостатності та гемодіаліз

Деякі вчені висувають гіпотезу, що сучасний «цивілізований» спосіб життя більше не потребує повторюваних рухів, які розтягують сухожилля та м'язи ніг. Інші припускають, що в лежачому положенні (приміром, уночі) стопа пасивно перебуває в підошовному згинанні, а м'язові волокна литкового м'яза вже максимально вкорочені, тому безперешкодна нервова стимуляція призводить до спазмів.

Дослідження за участю спортсменів демонструють, що надмірна фізична активність може зумовлювати СНК, хоча механізм цього зв'язку не встановлено. Крім утоми м'язів, імовірною причиною є дегідратація з дисбалансом електролітів (магнію, кальцію, натрію, калію).

Менш очевидною та водночас недооціненою причиною СНК можуть бути стрес і тривожні розлади. Механізмами появи м'язових спазмів при таких станах є:

• м'язова ригідність. Стрес зумовлює вазоспазм із подальшим скороченням скелетних м'язів. Контрактури вкорочують й ущільнюють м'язи, що спричиняє ригідність і біль;

• дегідратація. У деяких людей тривога асоціюється з підвищеною частотою сечовипускання та підвищеною пітливістю, що призводить до дегідратації й електролітного дисбалансу. Крім того, в умовах стресу та тривоги зменшується відчуття спраги;

• напруження. Тривога супроводжується м'язовим напруженням. Напружені м'язи більш схильні до спазмів як компенсаторної реакції для відновлення запасів енергії. Також напружені м'язи швидко втомлюються, що робить їх схильними до спазмів.

Варто зауважити, що тривога та стрес можуть і не бути безпосередньою причиною СНК, але за наявності цих розладів м'язові спазми відчуваються пацієнтом тяжчими й такими, що більшою мірою порушують якість життя.

Спазми скелетних м'язів можуть бути побічним ефектом понад сотні лікарських засобів, але лише деякі препарати є специфічними для СНК. За даними літератури, найчастіше ятрогенні СНК зумовлюють внутрішньовенний сахарат заліза, кон'юговані естрогени, ралоксифен і напроксен. Окрім того, із СНК асоціюються клоназепам, циталопрам, целекоксиб, золпідем, статини, β-агоністи й діуретики.

СНК та магній

У дослідженнях за участю вагітних і пацієнтів із нічними судомами литкових м'язів було встановлено кореляцію між підвищеною частотою СНК і зниженими сироватковими рівнями магнію. Крім того, гіпомагніємія асоціювалася з тяжкими спазмами та болем у м'язах.

Зв'язок між дефіцитом магнію та спазмами скелетних м'язів пояснюють важливою роллю цього елемента в регуляції функції нервової та м'язової систем. Відомо, що нервовий імпульс у фазі потенціалу дії викликає вивільнення іонів Ca^{2+}, які взаємодіють із білками м'язових клітин і спричиняють скорочення міофібрил. Натомість іони Mg^{2+} є фізіологічним антагоністом кальцію й опосередковують розслаблення міофібрил.

Магній є фізіологічним регулятором збудливості клітини, необхідним для деполяризації клітинної мембрани нервових і м'язових клітин. За нестачі магнію клітина стає надзбудливою. Найімовірнішим молекулярним механізмом впливу магнію на збудливість нейронів є інгібування активності глутаматних рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA). Активація NMDA-рецепторів необхідна для швидкої синаптичної передачі сигналу в головному мозку, яка відбувається в результаті зміни потоку натрію та калію крізь мембрану. Надмірна стимуляція NMDA-рецепторів може призвести до судом, тоді як їх блокування магнієм знижує збудливість нервових шляхів.

Зрештою, магній є необхідним для продукції АТФ елементом, тому гіпомагніємія може порушувати розслаблення м'язів із розвитком електрично німих спазмів.

Діагностичне обстеження

Обстеження та лікування необхідні, якщо СНК надто турбують пацієнта, є тяжкими або частими. Основою діагностики СНК є ретельний збір анамнезу, зокрема щодо наявних супутніх захворювань і застосовуваних лікарських засобів. Фізикальний огляд рідко виявляє м'язові спазми, якщо зважити на їх появу переважно вночі, раптовий і мимовільних характер, але може бути корисним у діагностиці патологій – факторів ризику СНК, як-от захворювання периферичних артерій. Обстеження має включати огляд кінцівок, пальпацію пульсу, оцінку чутливості, м'язової сили та сухожильних рефлексів. Для визначення факторів кардіоваскулярного ризику слід виміряти артеріальний тиск.

У сумнівних випадках рекомендованими лабораторними тестами є загальний аналіз крові, креатинін, сечовина, печінкові ферменти, альбумін, електроліти, визначення сироваткових рівнів вітамінів групи В (включно з вітамінами B_6 і B_{12}), глікований гемоглобін, тиреотропний гормон. За ознак нейропатії та наявності відповідних показань додаткові тести (зазвичай використовуються лікарями-спеціалістами) можуть включати імуноелектрофорез сироватки, визначення антинуклеарних антитіл (ANA), ревматоїдного фактора, швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка, пов'язаного із синдромом Шегрена антигена А (anti-SSA) та В (anti-SSB), антинуклеарних цитоплазматичних антитіл (ANCA), антигангліозидних антитіл (anti-GM1). З-поміж інструментальних методів можуть застосовуватися голкова електроміографія, біопсія м'язів, магнітно-резонансна томографія спинного мозку.

Стани, з якими необхідно диференціювати СНК, наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. **Диференційна діагностика СНК**

Стан	Клінічні ознаки	Діагностика	Лікування
Переміжна кульгавість	Ниючий біль після фізичних навантажень; полегшення після відпочинку	Анамнез Фактори ризику атеросклерозу Кісточково-плечовий індекс Радіографічні дослідження	Модифікація факторів ризику Дозовані фізичні навантаження Інвазивні втручання
Судоми при фізичних навантаженнях (заняття спортом тощо)	Болючі судоми під час або безпосередньо після фізичних навантажень Напруження м'язів, що пальпується	Анамнез	Дозовані фізичні навантаження, стретчинг
Гіпнічний міоклонус	Раптові мимовільні сіпання на початку сну, часто з відчуттям падіння Може бути причиною прокидання	Анамнез (від партнера по ліжку)	Заспокоєння
Міозит, міалгії	Глибокий ниючий біль, не пов'язаний із фізичними навантаженнями Слабкість, погана переносимість фізичних навантажень Часто трапляється в ногах, але можуть уражатися й інші м'язи	Анамнез Підвищені рівні креатинкінази (міозит) Застосування статинів Діагностичні дані на користь поліміозиту чи дерматоміозиту	Лікування основного захворювання Відміна статинів
Синдром періодичних рухів нижніх кінцівок	Неболючі, повторювані, ритмічні, повільні згинання пальців ніг, колін і стегон під час сну Втома в денний час Не усвідомлюється пацієнтом	Анамнез (від партнера по ліжку) Полісомнографія	Модифікація сну, включно з фармакотерапією
Периферична нейропатія	Оніміння, посмикування, «електричний» біль із можливими подальшими судомами Симптоми не пов'язані з фізичними навантаженнями, часом доби та сном	Анамнез Цукровий діабет, низькі рівні вітаміну B_{12}, алкоголізм, ВІЛ-інфекція Електроміографія Біопсія нерва	Лікування основного захворювання Знеболювальні, антиконвульсанти, трициклічні антидепресанти
Синдром неспокійних ніг	Непереборне бажання рухати чи трясти ногами, зазвичай увечері; полегшується рухами Є дискомфорт, але немає болю Відсутні видимі м'язові спазми	Анамнез	Дофамінергічні препарати

Лікування та профілактика

Як зазначено в настановах із ведення СНК Американської академії сімейних лікарів (AAFP), у разі виявлення захворювань, які можуть бути причиною СНК, оптимізація лікування цих станів здатна сприяти зменшенню частоти й тяжкості м'язових спазмів. У решті випадків, тобто за ідіопатичних СНК (переважна більшість пацієнтів), доцільною є фізіотерапія – дозована фізична активність і стретчинг (вправи, спрямовані на розтягнення зв'язок і м'язів, підвищення гнучкості тіла), а також пероральна терапія препаратами магнію. Пацієнтам рекомендовано уникати надмірних фізичних навантажень, дотримуватися раціонального харчування й адекватного питного режиму, зменшити чи відмовитися від уживання алкоголю.

Приклад вправи на розтягнення литкових м'язів, рекомендованої британською Національною службою охорони здоров'я (NHS):

1. Встаньте обличчям до стіни й витягніть руки, щоб вони ледь її торкалися.
2. Переконайтеся, що ви стоїте прямо, стопи всією підошвою торкаються підлоги.
3. Нахиліться вперед, притискаючи руки до стіни, поки не відчуєте, як розтягуються литкові м'язи. Утримувати це положення 2-3 с.
4. Знову встаньте прямо.
5. Повторюйте кілька разів протягом 5 хв тричі на день (останній раз безпосередньо перед сном).

Безпосередньо під час СНК можуть допомогти такі методи (рекомендації клініки Мейо):

1. Розтягніть спазмований м'яз і м'яко потріть його, щоб він розслабився. При судомах у литковому м'язі перенесіть вагу на уражену ногу та трохи зігніть коліно. Якщо стояти важко, сядьте на підлогу чи на стілець із витягнутою ураженою ногою.
2. Спробуйте потягнути пальці стопи ураженої ноги до голови, поки нога залишається випрямленою; це також працює при судомах задньої поверхні стегна. У разі судом передньої поверхні стегна (чотириголового м'яза) використайте стілець, щоб утриматися у вертикальному положенні, та спробуйте потягнути уражену ногу вгору до сідниці.
3. Застосуйте тепло на спазмований м'яз (теплий рушник, грілка, тепла ванна, струмінь гарячого душу).
4. Після закінчення судоми масаж ураженої ділянки льодом допоможе втамувати біль.

Тривалий час для лікування СНК використовували хінін, аж поки у 2004 р. Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) не відкликало це показання для хініну через його небезпечні побічні ефекти. У невеликих дослідженнях за участю пацієнтів із СНК (зазвичай вторинного походження) використовували низку інших препаратів, як-от блокатори кальцієвих каналів, антиконвульсанти, нестероїдні протизапальні препарати, парацетамол, міорелаксанти тощо. Утім, через обмежену доказову базу ефективності й відомі побічні ефекти ці лікарські засоби не рекомендовано для рутинного ведення СНК.

Магній у лікуванні СНК

З огляду на тісний зв'язок між дефіцитом магнію та СНК, а також на визначну роль цього елемента в регуляції нервово-м'язової функції обґрунтованим є призначення пероральних препаратів Mg. Магній діє при м'язових спазмах міогенного й нейрогенного генезу, на периферичному та центральному рівнях. Ефективність і безпека терапії Mg були продемонстровані в низці рандомізованих контрольованих досліджень у дорослих пацієнтів із СНК, зокрема у вагітних. Додатковими ефектами Mg, корисними при СНК, є покращення сну, зменшення тривоги та стресу.

Препарати магнію особливо показані пацієнтам із м'язовими спазмами, які мають інші клінічні симптоми й ознаки недостатності Mg (серцеві аритмії, головний біль, підвищена збудливість, тривога, запаморочення, зниження пам'яті й уваги, безсоння), страждають на супутні захворювання, пов'язані з дефіцитом Mg (артеріальну гіпертензію, цукровий діабет 2 типу, ожиріння) чи застосовують препарати, котрі можуть зумовлювати гіпомагніємію (аналгетики/антипіретики, протидіабетичні засоби, діуретики, інгібітори протонної помпи тощо).

Препарати магнію містять одне з двох джерел елементарного Mg: неорганічні або органічні солі. Неорганічні солі Mg (оксид, сульфат) мають обмежену біодоступність. У разі їх застосування в кров всмоктується незначна частка Mg, при цьому надлишок, який залишається в кишечнику, може порушувати абсорбцію інших нутрієнтів і спричиняти диспепсію. Натомість органічні солі магнію (цитрат, лактат, підолат, глюконат, оротат та ін.) мають вищу розчинність і кращу біодоступність, забезпечують вищі сироваткові рівні за прийому відносно нижчої кількості елементарного Mg.

У нещодавньому дослідженні вчені з Гентського університету (Бельгія) протестували 15 комерційно доступних препаратів магнію. Результати показали значні відмінності між препаратами магнію: найвищий ступінь абсорбції продемонстрував Магнерот® (Woerwag Pharma, Німеччина), який містить органічний оротат магнію, – його біодоступність досягала 85-90%. Щодо препаратів неорганічного магнію, то їхня біодоступність не перевищувала 30%, а в найгіршому випадку становила лише 4%.

Серед препаратів органічних солей Mg саме магнію оротат (Магнерот®) можна вважати найоптимальнішим засобом для профілактики та лікування м'язових спазмів. Оротат (сіль оротової кислоти) не лише є ефективним транспортером іонів магнію в клітину (підвищує клітинну біодоступність Mg), а й додатково підсилює його протисудомну дію. Оротова кислота є природною речовиною – міститься в усіх живих клітинах, бере участь у біосинтезі піримідинових нуклеотидів уридинмонофосфату (УМФ) і цитидинмонофосфату. Імовірний механізм дії оротової кислоти при м'язових спазмах полягає в покращенні енергетичних процесів, збільшенні синтезу УМФ й інших сигнальних молекул, які взаємодіють із пуринергічними рецепторами та сприяють розслабленню скелетної мускулатури.

Отже, забезпечуючи високу біодоступність магнію, Магнерот® має низку додаткових синергічних властивостей, пов'язаних із біологічною роллю оротату. Магній й оротат позитивно впливають на енергетичний метаболізм, структуру м'язової та сполучної тканин і судинний тонус, істотно знижують гіперреактивність м'язових клітин, що забезпечує протисудомну дію. Поєднане застосування магнію й оротату потенціює їхні ефекти при м'язових спазмах різного генезу.

Для профілактики й лікування СНК як стану, що супроводжується дефіцитом Mg, Магнерот® призначають по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 7 днів, потім – по 1 таблетці 2-3 рази на добу чи за рекомендацією лікаря. Препарат можна застосовувати довгочасно, мінімальна тривалість курсу становить 6 тиж.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олексій Терещенко***

Хвороба Фабрі в неврологічній практиці: діагностика та лікування

Цьогоріч у липні відбулася міжнародна наукова конференція Summer Stroke Summit, у якій взяв участь експерт Міністерства охорони здоров'я України з неврології та інсульту, завідувач інсультного центру МЦ «Універсальна клініка «Оберіг» (м. Київ), кандидат медичних наук Юрій Володимирович Фломін з доповіддю «Інсульт та хвороба Фабрі». Головні питання стосувалися патогенезу, клініки, ускладнень та особливостей діагностики і лікування цього рідкісного захворювання.

Ю.В. Фломін

Свою доповідь Юрій Володимирович розпочав із клінічного випадку, описаного в клінічному журналі Acta Neurologica Taiwanica [1].

Чоловік віком 35 років був скерований до відділення невідкладної допомоги через порушення мовлення (дизартрію) та слабкість правих кінцівок (протягом 2 днів). Порушення мали хвилеподібний перебіг, тобто іноді пацієнт відчував полегшення, тому деякий час не звертався по медичну допомогу. Було проведено нейровізуалізацію; за допомогою МРТ виявлено множинні дрібні гострі ішемічні ураження в різних судинних басейнах головного мозку.

Дані обстеження:
- аналіз крові – ШОЕ 54 мм/год;
- температура тіла – 37,4 °С;
- протеїнурій (1,64 г/добу);
- ЕКГ – норма;
- ЕхоКГ – норма.

З огляду на сукупність цих даних з'явилася підозра на кардіоемболічний інсульт. Під час збирання анамнезу звернув на себе увагу факт відсутності жодних судинних факторів ризику, крім куріння (1 пачка цигарок на день протягом багатьох років). Сімейний анамнез також був без особливостей (не спостерігалося випадків інсульту чи інших судинних захворювань у молодому віці). Після госпіталізації пацієнту був призначений цефтріаксон внутрішньовенно, проте лихоманка (37,5-38,0 °С) зберігалася протягом декількох днів. Також турбував сильний пульсуючий головний біль, тому було призначено додаткове обстеження – комп'ютерну томограму та дослідження крові (ANA, C3, C4, антифосфоліпідні антитіла, антикардіоліпінові антитіла, рибосомальні Р-антитіла, хроматинові антитіла, ds-DNA cANCA, pANCA й атипові pANCA).

В результаті обстеження виявлено збільшення розміру нирок без ознак гідронефрозу, інфільтративних або кістозних змін.

Було призначено пробну терапію кортикостероїдами (дексаметазон по 5 мг внутрішньовенно 2 р/добу). Це лікування виявилося ефективним: упродовж декількох днів температура тіла нормалізувалася, головний біль зник.

Аналіз перебігу захворювання та даних обстеження дозволив запідозрити хворобу Фабрі.

Скринінг на хворобу Фабрі показав таке: знижений рівень α-галактозидази А – 0,3 нмоль/мг (норма 60,6±27,2) та підвищений рівень lyso-Gb3-107,2 нг/мл (норма <0,8).

У чому причина ураження мозку молодих людей із хворобою Фабрі? Як своєчасно діагностувати це захворювання і вести пацієнтів, аби запобігти неврологічним ускладненням (особливо в умовах нинішньої пандемії COVID-19)? Щоб відповісти на ці запитання, варто скористатися даними клінічних досліджень і спостережень, які за останні роки накопичилися в науковій літературі.

Відомо, що для хвороби Фабрі типовими є цереброваскулярні захворювання, причому інсульт часто з'являється раніше, ніж установлений діагноз хвороби Фабрі (особливо за некласичного 2 типу).

Слід зазначити, що при цьому захворюванні у віці 25-44 років ризик інсульту підвищений у 8-12 разів. За даними різних досліджень, частота ішемічних інсультів при цьому складає від 6 до 13% (з них 7-15% – чоловіки, 4-11% – жінки), а найтиповішим є виникнення інсультів у вертебробазилярному басейні. З огляду на всі ці дані можливість хвороби Фабрі слід припускати в усіх випадках інсульту в осіб молодого віку (до 50 років).

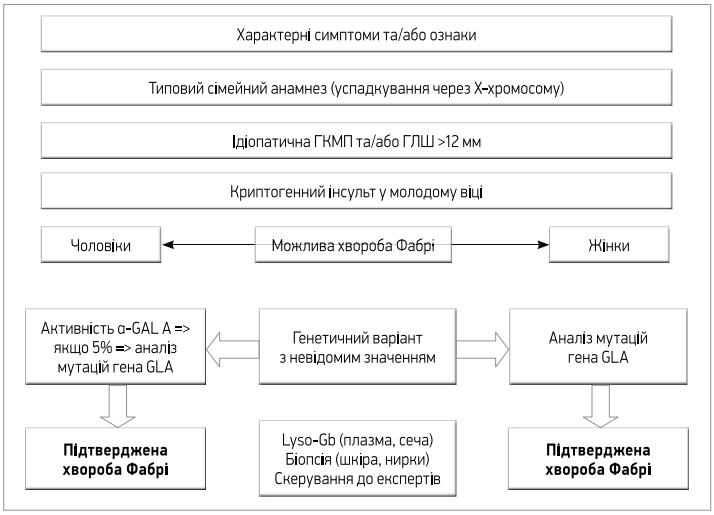


Рис. Діагностичний алгоритм

Що являє собою хвороба Фабрі?

Насамперед це рідкісне генетичне прогресуюче полісистемне захворювання, що на пізніх стадіях може загрожувати життю людини [2-4].

Хвороба Фабрі зумовлена мутаціями гена *GLA*, який знаходиться в Х-хромосомі. Мутації GLA спричиняють низьку активність лізосомального ферменту α-галактозидази А (α-GAL A), що зумовлює надмірне накопичення гліколіпідів (наприклад, глоботріаозилцераміду – Gb3, або GL3) в ендотелії судин різних органів і тканин; це спричиняє розвиток поліорганної патології.

Для діагностики цього захворювання слід проводити дослідження крові, а в подальшому – генетичні дослідження [5, 6].

Особи чоловічої статі з хворобою Фабрі передають мутацію всім своїм дочкам, але не синам. У гетерозиготних жінок 50% шансів передати дефектний ген своїм дітям (незалежно від статі).

На практиці більшість випадків цього захворювання діагностується на підставі проявів зовнішніх ознак, які мають пацієнти. Найтиповішими та найпомітнішими проявами хвороби Фабрі є офтальмологічні ознаки, до яких належать:
- помутніння рогівки (воронкоподібна кератопатія): майже патогномонічна (до 94% пацієнтів);
- двобічне помутніння задньої частини кришталика (т. зв. катаракта Фабрі);
- набряк повік;
- підвищена звивистість судин;
- розширення венозних судин за типом аневризми;
- феномен сладжу крові в малих судинах.

Досить характерними для цієї патології є дерматологічні прояви – ангіокератоми (невеликі червонуваті папули (спостерігаються найчастіше в ділянці паху, внутрішньої поверхні стегон), нерідко розподіляються всім тілом), а також набряки і порушення потовиділення (ангідроз).

На КТ також виявляються деякі типові зміни:
- двобічна інтенсивність подушок таламусів і сочевицеподібних ядер (патогномонічне відхилення);
- двобічні корково-підкоркові ішемічні вогнища з переважним ураженням супратенторіальних зон «водорозділу» [7].

Хвороба Фабрі – це фенотипно неоднорідна патологія, в структурі якої діапазон ураження органів може охоплювати ознаки класичної клінічної картини із множинними проявами ураження органів, а також ізольовані ураження окремих органів (табл.) [8, 9].

Таблиця. Класична картина хвороби Фабрі порівняно з варіантом захворювання з пізнім початком

Тип 1. Класична хвороба Фабрі	Тип 2. Хвороба Фабрі з пізнім початком
Так званий класичний фенотип являє собою клінічну картину хвороби Фабрі із залученням багатьох органів і систем (серця, нирок та ЦНС), із симптомами, що з'являються вже в дитинстві	Пізні прояви та форми хвороби Фабрі моно- й олігосимптоматичного типу діагностувати складніше; вони часто пов'язані із залишковими рівнями активності α-GAL A

План діагностики хвороби Фабрі:
- детальний анамнез захворювання;
- сімейний анамнез;
- фізичний огляд;
- результати лабораторних досліджень;
- візуалізація (мозок, серце, судини);
- генетичні дослідження;
- консультація з експертами;
- звернення уваги на найспецифічніші ознаки: акропарестезії, ангіокератоми, *cornea virticillata*.

Також допомагають діагностувати хворобу Фабрі такі фактори й ознаки:
- високий рівень клінічної настороженості;
- вимірювання рівня активності α-GAL A (плазма, лейкоцити, культури фібробластів);
- визначення Gb3/lyso-Gb3 (плазма, сеча, біоптати тканин);
- аналіз відповідного гена (скринінг у родині).

Найпростіший спосіб установити діагноз хвороби Фабрі – проведення дослідження ферменту α-GAL A; воно не дороговартісне та достатньо специфічне (особливо чутливе в чоловіків). Однак існує ризик не виявити хворобу в жінок. Окрім того, зразки придатні обмежений час, а саме дослідження потребує генетичного підтвердження.

Перевага генетичного дослідження в тому, що його висновок є остаточним. Також існує можливість проведення скринінгу в родичів. Однак це дослідження має певні недоліки: воно дороге і тривале (>3 міс). Окрім того, значення мутації може бути незрозумілим (наприклад, p.Arg118Cys Ø типового фенотипу, але асоціюється з підвищеним ризиком інсульту).

Якому методу при встановленні діагнозу слід віддавати перевагу – клінічному, біохімічному чи генетичному?

На рисунку зображено діагностичний алгоритм у таких випадках [10].

Що стосується лікування хвороби Фабрі, то при її своєчасній діагностиці воно може бути достатньо ефективним. Основною складовою є ферментозамісна терапія, за якої використовуються препарати агалсидаза-альфа й агалсидаза-бета. Ефективність цих засобів доведена за допомогою відповідних клінічних досліджень [11] (загалом частота подій при лікуванні тим чи іншим засобом не відрізнялася).

До інших лікувальних втручань при хворобі Фабрі належать:
- фармакологічні шаперони;
- генетичний трансфер за допомогою вірусних векторів;
- лікування з використанням мРНК.

За наявності інсульту лікування має включати антигіпертензивні засоби (інгібітори АПФ), статини, ацетилсаліцилову кислоту (АСК).

Отже, основний метод лікування хвороби Фабрі на сьогодні – ферментозамісна терапія, що дозволяє знизити рівень Gb3 у плазмі, спричиняє видалення Gb3 з ендотелію, уповільнення прогресування хронічної ниркової недостатності, зниження ускладнень.

Проведені 7 когортних досліджень та 2 рандомізованих контрольованих дослідження (n=7513). 1471 пацієнт отримував ферментозамісну терапію, 6042 – симптоматичну. За допомогою дослідження продемонстровано, що при ферментозамісній терапії частота інсульту знижується (8,2 проти 16% відповідно; p=0,0343). Отже, за хвороби Фабрі ферментозамісна терапія є ефективною як профілактика інсульту [12].

Якою має бути тактика лікаря в разі підтвердження діагнозу хвороби Фабрі?

Крок 1. Необхідно якнайшвидше скерувати пацієнта до відповідного фахівця в Центрі спадкових метаболічних захворювань для призначення відповідного лікування.

Крок 2. Потрібно скерувати пацієнта до місцевої генетичної служби, де можна провести аналіз родоводу, щоб визначити, чи можуть бути уражені інші члени родини пацієнта.

Висновки

- Хвороба Фабрі асоціюється з поліорганною патологією, зокрема з інсультом, та меншою тривалістю життя.
- Діагностика хвороби Фабрі має ґрунтуватися на клінічних, біохімічних і генетичних даних. Передумовами діагностики є обізнаність та пильність.
- Скринінг щодо хвороби Фабрі в родині має велике значення для раннього виявлення захворювання.
- Існують специфічні методи лікування пацієнтів із хворобою Фабрі, які істотно поліпшують прогноз. У пацієнтів із хворобою Фабрі й інсультом лікування має включати антигіпертензивні засоби (насамперед інгібітори АПФ), статини та АСК.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував ***Олександр Соловйов***

Роль вітамінів групи В у лікуванні больових синдромів у неврології

Неспецифічний біль у спині залишається однією з актуальних медичних і соціальних проблем. Передусім це зумовлено його широкою розповсюдженістю серед осіб молодого та середнього віку й економічними витратами, пов'язаними з тимчасовою непрацездатністю. Причини болю в спині різноманітні, й лікування підбирається залежно від патогенетичних механізмів його виникнення. Проте при багатьох патологічних станах, які супроводжуються розвитком болю в спині (остеохондроз хребта, вертеброгенні радикулопатії, спондильоз, м'язовий спазм та ін.), у клінічній практиці застосовуються нейротропні вітаміни групи В – тіамін (B_1), піридоксин (B_6), ціанокобаламін (B_{12}). Розгляньмо докладніше роль вітамінів групи В у лікуванні болю в спині та сучасні рекомендації, що передбачають їх відповідне застосування.

Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями лікування болю в спині слід починати з парацетамолу чи нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Цей клас лікарських засобів залишається одним із найефективніших і найширше застосовуваних у терапії болю. Проте ці препарати не завжди є достатньо ефективними, крім того, їх тривале застосування асоціюється з ризиком серйозних побічних ефектів (передусім гастроінтестинальних і кардіоваскулярних). Необхідність покращення безпеки лікування зумовила розроблення низки рекомендацій щодо строків застосування й дозування НПЗП. Зокрема, в багатьох настановах із лікування захворювань, які супроводжуються больовим синдромом і потребують призначення НПЗП, препарати цього класу рекомендовано призначати максимально короткими курсами та, якщо змога, в невисоких дозах. Підвищити ефективність і безпеку терапії НПЗП у пацієнтів із болем у спині дають можливість ад'ювантні (допоміжні) лікарські засоби, до яких найперше слід віднести вітаміни групи В.

Вітаміни групи В розглядають як допоміжну терапію неспецифічного болю в спині в багатьох зарубіжних рекомендаціях. Цей перелік щороку розширюється й останнім часом поповнився нижченаведеними настановами.

Методичні рекомендації, затверджені Міністерством охорони здоров'я Словаччини (2019)

Лікування вертеброгенного болю:

- неопіоїдні/опіоїдні аналгетики, ад'ювантні аналгетики (центральні міорелаксанти, протиепілептичні препарати, антидепресанти, глюкокортикоїди, місцеві анестетики, вітаміни групи В).

Високі дози вітамінів групи В (B_1, B_6, B_{12}):

- допомагають скоротити тривалість застосування інших знеболювальних препаратів завдяки посиленню знеболювального ефекту;
- можуть сприяти зменшенню частоти серцево-судинних і шлунково-кишкових побічних ефектів аналгетиків;
- ад'ювантна терапія вітамінами може бути використана з метою профілактики розвитку хронічних больових вертеброгенних синдромів.

Болгарська Асоціація неврології (2018)

Лікування мононевритів і мононейропатій (різних нервів, у тому числі спинномозкових):

- препарати другої лінії терапії: на пізній стадії – холінергічні засоби (галантамін), вітаміни групи В (B_1 – 30 мг, B_6 – 100 мг, B_{12} – 1000 мкг на добу), фізіотерапія.

Таблиця. **Схеми лікування неспецифічного болю в спині в рекомендаціях різних країн**

Розділ	Джерело	Рік	Рекомендації
Неврологічні захворювання	Асоціація неврології (Болгарія)	2018	**Мононеврити та мононейропатії (різних нервів, у тому числі спинномозкових):**
			• лікування всіх гострих невритів і невропатій слід розпочати негайно, протягом перших 10-15 днів
			• перший вибір: протинабрякова терапія кортикостероїдами (преднізолон 40-100 мг на добу внутрішньовенно) в поєднанні з манітом 10% 500 мл внутрішньовенно протягом 5-7 днів
			• другий вибір: на пізній стадії – холінергічні засоби (галантамін за схемою), вітаміни групи В (B_1 – 30 мг, B_6 – 100 мг, B_{12} – 1000 мкг на добу внутрішньом'язово), фізіотерапія
			Плечовий і попереково-крижовий плексит:
			• лікування плекситів включає галантамін внутрішньом'язово відповідно до інструкції, вітаміни групи В (B_1 – 30 мг, B_6 – 100 мг, B_{12} – 1000 мкг на добу) та фізіотерапію
Вертеброгенний біль	Методичні настанови, прийняті Міністерством охорони здоров'я (Словаччина)	2019	**Медикаментозне лікування:**
			• неопіоїдні/опіоїдні аналгетики, ад'ювантні аналгетики (центральні міорелаксанти, протиепілептичні лікарські засоби, антидепресанти, глюкокортикоїди, місцеві анестетики, вітаміни групи В)
			Високі дози вітамінів групи В (B_1, B_6, B_{12}):
			• регенерація нервів, знеболювальна та протизапальна дії
			• дає змогу скоротити тривалість застосування інших аналгетиків завдяки додатковому знеболювальному ефекту
			• може сприяти зменшенню частоти розвитку серцево-судинних і шлунково-кишкових побічних ефектів аналгетиків
			• ад'ювантну вітамінотерапію також можна використовувати для профілактики розвитку хронічних вертеброгенних больових синдромів
М'язово-скелетний (неспецифічний) біль у нижній частині спини	RASP*	2021	Комплекс високих доз вітамінів групи В (піридоксин + тіамін (бенфотіамін) + ціанокобаламін ± лідокаїн) можна використовувати додатково до НПЗП у разі гострих неспецифічних болів у попереку завдяки наявності доказів посилення знеболювального ефекту при поєднанні комплексу вітамінів групи В та НПЗП (рівень доказів В)
Дискогенна попереково-крижова радикулопатія	RASP*	2021	Комплекс високих доз вітамінів групи В (піридоксин + тіамін (бенфотіамін) + ціанокобаламін ± лідокаїн) можна застосовувати при гострій дискогенній попереково-крижовій радикулопатії в поєднанні з НПЗП для зменшення болю, оскільки додавання вітамінів групи В до НПЗП може мати додатковий аналгетичний ефект (рівень доказів С)

*Примітка: *RASP – Russian Association for the Study of Pain.*

Лікування плечового чи попереково-крижового плекситу:

- галантамін внутрішньом'язово, вітаміни групи В (B_1 – 30 мг, B_6 – 100 мг, B_{12} – 1000 мкг внутрішньом'язово щодня), фізіотерапія.

RASP

М'язово-скелетний (неспецифічний) біль у нижній частині спини

Гострий біль у нижній частині спини:

- високі дози вітамінів групи В (піридоксин + тіамін (бенфотіамін) + ціанокобаламін ± лідокаїн) можна використовувати на додаток до НПЗП (рівень доказів В);
- наявні докази посилення знеболювального ефекту при поєднанні комплексу вітамінів групи В із НПЗП.

RASP

Дискогенна попереково-крижова радикулопатія

Гостра дискогенна попереково-крижова радикулопатія:

- високі дози вітамінів групи В (піридоксин + тіамін (бенфотіамін) + ціанокобаламін ± лідокаїн) можна використовувати в комбінації з НПЗП (рівень доказів С);
- додавання вітамінів групи В до НПЗП може мати додатковий знеболювальний ефект.

Докладніше схеми лікування подано в таблиці.

На українському фармацевтичному ринку комплекс вітамінів групи В представлено комбінованим препаратом Мільгама® в ампулах, що містить у своєму складі вітаміни B_1, B_6, B_{12}, які беруть участь у синтезі мієлінової оболонки й аденозинтрифосфату, забезпечують аксональний транспорт і мають аналгетичні властивості. Аналгетичну дію препарату Мільгама® ампули пов'язують із власним антиноцицептивним ефектом, потенціюванням дії НПЗП та стимуляцією процесів ремієлінізації нервових волокон.

В одному з клінічних досліджень Мільгама® в ампулах виявився ефективнішим за диклофенак натрію при лікуванні пацієнтів із гострим болем у спині. Значне зменшення вираженості болю в спині серед пацієнтів, які отримували препарат Мільгама®, спостерігалося в 60% випадків, тоді як серед пацієнтів із групи диклофенаку натрію цей показник становив близько 45% (Данилов А.Б., 2000).

П.М. Камчатнов і співавт. (2013) вважають, що пацієнтам із гострим болем у нижній частині спини в гострій стадії доцільно призначати препарат Мільгама® в ампулах до купірування больового синдрому. Надалі рекомендується перейти на таблетовану форму протягом декількох тижнів для стабілізації метаболізму в пошкодженому нервовому корінці. Показаннями для пролонгованого курсу лікування є хронічний характер больового синдрому, клінічні ознаки стиснення спінального корінця. Курс лікування може бути продовжений доти, доки цього потребує стан хворого.

При лікуванні гострого болю доцільно призначити щоденні внутрішньом'язові ін'єкції препарату Мільгама® в ампулах (2 мл) протягом 10 днів. Для продовження лікування слід застосовувати по 1 таблетці Мільгами 1 раз на добу. Такий підхід відповідає сучасним рекомендаціям щодо ведення пацієнтів із неспецифічним болем у спині, згідно з якими рекомендовано зберігати фізичну активність під час лікування.

Раннє настання позитивного ефекту при використанні препаратів Мільгама® ампули та Мільгама® таблетки в лікуванні болю в спині слід розглядати як можливість своєчасного початку проведення реабілітаційних заходів, розширення рухового режиму, залучення пацієнта в активне заняття лікувальною фізкультурою, широкого застосування інших методів немедикаментозного лікування.

*Підготував **В'ячеслав Килимчук***

Вестінорм®

Betahistine

Фармак

Життя без коливань

- **Покращує пам’ять та увагу[2]**
- **Збільшує мозковий кровотік[1,3]**
- **Сприяє відновлювальним процесам в ЦНС[3]**
- **Сприяє усуненню вестибулярного запаморочення різної етіології[1]**

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату ВЕСТІНОРМ® :Склад: діюча речовина: betahistine; 1 таблетка містить бетагістину дигідрохлориду 8 мг або 16 мг, або 24 мг у перерахуванні на 100 % суху речовину; допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, магнію стеарат. Лікарська форма: Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування вестибулярних порушень. Код АТХ N07C A01. Показання. Хвороба і синдром Меньєра, які характеризуються трьома основними симптомами: запамороченням, що інколи супроводжується нудотою і блюванням; зниженням слуху (туговухістю); шумом у вухах. Симптоматичне лікування вестибулярного запаморочення різного походження. Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. Феохромоцитома. Застосування у період вагітності та годування груддю. Немає достатніх даних щодо застосування бетагістину вагітним жінкам. Бетагістин не слід застосовувати у період вагітності , за винятком випадків безперечної потреби. Бетагістин не слід застосовувати в період годування груддю. Діти. У зв’язку з недостатністю даних щодо безпеки та ефективності застосування препарату Вестінорм®, його не рекомендується призначати дітям (віком до 18 років). Побічні реакції. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота та диспепсія, скарги на незначні розлади шлунка (блювання, гастроінтестинальний біль, здуття живота та метеоризм). Ці побічні ефекти зазвичай зникають при прийомі препарату з їжею або після зменшення дози. З боку нервової системи: головний біль. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, наприклад анафілаксія. З боку шкіри і підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості шкіри та підшкірної жирової клітковини, зокрема ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж і кропив’янка. Особливості застосування. Під час лікування препаратом необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів з бронхіальною астмою та/або виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки в анамнезі. Рекомендується з обережністю застосовувати для лікування у пацієнтів з виразковою хворобою (в т.ч. в анамнезі), оскільки періодично виникають випадки диспепсії у пацієнтів які приймають бетагістин. Слід з обережністю призначати бетагістин пацієнтам з наявною кропив’янкою, висипом або алергічним ринітом, оскільки можливо наростання цих симптомів. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з тяжкою гіпотензією. Умови зберігання. Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 10 таблеток у блістері. Таблетки по 8 мг. По 3 блістери у пачці.Таблетки по 16 мг та 24 мг. По 3 або 6 блістерів у пачці. Категорія відпуску. За рецептом..Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату ВЕСТІНОРМ®. Р.П. №UA/6356/01/01; №UA/6356/01/02; №UA/6356/01/03 від 02.02.2017 (наказ МОЗ України від 31.01.2017р. №69) 1.Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Вестінорм. 2.И. А. ГРИГОРОВА, О. А. ТЕСЛЕНКО, А. А. ГРИГОРОВА «Современные подходы к терапии хронических ишемических нарушений головного мозга» Український. неврологічний журнал.— 2015.— № 2.— С. 100 —107. 3.Н.К. Мурашко «Место Бетагистина (Вестинорм) в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения» Міжнародний УКР/ПРОМО/08/2021/ВЕС/ДМ/001

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua

Можливості застосування бетагістину в лікуванні пацієнтів із периферичним вестибулярним запамороченням

Запаморочення є однією з найпоширеніших скарг, які висувають пацієнти на прийомі в неврологів і сімейних лікарів. Однак воно є суб'єктивним відчуттям, отож у це слово різні люди можуть вкладати дуже різний зміст: від раптової загальної слабкості та передчуття ймовірної втрати свідомості до порушень рівноваги та нестійкості ходи. Водночас справжнє (системне, вестибулярне) запаморочення – вертиго – визначають як ілюзорне відчуття обертання чи руху в просторі навколишніх предметів або власного тіла; воно часто супроводжується нудотою, блюванням, порушенням рівноваги та ністагмом.

Системне, або вестибулярне, запаморочення характерне для ураження як центрального, так і периферичного відділу вестибулярного апарату. Найчастішими причинами периферичного вестибулярного запаморочення є доброякісне пароксизмальне позиційне запаморочення (ДППЗ), хвороба Меньєра та вестибулярний нейроніт, а центрального вестибулярного запаморочення – вестибулярна мігрень і гострі порушення мозкового кровообігу (Парфенов В., Бестужева Н., 2012). При цьому серед захворювань несудинного генезу, основним проявом яких є запаморочення, провідне місце за частотою посідає ДППЗ, а за тяжкістю перебігу – хвороба Меньєра (Шмырев В. и соавт., 2010).

На сьогодні встановлено, що у функціонуванні структур вестибулярного апарату надзвичайно важливу роль відіграє гістамінергічна система: саме гістамінергічні нейрони переважно забезпечують передачу нервових імпульсів від вестибулярних рецепторів до вестибулярних ядер. Гістамінергічна система також забезпечує передачу збудження між вестибулярними ядрами та блювотним центром у довгастому мозку (Ратбиль О.Е., 2009). При цьому найбільшою ефективністю в лікуванні вестибулярного запаморочення характеризуються засоби, що діють на рівні вестибулярних рецепторів або центральних вестибулярних структур (Остроумова О.Д., 2007). Зокрема, в клінічній практиці для усунення запаморочення успішно використовується бетагістину дигідрохлорид. Бетагістин діє саме як модулятор гістамінергічної системи: він є слабким агоністом H_1-рецепторів і потужним антагоністом H_3-рецепторів гістаміну. Його основний ефект полягає в покращенні мікроциркуляції у внутрішньому вусі та вазодилатації. У внутрішньому вусі антагоністичний вплив бетагістину на H_3-рецептори гістаміну пов'язаний із підсиленням вивільнення нейротрансмітерів із нервових закінчень. У поєднанні з підвищенням рівнів гістаміну в нервових закінченнях прямий агоністичний ефект бетагістину щодо H_1-рецепторів, експресованих у кровоносних судинах внутрішнього вуха, покращує кровоток (Lacour M., 2013). У кохлеарній ділянці бетагістин реалізує свій ефект через прекапілярні сфінктери, розташовані на судинній смужці (Ramos A.R. et al., 2015). Розслаблення прекапілярних сфінктерів призводить до зниження тиску в ендолімфатичному мішку, що пояснює ефективність препарату при хворобі Меньєра. Бетагістин також може впливати на активацію нейронів у вестибулярних ядрах. При цьому ефекти, що чинить бетагістин на латеральні та медіальні вестибулярні ядра, є дозозалежними (Kingma H. et al., 1997).

Призначення бетагістину є основним методом фармакологічного лікування хвороби Меньєра. Проте нині цей препарат також використовується в комплексному лікуванні різноманітних вестибулярних розладів, а також низки інших патологічних проявів, включаючи шум у вухах (Ramos A.R. et al., 2015). Дані літератури підтримують його застосування при різних типах запаморочення. Нещодавні дослідження свідчать, що приблизно 2/3 осіб, у яких діагностовано запаморочення (незалежно від етіології), призначають саме бетагістин (Murdin L. et al., 2016). Багатоцентрове дослідження VIRTUOSO, до якого було включено 305 осіб із запамороченням, засвідчило, що в умовах рутинної клінічної практики на тлі застосування бетагістину в дозі 48 мг на добу хорошу/відмінну клінічну відповідь відзначали 95,4% пацієнтів та 94,4% лікарів (Парфенов В.А. и соавт., 2017).

Хвороба Меньєра

Хвороба Меньєра – це патологія внутрішнього вуха, яка характеризується трьома основними симптомами:

- періодичними нападами системного запаморочення, що іноді супроводжується нудотою та блюванням;
- зниженням слуху (нейросенсорною туговухістю);
- шумом і закладеністю у вухах.

Таблиця. **Диференційна діагностика хвороби Меньєра (Basura G.J. et al., 2020; Millennie H.E. et al., 2021)**

Патологія	Клінічна картина	Диференціація з хворобою Меньєра
ДППЗ	Запаморочення, зумовлене зміною положення голови, яке триває менш ніж 1 хв	ДППЗ не супроводжується зниженням слуху, шумом або відчуттям закладеності у вухах. Запаморочення короткочасне
Інсульт/ішемія	Запаморочення, що триває протягом декількох хвилин і супроводжується іншими симптомами: нудотою, блюванням, порушенням рівноваги, а також розладами зору та раптовими падіннями без попередньої втрати свідомості (дроп-атаки)	Симптоми часто постійні та не змінюються, поєднуються з дисфагією, дисфонією або іншими неврологічними симптомами й ознаками, зазвичай не супроводжуються втратою слуху та шумом у вухах
Вестибулярна мігрень	Напад зазвичай триває протягом кількох годин, але може тривати й кілька хвилин або >24 год	Тривалість нападів може бути коротшою чи довшою, ніж у разі хвороби Меньєра. Зниження слуху менш ймовірне. Пацієнти часто мають мігрень у анамнезі
Вестибулярна шванома	Симптоми вестибулярної шваноми, як-от постійне порушення рівноваги, асиметрична втрата слуху та тинітус. При цьому захворюванні також може виникати запаморочення	Імовірнішим є хронічне порушення рівноваги, ніж епізодичне виражене запаморочення. Зниження слуху також зазвичай є стійким, а не періодично рецидивним
Лабіринтит	Раптове тяжке запаморочення (>24 год) зі втратою слуху	Запаморочення, нудота зі втратою слуху, проте ці симптоми не мають епізодичного й рецидивного характеру
Вестибулярний неврит	Гостре запаморочення, напад якого характеризується значною тривалістю, може асоціюватися з нудотою та блюванням. Проте за цього захворювання не відзначається погіршення слуху, шуму та відчуття закладеності у вухах	Запаморочення та нудота без втрати слуху

Хоча етіологія хвороби Меньєра досі точно не встановлена (висуваються гіпотези про її генетичне та, можливо, автоімунне підґрунтя), з позицій патофізіології її пов'язують із підвищенням тиску ендолімфи внутрішнього вуха (ендолімфатична водянка). Показник захворюваності становить приблизно 50-200 випадків на 100 тис. дорослих осіб, при цьому найчастіше ця патологія розвивається у віці 40-60 років (Millennie H.E. et al., 2021). Тривалість нападу запаморочення при хворобі Меньєра зазвичай становить понад 20 хв, але рідко перевищує 4 год; також рідко відзначається виникнення більш ніж одного нападу протягом 24 год. Непередбачувані напади, які повторюються, порушують повсякденне життя пацієнта та можуть перешкоджати його професійній діяльності (Buki B., Tarnutzer A.A., 2014; Millennie H.E. et al., 2021).

Діагностика хвороби Меньєра базується на ретельному аналізі клінічних даних, проведенні відео- або електроністагмографії, електрокохлеографії, виявленні ендолімфатичної водянки лабіринту (МРТ внутрішнього вуха з інтратимпанічним уведенням гадолінію), а також прогресивного зниження слуху за даними аудіометрії (Magnan J. et al., 2018; Millennie H.E. et al., 2021). Остаточне встановлення діагнозу хвороби Меньєра потребує обов'язкового проведення диференційної діагностики з метою виключення інших захворювань, які також можуть супроводжуватися запамороченням (табл.).

Лікування хвороби Меньєра спрямоване на усунення нападів запаморочення, профілактику їхніх рецидивів і зменшення вираженості супутніх симптомів. Зокрема, з метою зниження частоти нападів і зменшення їхньої інтенсивності пацієнтам із хворобою Меньєра офіційно показане призначення бетагістину – препарату, який переконливо довів свою ефективність і хорошу переносимість у клінічних дослідженнях (Strupp M. et al., 2008, 2011, 2015; Oosterveld W.J., 1984; Mira E. et al., 2003; Gananca M.M. et al., 2009; Lezius F. et al., 2011) і в реальній клінічній практиці. Про терапевтичні переваги бетагістину при хворобі Меньєра та вестибулярному запамороченні також свідчать результати метаналізу 12 подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, проведеного J.J. Nauta (2014). На підставі клінічного досвіду з метою профілактики нападів пацієнтам із хворобою Меньєра в Європейському консенсусному документі щодо діагностики та лікування хвороби Меньєра (European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease) рекомендоване застосування бетагістину в дозі 48 мг на добу протягом 3-6 міс (Magnan J. et al., 2018).

Користь бетагістину в лікуванні ДППЗ: дані нового дослідження

ДППЗ є дуже поширеним вестибулярним розладом: на нього страждає кожний п'ятий із числа пацієнтів, госпіталізованих із приводу запаморочення; проте, на жаль, і досі відзначається гіподіагностика цієї патології (Sayin I. et al., 2020; Jalali M.M. et al., 2019; Murdin L. et al., 2016). ДППЗ переважає в осіб похилого віку та частіше трапляється в жінок (Kaur J. et al., 2017). ДППЗ проявляється раптовими нападами вестибулярного запаморочення, що виникає при зміні положення голови та тіла (переважно вранці після сну). Запаморочення є інтенсивним, зазвичай супроводжується нудотою й інколи блюванням. При ДППЗ не спостерігається порушень слуху, дзвону чи шуму у вухах, а також вогнищевих неврологічних розладів. Провідний патофізіологічний механізм розвитку ДППЗ полягає в накопиченні отолітів, які складаються з кристалів карбонату кальцію, в просвіті (каналолітіаз) або в купулі (купулолітіаз) півколових каналів внутрішнього вуха, що призводить до порушення динаміки ендолімфи та розвитку нападу системного запаморочення (Морозова О.Г. и соавт., 2017). Діагноз ДППЗ підтверджують при проведенні позиційних тестів (зокрема, проби Дікса – Холлпайка), а основою лікування цього вестибулярного розладу є вправи вестибулярної гімнастики та спеціальні лікувальні маневри (Парфенов В., Бестужева Н., 2012; Mandala M. et al., 2019). Крім того, останніми роками в комплексному лікуванні ДППЗ добре зарекомендувала себе додаткова терапія бетагістином, яку призначають із метою прискорення вестибулярної реабілітації та покращення функції рівноваги.

Нещодавно переваги призначення бетагістину були продемонстровані I. Sayin і співавт. (2020) у ході рандомізованого контрольованого клінічного дослідження за участі 100 дорослих пацієнтів (середній вік – 53,34±15,33 року) з ДППЗ заднього півколового каналу, діагностованого на підставі позитивного результату проби Дікса – Холлпайка. Учасники дослідження були розподілені на дві групи: одним виконували позиційний маневр Еплі та призначали бетагістин у дозі 24 мг перорально 2 рази на добу (група А), а іншим – лише виконували вказаний маневр (група В). До початку лікування та через 1 тиж після нього оцінювали частоту й інтенсивність запаморочення за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) і шкалою оцінки запаморочення (Dizziness Handicap Inventory, DHI), яка найчастіше використовується в практиці з метою оцінки негативних наслідків захворювань вестибулярного апарату. Виконання маневру Еплі виявилося успішним загалом у 95% випадків (96% – у групі А; 94% – у групі В; p=0,024). У вихідному стані пацієнти груп А та В мали аналогічні показники оцінки запаморочення за ВАШ (6,98±2,133 та 6,27±2,148 відповідно; p=0,100). Після лікування показники оцінки запаморочення за ВАШ достовірно знизилися в обох групах, але в групі А, хворі з якої отримували бетагістин, вони були достовірно меншими, ніж у групі В (0,74±0,853 порівняно з 1,92±1,288 відповідно; p=0,000). Зміни оцінки за ВАШ після лікування порівняно з вихідними показниками також були достовірно вираженішими в групі А, ніж у групі В (6,24±2,01 порівняно з 4,34±2,32 відповідно; p=0,000). Що стосується оцінки запаморочення за шкалою DHI, то у вихідному стані її показники також були аналогічними в пацієнтів груп А та В (55,60±22,732 порівняно з 45,59±17,049 відповідно; p=0,028), а після лікування вони достовірно знизилися в обох групах. При цьому зміни, яких зазнала оцінка за шкалою DHI після лікування, також були достовірно вираженішими в групі А, учасники з якої додатково отримували бетагістин, аніж у групі В (52,44±21,42 порівняно з 35,71±13,51 відповідно; p=0,000).

Отже, отримані в цьому дослідженні дані переконливо засвідчили, що додаткове призначення бетагістину пацієнтам із ДППЗ заднього півколового каналу на тлі вестибулярної реабілітації дає змогу покращити контроль симптоматики. Крім того, бетагістин укотре підтвердив свій відомий високий профіль безпеки: в дослідженні не повідомлялося про небажані явища й усі пацієнти успішно завершили лікування.

Підготувала ***Вікторія Новікова***

ДОВІДКА «ЗУ»

Вестінорм® – високоякісний препарат бетагістину дигідрохлориду виробництва АТ «Фармак», який успішно застосовується для симптоматичного лікування хвороби та синдрому Меньєра, а також вестибулярного запаморочення різного походження. Вестінорм® випускається в таблетках по 8, 16 або 24 мг. Добова доза препарату Вестінорм® для дорослих становить 24-48 мг; вона має бути рівномірно розподілена для прийому протягом доби. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ефекту. Пацієнти літнього віку, хворі з нирковою чи печінковою недостатністю не потребують корекції дози.

Щоденний виклик для лікаря: імітатори інсульту та інсульт-«хамелеон»

За матеріалами Summer Stroke Summit (Stroke update-2021), 10 липня

Інсульт – це стан, який потребує ранньої діагностики та невідкладної допомоги. Докладати зусиль для встановлення точного діагнозу слід у мінімальний проміжок часу, однак часто симптоматика інсульту «маскується» під інші захворювання, що може заплутати лікаря на шляху ефективної допомоги пацієнтам. Саме тому пропонуємо до уваги читачів огляд доповіді на цю тему, яку 10 липня на Summer Stroke Summit (Stroke update-2021) представив завідувач кафедри неврології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Сергій Петрович Московко.

С.П. Московко

Типова клінічна картина інсульту – раптовий початок фокального неврологічного дефіциту максимальної інтенсивності в дебюті захворювання (з поступовим формуванням стійкого дефекту іннервації). Однак час від часу інші патології проявляються такими ж симптомами, що мають назву «імітатори інсульту». Це можуть бути різноманітні клінічні стани, які за своїми проявами нагадують розвиток неврологічного дефіциту при гострих порушеннях мозкового кровообігу (ГПМК).

Інша ситуація, коли інсульт має незвичайні прояви на початку, наприклад повільніший розвиток, наявність симптомів, які не пояснюються одним вогнищем ураження тощо. Такі варіанти розвитку подій мають назву «інсульт-«хамелеон», що часто потребує пошуку в пацієнта зовсім іншої хвороби.

Наслідками нерозпізнаних імітаторів є нераціональне використання всіх можливостей спеціалізованої допомоги при інсульті, включно з витратами, які зазвичай достатньо великі, а також недоцільне застосування тромболітичної терапії, хоча, за даними літератури, тромболізис при хворобах-імітаторах зазвичай доволі безпечний. Наприклад, при імітуючих захворюваннях ризик геморагічного ускладнення після тромболізису сягає ≈1%, тоді як за класичного варіанту інсульту – 7,6%.

У випадку «хамелеонів» наслідки можуть бути серйознішими, оскільки пацієнт не отримує необхідної терапії в надгострому періоді хвороби та показаної вторинної профілактики, що підвищує ризик розширення зони некрозу в мозку й розвитку ускладнень.

У середньому частота імітаторів сягає ≈25% від усіх випадків інсульту, тобто в кожного четвертого пацієнта типовий для хвороби початок свідчить про наявність зовсім іншого патологічного стану. Варто зауважити, що частота помилкового діагнозу змінюється залежно від рівня надання допомоги, що більшою мірою пояснюється технічними можливостями. Так, наприклад, у відділеннях швидкої допомоги майже 40% пацієнтів, яким діагностовано ГПМК, насправді мають зовсім іншу патологію, тоді як у відділеннях судинної неврології та інсультних центрах цей показник наближається до 20%.

Серед хвороб-імітаторів найчастіше спостерігаються епілептичні напади (20%), рідше – синкопальні стани серед людей різного віку (15%), а також септичні стани (12%), які не були розпізнані попередньо та можуть проявлятися фокальними неврологічними симптомами. Не менше значення в структурі імітуючих захворювань мають функціональні розлади (9%), головні болі (8%) та пухлини мозку (7%). Інші патологічні стани спостерігаються менше ніж у 7% випадків, до яких належать метаболічні захворювання (6%), невропатії (4%), периферичні вестибулярні розлади (4%), деменція (3%), екстра- й субдуральні гематоми (2%), вживання ліків та/або алкоголю (2%), транзиторна глобальна амнезія (2%).

Сергій Петрович детальніше зупинився на імітуючих патологічних станах, що найчастіше можуть зустрітися в практиці лікаря.

Судомні напади

Найчастіше симптоматику ГПМК імітує парез Тодда, що може бути наслідком нетривалого фокального епілептичного нападу чи є проявом попереднього інсульту (зазвичай невеликих розмірів у ділянці кори головного мозку). На СКТ найчастіше патологічних змін виявити не вдається; виняток становить лише візуалізація старого вогнища некрозу, яке було причиною розвитку епілептичного синдрому. Наявність такої структури може додатково заплутати лікаря, в результаті чого встановлюється діагноз інсульту. Однак у таких випадках за можливості варто провести МРТ-дослідження з використанням режимів DWI та коефіцієнта дифузії, що допоможе встановити правильний діагноз.

В епілептологічній практиці більшість епізодів паралічу Тодда є нетривалими та складають у середньому 173 с, але в деяких випадках напад може тривати до декількох годин, що також варто брати до уваги. Хоча наявність судом є відносним протипоказанням до тромболізису, в разі сумнівів його невідповідне призначення має менший ризик, ніж втрата часу в пацієнтів із супутніми патологіями, що ускладнюють перебіг інсульту.

Гіпоглікемія

Такий стан також може маніфестувати неврологічним дефіцитом. Найчастішими чинниками гіпоглікемії є прийом інсуліну, препаратів сульфонілсечовини чи алкоголю, хвороба Аддісона й інсулінома.

Хоча дослідження глюкози крові є дуже корисним показником під час появи симптомів, завдяки метаболізму їжі та фармакокінетиці препаратів подальший проведений аналіз може мати нормальні значення, що не свідчить про наявність у хворого інсульту.

Для встановлення правильного діагнозу рекомендується проводити моніторинг рівня глюкози протягом певного часу для його оцінки в динаміці. Також на наявність в пацієнта гіпоглікемії (не інсульту) можуть вказати анамнез хворого і минучий гіперінтенсивний сигнал у режимі DWI при МРТ-дослідженні, однак останній метод використовується рідко через обмеження в часі та високу вартість.

Мігрень

Головний біль – характерний симптом, який з'являється в 27% пацієнтів з ішемічним інсультом. Однак цей прояв є основною складовою однієї з найпоширеніших патологій у світі – мігрені, симптоматика якої може бути схожа на ГПМК. У деяких хворих аура, характерна для мігрені, може бути ізольована та не супроводжуватися больовим синдромом, однак можуть спостерігатися відчуття оніміння, розлади зору, афатичні порушення та навіть моторний дефіцит, що ускладнює діагностику патології. Одним з таких варіантів мігрені є т. зв. геміплегічна мігрень – спадкове рідкісне захворювання, яке проявляється нападами мігрені з аурою у вигляді слабкості кінцівок. Така нозологія успадковується за автосомно-домінантним типом, може спостерігатися в декількох членів сім'ї та характеризується початком епізодів до 20-річного віку, тому вдало зібраний анамнез допоможе лікарю встановити правильний діагноз і призначити ефективне лікування.

На окрему увагу заслуговує рідко впізнаваний синдром головного болю, асоційований з неврологічним дефіцитом (до кількох годин) і лімфоцитозом у ліквері. Зазвичай при надходженні пацієнта з підозрою на інсульт спинномозкову пункцію не роблять. Якщо такий епізод у хворого за останні 3 міс спостерігався не вперше, лікарю варто запідозрити цей синдром і провести дослідження для диференційної діагностики.

Функціональні розлади

Серед усіх випадків підозри на інсульт 8% часто спровоковані стресовою ситуацією і є ознакою тривожного чи конверсійного розладу. Часто неврологічний дефіцит розвивається в пацієнтів із панічними атаками. Однак клініка панічної атаки на початку може бути характерною для 64% пацієнтів з інсультом. Найчастішими проявами є чутливі розлади, м'язова слабкість та мовні порушення. Встановлення діагнозу ґрунтується на виключенні органічної патології, а не на позитивних діагностичних критеріях. Слід пам'ятати, що 39% пацієнтів не демонструють покращення симптоматики до 7 років протягом спостереження, що має чималу діагностичну цінність при зборі анамнезу.

Для розпізнавання функціональних порушень існує певний набір діагностичних тестів, але найчастіше використовують тест Гувера; він полягає у тому, що паретична нога (за спроби опирання на неї) є слабшою за здорову, однак при одночасній опорі на обидві кінцівки рефлекторно збільшується сила ураженої ноги. Зазвичай у разі органічного ураження однаково страждають як рефлекторні, так і довільні рухи, тоді як при функціональних порушеннях слабкість проявляється лише в останніх.

Ще одним важливим тестом є проба Барре, ідея якого полягає у тому, що при закритих очах паретична кінцівка опускатиметься (на відміну від здорової), але за органічного ураження опускання супроводжується пронацією, що не характерно для функціональних розладів.

Основні синдроми-«хамелеони»

Мозок – надзвичайно різноманітна структура організму, яка здійснює контроль над іншими системами органів. Кожен відділ мозку має свій вплив на певні фізіологічні можливості людини (починаючи від дихання і закінчуючи вільним плином думок). Саме тому наявність атипової симптоматики в пацієнта не має сприяти виключенню лікарем наявності в нього інсульту.

Основними синдромами-«хамелеонами» інсульту є:

- моноплегія, котра часто нагадує периферичні ураження нервової системи, що зазвичай розвиваються при кірковому інсульті та часто можуть не візуалізуватися стандартними діагностичними методами;
- порушення психічного стану, як-от делірій, дефіцит уваги, що найчастіше розвиваються за ураження підкіркових структур, наприклад при білатеральному ураженні таламусу внаслідок порушеного кровопостачання до артерій Першерона чи кірковому інфаркті в тім'яній ділянці;
- порушення моторики – геміхорея, балізм, ритмічні міоклонії, фокальні повторні судоми;
- інсульт у спинному мозку, котрий проявляється ураженням органів таза, внаслідок чого лікарями часто підозрюється інша патологія, не пов'язана з ураженням кровообігу.

Особливу увагу доповідач приділив запамороченню. Ізольоване запаморочення центрального типу зустрічається рідко та зазвичай є наслідком периферичних уражень нервової системи. Для диференційної діагностики застосовуються критерії, продемонстровані в таблиці.

Таблиця. **Критерії диференційної діагностики уражень нервової системи**

Симптоми	Центральний тип ураження	Периферичний тип ураження
Ністагм	Вертикальний, горизонтальний або торзійний ністагм, який не зменшується при фіксації очей на предметі	Комбінований ністагм, який зникає при фіксації погляду пацієнта
Нестійкість	Тяжкий ступінь; неможливість ходити чи стояти на місці	Помірний ступінь; можливість ходити
Нудота/блювання	Варіюється від захворювання	Тяжке
Втрата слуху	Рідко	Часто
Неаудіальні симптоми (розлади чутливості / моторики)	Часто	Рідко
Латентний період під час провокативного тесту Дікса – Холлпайка	Коротший (до 5 с)	Довший (до 20 с)

Наприкінці своєї доповіді спікер зазначив, що «хамелеони» та імітатори – це щоденний виклик для лікаря. Щоразу, коли спостерігаються помірні розлади моторики, чутливості тощо, проведення диференційної діагностики для зменшення частоти хибності діагнозу є есенціальним. Останнє допоможе підвищити власну кваліфікацію лікаря та ефективність надання допомоги його пацієнтам.

Підготував ***Євгеній Ботаневич***

Біфрен® ПРАЦЮЙ СПОКІЙНО ТА ЕФЕКТИВНО

Тривожно-невротичні стани, хронічна втома:
1–2 капс. 3 р/день 2–3 тижні[1]

Запаморочення:
1 капс. 3 р/день 12 днів[1]

1. Інструкція по застосуванню ЛЗ Біфрен, Р.П. №UA/12087/01/01.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату БІФРЕН.
Склад. Діюча речовина: фенібут. 1 капсула містить фенібуту 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулятори та ноотропні засоби. Код АТС N06B X. **Фармакологічні властивості.** Біфрен® є похідним γ-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Домінуючою є його антигіпоксична та антиамнестична дія. Має транквілізуючі властивості, стимулює пам'ять і навчання, підвищує фізичну працездатність; усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; подовжує та посилює дію снодійних, наркотичних, нейролептичних і протисудомних засобів. **Показання.** Астенічні та тривожно-невротичні стани (емоційна лабільність, порушення пам'яті, зниження концентрації уваги), неспокій, страх, тривожність, невроз нав'язливих станів; у дітей — заїкання, енурез, тики; у людей літнього віку — безсоння, нічний неспокій. Профілактика стресових станів, перед операціями або болючими діагностичними дослідженнями. Як допоміжний засіб під час лікування абстинентного синдрому при алкоголізмі. Призначати також при хворобі Меньєра, запамороченнях, пов'язаних із дисфункцією вестибулярного апарату, для профілактики захитування. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Гостра ниркова недостатність. Дитячий вік до 11 років. **Побічні реакції.** З боку нервової системи: сонливість (на початку лікування), головний біль та запаморочення (в дозах вище 2 г на добу, при зменшенні дози, вираженість побічної дії зменшується). З боку шлунково-кишкового тракту: нудота (на початку лікування), блювання, діарея, біль в епігастральній ділянці. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатотоксичність (при тривалому застосуванні високих доз). З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, почервоніння шкіри. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** ТОВ «Фарма Старт». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції до лікарського засобу. **Р.П.** №UA/12087/01/01
UA-BIFR-PUB-092020-025

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

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар Вацлава Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | Тел.: +38 044 281 2333 | www.acino.ua

acino

COVID-19 і психоемоційні розлади: можливості профілактики та лікування

О.Г. Морозова

11 лютого відбулася онлайн-конференція «Інфекційний контроль. Від профілактики до лікування», в рамках якої лікарі різних спеціальностей мали змогу ознайомитись із сучасними підходами до профілактики та ведення багатьох інфекційних захворювань. Значна частка доповідей, представлених провідними фахівцями на цьому науковому заході, розкривала нюанси негативного впливу коронавірусу SARS-CoV-2 на організм людини й окреслювала можливі шляхи вирішення зазначених проблем. Учасники звернули пильну увагу на позалегеневі прояви коронавірусної хвороби (COVID-19), зокрема на здатність вірусу спричиняти ураження нервової системи. Одну з доповідей, у якій висвітлювалися сучасні можливості фармакотерапії в лікуванні та профілактиці COVID-19-асоційованих психоемоційних розладів, представила професор кафедри рефлексотерапії Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук Ольга Григорівна Морозова, котра люб'язно погодилася відповісти на наші запитання стосовно цієї проблеми.

? Якою є ймовірність порушення психічного стану в умовах пандемії COVID-19?

– В аналітичній записці Організації Об'єднаних Націй, опублікованій 13 травня 2020 року, підкреслюється, що коронавірусна інфекція насамперед загрожує фізичному здоров'ю, але може стати чинником серйозних проблем й у сфері психічного здоров'я, якщо не вжити відповідних заходів.

Згідно з даними, що представили китайські й американські вчені, не тільки інфікування SARS-CoV-2 призводить до виникнення психоемоційних розладів, а й навіть аналіз даних щодо поширення COVID-19 може провокувати порушення психічного стану: 40% населення, отримуючи новини щодо розповсюдження COVID-19, відчувають стрес, тривогу чи вже страждають на тривожно-депресивні розлади через страх захворіти, померти, втратити близьких; 37% мають клінічно значущі симптоми депресивного розладу, в 17-20% діагностують порушення адаптації. Основні психічні зміни на тлі COVID-19 представлені когнітивними, соматизованими вегетативними порушеннями тривожно-фобічного (8,5-28,8% випадків) і депресивного спектра (9,5-16,5% випадків). Опосередкованою ознакою погіршення психічного стану будь-якої популяції є рівень продажів антипсихотичних препаратів: протягом лютня – квітня 2020 року у світі зафіксували зростання кількості виписаних рецептів на анксіолітики на 37%, на антидепресанти – на 18%, на снодійні засоби – на 14,8%.

? Чи можна очікувати поліпшення психічного здоров'я після одужання від COVID-19?

– На жаль, як свідчить світова практика, не всі реконвалесценти з негативним ПЛР-тестом на SARS-CoV-2 змогли повністю позбутися психоневрологічних симптомів. Результати італійського дослідження демонструють, що майже 56% пацієнтів, які одужали від COVID-19, мають щонайменше одне психічне порушення. Через місяць після завершення лікування з приводу COVID-19 42% опитаних відчували тривожність, 40% респондентів страждали від безсоння, 31% мали депресію, у 28% діагностували посттравматичне стресове порушення. На підставі результатів таких досліджень європейські колеги рекомендують усім пацієнтам, які перенесли COVID-19, проходити обов'язкову оцінку психічного здоров'я.

? Інфікування SARS-CoV-2 впливає тільки на психоемоційний стан людини? Які фактори ризику порушення психіки на тлі COVID-19?

– Поряд із порушенням психічного здоров'я COVID-19 може провокувати зниження когнітивних функцій, яке відзначають навіть ті, хто переніс інфекцію в легкій формі. У дослідженні The Great British Intelligence Test британські науковці аналізували результати когнітивних тестів пацієнтів із підозрюваною/підтвердженою COVID-19 (n=84 285). У когорті осіб, які вже одужали, тестування виявило суттєвий дефіцит у когнітивній сфері, що залишався достовірно значущим навіть після внесення поправки на вік, стать, рівень освіти, дохід, расово-етнічну приналежність і коморбідну патологію.

Нині чинниками ризику психоемоційних і когнітивних порушень вважають наявність стресу, пов'язаного з пандемією COVID-19, перебування в палаті інтенсивної терапії та реанімації, побоювання щодо можливої смерті / виникнення ускладнень, соціальну ізоляцію, страх втратити роботу та залишитися без джерел доходу.

? Якими є патофізіологічні причини ураження центральної нервової системи (ЦНС) на тлі інфікування SARS-CoV-2?

– Ураження ЦНС при COVID-19 пов'язують із впливом вірусу SARS-CoV-2 на функції нейронів і метаболізм нейротрансмітерів, а також з опосередкованим ушкодженням нервової тканини внаслідок системного запалення, тромбоутворення, ішемії. До ймовірних механізмів ураження ЦНС відносять прямий вибірковий вплив вірусу на краніальні нерви та тканину мозку, синтез вірусом нейротоксинів, активацію продукції нейромедіаторів запалення, а також здатність SARS-CoV-2 надходити в ендотелій церебральних судин, проникати в структури мозку та провокувати вторинне ураження внаслідок гострого/підгострого автоімунного процесу.

? Дисбаланс синтезу яких нейротрансмітерів може спричиняти виникнення психоемоційних і когнітивних порушень?

– Згідно з моноаміновою теорією, зниження рівнів дофаміну, норадреналіну, серотоніну є основним чинником розвитку депресії. Амінокислоти (глутамін, триптофан, тирозин) слугують попередниками синтезу різноманітних нейротрансмітерів, зокрема гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), норадреналіну, адреналіну, дофаміну, серотоніну, мелатоніну. Різке припинення надходження цих амінокислот супроводжується зниженням рівня відповідних нейротрансмітерів, що призводить до появи психіатричних симптомів у хворих на COVID-19.

Дефіцит кофакторів, а саме вітаміну С і цинку, зумовлює порушення конверсії амінокислот у нейротрансмітери, що впливає на психоемоційне благополуччя. Стрес, пов'язаний із соціальною ізоляцією, також супроводжується зниженням рівнів нейротрансмітерів і чутливості рецепторів у різних ділянках ЦНС. Попередні дослідження продемонстрували, що тривала ізоляція людини призводить до пригнічення вивільнення дофаміну, серотоніну, адреналіну, ГАМК і глутамату.

? Чому велику увагу приділяють саме вмісту ГАМК?

– ГАМК є основним гальмівним нейротрансмітером у корі головного мозку. ГАМК необхідна для забезпечення обміну речовин у головному мозку, знижує активність нейронів, запобігає перезбудженню нервових клітин і чинить заспокійливий вплив. Тому стабілізація функцій ГАМК-рецепторної системи є ефективним фармакологічним підходом у лікуванні тривожно-вегетативних порушень.

? Яким чином можна підвищити рівень ГАМК в організмі?

– Забезпечити зростання вмісту ГАМК можна завдяки прийому β-феніл-ГАМК – удосконаленої молекули ГАМК, відомої як фенібут, котрій притаманна анксіолітична та ноотропна активність. Фенібут сприяє стабілізації нейромедіаторного балансу в лімбічній системі, відновленню рівноваги між процесами збудження та гальмування в ЦНС. Помірно транквілізуючий вплив фенібуту пов'язаний із його здатністю зв'язуватися в головному мозку виключно з β-рецепторами ГАМК, які опосередковують розвиток тривалих ГАМК-залежних реакцій у ЦНС, на відміну від «швидкого» компонента ГАМК-залежних реакцій, який виникає завдяки активації ГАМК-А-рецепторів під впливом бензодіазепінів, тобто фенібут реалізує свої ГАМК-ергічні ефекти поза рамками ГАМК-бензодіазепін-рецепторного комплексу (ГАМК-А-рецептори). Фенібут стимулює гальмівні рецептори нейронів, переважно кори головного мозку, гіпоталамусу та лімбіко-ретикулярного комплексу, посилюючи процеси гальмування; активує контроль кортикальних структур над субкортикальними та лімбічними.

Тому прийом фенібуту асоціюється з розвитком таких додаткових корисних ефектів, як ноотропний (відновлення порушених вищих кіркових функцій, рівня суджень і критичних можливостей), мнемотропний (поліпшення пам'яті та здатності до навчання), антиастенічний, протитривожний (анксіолітичний), м'який заспокійливий без виникнення сонливості. На тлі прийому фенібуту зменшуються роздратування, емоційна збудливість.

? Якою є доказова база ефективності фенібуту?

– Ефективність і безпека фенібуту вивчалися в плацебо-контрольованих дослідженнях із подвійним засліпленням за участю пацієнтів із невротичними та психотичними розладами. Зазвичай фенібут призначали в дозах 0,25-0,5 г тричі на добу протягом 1-2 тиж. Результати досліджень переконливо свідчать, що терапія фенібутом сприяла активації розумових здібностей, підвищувала фізичну витривалість, мотивацію, зменшувала прояви астенії. Водночас із високою ефективністю фенібут має сприятливий профіль безпеки: частота виникнення будь-яких побічних ефектів у разі прийому фенібуту становила лише 5,66%, найчастішим із них була сонливість (1,89% випадків). Науковці вважають, що за умови призначення в терапевтичних дозах (0,25-2 г/добу) фенібут є безпечним лікарським засобом, який добре переноситься.

? Якому, на вашу думку, препарату фенібуту слід віддавати перевагу?

– Обираючи препарат, який містить фенібут, слід віддавати перевагу добре відомому лікарському засобу Біфрен® (Acino, Швейцарія). Доведено, що Біфрен® усуває психоемоційне напруження, тривожність, страх і поліпшує сон; окрім того, він має транквілізуючі властивості, стимулює пам'ять і здатність до навчання, підвищує фізичну працездатність. Біфрен® ефективно зменшує прояви астенії та вазовегетативні симптоми, включно з головним болем, відчуттям тяжкості в голові, порушенням сну, дратівливістю, емоційною лабільністю; підвищує розумову працездатність. Біфрен® сприяє поліпшенню психологічних показників, як-от увага, пам'ять, швидкість і точність сенсорно-моторних реакцій.

Ефективність і безпеку Біфрену вивчали у вітчизняному дослідженні БАЛАНС, метою якого було оцінити розповсюдженість психосоматичної патології серед терапевтичних пацієнтів. У цьому дослідженні взяли участь пацієнти терапевтичного профілю (n=25 168; 36,8% – чоловіки), котрі страждали на нейроциркуляторну дистонію, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця. В обстеженій когорті 78% хворих потребували призначення протитривожного препарату, як такий використовували Біфрен® у добовій дозі 2-3 таблетки по 250 мг протягом 20-30 діб. Після завершення лікування переважна більшість пацієнтів (98%) відзначила значне зменшення психоемоційних порушень.

? Чи можна рекомендувати Біфрен® хворим на COVID-19 у разі психоемоційних порушень?

– Починаючи курацію хворих на COVID-19, слід пам'ятати, що когнітивні та психоемоційні порушення при цьому захворюванні спричинені як прямим впливом SARS-CoV-2 на функціонування нейронів і метаболізм нейротрансмітерів, так і соціальними наслідками пандемії, зокрема соціальною ізоляцією, панікою та невпевненістю в майбутньому. Особливої уваги потребують люди похилого віку із супутніми серцево-судинними захворюваннями та факторами ризику, що одночасно підвищують схильність до тяжкого перебігу COVID-19 і розвитку когнітивних/психічних розладів.

Збагачення раціону амінокислотними попередниками нейротрансмітерів є перспективним напрямом профілактики та лікування психоемоційних порушень, пов'язаних із COVID-19. Фенібут (Біфрен®), удосконалене й безпечне джерело ГАМК, чинить анксіолітичну та ноотропну дії, тому його можна рекомендувати хворим на COVID-19. Своєчасне профілактичне застосування Біфрену допоможе зберегти когнітивне здоров'я та запобігти розвитку довгострокових ускладнень.

Підготувала ***Тетяна Можина***

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

Нейропатичний компонент хронічного болю як прояв нейроCOVID: від усвідомлення проблеми до раціональної терапії

І.І. Князькова

Пандемія COVID-19 ускладнила умови роботи лікарів і маршрути пацієнтів в усіх напрямах медицини; не є винятком і хронічні больові синдроми. За даними досліджень доковідного періоду, практично кожен п'ятий житель європейських країн мав проблеми зі здоров'ям, що супроводжувалися хронічним болем [1].

В умовах пандемії системи охорони здоров'я в усьому світі змушені суттєво обмежити планові процедури, госпіталізації, амбулаторні візити пацієнтів. Затримка чи припинення лікування хворих із хронічним болем матиме негативні наслідки, в т. ч. зростання непрацездатності, поширення тривожних і депресивних станів через неконтрольований біль. Цьому сприяє і психосоціальний стрес, спричинений вимушеною самоізоляцією, невизначеністю майбутнього. Повідомлялося, що в пацієнтів із хронічним болем, інфікованих SARS-CoV-2, спостерігається загострення симптомів [2, 3]. З іншого боку, сам коронавірус теж може бути причиною як гострого, так і хронічного болю різної локалізації.

COVID-19 і біль

Хоча COVID-19 найчастіше маніфестує гострими респіраторними симптомами, одним з поширених проявів є біль. Больові симптоми гострої інфекції насамперед проявляються болем у м'язах (міалгія) та в суглобах (артралгія) – 14,8%, а також болем у горлі – 13,9%, головним болем – 13,6% [4]. Набагато менше відомо про ризики та перебіг довгострокових наслідків COVID-19, які включають хронічний біль, що з'являється вперше. Повідомлялося як про регіональні, так і про поширені больові синдроми після перенесеного COVID-19 [3]. Особливість COVID-19 полягає у тому, що ця інфекція часто зумовлює периферичні чи центральні неврологічні ускладнення (шляхом прямого вторгнення вірусу до нервової системи чи опосередковано – через поствірусні імунні реакції) [5].

Оскільки SARS-CoV-2 має нейротропні властивості та часто спричиняє неврологічні ускладнення, очікується, що низка хронічних больових ускладнень COVID-19 буде нейропатичною [4]. Нейропатичний біль – це особливий тип болю, зумовлений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи. Про больові відчуття з нейропатичним компонентом повідомляли 2,3% госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 у ранніх спостереженнях у Китаї [6], але їхня поширеність, імовірно, є заниженою, оскільки точно встановлено, що хронічний нейропатичний біль може також розвиватися протягом декількох місяців після первинного ураження нервової системи [7].

З іншого боку, повідомлялося про випадки маніфестації COVID-19 нейропатичними симптомами. Abdelnour і співавт. описали випадок периферичної нейропатії, що розвинулася до появи типових грипоподібних симптомів COVID-19 [8]. Пацієнт не мав респіраторних симптомів до сьомого дня від початку захворювання. Нейропатія маніфестувала дистальною слабкістю нижніх кінцівок і гіпорефлексією без болю в спині чи втрати чутливості.

Неврологічні ускладнення COVID-19 детально описані в когортних дослідженнях і систематичних оглядах із часів ранньої фази пандемії у Китаї [7]; у гострій фазі вони зазвичай характеризуються головним болем, запамороченням, болем у м'язах, атаксією, порушенням нюху і смаку (аносмія та агевзія). Тяжчі ускладнення, що частіше спостерігалися в госпіталізованих пацієнтів з COVID-19: інсульт, вірусний менінгіт / енцефаліт, а також автоімунні розлади – синдром Гієна – Барре (СГБ) і гострий дисемінований енцефаломієліт. Усі зазначені неврологічні ускладнення можуть проявлятися нейропатичним болем [7].

Постінсультний біль. Повідомлялося про випадки гострого ішемічного інсульту в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, хоча ризик при госпіталізації, ймовірно, є низьким і становить 0,9% (за даними великого метааналізу) [9]. Причинами судинної катастрофи мозку можуть бути синдром підвищеного згортання крові, коронавірусний міокардит або васкуліт. Інсульт може спричиняти тривалий нейропатичний біль у 7-8% пацієнтів протягом 1 року після події. Нейропатичний післяінсультний біль може з'явитися внаслідок центрального розгальмування, сенситизації ноцицептивних структур центральної нервової системи (ЦНС), зокрема таламусу; він особливо складно піддається лікуванню [10].

Нейропатичний біль унаслідок мієліту. В декількох випадках повідомлялося про гострий поперечний мієліт у пацієнтів з COVID-19, який міг розвинутися внаслідок імунних ускладнень або безпосередньо пов'язаний з вірусною інвазією [7]. Мієліт може бути відповідальним за центральний нейропатичний біль на рівні чи нижче рівня запалення (як у більшості випадків ураження спинного мозку). Описаний випадок пацієнтки з COVID-19, яка страждала від інтенсивного хронічного пекучого болю в ділянках іннервації декількома рівнями спинномозкових нервів; такий больовий синдром міг бути наслідком мієліту [11].

Нейропатичний біль, пов'язаний із СГБ. Наразі існує чимало повідомлень щодо випадків СГБ у хворих з COVID-19 (особливо з Великобританії, Італії та Китаю) [12]. СГБ – гостра автоімунна запальна полірадикулонейропатія, котра проявляється млявими парезами та паралічами, порушеннями чутливості, вегетативними розладами, а також є одним із найчастіших невідкладних станів у неврології. У більшості випадків симптоми були зафіксовані протягом декількох днів після зараження COVID-19, але в деяких повідомленнях про випадки СГБ це ускладнення спостерігалося від 2 до 3 тиж після початку інфекції та навіть після одужання [13, 14]; не в усіх пацієнтів полінейропатії передували респіраторні симптоми чи лихоманка. Такий перебіг відповідає класичній постінфекційній картині, що також спостерігається за інших вірусних інфекцій, спричинених вірусом Зіка чи іншими коронавірусами; в її основі лежить автоімунна відповідь. Найпоширеніший больовий симптом, пов'язаний з COVID-індукованим СГБ, – міалгія [12]. Однак СГБ також часто спричиняє гострий нейропатичний біль (здебільшого через ураження дрібних ноцицептивних волокон) [15].

Патогенез нейропатичного болю при COVID-19

Шератон і співавт. висловлюють припущення, що симптоми з боку ЦНС можуть з'являтися через запальні механізми, а в периферичній – унаслідок імуно-опосередкованих процесів [16]. Су та співавт. [17] припускають, що центральний біль може з'являтися через дисфункцію АПФ-2-позитивних нейронів у дорсальних рогах спинного мозку за рахунок зниження функціонального АПФ-2 (ангіотензинперетворювального ферменту 2), що зумовлює накопичення ангіотензину II та зниження рівня протекторного ангіотензину [1-7]. Біль, спричинений інфекцією COVID-19, може з'явитися внаслідок дії спінального АПФ-2 на больові відчуття та прямого чи непрямого ушкодження тканин, але роль АПФ-2 у передачі болю в інфікованих пацієнтів потребує подальшого дослідження.

Міалгія, а також біль у суглобах під час вірусної інфекції найчастіше опосередковуються інтерлейкіном-6 (IL-6) [18]. Оскільки SARS-CoV-2 індукує виразну запальну реакцію, підвищений рівень цитокінів (IL-6, IL-10, TNF-α) зазвичай супроводжує перебіг інфекції. Фактор некрозу пухлини (TNF-α) відповідає за посилений розпад м'язових білків, PGE2 може посилити ноцицептивну сигналізацію [19].

Механізми головного болю під час COVID-19 залишаються невизначеними; передбачається, що вони включають надмірну експресію прозапальних цитокінів, як-от TNF та PGE2, у спинномозковій рідині, які сенсибілізують і стимулюють нейрони трійчастого ганглія на вироблення пептиду, пов'язаного з кальцитоніном (CGRP). CGRP має вирішальну роль у патогенезі мігрені, впливаючи на тонус артерій, і, можливо, сам бере участь у ноцицептивній передачі [4].

Інфламасоми є важливою внутрішньоклітинною ланкою імунної системи, зокрема запального каскаду [20]; вони являють собою цитозольні мультибілкові олігомери, відповідальні за активацію запальних реакцій (беруть участь у продукуванні та вивільненні прозапальних цитокінів). Клітини мікроглії, астроглії, а також нейрони здатні утворювати інфламасоми [21]. Специфічні запальні ліганди – молекулярні «уламки» патогенів, як-от нуклеїнові кислоти чи ліпополісахариди, а також молекули, асоційовані з ушкодженням тканин, беруть участь в активації інфламасом. Здатність SARS-CoV-2 безпосередньо активувати інфламасоми в мозковій тканині є малоймовірною, оскільки при розтині мозку пацієнтів, які померли від COVID-19, не було виявлено присутності вірусних частинок у цитоплазмі клітин або

ознак енцефаліту [22]. Саме тому патогенез болю при нейроCOVID має включати запальну реакцію як проміжну ланку між вірусом і ураженням нервової системи [20]. Мікрогліальні клітини, які беруть участь у цьому процесі, можуть сприяти або регенерації, або токсичному нейрозапаленню [23] залежно від багатьох факторів (наприклад, стану секреції статевих стероїдних гормонів). Це може лежати в основі гендерних відмінностей у клінічній картині [24]. Мікроглія також може бути залучена до запальних реакцій у спинному мозку. На жаль, зв'язок між аналгетиками та роллю інфламасом у передачі болю є недостатньо з'ясованим [20].

Лікування нейропатичного болю

Нейропатичний біль слід відрізняти від інших видів болю, спричиненого COVID-19, адже тактика лікування суттєво відрізняється [7]. Прості аналгетики (метамізол, парацетамол) і нестероїдні протизапальні препарати є неефективними при нейропатичному болю, оскільки основна мішень їхньої дії – фермент циклооксигеназа, що каталізує біосинтез прозапальних цитокінів (лежить поза межами уражених структур нервової системи) [4].

Основа фармакотерапії нейропатичного болю – габапентиноїди (габапентин і прегабалін), антидепресанти групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти (ТЦА), засоби для місцевого застосування (пластир з лідокаїном, з високою концентрацією капсаїцину). Опіоїди можуть розглядатися у випадках рефрактерного болю [25].

Габапентин і прегабалін – ліганди потенціалзалежних кальцієвих каналів α2δ; мають протисудомні й анксіолітичні властивості, але використовуються переважно для лікування нейропатичного болю. Хоча показники NNT 50% (кількість пацієнтів, яким потрібно призначити препарат для досягнення 50% знеболення в одного хворого) для цих двох молекул подібні (7,2 – габапентин; 7,7 – прегабалін) [25, 26], прегабалін діє швидше за габапентин [27]. Європейська федерація неврологічних товариств (EFNS) рекомендує прегабалін як першу лінію терапії для більшості станів, що супроводжуються нейропатичним болем.

Прегабалін – перша лінія терапії

Аналгетичні властивості прегабаліну обумовлені його зв'язуванням з α2-δ-субодиницею кальцієвих каналів на мембранах аферентних нейронів, унаслідок чого до синаптичної щілини не надходить кальцій, який спричиняє вивільнення із пресинаптичної мембрани збуджувальних медіаторів. Отже, послаблюється висхідна передача больових імпульсів у структурах ЦНС, починаючи з нейронів задніх рогів спинного мозку [28].

Додаткові переваги прегабаліну – сприятливий вплив на сон та анксіолітична (протитривожна) дія, що особливо актуально для пацієнтів із хронічним нейропатичним болем. Неспокійний сон, що порушує денну працездатність, часто спостерігається в пацієнтів, які страждають на хронічний біль. Прегабалін покращує якість сну шляхом консолідації фрагментарного сну, що спричиняє збільшення сумарної тривалості відновлювальної повільнохвильової фази [29].

Для прегабаліну характерна швидка, лінійна та передбачувана фармакокінетика. Концентрація в плазмі збільшується пропорційно до підвищення дози, піковий рівень досягається протягом 1 год після перорального прийому. Прегабалін виводиться здебільшого за рахунок екскреції нирками в незміненому вигляді, не метаболізується в печінці, тому має відносно низький потенціал взаємодії з іншими ліками. Саме це робить його використання безпечним, у т. ч. у пацієнтів літнього віку із супутніми захворюваннями [28].

Прегабалін продемонстрував ефективність та безпеку в багатьох рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях при різних типах нейропатичного болю, включаючи пацієнтів з периферичною діабетичною полінейропатією, постгерпетичною невралгією, нейропатичним болем після ураження спинного мозку [28]. Аналгетична дія прегабаліну починає відрізнятися від плацебо вже в перші 1-2 дні після початку терапії. Клінічно значимий ефект спостерігався в більшості хворих протягом 3-4 тиж [30].

Дослідження в реальній клінічній практиці Данії (NEP-TUNE) підтвердило позитивні ефекти прегабаліну щодо полегшення болю в пацієнтів з периферичним нейропатичним болем після 3 міс лікування. Призначення прегабаліну значно знижувало інтенсивність болю і покращувало самопочуття, зокрема в пацієнтів з резистентним болем, які раніше застосовували інші засоби терапії (ТЦА та/або габапентин) без задовільного полегшення болю. Щобільшу інтенсивність мав біль до лікування, то виразнішим було зниження оцінки болю після 3 міс терапії [31].

Дозування прегабаліну

Наразі немає задокументованого досвіду застосування прегабаліну для лікування нейропатичного болю, асоційованого з COVID-19. Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) рекомендує розпочати прийом прегабаліну зі 150 мг/добу, розподіливши дозу на два чи три прийоми залежно від виразності нейропатичного болю. Поступово її можна збільшувати до максимальної (300 мг/добу) – для хворих на діабетичну периферичну полінейропатію і до 600 мг/добу – для пацієнтів з постгерпетичною полінейропатією або нейропатичним болем унаслідок ушкодження спинного мозку. Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) схвалено прегабалін для лікування всіх типів нейропатичного болю в дозуванні до 600 мг/добу в два чи три прийоми. З огляду на вищезазначені механізми нейропатичного болю пацієнти з COVID-асоційованим болем можуть потребувати вищих доз прегабаліну (до 600 мг/добу), але розпочинати терапію слід за загальними правилами, титруючи від 150 мг/добу до досягнення бажаного аналгетичного ефекту чи до появи неприйнятних побічних ефектів.

У лікуванні хронічних захворювань, що супроводжуються болем, важливу роль має фармакоекономічний аспект. Часто лікарі та пацієнти змушені шукати доступнішу альтернативу оригінальному препарату прегабаліну, щодо якого зібрана первинна доказова база. В Україні доступний генеричний прегабалін представлений компанією «Уорлд Медисин» під торговою назвою Галара. 1 капсула містить прегабаліну 75 або 150 мг, що полегшує підбір і титрування дози відповідно до індивідуальної відповіді на терапію та переносимості.

Метаболічна терапія нейропатій

З огляду на багатофакторний патогенез уражень нервової системи та нейропатичного болю при COVID-19 перспективним є застосування в комплексній терапії таких пацієнтів нейротропних вітамінів і метаболітів, які виявили здатність покращувати трофіку нервової тканини, а також чинять додаткову аналгетичну дію [32]. Зокрема, на вітчизняному ринку представлений комбінований ін'єкційний препарат Кокарніт, 1 ампула якого містить нікотинаміду 20 мг, кокарбоксилази 50 мг, ціанокобаламіну 0,5 мг, динатрію аденозин трифосфат тригідрату 10 мг.

Трифосаденін динатрію тригідрат є похідним аденозину, чинить вазодилатувальну дію (зокрема, на коронарні артерії та артерії головного мозку), покращує метаболізм і енергозабезпечення тканин.

Кокарбоксилаза – кофермент, що утворюється в організмі з екзогенного тіаміну (вітаміну B_1). Входить до складу ферменту карбоксилази, що каталізує карбоксилювання і декарбоксилювання альфа-кетокислот. Опосередковано сприяє синтезу нуклеїнових кислот, білків і ліпідів, засвоєнню глюкози, покращує трофіку нервової тканини.

Ціанокобаламін (вітамін B_{12}) в організмі перетворюється в метилкобаламін і 5-дезоксиаденозилкобаламін. Метилкобаламін бере участь у перетворенні гомоцистеїну в метіонін і 8-аденозилметіонін – ключовий субстрат у метаболізмі піримідинових і пуринових основ (отже, ДНК і РНК). 5-дезоксиаденозилкобаламін – кофактор при ізомеризації L-КоА в сукциніл-КоА (є важливою ланкою в метаболізмі вуглеводів і ліпідів). Дефіцит вітаміну B_{12} спричиняє порушення проліферації клітин кровотворної тканини й епітелію, а також утворення мієлінової оболонки нервів.

Нікотинамід – одна з форм вітаміну PP, бере участь в окисно-відновних процесах у клітині, покращує вуглеводний і азотний обмін, регулює тканинне дихання.

Препарат Кокарніт вивчався в клінічних дослідженнях за нейропатій різного походження; зазвичай його застосовували 1 р/добу внутрішньом'язово в дозі 2 мл у складі комплексної терапії. У дослідженні за участю 30 пацієнтів з невропатичним болем, пов'язаним з периферичною полінейропатією, така терапія сприяла статистично значимому зниженню загальної оцінки за опитувальником PDQ (painDETECT Questionnaire) і зниженню інтенсивності болю. Застосування Кокарніту надало змогу обмежити призначення аналгетиків [33].

Ефективність комплексної терапії, що включає Кокарніт, виявилася досить високою в хворих з дистальною симетричною сенсомоторною полінейропатією на тлі цукрового діабету 2 типу [34]. В пацієнтів основної групи, котрі отримували в комплексному лікуванні препарат Кокарніт, спостерігалася позитивна динаміка за даними візуальної аналогової шкали інтенсивності болю (p=0,0001), загальної шкали симптомів – TSS (p=0,0001), шкали неврологічних симптомів – NSS (p=0,001), шкали нейропатичної дисфункції – NDS (p=0,0431). Пацієнти повідомили про покращення якості життя за допомогою опитувальника SF-36 (p=0,0008). У хворих контрольної групи спостерігалася нестійка позитивна динаміка суб'єктивної неврологічної симптоматики, при цьому показники клінічних шкал не досягали ступеня достовірності.

За даними електронейроміографії застосування препарату Кокарніт покращує провідність моторними та сенсорними волокнами периферичних нервів верхніх і нижніх кінцівок [35]. Найвиразніші поліпшення спостерігалися в уражеників сенсорних нервах. Виявлено достовірне підвищення амплітуди потенціалів дії на поверхні n. peroneus, що підтверджує вплив Кокарніту на аксональну функцію. Також було відзначено достовірне поліпшення якості життя і полегшення відчуття нейропатичного болю самими пацієнтами за показниками шкал TSS, NSS і NDS. Ці дані переконливо свідчать про позитивний вплив препарату Кокарніт на основні симптоми нейропатії.

ВИСНОВКИ

- **Біль – частий супутник COVID-19. У пацієнтів із хронічним болем, інфікованих SARS-CoV-2, спостерігається загострення симптомів. З іншого боку, сам коронавірус теж може бути причиною як гострого, так і хронічного болю різної локалізації.**
- **Оскільки SARS-CoV-2 має нейротропні властивості та часто спричиняє неврологічні ускладнення, низка хронічних больових ускладнень COVID-19 є нейропатичною.**
- **Перша лінія терапії нейропатичного болю полягає у призначенні прегабаліну, починаючи з дози 75 мг 2 р/день; за потреби її слід титрувати, орієнтуючись на ефективність та переносимість до максимальної 600 мг/добу.**
- **Раціональним доповненням терапії нейропатичного болю є комбінація нейротропних вітамінів і метаболітів – Кокарніт, що продемонструвала ефективність у лікуванні нейропатій різного походження.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Міасер®

швейцарський низькодозовий антидепресант[1]

забезпечить вегетостабілізацію

знизить тривогу

покращить сон

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МІАСЕР® (MIASER®).
Лікарська форма. Таблетки містять міансерину гідрохлорид – 10 мг, 30 мг або 60 мг. **Фармакологічні властивості.** Антидепресивний ефект Міасеру® подібний до ефекту інших сучасних антидепресантів. Крім того, препарат чинить також виражену анксіолітичну дію, що важливо при лікуванні хворих з депресією, асоційованою з тривожністю. Седативний ефект Міасеру®, пов'язаний з його впливом на альфа1-адренорецептори та гістамінові Н1-рецептори. **Показання.** Депресивні стани різного походження. **Протипоказання.** Маніакальні стани, тяжкі порушення функцій печінки. Міасер® відпускається тільки за рецептом лікаря. **Реєстраційні посвідчення:** UA/14722/01/01, UA/14722/01/02, UA/14722/01/03. **Термін дії посвідчення:** необмежений з 22.12.2020. Наказ МОЗ №1725 від 11.08.2021 р. **Заявник та Виробник:** Рівофарм СА, Центро Інсема, 6928, Манно, Швейцарія.

Перелік інформаційних посилань.

1. О.О. Хаустова. Психосоматичний підхід до порушень вегетативної нервової системи в загальній лікарській практиці. Журнал Нейроньюз №2/1 2016.

Представництво в Україні: УАБ «Фармліга». Адреса: 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. E-mail: info@farmlyga.lt

Даний матеріал призначений виключно для використання на спеціалізованих заходах, що розраховані на професіоналів сфери охорони здоров'я та переслідує професійні та наукові цілі. Детальна інформація про характеристики, лікувальні властивості і можливі побічні ефекти лікарського препарату Міасер® для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників міститься в повній інструкції для медичного застосування. Схвалено до друку у вересні 2021 р.

farmlyga®

Антидепресанти і рак: що відомо про їхній зв'язок і як мінімізувати ризики?

Розповсюдженість як депресивних розладів, так і онкологічної патології має характер неінфекційної пандемії. Ці захворювання часто зустрічаються в одного пацієнта й обтяжують перебіг одне одного, тому недивно, що ефективність та безпека лікування депресії в онкохворих та осіб із групи підвищеного ризику розвитку раку є предметом пильної уваги з боку клініцистів. Які можуть бути ризики в такій ситуації та як їх мінімізувати? Спробуємо відповісти на всі запитання в цьому огляді.

Антидепресанти підвищують ризик раку?

Під час лікування серйозних захворювань, які загрожують життю чи суттєво знижують його якість, більшість пацієнтів готові терпіти деякі побічні ефекти ліків, наприклад, сексуальну дисфункцію при прийомі антидепресантів. Однак майже ніхто не матиме бажання зіштовхнутися з небажаними явищами, здатними скоротити життя. Одним з таких загрозливих потенційних побічних явищ деяких антидепресантів є підвищення ймовірності розвитку раку та погіршення виживаності в онкохворих. Отримані на сьогодні дані щодо такого ризику суперечливі, але вони однозначно заслуговують на увагу лікарів.

Ще на початку 1990-х років експериментальні роботи на тваринних моделях довели, що антидепресанти збільшують частоту раку молочної залози. Дослідники припустили, що цей феномен може бути пов'язаний із пригніченням ізоферменту CYP2D6, який бере участь у метаболізмі канцерогенів і естрогенів. Прийом ліків, що є потужними інгібіторами CYP2D6, зумовлює підвищення концентрації канцерогенів і естрогенів у сироватці крові, отже, більш високий ризик розвитку раку молочної залози (Brandes L.J. et al., 1992; Iishi H. et al., 1993).

Згодом групою вчених з Медичної школи Бостонського університету (США) було опубліковано результати дослідження «випадок-контроль», в якому опитали 5814 жінок з раком грудей, діагностованим протягом попереднього року; ці дані порівняли з такою самою кількістю жінок з іншими захворюваннями (Kelly J.P. et al., 1999). Автори не виявили достовірного зв'язку між прийомом антидепресантів загалом та ймовірністю розвитку раку грудей. Водночас підгруповий аналіз продемонстрував дещо підвищений ризик у жінок, які приймали селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) у попередньому році.

Наступного року було опубліковано результати канадського епідеміологічного дослідження з вивчення зв'язку між уживанням антидепресантів і раком грудей (Cotterchio M. et al., 2000), яке продемонструвало, що пароксетин був пов'язаний зі збільшенням ризику виникнення раку грудей на 620% у жінок, які приймали його протягом чотирирічного періоду. У дослідженні відносний ризик (ВР) розвитку раку грудей у жінок, які лікувалися пароксетином протягом 4 років, становив 7,2. Цей показник був набагато більшим, ніж для будь-якого іншого окремого антидепресанту чи класу антидепресантів загалом. Так, наприклад, для трициклічних антидепресантів ВР склав 2,0. Як і попередні дослідники, автори цього дослідження припустили, що однією із причин такого значного зростання ризику раку грудей на тлі прийому пароксетину є потужне інгібування цим препаратом ізоферменту CYP2D6. Ще один потенційний механізм негативного впливу, на їхню думку, – значне пригнічення вивільнення дофаміну в гіпофізі, що спричиняє посилення вироблення пролактину.

R.M. Nevels і співавт. (2016) у своєму огляді літератури із цікавою назвою «Пароксетин – антидепресант із пекла? Мабуть, ні, але потрібна обережність» зазначають, що цей препарат має найвищу константу інгібування CYP2D6 з усіх антидепресантів (Ki = 0,065-4,65). Окрім того, пароксетин має найвищу спорідненість до переносників серотоніну (0,13 нМ), з чим пов'язане потужне інгібування вивільнення дофаміну.

Нагадаємо, що ≈70% випадків раку грудей у жінок чутливі до естрогену чи залежать від нього. Цікаво, що пароксетин підвищує рівень естрогенів не лише шляхом інгібування CYP2D6. Існують дані, що цей антидепресант впливає безпосередньо на активність генів, відповідальних за синтез естрогенів.

! Отже, з огляду на вищезазначене пароксетин не можна використовувати як терапію першої лінії у пацієнток з обтяженим щодо раку грудей сімейним анамнезом або позитивним результатом тесту на BRCA1 чи BRCA2. Якщо така жінка приймає пароксетин, його варто відмінити та замінити на інший антидепресант. У таких пацієнток пароксетин можна розглядати тільки тоді, коли інше лікування депресії неможливе чи неефективне (Nevels R.M. et al., 2016).

Одночасний прийом тамоксифену й антидепресантів: чи всі комбінації безпечні?

Тамоксифен широко застосовують для лікування і попередження рецидивів раку грудей. Пацієнткам, які отримують цей препарат, можуть бути призначені антидепресанти для лікування депресії, а СІЗЗС – ще й для корекції такого побічного ефекту тамоксифену, як припливи. Однак використання деяких антидепресантів разом з тамоксифеном може бути небезпечним, адже останній метаболізується ізоферментом CYP2D6 з утворенням активного метаболіту ендоксифену. Такі потужні інгібітори CYP2D6, як флуоксетин, бупропіон, а особливо пароксетин знижують рівень активного метаболіту в крові, отже, й погіршують ефективність лікування тамоксифеном (Aubert R. et al., 2009; Kelly J.P. et al., 2010; Chen Z. et al., 2014, 2015; Nevels R.M. et al., 2016; Grassi L. et al., 2018).

Зокрема, в дослідженні R. Epstein і співавт. (2009) з'ясувалося, що ризик рецидиву раку грудей вдвічі вищий у жінок, котрі приймають одночасно з тамоксифеном СІЗЗС із помірним або сильним пригніченням CYP2D6 (флуоксетин, пароксетин, сертралін). Різниця з жінками, які не приймали ці препарати, була достовірною (16 vs 7%; ВР 2,2; p=0,0002). Водночас ризик рецидиву за прийому слабких інгібіторів CYP2D6 (циталопрам, есциталопрам, флувоксамін) суттєво не відрізнявся від ризику в жінок, котрі не приймали ці препарати (8,8 vs 7,5%).

У проведеному в Канаді дослідженні J.P. Kelly та співавт. (2010) було проаналізовано смертність жінок з раком грудей, які приймали одночасно тамоксифен та антидепресанти. Що довше збігалася за часом терапія тамоксифеном і пароксетином, то більшою була імовірність смерті від раку грудей. Так, автори підрахували, що використання пароксетину протягом 41% часу терапії тамоксифеном (середній час терапії антидепресантом у дослідженні) спричиняє одну додаткову смерть від раку грудей на кожні 19,7 жінки, які отримували відповідне лікування. Прийом пароксетину протягом усього курсу лікування тамоксифеном спричинив би одну додаткову смерть на кожні 6,9 жінки. Для інших антидепресантів такої закономірності виявлено не було.

! Отже, використання пароксетину в жінок, які приймають тамоксифен для запобігання рецидиву раку грудей, є абсолютно протипоказаним, оскільки це зумовлює неприйнятно вищий ризик смерті від раку грудей у таких жінок (Nevels R.M. et al., 2016).

Які антидепресанти є найефективнішими та найбезпечнішими для хворих на рак або осіб із групи ризику?

З огляду на вищезазначену інформацію антидепресантами першого вибору в людей з онкологічними захворюваннями чи підвищеним ризиком їхнього розвитку мають бути препарати з найменшим потенціалом інгібування ізоферменту CYP2D6. E. Molden і співавт. (2011) розподілили антидепресанти на 3 групи залежно від ступеня пригнічення CYP2D6:

- потужні інгібітори (пароксетин, флуоксетин, бупропіон);
- помірні інгібітори (есциталопрам, циталопрам);
- слабкі інгібітори (сертралін, венлафаксин, міансерин, міртазапін).

Пароксетин може пригнічувати вивільнення дофаміну в гіпофізі, що спричиняє посилення вироблення пролактину. Натомість міансерин не підвищував пролактинової реакції на попередник серотоніну триптофан (Cowen P.J., 1988).

Що стосується ефективності антидепресантів при онкопатології, то насамперед варто звернути увагу на систематичний огляд і метааналіз Кокранівського товариства, присвячений цьому питанню (Ostuzzi G. et al., 2018): не було виявлено різниці між антидепресантами як класу та плацебо щодо ефективності й переносимості. Водночас не спостерігалося статистично значимого ефекту в СІЗЗС і трициклічних антидепресантів. Лише міансерин серед усіх антидепресантів виявився достовірно ефективним порівняно із плацебо. У висновках автори наголошують, що міансерин часто використовується в онкології завдяки сприятливому впливу не тільки на настрій, а й на сон і апетит.

В іншому систематичному огляді L.T. Andersen і співавт. (2013) зазначають, що флуоксетин та міансерин значно покращують симптоми депресії, а також якість життя в онкологічних хворих порівняно із плацебо, тоді як дезипрамін і пароксетин не виявляють значного впливу на депресію порівняно із плацебо.

Ще один систематичний огляд із метааналізом був присвячений оцінці ефективності антидепресантів у лікуванні депресії в онкологічних хворих (Laoutidis Z.G., Mathiak K., 2013). За результатами аналізу міансерин мав значно вищу швидкість відновлення, ніж СІЗЗС (ВШ для СІЗЗС – 1,16; ВШ для міансерину – 1,67; p=0,03).

Одне з досліджень міансерину, включених до цих систематичних оглядів, було проведено K. van Heeringen і співавт. (1996). До цього рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого випробування було залучено 55 жінок, хворих на рак молочної залози (стадія I або II, без відомих метастазів), котрі мали депресію. Статистично значимі відмінності в зменшенні тяжкості депресії за шкалою Гамільтона та кількості респондентів (порівняно із групою плацебо) були наявні після 28 та 42 днів лікування. Значно більше пацієнтів, які отримували плацебо, достроково припинили дослідження через недостатню ефективність, тоді як профіль безпеки міансерину був схожим на профіль плацебо.

! Отже, завдяки оптимальному співвідношенню ефективності та безпеки міансерин можна вважати антидепресантом першого вибору в пацієнтів з онкологічними захворюваннями, а також в осіб із групи високого ризику їхнього розвитку. Міансерин може застосовуватися як при депресії, так і за тривоги, адже має не тільки тимоаналептичну, а й швидку анксіолітичну та седативну дію.

ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку міансерин представлений препаратом Міасер® виробництва компанії Farmlyga (випускається в таблетках у дозуванні 10 і 30 мг), антидепресивний ефект якого пов'язаний з підвищенням центральної норадренергічної нейротрансмісії шляхом α_2-авторецепторної блокади та пригнічення зворотного нейронального захоплення норадреналіну. Крім того, Міасер® чинить виражену анксіолітичну дію, що важливо при лікуванні пацієнтів з депресією, асоційованою із тривожністю. Седативний ефект препарату, пов'язаний з його впливом на α1-адренорецептори та гістамінові Н1-рецептори, є вагомою підставою для застосування при порушеннях сну на тлі депресій. Міасер® добре переноситься пацієнтами, в т. ч. особами літнього віку та хворими на серцево-судинну патологію.

Підготувала ***Наталя Александрук***

О.Д. Нікітін, д.м.н., професор, завідувач кафедри урології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ефективне купірування рецидивуючої ниркової кольки при консервативному лікуванні уролітіазу в амбулаторних умовах

О.Д. Нікітін

Больовий синдром в урологічних пацієнтів – клінічний прояв низки захворювань органів жіночої та чоловічої сечостатевої системи, а також результат виконання різних діагностичних, лікувальних маніпуляцій і оперативних втручань [15]. Ниркова колька (НК) являє собою симптомокомплекс, що з'являється внаслідок гострого порушення відтоку сечі з нирки; це зумовлює чашково-мискову гіпертензію, рефлекторний спазм артеріальних ниркових судин, венозний стаз і набряк паренхіми нирки, її гіпоксію, а також перерозтягнення фіброзної капсули.

Найчастішою причиною появи вираженого болю в поперековій ділянці є пасаж каменю, сформованого в нирці, вниз сечоводом. Біль з'являється раптово (протягом декількох хвилин), характеризується кольковою (нападоподібне посилення та ослаблення інтенсивності болю) і може іррадіювати в пах при зміщенні каменю до нижньої третини сечоводу. Локалізація болю може змінюватися від попереку до паху, проте це не надає змоги встановити точне розташування каменю, за винятком випадків, коли спостерігаються різі в уретрі й імперативні позиви до сечовипускання, що свідчить про наявність каменю в інтрамуральному відділі сечоводу. В момент НК пацієнти поводяться вкрай неспокійно, адже страждають від вираженого больового симптому [2].

Причинами гострого болю в поперековій ділянці урологічного профілю, не пов'язаного із сечокам'яною хворобою, є:

• пухлини верхніх сечових шляхів (ВСШ): згусток крові при кровотечі з нирки (рак нирки чи перехідноклітинний рак ниркової миски), що може обтурувати сечовід. Пухлина сечоводу також спричиняє його обструкцію і появу больового синдрому;

• обструкція мисково-сечовідного сегмента може зумовити появу гострого болю в поперековій ділянці, схожого на такий за наявності каменю в сечоводі. Подальше обстеження, в т. ч. комп'ютерна томографія, виявить наявність гідронефрозу, нормальний діаметр сечоводу (нижче мисково-сечовідного сегмента) та відсутність каменю;

• інфекція: гострий пієлонефрит, емфізематозний пієлонефрит, ксантогранульоматозний пієлонефрит. Методи візуалізації сечовивідних шляхів можуть виявити наявність або відсутність каменю в сечоводі й ознаки запалення в нирці, а також у паранефральній ділянці [5].

Незважаючи на існуючий великий діагностичний і терапевтичний арсенал, НК – одна із провідних проблем сучасної медицини. У практиці ургентної медичної допомоги НК посідає друге місце за частотою після гострого апендициту; у країнах Європи та США її діагностують у 7-9% пацієнтів, які звернулися по медичну допомогу щодо больового синдрому. Водночас R. Bhogal і співавт. (2006) зазначають, що в >75% хворих, екстрено госпіталізованих з підозрою на НК, виявляють інші причини гострого болю [4, 15].

НК – один з найпоширеніших станів в урологічній практиці. Так, хворі з НК щороку становлять у середньому 42% загальної кількості пацієнтів урологічних стаціонарів, переважна більшість яких є особами працездатного віку. За оцінкою L. Rinnab (2005), ризик появи НК протягом життя складає ≈10% [2, 6].

НК – класичний приклад вісцерального болю, що з'являється внаслідок гіперактивації барорецепторів чашково-мискової системи (ЧМС), рецепторів фіброзної капсули нирки та сечоводу. Підвищення тиску в просвіті ВСШ є основним фактором, що визначає розвиток патологічного процесу. Відзначено, що за НК тиск у нирковій мисці досягає 70-150 см вод. ст. (за норми 10-15 см вод. ст.). Внутрішня оклюзія або зовнішнє здавлювання ВСШ спричиняє гостре порушення пасажу сечі, отже, й різке підвищення тиску в ЧМС, набряк паренхіми, розтягування фіброзної капсули нирки [15].

Обструкція ВСШ зумовлює значні зміни уродинаміки з розвитком стазу сечі в канальцевій системі нефронів і внутрішньомискову гіпертензію, що сприяє порушенню мікроциркуляції з розвитком гіпоксії, ішемії ниркової тканини, а також лімфообігу та метаболізму клітинних структур. Ступінь порушення функції нирки залежить від того, чи є гостра обструкція ВСШ повною або частковою, одно- або двобічною, чи супроводжується інфекційним процесом, а також від термінів і способів її усунення. В будь-якому випадку (з огляду на патофізіологічні механізми змін у нирці при НК) відновлення уродинаміки необхідно здійснювати якнайраніше, оскільки на тлі значного утруднення відтоку венозної крові з нирки спостерігається набряк паренхіми (також можливий розвиток гострого гнійного пієлонефриту).

Якщо порушення пасажу сечі має нетривалий характер, незабаром функціональний стан сечоводу нормалізується. За збереження обструкції протягом 12-24 год інтратубулярний тиск знижується до норми. Якщо обструкція залишається невирішеною, гломерулярна фільтрація підтримується за рахунок тромбоксану А2 й ангіотензину II, що сприяє підвищенню внутрішньомискового тиску. При збереженні обструкції нирковий кровообіг прогресивно погіршується, результатом чого є ішемія і некроз нефронів.

Отже, значні порушення уродинаміки в разі гострої обструкції ВСШ із розвитком сечового стазу та внутрішньомискової гіпертензії сприяють появі досить виражених гемодинамічних розладів нирки. Порушення внутрішньониркового кровотоку спричиняє комплекс патофізіологічних реакцій, результатом яких є ушкодження ниркової паренхіми, що зумовлює розвиток системних метаболічних порушень, вторинного запального процесу в нирковій тканині, а також стійку втрату функції нирки [3, 5, 15].

Медикаментозна терапія НК має дві основні мети – усунення болю і обструкції, при цьому насамперед її слід спрямувати на купірування больового синдрому, а згодом – на видалення каменю із ВСШ. Усунення болю свідчить про ефективність проведеної терапії [11].

Якою має бути перша допомога пацієнту з НК? Адекватна аналгезія – першочергове завдання при наданні допомоги хворому з таким невідкладним станом. На сьогодні засобами першої лінії для купірування нападу НК є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Чому саме вони?

✓ По-перше, при застосуванні НПЗП у пацієнтів із НК досягаються стійкіша аналгезія і вищий ступінь зниження інтенсивності болю (порівняно з наркотичними аналгетиками).

✓ По-друге, хворим, які отримують НПЗП, з меншою імовірністю знадобиться подальше знеболення в нетривалій перспективі. Оскільки ризики зростають зі збільшенням дози та тривалості лікування, слід використовувати найменшу ефективну дозу і скоротити термін призначення препарату.

✓ По-третє, застосування наркотичних аналгетиків розглядається лише як терапія другої лінії. Опіоїди частіше спричиняють блювання (порівняно із НПЗП); за їхнього призначення імовірність додаткової аналгезії у подальшому є досить високою.

Незважаючи на широке застосування спазмолітиків для купірування нападів НК, їхня ефективність не є доведеною. Прогрівання поперекової ділянки та бічних відділів живота може бути ефективним допоміжним засобом для полегшення болю за НК, але не самостійним методом лікування.

Зазвичай терапія НК передбачає якнайраніше застосування ненаркотичних аналгетиків, серед яких НПЗП мають найширше використання в усьому світі як невід'ємна складова алгоритмів знеболювальної терапії больового синдрому різного ступеня вираженості [13].

Ефективність препаратів цієї групи за НК обумовлена гальмуванням синтезу простагландину (ПГ) Е2, редукцією ниркового кровотоку та зменшенням утворення сечі, що сприяє зниженню тиску в нирковій мисці й сечоводі, забезпечуючи тривалий аналгезувальний ефект. Отже, застосування НПЗП є оптимальним рішенням при обранні знеболювальної терапії НК [7, 9].

Доцільність застосування НПЗП як засобів першого вибору в лікуванні больового синдрому за НК доведена за допомогою низки досліджень (Ebell M.H., 2004; Thomas A., Andrianne R., 2004; Engeler D.S. et al., 2008; Trinchieri A. et al., 2008; Pedersen K.V. et al., 2011; Xavier A., Maxwell A.P., 2011) [1, 10, 13, 14].

Автори настанови щодо лікування гострого болю Інституту удосконалення клінічних систем (Institute for Clinical Systems Improvement, США) стверджують, що наркотичні аналгетики рекомендовані лише за неефективності НПЗП.

Кокранівський огляд 20 рандомізованих контрольованих випробувань (1613 пацієнтів) свідчить, що застосування як наркотичних аналгетиків, так і НПЗП сприяє клінічно значимому зниженню вираженості болю в хворих із НК. Водночас продемонстровано, що лікування препаратами групи наркотичних аналгетиків значною мірою супроводжується побічними ефектами (нудотою, блюванням, пригніченням дихального центру, розвитком лікарської залежності тощо), при цьому в НПЗП, що мають, за даними окремих авторів, зіставні (та навіть вираженіші) аналгезувальні властивості, таких небажаних ефектів не спостерігається [8, 10].

НПЗП – велика група різних за хімічною структурою засобів, об'єднаних загальним механізмом фармакологічної дії: блокадою ферменту циклооксигенази (ЦОГ-2), зниженням синтезу ПГ у вогнищі запалення або ушкодження тканини та здатністю чинити знеболювальну, протизапальну й жарознижувальну дію. НПЗП – один з основних інструментів терапії гострого та хронічного болю за багатьох захворювань і патологічних станів. Використання НПЗП є невід'ємною частиною роботи терапевтів, ревматологів, неврологів, анестезіологів, хірургів, травматологів, гінекологів і представників інших медичних спеціальностей [1, 11, 12].

НПЗП розподіляються на селективні та неселективні. Останні в терапевтичних дозах блокують не лише ЦОГ-2, а й ЦОГ-1, що має важливу роль у підтриманні низки провідних функцій організму людини, зокрема стійкості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) до ушкоджувальної дії зовнішніх агресивних чинників. Ця особливість визначає істотну відмінність між селективними та неселективними НПЗП за ступенем негативного впливу на ШКТ.

Використання НПЗП за різних захворювань і патологічних станів може мати свої особливості. Це стосується тривалості застосування, доцільності комбінацій з іншими препаратами, оцінки ефективності лікування тощо. Однак підходи до призначення НПЗП (насамперед щодо раціонального обрання препарату з урахуванням необхідності профілактики можливих ускладнень) мають загальний характер і повинні відповідати основним положенням, зазначеним у чинних рекомендаціях [7, 14].

Використання НПЗП показано як симптоматичний знеболювальний засіб за багатьох захворювань і патологічних станів:

• у разі гострого чи хронічного м'язово-скелетного болю, що з'явився на тлі захворювань опорно-рухового апарату: остеоартроз, ревматоїдний артрит, спондилоартрити, неспецифічний біль у спині, подагра й інші метаболічні артропатії, локальне запалення м'яких тканин ревматичного характеру (тендиніти, тендовагініти, бурсити) тощо;

• гострі травми, а також інші стани, що супроводжуються болем, пов'язаним з ушкодженням або гострим запаленням (зокрема, за стоматологічних захворювань);

• біль у періопераційному періоді (як компонент анестезіологічної допомоги);

• ниркова та жовчна колька;

• головний біль напруги, мігрень;

• біль, пов'язаний з онкологічними захворюваннями (як компонент паліативної знеболювальної терапії);

• біль при гінекологічних захворюваннях, дисменореї [1, 8, 12].

Існує такий стереотип: парентеральне введення НПЗП має значні переваги порівняно з пероральним прийомом (як за швидкістю настання ефекту, так і за вираженістю знеболення). Однак це уявлення спростовано за результатами багатьох клінічних досліджень, які доводять, що суттєвої різниці між різними формами НПЗП не виявлено.

Саме тому нашу увагу привернув вітчизняний препарат із групи НПЗП Ремесулід Рапід у вигляді саше (містить 100 мг німесуліду в перерахуванні на 100% суху речовину). Причина – зручність застосування в амбулаторних умовах для купірування рецидивів НК.

Німесулід належить до групи НПЗП із аналгезувальними та жарознижувальними властивостями; діє як інгібітор ферменту ЦОГ, яка бере участь у синтезі ПГ; добре всмоктується при пероральному застосуванні. Після прийому разової дози 100 мг німесуліду максимальна концентрація в плазмі крові (3-4 мг/л) досягається в дорослих за 2-3 год. AUC дорівнює 20-35 мг/л за годину. Не було встановлено жодної статистично достовірної різниці між цими й аналогічними показниками при застосуванні дози 100 мг німесуліду 2 р/добу протягом 7 днів. Зв'язування з білками плазми крові становить 97,5%.

Німесулід значною мірою метаболізується в печінці різними шляхами, включаючи ізофермент 2С9 системи цитохрому Р450 (CYP), тому існує імовірність його взаємодії з одночасно застосованими препаратами, які також метаболізуються за допомогою CYP2C9. Основним метаболітом є парагідроксипохідне, що також має фармакологічну активність. Час до появи цього метаболіту в крові є нетривалим (≈0,8 год), однак швидкість його утворення невелика та значно нижча за таку абсорбції німесуліду. Гідроксинімесулід майже повністю кон'югований та є єдиним метаболітом, що може бути виявлений у плазмі крові; період його напіввиведення (T½) становить 3,2-6 год.

Німесулід виводиться переважно із сечею (≈50% прийнятої дози); лише 1-3% – в незміненому стані. Гідроксинімесулід – основний метаболіт, що може бути виявлений лише у вигляді глюкуроніду; ≈29% прийнятої дози після біотрансформації виводяться з калом.

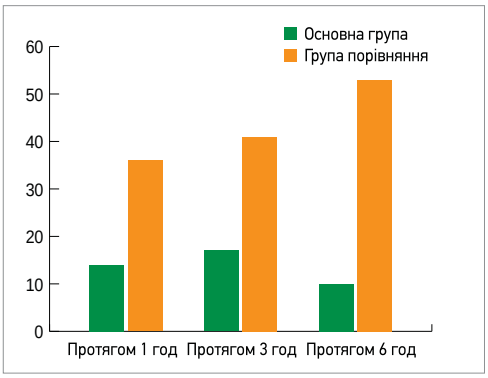


Рис. 1. Потреба у використанні парентерального введення аналгетику в хворих основної групи та групи порівняння (% пацієнтів)

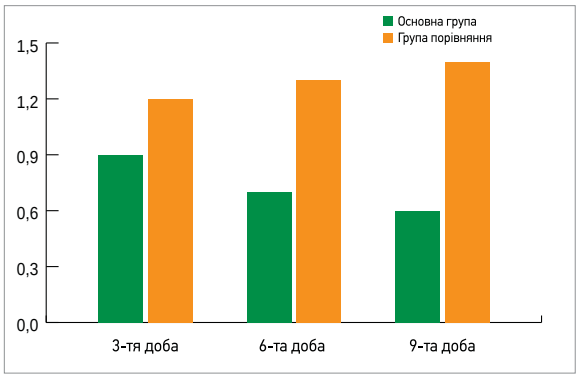


Рис. 2. Вираженість побічних ефектів у пацієнтів основної групи та групи порівняння протягом лікування

Кінетичний профіль німесуліду в пацієнтів літнього віку не змінювався за прийому разової або повторної дози.

При прийомі німесуліду хворими з нирковою недостатністю легкого чи середнього ступеня (кліренс креатиніну – 30-80 мл/хв) і здоровими добровольцями в дослідженнях максимальна концентрація німесуліду та його основного метаболіту в плазмі крові в осіб з порушеннями функції нирок не перевищувала таку в здорових добровольців. Значення AUC і T½ beta (період напіввиведення, бета-фаза) були на 50% вищими, але залишалися в межах кінетичних значень, що спостерігалися при застосуванні німесуліду в здорових добровольців.

Повторний прийом лікарського засобу не зумовлював його накопичення в організмі.

Матеріали та методи

Було проведено оцінку аналгезії у 60 хворих віком від 19 до 79 років з різною урологічною патологією, котрі зверталися до приймального урологічного відділення Олександрівської міської клінічної лікарні в період з 2019 по 2021 роки.

Пацієнтів розподілили на дві групи, зіставні за статтю, віком, характером супутньої соматичної патології: основну (30 хворих) і групу порівняння (30 осіб). Пацієнти основної групи з метою купірування НК в амбулаторних умовах використовували саше Ремесулід Рапід; у групі порівняння хворі з цією самою метою застосовували таблетований метамізол у комбінації зі спазмолітиком.

До клінічного дослідження було залучено пацієнтів, котрі надали згоду на участь у випробуванні з урахуванням таких критеріїв: наявність інтенсивного больового синдрому, відсутність вираженої серцево-судинної та термінальної ниркової недостатності, ракової хвороби в термінальній стадії, алергії на аналгетики.

Біль – суб'єктивний феномен; його інтенсивність може оцінити й описати лише сам пацієнт. У клінічній практиці для оцінки болю в дорослих хворих використовують три шкали. Найкраща – візуальна аналогова шкала (ВАШ), адже вона вважається найчутливішою; ВАШ надає змогу кожному пацієнту індивідуально оцінювати характер своїх больових відчуттів. Найчастіше така шкала має вигляд лінійки, яка виконує роль «больового термометра»: один її кінець відповідає максимальному показнику болю, інший – повній його відсутності. У лінійній шкалі цифровий показник інтенсивності болю (1-20 балів) корелює з певним колірним аналогом. За 20-бальною системою визначаються 5 ступенів градації болю: відсутній (білий колір), слабкий (зелений), помірний (жовтий), сильний (коричневий) і нестерпний (червоний).

Ефективність знеболення оцінювали інтенсивністю болю до та після призначення аналгетику чи методу аналгезії. Критерії оцінки інтенсивності болю: час першого знеболення, час появи потреби в призначенні сильнішого аналгетику. Водночас ураховували сумарну дозу аналгетику й оцінку пацієнтом якості знеболення загалом.

Вираженість побічних ефектів методів знеболення та медикаментів оцінювалася в балах за такою шкалою: 0 – немає побічних ефектів, 1 – побічні ефекти виражені слабко, 2 – помірно виражені, 3 – сильно виражені (загострення виразкової хвороби, шлунково-кишкова кровотеча, гастралгія, підвищення артеріального тиску, ішемічний інсульт, нудота чи блювання, алергічна реакція).

Результати та обговорення

Якість купірування НК, що оцінюється за ВАШ, виявила такі особливості: на момент початку аналгезії інтенсивність болю в обох групах достовірно не відрізнялася: 17,8±0,8 (спокій), 18,3±0,7 (рух) – основна група та 17,5±0,8 (спокій), 18,9±0,9 (рух) – група порівняння. Через 15 хв після початку аналгезії динаміка нівелювання больового синдрому в обох групах змінюється, але не має достовірних відмінностей: 14,3±0,4 (спокій) і 16,7±0,5 (рух) – основна група, 17,3±0,7 (спокій) та 18,5±0,8 (рух) – група порівняння, тобто в основній групі спостерігається чітка позитивна динаміка знеболення, а в групі порівняння відчутних змін не відбувається.

Під час порівняння якості аналгезії через 45 хв після початку її проведення відзначено достовірну відмінність показників інтенсивності болю в стані спокою: 10,0±0,5 – основна група, 16,3±0,4 – група порівняння (p<0,05), при цьому відмінностей показників під час руху не зазначено: 13,9±0,3 – основна група, 17,2±0,4 – група порівняння (p>0,05).

За оцінки показників через 90 хв після початку аналгезії ситуація є такою: 8,9±0,6 (спокій), 10,7±0,5 (рух) – основна група; 13,8±0,6 (спокій) та 13,1±0,5 (рух) – група порівняння (табл. 1).

Таблиця 1. **Якість купірування НК за ВАШ**

Групи пацієнтів		Інтенсивність болю за ВАШ (бали)			
		початок аналгезії	через 15 хв	через 45 хв	через 90 хв
Основна група	спокій	17,8±0,8	14,3±0,4	10,0±0,5	8,9±0,6
	рух	18,3±0,7	16,7±0,5	13,9±0,3	10,7±0,5
Група порівняння	спокій	17,5±0,8	17,3±0,7	16,3±0,4	13,8±0,6
	рух	18,9±0,9	18,5±0,8	17,2±0,4*	13,1±0,5*

*Примітка: * p<0,05.*

Отже, ефективність знеболення при застосуванні препарату Ремесулід Рапід (як представника НПЗП у розчинній формі з максимально швидким засвоєнням) була достовірно кращою.

Наступна позиція, що визначалася як критерій ефективності аналгетичного засобу, – потреба в призначенні сильнішого засобу чи використання внутрішньовенної форми введення.

Слід зазначити, що потреба в застосуванні парентерального введення аналгетику протягом найближчої години з'явилася в 13,3% хворих основної групи та в 36,7% пацієнтів групи порівняння, упродовж 3 год – у 16,7% хворих основної групи та в 40% пацієнтів групи порівняння, протягом 6 год – у 10,0% хворих основної групи та в 53,3% пацієнтів групи порівняння, що свідчить про вищу ефективність препарату Ремесулід Рапід і переваги його використання (рис. 1).

При дослідженні результатів суб'єктивної оцінки якості аналгезії в основній групі 16 (53,0%) хворих відзначили оцінкою «добре», 10 (33,3%) – «відмінно», 4 (13,3%) – «задовільно», 0 – «незадовільно». В групі порівняння 11 (36,7%) хворих оцінили як «добре», 9 (30%) – «задовільно». На 2-гу добу: 13 (43,0%) пацієнтів основної групи відзначили оцінкою «відмінно», 17 (56,7%) – «добре», в групі порівняння – 9 (30,0%) оцінили як «добре», 13 (43,3%) – «задовільно», 8 (26,7%) – «незадовільно». На 3-тю добу якість аналгезії в основній групі на «відмінно» оцінили 14 (46,7%) хворих, «добре» – 16 (53,0%); у групі порівняння: 8 (26,7%) – «добре», 13 (43,0%) – «задовільно», 9 (30,0%) – «незадовільно» (табл. 2).

Таблиця 2. **Суб'єктивна оцінка якості аналгезії протягом 3 діб від початку лікування**

Оцінка якості аналгезії	Основна група		Група порівняння	
	n	%	n	%
Відмінно	14	46,7	9	30
Добре	16	53,0	8	26,7
Задовільно	10	33,3	13	43,3
Незадовільно	0	0	9	30

Вираженість побічних ефектів в основній групі хворих склала 0,8±0,04 бала, в групі порівняння – 1,2±0,08 бала (p<0,05) на 3-й день лікування; 0,7±0,03 вона становила в основній групі та 1,3±0,04 – в групі порівняння на 3-тю добу; вираженість побічних ефектів становила 0,6±0,02 в основній групі та 1,4±0,04 – в групі порівняння (рис. 2).

Цікаво, що за дотримання правил прийому препарату Ремесулід Рапід побічні дії спостерігаються вкрай рідко; зазвичай проявляються у вигляді диспепсії – у 6,7% хворих. До речі, диспепсія легко купірується прийомом 100 мл лужної води. Алергічних реакцій та тяжких ускладнень у вигляді кровотечі, гастро- й ентеропатій, гострих кардіоваскулярних порушень, нефротоксичної дії узагалі не спостерігалося. В групі порівняння побічні ефекти аналгезії виявлялися у вигляді нудоти та блювання – в 3 пацієнтів (10,0%), алергічні висипання і свербіж шкіри – в 2 хворих (6,7%).

Наостанок варто зазначити, що в арсеналі практичного лікаря-уролога з'явився чудовий засіб знеболення – Ремесулід Рапід, який дозволяє проводити ефективну аналгезію хворим із сечокам'яною хворобою при рецидивуючій НК в амбулаторних умовах без використання ін'єкцій, що розширює можливості для консервативного лікування уролітіазу, а також зменшує навантаження на стаціонарну ланку урологічної допомоги, тобто дає позитивний економічний ефект.

Висновки

Використання препарату Ремесулід Рапід у купіруванні рецидивуючої НК в амбулаторних умовах є ефективним і безпечним у переважної більшості пацієнтів; його застосування у форматі перорального прийому (у вигляді саше) чинить швидкий ефект (може використовуватися в амбулаторних умовах без проведення ін'єкцій).

Мінімальна кількість побічних ефектів надає можливість безпечного застосування препарату практично у всіх пацієнтів, які потребують ургентного знеболення.

Список літератури знаходиться в редакції.

К.В. Юрко, д.м.н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб, **В.В. Кучерявченко**, д.м.н., доцент кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології й інтенсивної терапії, **В.В. Лєсний**, к.м.н., асистент кафедри хірургії № 2, **А.С. Лєсна**, інтерн кафедри інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет

Особливості впливу вітамінно-мінерального комплексу на клінічний перебіг COVID-19

К.В. Юрко

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства клінічного харчування та метаболізму (ESPEN, 2020) люди похилого віку з індексом маси тіла <22 кг/м², які мають хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту, входять до групи високого ризику зараження коронавірусною хворобою (COVID-19). Тому нутритивне лікування має починатися з першого дня захворювання; бути направленим не тільки на відновлення енергетичного дефіциту хворого, а й на корекцію рівнів вітамінів A, E, B_6, B_{12}, C, D, а також таких мікроелементів, як залізо, магній, цинк, селен [1-3].

Фармакологічні властивості аскорбінової кислоти у хворих з інфекційним процесом відомі: пригнічення ядерного фактора каппа B (NF-κB), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактора некрозу пухлини, зниження сигнальної відповіді GM-CSF (регулятора передачі окислювально-відновного сигналу цитокінів у захисних клітинах) [4-6].

Є велика кількість статей, у яких описується зв'язок між рівнем вітаміну D та клінічними проявами COVID-19. Епітеліальні клітини легенів експресують 1α-гідроксилази, які перетворюють 25-гідроксивітамін D_3 на 1,25-дигідроксивітамін D_3 (активну форму вітаміну D), який збільшує експресію генів кателіцидину (протимікробний пептид) і Toll-подібного рецептора CD14 у трахеобронхіальних епітеліальних клітинах людини (стимулюючи місцевий імунітет) [7-9].

Звернімо також увагу на фармакокінетику цинку. Цинк запобігає ядерній транслокації NF-κB та пригнічує подальше запалення, а також опосередковано пригнічує ІЛ-6 шляхом активації STAT3 [10-12].

Недостатність вітамінів і мікроелементів залишається актуальною темою для науковців усього світу й під час пандемії COVID-19. Якщо користь окремих вітамінів і мінералів на перебіг коронавірусної інфекції вже відомий, то вплив вітамінно-мінеральних комплексів на клінічні прояви захворювання ще треба проаналізувати.

Мета цього дослідження – вивчення впливу вітамінно-мінерального комплексу на клінічний перебіг COVID-19.

Матеріали та методи

Проаналізовано результати лікування 74 пацієнтів, які були шпиталізовані до Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова із січня по липень 2021 року. Середній вік пацієнтів становив 55,1±3,2 року. За гендерним складом переважали чоловіки (n=41; 55,4%).

Критерії відбору: пацієнти не мали отримувати до початку лікування вітамінно-мінеральний комплекс; незначне підвищення вмісту білків гострої фази: прокальцитонін – 0,6 нг/мл (міжквартильний діапазон – 0,5-0,7), С-реактивний білок – 24 мг/л (міжквартильний діапазон – 7-33), ІЛ-6 – 9,85 пг/мл (міжквартильний діапазон – 7,42-13,45), фібриноген – 10,02 г/л (міжквартильний діапазон – 7,01-14,02); прояви дихальної недостатності 1 ступеня (частота дихальних рухів – менш як 26 за 1 хв у стані спокою, SaO_2 – понад 90%); відсутність алергії на складові вітамінно-мінерального комплексу; відсутність вагітності; вік – понад 18 років; відсутність цукрового діабету; письмова згода на участь у дослідженні.

У всіх пацієнтів діагноз COVID-19 було підтверджено при дослідженні назофарингеальних мазків методом полімеразної ланцюгової реакції (в матеріалі виявлено специфічні фрагменти генетичного матеріалу вірусу).

На 4-10-ту добу від початку захворювання в 32 (43,2%) пацієнтів виконано комп'ютерну томографію, в 42 (56,8%) – оглядову рентгенографію органів грудної клітки, в результаті чого виявлено ознаки двобічних полісегментарних різної протяжності ущільнень легеневої тканини за типом матового скла з або без інтралобулярного потовщення септ (crazy paving sign), а також ущільнень легеневої тканини за типом консолідації.

Для визначення рівня вітамінів плазми крові проводили забір венозної крові натщесерце на момент шпиталізації хворого та для контрольного дослідження на 10-ту добу. Застосовували імунохемілюмінесцентний аналіз для визначення рівня вітаміну D (референтні значення – 30-70 нг/мл); концентрацію аскорбінової кислоти визначали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії з тандемним мас-детектуванням (референтні значення – 3,7-24,0 мг/л); за допомогою колориметричного методу визначали рівень цинку (референтні значення – 10,7-18,4 мкмоль/л).

Результати дослідження було оброблено за загальними правилами варіаційної

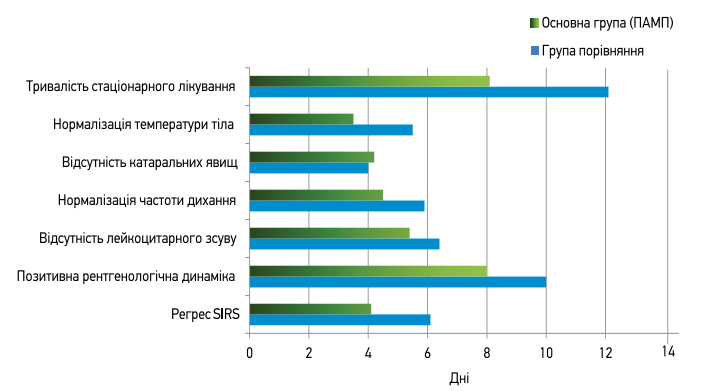


Рис. 1. Середня тривалість стаціонарного лікування та часу до покращення симптомів

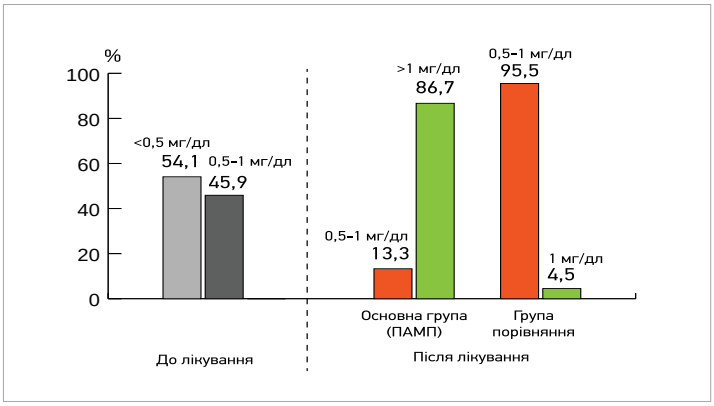


Рис. 2. Рівні вітаміну С у плазмі

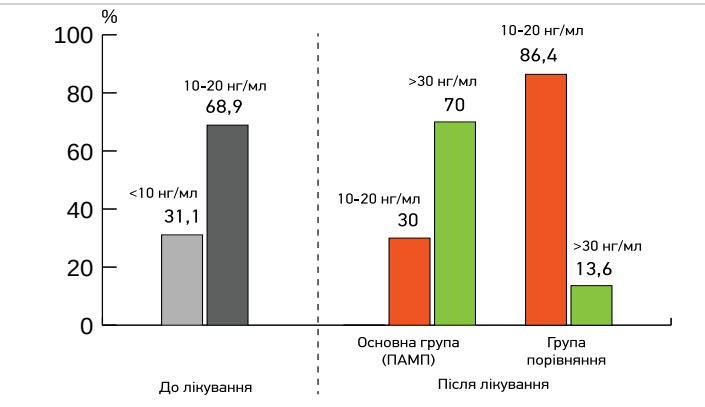


Рис. 3. Рівні 25(OH)D у плазмі

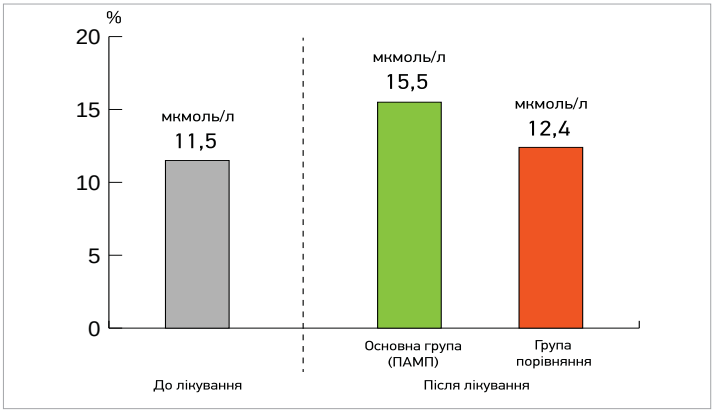


Рис. 4. Рівні цинку в плазмі

статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження

На момент шпиталізації частіше реєструвалися такі скарги хворих: підвищення температури тіла понад 38 °С – 68 (91,8%) випадків; аносмія – 60 (81,0%); біль у горлі – 37 (50%); сухий кашель – 72 (97,2%); задуха – 74 (100%); біль у грудній клітці – 39 (52,7%); риніт – 30 (40,5%); головний біль – 28 (37,8%); нудота/блювання – 10 (13,5%).

Усі хворі були гемодинамічно стабільні, але в 6 (8,1%) пацієнтів артеріальний тиск був вище 180/100 мм рт. ст., у 50 (67,5%) – вище 140/90 мм рт. ст., у 24 (32,4%) – перебував у межах 120/80 мм рт. ст.

Щодо респіраторних показників, то аускультативно сухі хрипи відзначалися в 74 (100%) пацієнтів, крепітація – в 62 (83,7%). У 70 (94,5%) хворих частота дихальних рухів становила 23,5±2,5 за 1 хв, а 30 (40,5%) осіб потребували додаткової дотації кисню через лицьову маску.

Початкові показники досліджуваних вітамінів у плазмі крові були такими: в 34 (45,9%) пацієнтів рівень вітаміну С дорівнював 0,5-1 мг/дл, у 40 (54,1%) – менш як 0,5 мг/дл; рівень вітаміну D 10-20 нг/мл відзначався в 51 хворого (68,9%), а менш як 10 нг/мл – у 23 (31,1%); концентрація цинку становила 11,5±1,4 мкмоль/л. Клінічні прояви дихальної недостатності 1 ступеня прямо корелюють з явищем гіповітамінозу та зниженим рівнем цинку в плазмі крові.

Пацієнти були розподілені на дві клінічні групи. За основними клінічними, лабораторними, віковими та гендерними ознаками групи були порівнянні. Основну клінічну групу становили 30 (40,5%) пацієнтів, які додатково до основної терапії за протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» отримували вітамінно-мінеральний комплекс ПАМП протягом 10 діб 1 раз на добу по 1 таблетці, котру розчиняли у 250 мл води.

Середній термін стаціонарного лікування пацієнтів основної групи дорівнював 8,1±1,2 дня. Динаміка клінічних проявів від початку комплексної терапії: нормалізація температури тіла – 3,5±1,5 доби; відсутність катаральних явищ верхніх дихальних шляхів – 4,2±1,4 доби; частота дихальних рухів 22 за 1 хв – 4,5±1,6 доби; відсутність лейкоцитарного зсуву формули – 5,4±1,6 доби; позитивна рентгенологічна динаміка (відсутність додаткових зон консолідації) – 8,0±1,8 доби (рис. 1).

Показники вітамінів у плазмі крові у хворих основної групи на 10-ту добу були такими: в 4 (13,3%) пацієнтів рівень вітаміну С становив 0,5-1 мг/дл, у 26 (86,6%) – понад 1 мг/дл; у 9 (30%) пацієнтів рівень вітаміну D становив 10-20 нг/мл, у 21 (70%) – понад 30 нг/мл; концентрація цинку дорівнювала 15,5±1,5 мкмоль/л. Клінічні прояви дихальної недостатності, SIRS регресували за 4,1±1,3 доби; помірний дефіцит вітамінів у плазмі крові відзначено в 5 (16,6%) хворих (рис. 2-4).

До групи порівняння входили 44 (59,4%) пацієнтів, які отримували лише терапію відповідно до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Середній термін стаціонарного лікування в цій групі становив 12,1±1,6 дня. Динаміка клінічних проявів від початку комплексної терапії: нормалізація температури тіла – 5,5±1,6 доби; відсутність катаральних явищ верхніх дихальних шляхів – 4,0±1,6 доби; частота дихальних рухів 22 за 1 хв – 5,9±1,6 доби; відсутність лейкоцитарного зсуву формули – 6,4±1,6 доби; позитивна рентгенологічна динаміка (відсутність додаткових зон консолідації) – 10,0±1,6 доби (рис. 1).

Показники вітамінів у плазмі крові у хворих групи порівняння на 10-ту добу: в 42 (95,4%) пацієнтів рівень вітаміну С дорівнював 0,5-1 мг/дл, у 2 (4,5%) – понад 1 мг/дл; у 38 (86,3%) пацієнтів рівень вітаміну D становив 10-20 нг/мл, у 6 (13,6%) – понад 30 нг/мл; концентрація цинку дорівнювала 12,4±1,6 мкмоль/л (рис. 2-4).

Клінічні прояви дихальної недостатності, SIRS регресували за 6,1±1,1 доби; високий дефіцит вітамінів у плазмі крові відзначено в 42 (95,4%) хворих. У 6 (13,6%) хворих відзначено появу ексудативного плевриту до 100 мл за даними ультразвукового дослідження; 2 пацієнти (4,54%) у зв'язку з прогресуванням дихальної недостатності були переведені на CPAP.

Для нормального, фізіологічного функціонування імунної системи та підвищення резистентності організму до вірусних і бактеріальних захворювань у разі як лікування, так і профілактики показники вітамінів і мінералів мають бути в межах референтних значень.

Висновки

1. **Перебіг коронавірусної інфекції супроводжується зниженням концентрації вітамінів С, D і такого мікроелементу, як цинк.**
2. **Відзначається пряма корелятивна залежність між рівнем вітамінів у плазмі крові та клінічними проявами коронавірусної інфекції.**
3. **Для оптимізації лікування COVID-19 рекомендовано додавання вітамінних препаратів, а також збалансованих вітамінно-мінеральних комплексів (ПАМП).**

Список літератури знаходиться в редакції.

ПОСИЛЕНА ФОРМУЛА

АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ СІТКІВКИ

Омега-3 ПНЖК

АСТАКСАНТИН

ЛЮТЕЇН

ЗЕАКСАНТИН

КОЕНЗИМ Q 10

КУРКУМИН

ВІТАМІН D

ВІТАМІН С

ВІТАМІН Е

МІДЬ

ЦИНК

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

ТУ У 10.8-35251822-015:2020

М.В. Сидорова, к.м.н, лікар-офтальмолог вищої категорії, медичний центр «Добробут», м. Київ

Роль нутрієнтів у профілактиці та лікуванні захворювань ока: недооцінені можливості

М.В. Сидорова

Лікування багатьох захворювань органа зору досі залишається серйозним викликом для сучасної медицини, адже арсенал фармакологічних засобів обмежений, а їхня ефективність не завжди відповідає очікуванням лікарів і пацієнтів. При цьому йдеться не тільки про такі складні в лікуванні хвороби, як вікова макулярна дегенерація (ВМД) сітківки чи катаракта, а й навіть про хворобу сухого ока (ХСО). Саме тому не слід забувати про роль дефіциту низки поживних речовин у патогенезі цих захворювань і вчасно корегувати їх нестачу.

Оксидативний стрес – фактор патогенезу, що об'єднує більшість захворювань очей

Хоча етіологія захворювань очей складна та багатофакторна, загальним для багатьох із них механізмом патогенезу є окислювальний стрес (рис.). Через високий рівень споживання кисню, значну концентрацію ліпідів і тривалий вплив видимого світла з високою енергією око дуже чутливе до окислювального стресу. Найперше це стосується сітківки, але й інші структури ока також уразливі.

Тож існує значний науковий інтерес до ролі дієтичних антиоксидантів і потенційної терапевтичної користі антиоксидантних вітамінних і мінеральних добавок як простої й економічно ефективної стратегії профілактики та/або боротьби з хворобами очей (Lawrenson, Downie, 2019).

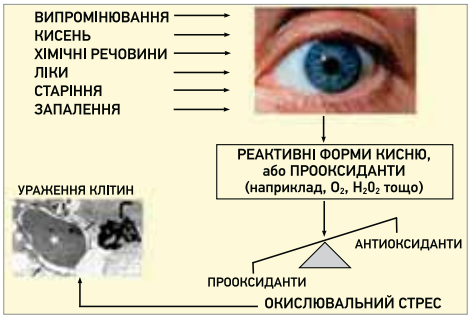


Рис. Роль окислювального стресу в патології органа зору (Flammer, 2006)

Вікова макулярна дегенерація сітківки

Наразі не існує жодного методу лікування ВМД, що здатний зменшити вже наявне ушкодження сітківки. Є кілька варіантів, які можуть уповільнити подальше прогресування ВМД або дещо зменшити симптоми захворювання, але вони мають істотні обмеження (вартість, побічні ефекти тощо).

Зважаючи на дуже скромні можливості лікування ВМД та ризики, пов'язані з такою терапією, важливого значення набувають профілактичні стратегії. Як уже зазначалося, сітківка через високу концентрацію ліпідів надзвичайно чутлива до окислювального стресу, а видиме світло з довжиною хвилі 400-500 нм (синє світло) індукує фотоокислювальне пошкодження. Для захисту від цього негативного впливу око має пігменти, що значною мірою блокують або поглинають синє світло, – меланін райдужки, лютеїн і зеаксантин кришталика й макули. Крім зменшення проникнення шкідливого синього світла, лютеїн і зеаксантин також захищають кришталик і центральну зону сітківки за рахунок потужних антиоксидантних властивостей.

Зв'язок між дефіцитом лютеїну та зеаксантину з підвищеним ризиком розвитку ВМД було встановлено в низці епідеміологічних досліджень (Delcourt et al., 2006; Huang et al., 2008; Tan et al., 2009 та ін.). Нещодавнє дослідження Merle та співавт. (2021) показало, що рівень лютеїну в плазмі крові може бути корисним біомаркером підвищеного ризику ВМД. У цьому проспективному випробуванні в 54 із 609 учасників розвинулася ВМД протягом середнього часу спостереження 7,6 року. В осіб із вищим вмістом лютеїну в плазмі ризик цієї патології був суттєво нижчим (ВР 0,63; p=0,03).

Пізніше в інтервенційних випробуваннях було показано, що прийом дієтичних добавок лютеїну та зеаксантину збільшує оптичну щільність макулярного пігменту, підвищує контрастну чутливість, покращує показники електроретинографії та мікропериметрії (Dawczynski et al., 2013; Garcia-Layana et al., 2013; Akuffo et al., 2015; Huang et al., 2015).

У великому багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні AREDS (n=3640) вивчали ефективність препаратів, які містять комбінації вітаміну C, E, β-каротину, цинку та міді, порівняно з плацебо. Прийом антиоксидантного комплексу знизив відносний ризик прогресування до пізньої стадії ВМД із 28% (плацебо) до 20% через 5 років у людей із принаймні проміжною ВМД. У подальшому дослідженні AREDS2 (n=4203) застосування лютеїну й зеаксантину та/або омега-3-жирних кислот зменшувало ризик прогресування ВМД.

Метааналіз Feng і співавт. (2019) було присвячено оцінці впливу добавок лютеїну на оптичну щільність макулярного пігменту й інші наслідки ВМД. До аналізу включили 9 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких брали участь пацієнти з ВМД. Автори з'ясували, що добавки лютеїну (10 або 20 мг/добу) були пов'язані з покращенням оптичної щільності макулярного пігменту (середня різниця (СР) 0,07; 95% ДІ 0,03-0,10), гостроти зору (СР 0,28; 95% ДІ 0,06-0,50) та контрастної чутливості (СР 0,26; 95% ДІ 0,22-0,30). Збільшення оптичної щільності макулярного пігменту було швидшим і вираженішим при збільшенні дози та тривалості лікування.

У своєму найсвіжішому систематичному огляді літератури Lem і співавт. (2021) підсумовують, що каротиноїди (лютеїн, зеаксантин і мезозеаксантин) мають потужну синергічну нейропротекторну дію на сітківку та можуть бути допоміжною нутрицевтичною терапією при ВМД.

Потужним антиоксидантом є також коензим Q10. Кілька досліджень in vitro й in vivo продемонстрували його ефективність у зниженні проявів окислювального стресу та пошкодження сітківки (Nakajima et al., 2008; Lulli et al., 2012; Lee et al., 2014; Fernández-Vega et al., 2020).

Ще один нутрієнт, який вважається корисним для захисту сітківки, – довголанцюгові омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК). Їхня функціональна роль у сітківці ще недостатньо вивчена, хоча існують різні теорії. Наприклад, є дані про потенційну роль у диференціації фоторецепторів, активації родопсину, створенні сприятливого середовища для фототрансдукції, профілактиці апоптозу клітин та окисного пошкодження, продукції нейромедіаторів тощо. Низка досліджень продемонструвала взаємозв'язок між вживанням ПНЖК і захворюваністю на ВМД (Tan et al., 2009; Liu et al., 2010; Augood et al., 2008; Christen et al., 2011).

Zhong і співавт. (2021) у своєму метааналізі вивчили залежність ризику розвитку ВМД від рівня споживання жирних кислот та їхньої концентрації в плазмі крові. До аналізу увійшли 11 проспективних когортних досліджень із понад 167 тис. учасників. Виявлено, що більше споживання з їжею докозагексаєнової та ейкозатетраєнової кислот асоціюється зі зниженням ризику ранньої ВМД. Так, приріст вмісту цих омега-3 ПНЖК у раціоні на 1 г/добу був пов'язаний зі зменшенням ризику ранньої ВМД на 50-60%. Їхні плазмові концентрації продемонстрували суттєву зворотну кореляцію із ризиком розвитку пізньої ВМД.

Метою систематичного огляду Matias-Perez і співавт. (2021) було оцінити роль жирних кислот і похідних ліпідів у запобіганні появи чи прогресування ВМД. Проаналізувавши наявні наукові дані, автори дійшли висновку про необхідність включення до щоденного раціону жирних кислот і похідних ліпідів.

Численні функції в організмі людини виконує вітамін D. Як виявилося, він є вкрай важливим і для зорової функції. Чимало спостережних досліджень підтвердили зв'язок між дефіцитом вітаміну та ризиком розвитку ВМД. Зокрема, метааналіз 11 обсерваційних досліджень показав, що високі рівні 25OHD захищають від ВМД, а концентрація <50 нмоль/л пов'язана з ризиком розвитку пізньої ВМД (Annweiler et al., 2016).

Діабетична ретинопатія

Ще однією серйозною патологією сітківки з украй обмеженими терапевтичними можливостями впливу на неї є діабетична ретинопатія. У її патогенезі, як й у випадку інших діабетичних ускладнень, ключову роль відіграє окислювальний стрес, зумовлений гіперглікемією. Отже, не дивно, що саме до антиоксидантів була привернута увага науковців і клініцистів при пошуку потенційних методів профілактики та лікування діабетичної ретинопатії.

У низці експериментальних робіт було чітко показано, що добавки лютеїну та зеаксантину мають значний потенціал для захисту сітківки від діабетичної ретинопатії (Arnal et al., 2009; Kowluru et al., 2008, 2014; Muriach et al., 2006; Sasaki et al., 2010; Tang et al., 2011; Yu et al., 2013).

Спостережні клінічні дослідження свідчать про те, що низький рівень лютеїну та зеаксантину в сироватці крові і зменшення оптичної щільності макулярного пігменту є характерними ознаками діабетичної ретинопатії (Brazionis et al., 2009; Cennamo et al., 2019; Davies et al., 2002; Lima et al., 2010; Mares et al., 2006; Scanlon et al., 2015, 2019; Zagers et al., 2005).

Нарешті, були проведені інтервенційні клінічні дослідження з вивчення ефективності пероральних добавок, котрі містять лютеїн та/або зеаксантин, щодо сповільнення прогресування діабетичної ретинопатії (Chous et al., 2016; Hu et al., 2011). Ці випробування показали, що прийом таких добавок сприяє збільшенню оптичної щільності макулярного пігменту та покращенню зорових функцій (гостроти зору, контрастної чутливості, розрізнення кольорів).

Низка авторів вказує на роль ПНЖК у профілактиці діабетичної ретинопатії (Shen et al., 2014; Behl et al., 2017; Eynard, Repossi, 2019). Зв'язок між споживанням ПНЖК і ризиком розвитку діабетичної ретинопатії встановлено в кількох епідеміологічних дослідженнях (Howard-Williams et al., 1985; Sasaki et al., 2015; Chew et al., 2017).

Добре відомою є також роль вітаміну D у розвитку діабетичних ускладнень. Зокрема, підтверджено зв'язок між дефіцитом цього вітаміну та ризиком розвитку діабетичної ретинопатії (Afarid et al., 2013; Zhang et al., 2017; Millen et al., 2016).

Tabatabaei-Malazy та співавт. (2019) провели метааналіз з метою вивчення впливу дієтичних антиоксидантних добавок на перебіг діабетичної ретинопатії. До аналізу було включено 14 обсерваційних досліджень і 7 рандомізованих контрольованих випробувань. Усі дослідження повідомляли про значно нижчий рівень антиоксидантів і вищий рівень біомаркерів окислювального стресу в осіб із діабетичною ретинопатією порівняно з контролем. Загалом аналіз показав позитивний вплив антиоксидантних добавок на перебіг діабетичної ретинопатії, хоча автори наголошують на потребі в проведенні більш масштабних контрольованих досліджень із цієї проблематики.

Катаракта

Як і в разі ВМД, на сьогодні не існує ефективних методів консервативного лікування катаракти, що знову-таки підкреслює виключну роль профілактики. Ключовим фактором патогенезу цього захворювання також вважається окислювальний стрес усередині кришталика. Тому було проведено чимало досліджень із вивчення ролі антиоксидантних поживних речовин для запобігання або уповільнення прогресування катаракти.

Метою метааналізу Liu та співавт. (2014) було оцінити зв'язок між концентрацією лютеїну та зеаксантину в крові і ризиком катаракти. До аналізу було включено 8 обсерваційних досліджень. Його результати показали суттєвий зворотний зв'язок між ядерною катарактою та плазмовою концентрацією лютеїну (ВР 0,73; 95% ДІ 0,59-0,87)

Продовження на стор. 50.

Роль нутрієнтів у профілактиці та лікуванні захворювань ока: недооцінені можливості

Продовження. Початок на стор. 49.

та зеаксантину (ВР 0,63; 95% ДІ 0,49-0,77). Також було відзначено тенденцію до зниження ризику коркової та субкапсулярної катаракти зі збільшенням рівня лютеїну та зеаксантину в крові.

Дані спостережень свідчать про те, що ризик катаракти можна зменшити за допомогою дієти, яка містить оптимальні рівні вітамінів С та Е, каротиноїдів лютеїну й зеаксантину та щоденного вживання полівітамінних добавок (Weikel et al., 2014).

Вторинний аналіз результатів дослідження AREDS показав, що застосування полівітамінних добавок знижує ризик розвитку ядерної катаракти протягом приблизно 10-річного періоду спостереження (Chang et al., 2011).

Jiang та співавт. (2014) також проаналізували зв'язок між споживання вітамінів і каротиноїдів та ризиком розвитку вікової катаракти. Їхній метааналіз включив 8 рандомізованих контрольованих випробувань і 12 когортних досліджень. З'ясувалося, що в когортних дослідженнях чимало вітамінів і каротиноїдів були значною мірою пов'язані зі зниженням ризику вікової катаракти, в тому числі вітамін А (ВР 0,81; 95% ДІ 0,71-0,92; p=0,001), вітамін С (ВР 0,80; 95% ДІ 0,72-0,88; p<0,001), вітамін Е (ВР 0,90; 95% ДІ 0,80-1,00; p=0,049), β-каротин (ВР 0,90; 95% ДІ 0,83-0,99; p=0,023) та лютеїн/зеаксантин (ВР 0,81; 95% ДІ 0,75-0,89; p<0,001).

Хвороба сухого ока

Для лікування ХСО нині пропонується чимало очних крапель, але це зазвичай симптоматична терапія. Водночас добре відомо, що окислювальний стрес відіграє важливу патогенетичну роль у більшості випадків ХСО. У кількох дослідженнях було чітко встановлено підвищену експресію окислювальних продуктів і зменшення рівня антиоксидантних агентів при ХСО (Nakamura et al., 2007; Cejkova et al., 2008; Wakamatsu et al., 2013; Choi et al., 2016). Тому протизапальна й антиокислювальна терапія розглядається сьогодні як причинно-наслідковий терапевтичний підхід до терапії ХСО, оскільки вона спрямована на розрив хибного кола, а не лише на симптоматичне тимчасове полегшення (Pellegrini et al., 2020).

Серед антиоксидантів слід звернути особливу увагу на астаксантин, який продемонстрував потужні ефекти пригнічення синглетного кисню, поглинання радикалів, інгібування перекисного окислення ліпідів. Активність астаксантину за цими захисними механізмами приблизно в 10 разів вища в порівнянні з такими каротиноїдами, як зеаксантин, лютеїн, тунаксантин, кантаксаксантин та бета-каротин. Слід зазначити, що астаксантин здатен покращувати капілярний кровоток. Дослідження Saito та співавт. (2012) виявило збільшення об'єму та швидкості кровотоку в судинній оболонці ока. Ці дані розширюють можливості використання даного антиоксиданта в лікуванні багатьох офтальмологічних захворювань, зокрема вікової дегенерації макули, діабетичної ретинопатії, ангіопатії сітківки різного генезу.

Для цілої низки нутрієнтів була встановлена здатність підвищувати функцію слізної залози, покращувати якість слізної плівки та зменшувати пошкодження епітелію, як-от:

- вітамін А (Alanazi et al., 2019);
- вітаміни С та Е (Peponis et al., 2002);
- антоціани (Hitoe et al., 2014; Riva et al., 2017; Yamashita et al., 2018);
- омега-3-ПНЖК (Miljanovic et al., 2005; Ziemanski et al., 2018; Giannaccare et al., 2019; Chi et al., 2019);
- вітамін D (Bae et al., 2016; Yang et al., 2017; Hwang et al., 2019);
- куркумін (Chen et al., 2010; Chung et al., 2012; Guo et al., 2016).

Корекція раціону чи прийом препаратів і дієтичних добавок?

Отже, роль раціонального харчування в підтримці здоров'я очей не викликає сумнівів. Але, на жаль, збільшення вживання будь-яких необхідних нутрієнтів шляхом зміни раціону харчування – дуже важке завдання в сучасних умовах життя. По-перше, це потребує ідеального комплаєнсу з боку пацієнта. По-друге, через особливості сільського господарства в індустріальну епоху вміст багатьох корисних поживних речовин у продуктах харчування постійно знижується. Тож оптимальним рішенням є прийом відповідних препаратів і дієтичних добавок.

Препарат **Оптикс** являє собою комбінацію β-каротину, лютеїну, зеаксантину, вітамінів Е та С, цинку й міді. Одна таблетка містить 2,5 мг лютеїну та 0,5 мг зеаксантину, а отже, препарат може розглядатись як профілактика розвитку та прогресування порушень зору в найширшого кола людей, зокрема для підвищення гостроти зору при зорових навантаженнях. Препарат призначають дорослим і дітям від 12 років по 1 таблетці на добу. Тривалість курсу становить 2-3 місяці.

Оптикс Форте містить більші дози лютеїну та зеаксантину (5 та 1,5 мг відповідно), вітамін Е, β-каротин, а також додатково етилові ефіри омега-3-кислот. Він рекомендований для запобігання та комплексного лікування вікових порушень зору. Призначають **Оптикс Форте** дорослим і дітям від 12 років по 1-2 капсули на добу. Тривалість курсу прийому – 2-3 місяці.

Оптикс Преміум – це посилена формула порівняно з **Оптикс** та **Оптикс Форте** для антиоксидантного захисту сітківки та запобігання прогресуванню вікових захворювань очей. **Оптикс Преміум** містить найбільшу дозу лютеїну та зеаксантину (10 і 2 мг відповідно), а також омега-3-ПНЖК, коензим Q10, вітамін D, астаксантин, куркумін, вітаміни D, С та Е, цинк, мідь. Показаний дорослим (із 18 років) по 1 капсулі на добу з тривалістю курсу 2-3 місяці.

Ефективність продуктів лінійки **Оптикс** була підтверджена низкою вітчизняних досліджень, зокрема при сухій формі ВМД (Скрипник Р.Л., Скрипниченко І.Д., 2014), глаукомі на тлі кардіологічної патології (Клюєв Г.О., 2013), міопічній макулопатії та глаукомній нейропатії (Завгородня Н.Г., Міхальчук С.В., 2013), токсичній оптичній нейроретинопатії (Недзвецька О.В., 2017) тощо.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць –150 грн
- на 3 місяці – 450 грн
- на 6 місяців – 900 грн
- на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

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, радіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

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

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

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

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

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

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

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

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

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

www.health-ua.com

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

М.В. Хайтович, д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Ектоїн: механізми респіраторної цитопротекції

М.В. Хайтович

Для розуміння механізмів цитопротекції насамперед слід розглянути види клітинної смерті. Сьогодні виокремлюють декілька типів клітинної смерті: без значних порушень клітинної мембрани (апоптоз, автофагія та аноїкіс (anoikis, із грецької ἀν- «без», οἶκος – «будинок») – окремий випадок клітинної загибелі шляхом апоптозу, яка настає у відповідь на неправильну адгезію клітин або її втрату); з літичною та запальною формами клітинної загибелі (піроптоз, некроптоз і фероптоз) [6].

Неконтрольовано клітини гинуть унаслідок їхнього раптового структурного ушкодження під впливом екстремальних фізико-хімічних або механічних факторів. Такий незворотний біологічно неконтрольований варіант клітинного руйнування зазвичай називають випадковою смертю клітини. Так, некроз – це патологічна форма загибелі клітин, що з'являється при гострому ушкодженні та спричиняє руйнування клітинних і внутрішньоклітинних мембран, у т. ч. мембран лізосом, що обумовлює вихід лізосомальних ферментів, протеоліз і ушкодження ядра клітини – каріолізис [20].

Водночас у більшості випадків смерть клітини ініціюється генетично зумовленим механізмом (регульована загибель клітин – regulated cell death, RCD). RCD може вважатися частиною фізіологічної програми та містить чітко структуровані сигнальні каскади й молекулярно визначені ефекторні механізми, а також використовується організмом у разі неспроможності адаптивної відповіді на вплив несприятливих внутрішньоклітинних і позаклітинних факторів [1].

Нерідко програмована загибель клітин прирівнюється до апоптозу, однак відомі й неапоптичні форми клітинної смерті – автофагія, некроптоз, піроптоз, фероптоз, ентоз, нетоз, партанатос, залежна від лізосом загибель клітин, залежна від автофагії загибель клітин, алкаліптоз, оксейптоз тощо [20]. Поглиблене розуміння кожної з цих летальних підпрограм і їхніх міжклітинних наслідків може виявити нові терапевтичні цілі для уникнення патогенної втрати клітин [9].

Недостатній транспорт кисню (особливо на тлі високих метаболічних потреб) швидко виснажує енергетичні системи клітини та запускає механізми її загибелі, при цьому гіпоксія є одним з пускових факторів розвитку як апоптозу, так і некрозу клітин [1]. На рисунку 1 продемонстровано каскад клітинних і молекулярних подій, як-от генерація активних форм кисню (АФК) і ушкодження лізосом, які зумовлюють некроз, апоптоз, піроптоз. Через оксидативний стрес МАРК-шляхом з'являються залежні від мітохондрій апоптичні каскади. АФК активують низку транскрипційних факторів, у т. ч. NF-κB, який регулює запальну відповідь. Унаслідок індукції проникності лізосомальних мембран (lysosomal membrane permeabilization, LMP) відбувається транслокація катепсинів до цитоплазми.

Відомо про цитопротекторну роль автофагії [11], однак масивна проникність лізосомальних мембран спричиняє дисфункцію автофагії. В результаті активації каспази-1 вивільняється велика кількість інтерлейкіну 1β, що зумовлює запалення, порушення цілісності плазматичної мембрани та швидке вивільнення назовні вмісту клітини (інфламасома-залежний піроптоз) [23].

Ефективне пригнічення процесів, які зазвичай розглядають як причину регульованої клітинної смерті, як-от активація ефекторних каспаз у процесі апоптозу, не забезпечує справжнього захисного ефекту в організмі ссавців, а лише змінює кінетику смерті клітин унаслідок порушення клітинного морфологічного, а також біохімічного зв'язку [1]. Натомість справжньої цитопротекції можна досягти за допомогою пригнічення летальної сигналізації у ранній фазі процесу, коли адаптивні реакції ще здатні до регулювального впливу [9].

Отже, сучасні уявлення про цитопротекцію припускають можливість і необхідність раннього впливу на фактори, що запускають процеси загибелі клітин.

Різні організми з метою цитопротекції розробили різноманітні механізми захисту від стресу, спричиненого чинниками зовнішнього середовища, як-от посуха чи екстремальні температури. Також відомо, що коливання осмолярності навколишнього середовища є фактором стресу в багатьох природних середовищах існування мікроорганізмів, оскільки вони зумовлюють осмотично спричинені потоки води через напівпроникну цитоплазматичну мембрану.

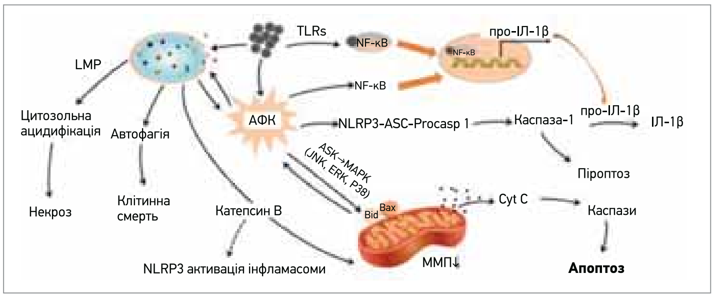


Рис. 1. Механізми індукованої цитотоксичності макрофагів [23]

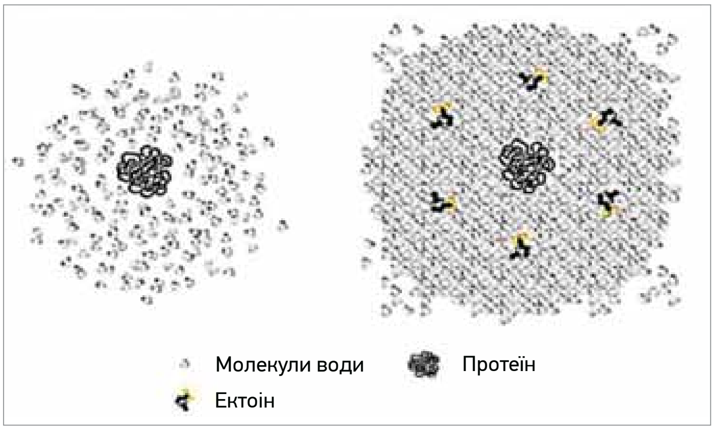


Рис. 2. Вплив на молекули води та білки: за наявності ектоїну структура води змінена й компактніша, білки стабілізовані [2]

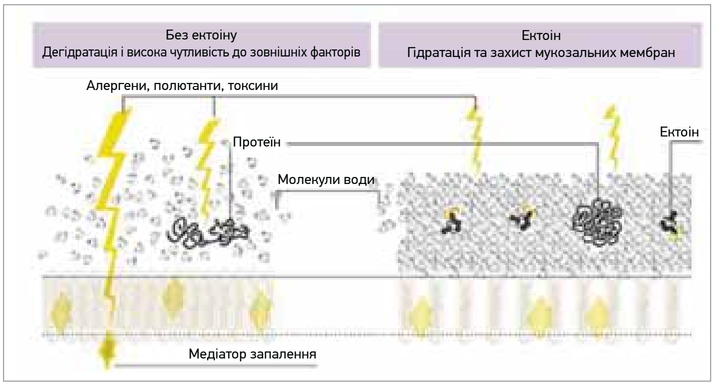


Рис. 3. Механізми дії ектоїну: вплив молекул води (зліва) та водного розчину ектоїну (справа) на ліпідний бішар [4]

Примітка: під впливом ектоїну спостерігається стабілізація рецепторів, попереджаються проникнення шкідливих факторів усередину клітини та розвиток запалення.

Бактерії (особливо ті, що живуть в екстремальних умовах) мають здатність виробляти сполуки невеликої молекулярної маси, відомі як сумісні розчинені речовини чи осмоліти (осмопротектори), які не перешкоджають клітинним процесам. Натомість через накопичення осмолітів у гіперосмолярних умовах мікроорганізми чинять опір згубним наслідкам виходу із клітини води та подальшого зневоднення цитоплазми і зниження тургору [5].

За структурою сумісні розчинені речовини належать до таких груп: цукри (сахароза, трегалоза), поліоли (сорбіт, гліцерин, маніт, манозилгліцерамід, манозилгліцерин), N-ацетильовані діамінокислоти (N-ацетилглутамінілглутаміновий амід), бетаїни (бетаїн, гліцин, деривати), амінокислоти та їхні похідні (пролін, глутамат, глутамін, аланін, ектоїн, гідроксиектоїн) [3].

Ектоїн – це низькомолекулярний циклічний тетрагідропіримідиновий органічний осмоліт, який уперше був ідентифікований у галофільній бактерії *Ectothiorhodospira halochloris,* але відтоді його знаходили в інших екстремофільних мікроорганізмах (здебільшого аеробних), хемогетеротрофних і галофільних бактеріях, як-от α-, γ-протеобактерії та *Actinobacteridae*, в яких він стабілізує клітинні мембрани, ферменти, нуклеїнові кислоти при екстремальних температурах або високих концентраціях солі [3].

Синтез ектоїну з його попередника (L-аспартат-β-семіальдегіду) каталізується ферментами, включаючи ацетилтрансферазу діаміномасляної кислоти (DABA) (ectA), амінотрансферазу DABA (ectB) і синтазу ектоїну (ectC). Гени, що кодують ці ферменти, організовані в оперонах ectABC або ectABC-ask [3].

Ектоїн посилює зв'язки між сусідніми молекулами води та збільшує їхню кількість, перетворюючи воду з хаотичної рідини в структурований гідрокомплекс, що оточує клітини слизових оболонок захисним шаром, забезпечуючи бар'єрний захист слизових оболонок. За результатами низки біофізичних досліджень установлено, що ектоїн зв'язує молекули води краще за деякі інші осмопротектори (як-от гліцерин), зберігає потужні гідратаційні властивості навіть при високих концентраціях NaCl, добре переноситься людьми, тваринами та різними культурами клітин [3], зокрема, може запобігти старінню шкіри [16].

Хоча механізм дії ектоїну остаточно невідомий, існує декілька гіпотез, що пояснюють біофізичні принципи, за якими він діє. Найбільш загальноприйнятою гіпотезою є модель преференційного виключення (або пільгового зволоження), згідно з якою осмопротектори не взаємодіють безпосередньо з макромолекулою у водному розчині, а лише з молекулами води, що прилягають до поверхні білка, збільшуючи гідратацію макромолекули, внаслідок чого спостерігається відштовхування білка, який складається компактніше, краще зберігає свою структуру, менше зазнає термодинамічного зв'язування (рис. 2). Отже, ектоїн має стабілізувальну роль у рецепторних структурах [3]. Остаточно не з'ясовано, чи ектоїн, який зовнішньо застосовується, діє зовні, чи поглинається, оскільки здійснює ефективний захист від осмотичного стресу [14].

Проведено багато експериментальних досліджень з вивчення цитопротекторної дії ектоїну. Встановлено, що ектоїн (але не гідроксиектоїн або бетаїн) за токсичності, спричиненої поліглютаміном, зменшував загальну кількість агрегатів, чисельність великих цитоплазматичних включень та збільшував частоту ядерних включень. Незважаючи на наявність ядерних включень, після застосування ектоїну рідше спостерігалися апоптотичні зміни [23].

Ектоїн ефективно полегшував нейтрофільне запалення легень щурів, зумовлене вуглецевими наночастинками, через пригнічення прозапальної сигналізації [17]; водночас він пом'якшував у мишей запальні реакції в епітеліальних клітинах легень після вдихання вуглецевих наночастинок. Однак цей ефект не спостерігався при запаленні, індукованому бактеріальним ліпополісахаридом [10]. Установлено, що інгаляційний вплив наночастинок вуглецю спричиняв накопичення керамідів у ліпідних плотах клітинних мембран, активацію рецептора епідермального фактора росту (EGFR) і запалення легень [13]. Однак у тварин, які додатково отримували ектоїн, спостерігалися м'якші алергічні реакції, оскільки ектоїн пригнічував опосередковане керамідом фосфорилювання EGFR. Знижений рівень IL-6 у сироватці крові свідчив про вплив ектоїну щодо попередження системного запалення (рис. 3) [22].

Доведено профілактичний ефект ектоїну на індукцію антиапоптотичної сигналізації. Нейтрофільне запалення легень, спричинене одноразовим або багаторазовим впливом на тварин токсичними наночастинками, було зменшено після введення ектоїну. Аналіз нейтрофілів із бронхоальвеолярного промивання свідчить про те, що ефект *in vivo* обумовлений попередженням апоптозу нейтрофілів [18]. Ці висновки були підтверджені та розширені в експериментах з культивованими клітинами бронхіального епітелію людини, в яких ектоїн пригнічував сигналізацію клітин, зумовлену наночастинками, й індукцію IL-8 [17].

Результати інших досліджень довели, що ектоін і гідроксиектоін підсилювали поверхнево-активні речовини легень, що свідчить про їхнє потенційне використання як допоміжних факторів при інгаляційній терапії [8].

Накопичено результати клінічних досліджень з оцінки ефективності та безпечності застосування ектоіну як допоміжного засобу при лікуванні запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, у т. ч. оцінювався вплив на алергічне запалення. Під час порівняння впливу (в пацієнтів з алергічним ринітом) топічних засобів зі вмістом ектоіну, як-от назальний спрей, очні краплі, з впливом засобів на основі азеластину й кромогліцинової кислоти виявлено високу ефективність ектоіну, при цьому не спостерігалося побічних ефектів [21]. За результатами подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого перехресного дослідження 46 пацієнтів з алергічним ринокон'юнктивітом очні краплі та назальний спрей, що містили ектоін, суттєво зменшували такі специфічні симптоми, як чхання, сльозотеча, свербіж очей ($p \leq 0{,}021$), а також «свербіж вуха / піднебіння» ($p=0{,}036$). Водночас продемонстровано високий профіль безпеки ектоіну [15]; його ефективність за алергічного риніту доведена й іншими дослідниками [12].

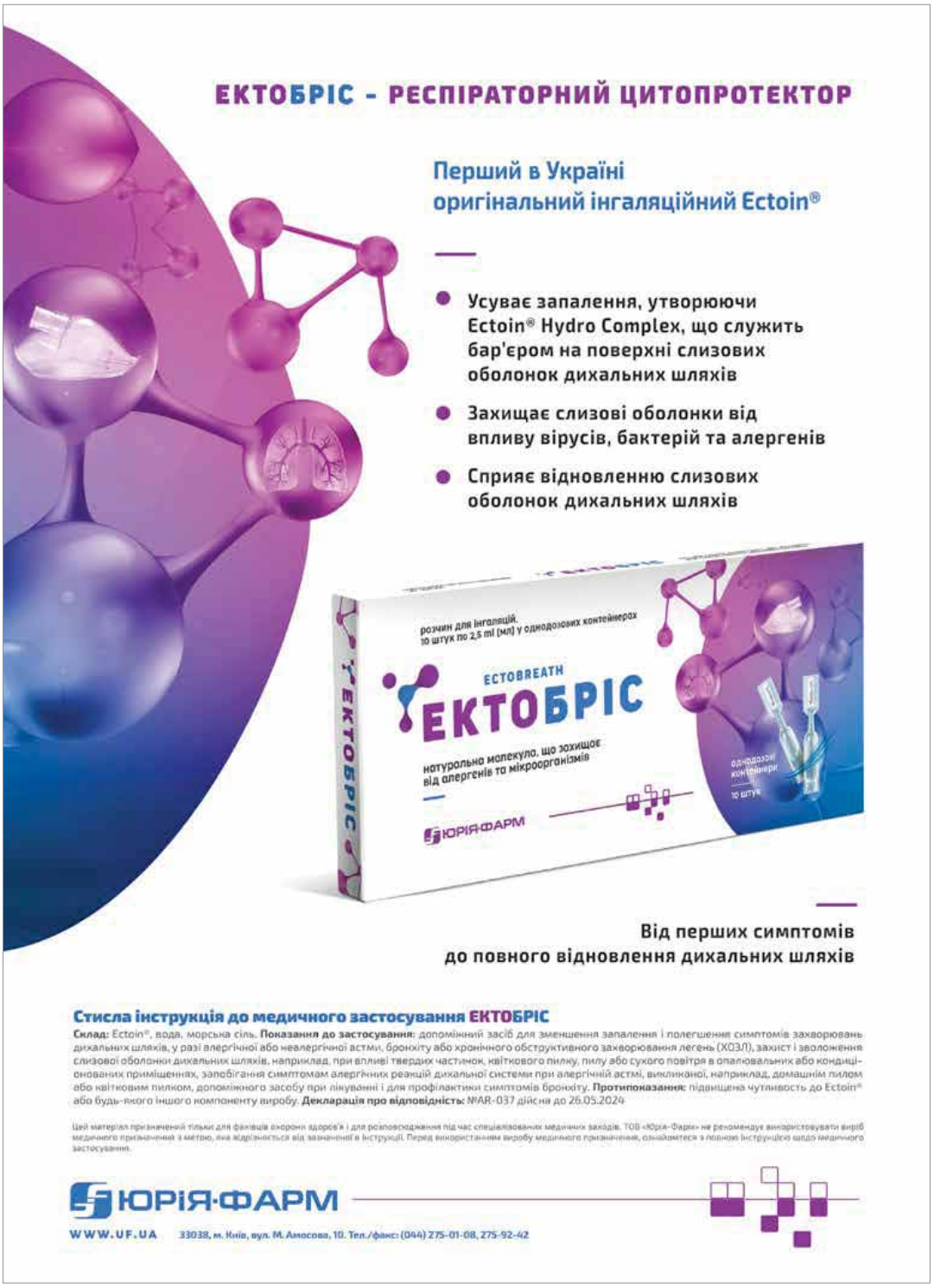
Для оцінки ефективності застосування ектоіну при лікуванні гострого бронхіту до клінічного дослідження було залучено 135 пацієнтів (79 отримували інгаляційний розчин ектоіну, а щодо 56 осіб застосовували сольовий інгаляційний розчин). Після лікування прояви симптомів захворювання суттєво зменшилися в обох групах ($p<0{,}05$), але ефект у групі ектоіну був більшим і спостерігався раніше, ніж у групі фізіологічного розчину. Відмінності в площі під кривою симптомів задишки та результатів аускультації були на користь ектоіну ($p<0{,}05$). Після лікування більша кількість пацієнтів і лікарів із групи ектоіну оцінювали стан як «повністю відновлений» або «значно покращений» (порівняно із групою фізіологічного розчину). Майже всі хворі та лікарі оцінювали переносимість обох способів лікування як «хорошу» або «дуже хорошу». Було зроблено висновок, що інгаляційний розчин ектоіну є ефективнішим за сольовий розчин при лікуванні бронхіту [19].

Отже, ектоін належить до органічних осмолітів, які широко синтезуються деякими бактеріями у відповідь на високу солоність / осмолярність та/або екстремальне підвищення температури. Перенесений до біологічних систем ектоін через формування «ектоін-гідрокомплексу» оточує себе (як і сусідні білки та клітинні мембрани) водним шаром, протидіючи інтенсивним впливам на клітину несприятливих факторів зовнішнього середовища (попереджуючи некроз). Окрім зволожувальних властивостей, ектоін обмежує каскад запальних реакцій на мембранному рівні (попереджає регульовану загибель клітин), зокрема в клітинах епітелію дихальних шляхів.

Ектобріс (ТОВ «Юрія-Фарм») – перший на фармацевтичному ринку України інгаляційний Ектоін®. Ця натуральна молекула є оригінальною німецькою розробкою в сфері біотехнологій; виробляється компанією Bitop AG Germany з 1993 р. Молекула не взаємодіє з білками, а завдяки утворенню структурованого гідрокомплексу здатна захищати клітини від алергенів, вірусів, бактерій та хімічних агентів.

Література

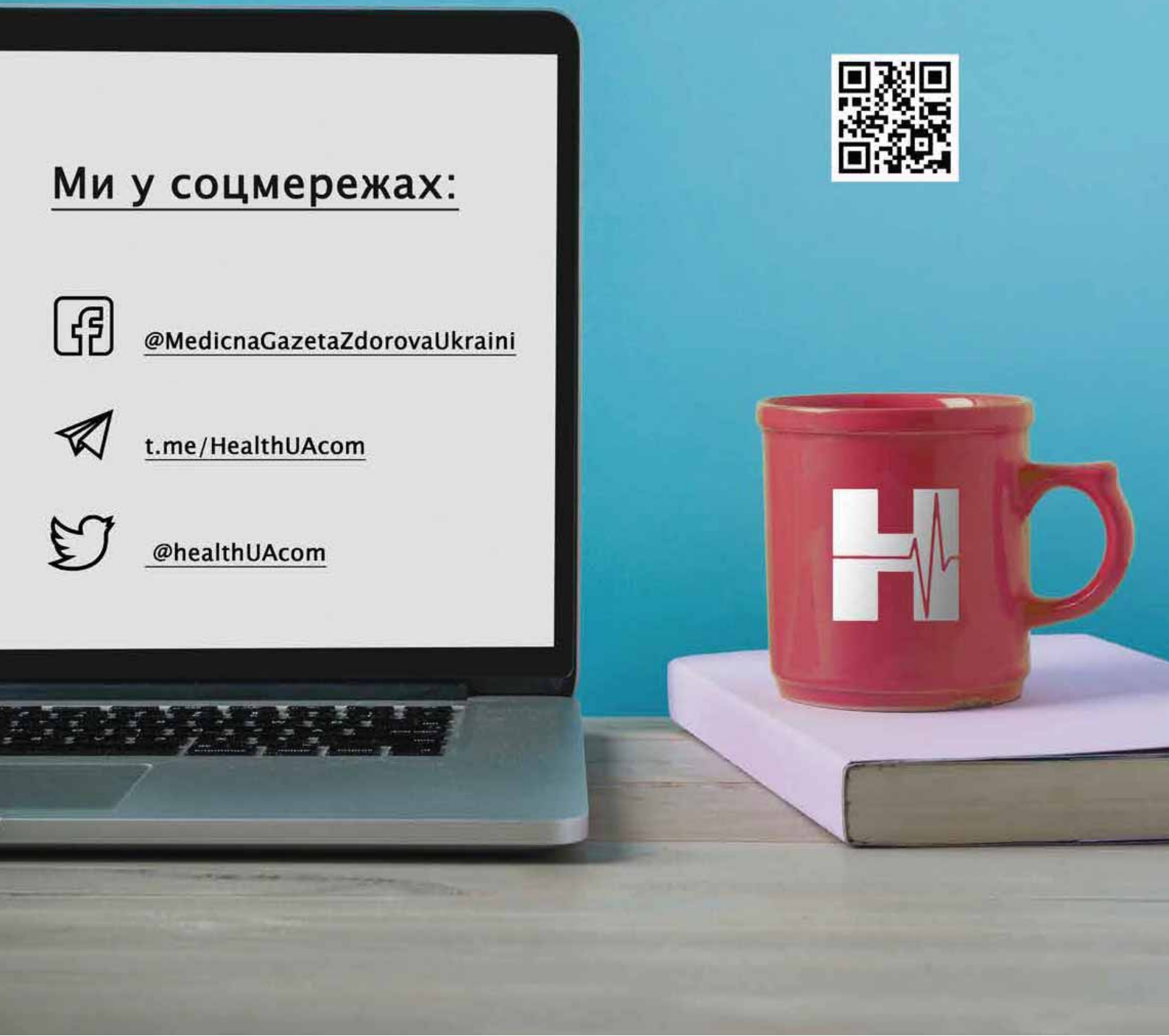
1. Федорова О.А. Цитопротекция в хирургии. Потенциал клинического применения препарата Метамакс. Український медичний часопис. 2014; 104 (6). https://www.umj.com.ua/article/82937.
2. Bilstein A. et al. Ectoine in the Treatment of Irritations and Inflammations of the Eye Surface. BioMed Research International.2021; 2021. Article ID8885032, 16 pageshttps://doi.org/10.1155/2021/8885032.
3. Bownik A., Stępniewska Z. Ectoine as a promising protective agent in humans and animals Arh Hig Rada Toksikol 2016; 67: 260-265.
4. Casale M. et al. Topical Ectoine: A Promising Molecule in the Upper Airways Inflammation – A Systematic Review. HindawiиBioMed Research International.2019; 2019, Article ID7150942, https://doi.org/10.1155/2019/7150942.
5. Czech L. et al. Role of the Extremolytes Ectoine and Hydroxyectoine as Stress Protectants and Nutrients: Genetics, Phylogenomics, Biochemistry, and Structural Analysis. Genes 2018, 9, 177; doi: 10.3390/genes9040177.
6. FitzGerald E.S. Competitive Cell Death Interactions in Pulmonary Infection: Host Modulation Versus PathogenManipulation. Front. Immunol. 11:814. doi: 10.3389/fimmu.2020.00814.
7. Furusho K. et al. Ectoine alters subcellular localization of inclusions and reduces apoptotic cell death induced by the truncated Machado-Joseph disease gene product with an expanded polyglutamine stretch. Neurobiol Dis. 2005; 20 (1): 170-178. doi: 10.1016/j.nbd.2005.02.011.
8. Harishchandra R.K. et al. Compatible solutes: Ectoine and hydroxyectoine improve functional nanostructures in artificial lung surfactants. Biochim Biophys Acta 2011; 1808: 2830-40. doi: 10.1016/j.bbamem.2011.08.022.
9. Galluzzi L. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death & Differentiation (2018) 25: 486-541. https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4.
10. Kroker M. et al. Preventing carbon nanoparticleinduced lung inflammation reduces antigen-specific sensitization and subsequent allergic reactions in a mouse model. Part Fibre Toxicol 2015; 12: 20. doi: 10.1186/s12989-015-0093-5.
11. Moreau K. et al. Cytoprotective roles for autophagy. Current Opinion in Cell Biology 2010, 22: 206-211.
12. Mrukwa-kominek E., Janiszewska-Salamon J., Luboń W. Ectoine in the treatment of ocular allergy. Ophthalmol J.2016; 1, supl. 1, 1-3. doi: 10.5603/OJ.2016.0014.
13. Peuschel H. et al. Carbon nanoparticles induce ceramide- and lipid raft-dependent signalling in lung epithelial cells: a target for a preventive strategy against environmentally-induced lung inflammation. Part Fibre Toxicol 2012; 9: 48. doi: 10.1186/1743-8977-9-48.
14. Rieckmann T. et al. The inflammation-reducing compatible solute ectoine does not impair the cytotoxic effect of ionizing radiation on head and neck cancer cells. Scientific RepoRts. 2019; 9: 6594 | https://doi.org/10.1038/s41598-019-43040-w.
15. Salapatek A.M., Werkhäuser N., mail B, Mösges R., Raskopf E., Bilstein A. Effects of ectoine containing nasal spray and eye drops on symptoms of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Transl Allergy. 2021; 11: e12006. https://doi.org/10.1002/clt2.12006.
16. Singh O.V., Gabani P. Extremophiles: radiation resistance microbial reserves and therapeutic implications. Journal of Applied Microbiology.2011. 110, 851-861. doi:10.1111/j.1365-2672.2011.04971.x.
17. Sydlik U. et al. The Compatible Solute Ectoine Protects against Nanoparticle-induced Neutrophilic Lung Inflammation. Am J Respir Crit Care.2009; 180: 29-35. doi: 10.1164/rccm.200812-1911OC.
18. Sydlik U. Recovery of neutrophil apoptosis by ectoine: a new strategy against lung inflammation. Eur Respir J 2013; 41: 433-442. doi: 10.1183/09031936.00132211.
19. Tran B-H. et al. Ectoine-Containing Inhalation Solution versus Saline Inhalation Solution in the Treatment of Acute Bronchitis and Acute Respiratory Infections: A Prospective, Controlled, Observational Study. BioMed Research International. 2019; 2019, Article ID7945091, 8 pages https://doi.org/10.1155/2019/7945091.
20. Tan D. et al. The molecular machinery of regulated cell death. Cell Research. 2019; 29: 347-364; https://doi.org/10.1038/s41422-019-0164-5.
21. Werkhäuser N. et al. Treatment of Allergic Rhinitis with Ectoine Containing Nasal Spray and Eye Drops in Comparison with Azelastine Containing Nasal Spray and Eye Drops or with Cromoglycic Acid Containing Nasal Spray Journal of Allergy.2014; 2014, Article ID176597, 13 pages http://dx.doi.org/10.1155/2014/176597.
22. Unfried K. et al. The Compatible Solute Ectoine Reduces the Exacerbating Effect of Environmental Model Particles on the Immune Response of the Airways. Journal of Allergy.2014; 2014, Article ID708458, 7 pages http://dx.doi.org/10.1155/2014/708458.
23. Yuan X. et al. Cellular Toxicity and Immunological Effects of Carbon-based Nanomaterials Particle and Fibre Toxicology (2019) 16:18 https://doi.org/10.1186/s12989-019-0299-z.



Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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



Застосування ПОАК у пацієнтів із фібриляцією передсердь, яким проводяться планові оперативні втручання й інтервенційні процедури: практичні рекомендації EHRA (2021)

Навесні на сторінках журналу Europace (Steffel J. et al., 2021) опубліковано оновлені практичні настанови Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) щодо застосування пероральних антикоагулянтів (ПОАК), що не є антагоністами вітаміну К (АВК) (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / direct oral anticoagulants), у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). Раніше ми висвітлювали ключові положення цієї настанови й особливості застосування таких препаратів у пацієнтів із хронічною патологією печінки чи нирок, а в цьому огляді знайомимо читачів із практичними аспектами застосування ПОАК за потреби проведення пацієнтам із ФП планових хірургічних втручань та інтервенційних процедур.

Близько ¼ хворих, які отримують терапію антикоагулянтами, протягом 2 років після її початку потребують тимчасового припинення для проведення планового втручання. Окремі настанови щодо термінів переривання терапії ПОАК перед оперативними втручаннями чи інтервенційними процедурами видавалися різними товариствами, але узагальнити всі наявні рекомендації неможливо, тому спеціалістам сфери охорони здоров'я рекомендовано звіряти алгоритми, наведені в цій настанові, з відповідними рекомендаціями своєї країни, закладу охорони здоров'я та професійних товариств. Практична настанова EHRA мала забезпечити єдиний і максимально спрощений підхід, який можна було би широко застосовувати на практиці. Дані дослідження PAUSE (Perioperative Anticoagulant Use for Surgery Evaluation) і реєстри конкретних лікарських засобів надали додаткові докази того, що такий підхід може бути безпечним й ефективним при багатьох клінічних сценаріях, але водночас вони також засвідчили, що додаткова індивідуалізація лікування на підставі оцінки характеристик конкретного пацієнта може забезпечити подальше покращення його профілю безпеки.

Інвазивні хірургічні втручання потребують тимчасового переривання прийому ПОАК, а велика кількість менш інвазивних процедур характеризується відносно низьким ризиком виникнення кровотечі та може виконуватися на тлі переривання терапії ПОАК на мінімальний термін або взагалі без її переривання (табл., рис. 1-3).

Утім, у разі прийняття рішення про те, коли саме припиняти та поновлювати прийом ПОАК, слід обов'язково брати до уваги характеристики пацієнта (вік, ризик інсульту, кровотечі в анамнезі, супутню фармакотерапію, функцію нирок тощо), а також хірургічні фактори. Отже, періоди переривання прийому ПОАК «за замовчуванням» можуть потребувати адаптації з огляду на індивідуальну оцінку співвідношення користі та ризику. Всі пацієнти, яким виконується планове втручання, а також особи, котрі здійснюють догляд за ними, та лікарі первинної ланки мають отримати письмове повідомлення із зазначенням очікуваної дати та часу його проведення, а також дати й часу останнього прийому ПОАК.

Лабораторні дослідження перед операцією або інвазивними процедурами

Вимірювання специфічних показників згортання крові перед хірургічною операцією або інвазивними процедурами дають змогу здійснити пряму оцінку залишкової концентрації препарату в крові; їх пропонується виконувати за втручань із високим ризиком або в разі втручань, за яких навіть незначна кровотеча може мати тяжкі наслідки. Хоча це й теоретично обґрунтовано, спеціалісти сфери охорони здоров'я повинні знати, що стратегія адаптації тривалості переривання терапії на підставі оцінки залишкових рівнів ПОАК не має проспективно підтверджених доказів щодо її клінічного впливу, включаючи визначення «безпечних» рівнів ПОАК для різних типів процедур. У дослідженні PAUSE пацієнти, яким виконували процедури з низьким ризиком, мали вищу ймовірність незначного (≥30 нг/мл) або помірного (≥50 нг/мл) підвищення рівнів ПОАК через коротші періоди переривання терапії цими препаратами. При проведенні процедур із високим ризиком із підвищенням рівнів ПОАК були асоційовані такі характеристики, як кліренс креатиніну (Ккр) <50 мл/хв, застосування стандартної (порівняно зі зниженою) дози ПОАК, маса тіла <70 кг і жіноча стать. У проспективному багатоцентровому дослідженні CORIDA (Concentration of Rivaroxaban, Dabigatran and Apixaban) із періопераційним підвищенням плазмових рівнів ПОАК асоціювалися Ккр <50 мл/хв і застосування певних антиаритмічних препаратів (аміодарону, верапамілу, дилтіазему). Проте ні в дослідженні PAUSE, ні у випробуванні CORIDA підвищені рівні ПОАК не були незалежними предикторами підвищеної ймовірності розвитку кровотечі. Отже, хоча оцінка залишкових рівнів ПОАК може бути доцільною в певних відібраних пацієнтів (особливо перед виконанням втручань із високим ризиком), вищеописаний («прив'язаний до часу») графік переривання прийому цих препаратів зазвичай є безпечним для більшості пацієнтів і при більшості процедур. Слід зазначити, що в разі переривання прийому ПОАК на >72 год імовірність збереження будь-якого залишкового рівня ПОАК є дуже низькою, що зазвичай виключає необхідність оцінки рівня ПОАК у крові (за винятком клінічних сценаріїв із дуже високим ризиком кумуляції препарату, наприклад, за серйозного зниження ниркової функції).

Час переривання терапії на підставі класифікації ризику кровотечі

Рекомендації щодо часу переривання терапії ПОАК, засновані на класифікації ризику розвитку кровотечі, узагальнено на рисунках 2, 3.

Перехідна терапія

Хворим, які отримують ПОАК, не рекомендується передопераційна перехідна терапія низькомолекулярним гепарином (НМГ) або нефракціонованим гепарином (НФГ), оскільки передбачуване послаблення антикоагулянтного ефекту дає змогу на короткий час належно припинити терапію ПОАК перед операцією. У пацієнтів, які отримують АВК, перехідна терапія гепарином/НМГ була асоційована з достовірно вищим ризиком масивної кровотечі під час припинення прийому оральних антикоагулянтів (ОАК), але не знижувала частоти тромбоемболічних подій. Аналогічно і для ПОАК перехідна терапія асоціюється з підвищеним ризиком кровотеч.

Попередній досвід застосування АВК свідчить, що є дуже мало ситуацій із високим ризиком, за яких може обговорюватися перехідна терапія; вони включають невідкладну операцію з високим ризиком кровотечі в пацієнтів із нещодавно перенесеною (≤3 міс) тромбоемболічною подією (включаючи інсульт, системну емболію чи венозний тромбоз / легеневу емболію) або у хворих, які перенесли таку подію під час попереднього адекватного переривання терапії ПОАК. У цих випадках як доповнення до тимчасового переривання прийому ПОАК на підставі рішення мультидисциплінарної команди в періопераційний період може бути оцінений перехід на застосування НФГ або низької дози дабігатрану (обидва – з можливістю швидкої відміни).

У пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця монотерапія ПОАК є безпечною й ефективною та вважається стандартною при довгостроковому веденні. Проте під час переривання прийому ПОАК такі хворі (особливо з високим коронарним ризиком) можуть опинятися в зоні підвищеного ризику виникнення періопераційних кардіоваскулярних подій через відсутність будь-якої антитромботичної терапії. У випробуванні Perioperative Ischemic Evaluation 2 періопераційний прийом аспірину не знижував ризику інфаркту міокарда чи смерті, але підвищував ризик масивної кровотечі в 10 010 пацієнтів із ризиком судинних ускладнень (⅓ учасників мала судинне захворювання в анамнезі). Проте залишається незрозумілим, чи можна переносити ці результати на пацієнтів із дуже високим ризиком

Продовження на стор. 56.

Таблиця. **Класифікація планових хірургічних втручань за ризиком кровотечі**

Втручання з незначним ризиком (нечасті кровотечі або кровотечі з низькою клінічною значущістю)
Видалення зубів (1-3 зуби), парадонтальна хірургія, встановлення імплантів, видалення зубного каменю під яснами (чистка)
Втручання щодо катаракти чи глаукоми
Ендоскопія без біопсії чи резекції
Поверхнева хірургія (наприклад, розтин абсцесу, невелика дерматологічна ексцизія, біопсія шкіри)
Імплантація водія ритму (кардіостимулятора) чи кардіовертера-дефібрилятора (за винятком складних процедур)
Електрофізіологічне дослідження чи катетерна абляція (за винятком складних процедур)
Планове втручання на коронарній/периферичній артерії (за винятком складних процедур)
Внутрішньом'язова ін'єкція (наприклад, вакцинація)
Втручання з низьким ризиком (нечасті кровотечі або кровотечі з нетяжкими клінічними наслідками)
Складні стоматологічні процедури
Ендоскопія з простою біопсією
Малі ортопедичні оперативні втручання (на стопі, кисті, артроскопія тощо)
Втручання з високим ризиком (часті кровотечі та/або кровотечі з істотною клінічною значущістю)
Операції на серці
Оперативні втручання з реваскуляризації периферичних артерій (наприклад, реконструкція аорти при аневризмі, шунтування судин нижніх кінцівок)
Складні інвазивні кардіологічні втручання, включаючи видалення електрода, епікардіальну абляцію при шлуночковій тахікардії, черезшкірне коронарне втручання при хронічній повній оклюзії тощо
Нейрохірургія
Спінальна чи епідуральна анестезія; діагностична люмбальна пункція
Складна ендоскопія (наприклад, видалення численних/великих поліпів, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія зі сфінктеректомією тощо)
Абдомінальна хірургія (включаючи біопсію печінки)
Торакальна хірургія
Великі урологічні хірургічні втручання / біопсія (в т. ч. біопсія нирки)
Екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія
Великі ортопедичні операції

Примітка: в кожного пацієнта слід ураховувати індивідуальні фактори, пов'язані з ризиком кровотечі та тромбоемболії, а також обговорювати їх із лікарем, що оперує, та самим хворим.

Застосування ПОАК у пацієнтів із фібриляцією передсердь, яким проводяться планові оперативні втручання й інтервенційні процедури: практичні рекомендації EHRA (2021)

Продовження. Початок на стор. 55.

Рис. 1. Періопераційне ведення пацієнта, який отримує ПОАК

	Дабігатран		Апіксабан – едоксабан – ривароксабан	
Відсутність періопераційної перехідної терапії НМГ / НФГ				
Процедури з незначним ризиком: – виконати процедуру при мінімальному залишковому рівні ПОАК у крові (через 12-24 год після останнього прийому) – відновити терапію в той самий день або не пізніше наступного дня				
	Низький ризик	Високий ризик	Низький ризик	Високий ризик
Ккр ≥80 мл/хв	≥24 год	≥48 год	≥24 год	≥48 год
Ккр 50-79 мл/хв	≥36 год	≥72 год		
Ккр 30-49 мл/хв	≥48 год	≥96 год		
Ккр 15-29 мл/хв	Не показаний	Не показаний	≥36 год	
Ккр <15 мл/хв	Немає офіційного показання для застосування			

ВАЖЛИВО:

- час переривання терапії може потребувати адаптації на підставі оцінки індивідуальних характеристик пацієнта
- в пацієнтів або в ситуаціях з ризиком кумуляції ПОАК (ниркова недостатність, похилий вік, супутня фармакотерапія) може бути розглянуто переривання прийому ПОАК на 12-24 год раніше [207, 208]
- відновити прийом ПОАК у повній дозі через 24 год після втручань з низьким ризиком і через 48 (-72) год після втручань з високим ризиком

Рис. 2. Час останнього прийому ПОАК перед плановим втручанням

коронарних подій під час періопераційного переривання терапії ПОАК. На підставі рішення мультидисциплінарної команди можуть бути оцінені стратегія початку терапії аспірином у періопераційний період, виконання операції в умовах продовження застосування аспірину (з призупиненням прийому ПОАК) і відновлення терапії ПОАК у післяопераційному періоді (з припиненням терапії аспірином).

Відновлення терапії ПОАК після інвазивної процедури

Після процедури з негайним і повним гемостазом прийом ПОАК зазвичай можна відновити через 6-8 год після її завершення, але при деяких хірургічних втручаннях відновлення прийому антикоагулянту в повній дозі може бути асоційовано з ризиком кровотечі, який перевищує ризик пов'язаної з ФП емболії. У таких випадках можуть бути розглянуті післяопераційна тромбопрофілактика зі введенням НМГ у профілактичній дозі через 4-8 год після операції та відтермінування терапевтичної антикоагуляції за рахунок відкладення поновлення прийому ПОАК на ≥48-72 год. Аналогічно введення гепарину слід розглянути в пацієнтів, у яких пероральний прийом препарату є неможливим (у разі штучної вентиляції легень, післяопераційної нудоти та блювання, кишкової непрохідності тощо). Натомість немає даних щодо безпеки й ефективності післяопераційного застосування знижених доз ПОАК (що використовуються для профілактики венозної тромбоемболії після заміни кульшового/колінного суглоба) в пацієнтів із ФП, яким виконується хірургічна процедура.

Особливі міркування щодо процедур абляції при ФП

Катетерна абляція лівого передсердя – це втручання, пов'язане з ризиком великих кровотеч із ділянки паху, а також із ризиком серйозної кровотечі, спричиненої транссептальною пункцією (ТСП) і маніпуляціями/абляцією в лівому передсерді (хоча частота цих ускладнень наразі зменшується, особливо в центрах зі значним досвідом виконання таких процедур). З іншого боку, це втручання безпосередньо збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень. У нещодавніх міжнародних консенсусних положеннях і настановах рекомендовано виконувати катетерну абляцію лівого передсердя без переривання антикоагулянтної терапії АВК (якщо пацієнт приймає АВК, цільове МНВ становить 2,0-2,5), оскільки така стратегія була асоційована з меншою частотою тромбоемболічних подій і меншою частотою кровотеч порівняно з перехідною терапією гепарином. Ефективність і безпеку безперервної терапії ПОАК порівняно з терапією АВК при проведенні абляції в пацієнтів із ФП оцінювали під час спеціально спланованих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) із застосуванням апіксабану, дабігатрану, едоксабану та ривароксабану. Останню дозу ПОАК, призначених для прийому 1 р/добу (ривароксабан, едоксабан), рекомендувалося прийняти ввечері перед процедурою, тоді як останню дозу препаратів, призначених для прийому 2 р/добу (апіксабан, дабігатран), – уранці перед процедурою. Хоча в цих дослідженнях спостерігалася істотна варіабельність частоти оцінюваних подій у групі АВК, частота великих кровотеч була загалом меншою на тлі прийому ПОАК без збільшення частоти тромбоемболічних ускладнень. Нещодавній метааналіз результатів 29 досліджень за участю >12 тис. пацієнтів підтвердив меншу частоту кровотеч на тлі прийому ПОАК порівняно з прийомом АВК при аналогічній (низькій) частоті тромбоемболічних ускладнень. Загалом безперервна терапія ПОАК може вважатися безпечною й ефективною за проведення абляції в пацієнтів із ФП і, ймовірно, має бути оптимальним методом антикоагуляції у хворих, яким виконується ця процедура.

При застосуванні ПОАК, які приймають 1 р/добу (едоксабан і ривароксабан), може бути доцільним заздалегідь (наприклад, за 1 тиж перед втручанням) перейти на вечірній прийом препарату. Вибір між прийомом останньої дози ПОАК незадовго до процедури («справді безперервна» терапія) для препаратів із дозуванням 2 р/добу чи коротким періодом переривання терапії (коли останню дозу ПОАК приймають увечері перед процедурою) може залежати від низки факторів, включаючи ниркову функцію, рутинну практику введення гепарину перед першою ТСП і введення протаміну перед видаленням інтрод'юсера. Проте наразі відсутні дані РКД, у яких порівнювали би стратегії «справді безперервної» терапії ПОАК і «мінімального переривання» терапії ПОАК. У дослідженні RE-CIRCUIT усі 5 випадків масивної кровотечі в групі дабігатрану з'явилися в пацієнтів через ≤4 год (n=2) або через 4-8 год (n=3) від моменту останнього прийому цього препарату. Крім того, 19,6% усіх пацієнтів, які отримували дабігатран, останній раз приймали препарат за >8 год до процедури, що зумовило аналогічну тривалість переривання терапії, як і в ситуації прийому ПОАК 1 р/добу, коли останній раз препарат приймається ввечері перед процедурою. Отже, пропуск ранкової дози в день виконання абляції може бути допустимим варіантом за терапії тими ПОАК, які варто приймати 2 р/добу (рис. 4).

Згідно з чинним експертним консенсусом і настановами рутинне виключення тромбозу лівого передсердя / вушка лівого передсердя (ВЛП) перед абляцією ФП рекомендується також у пацієнтів, які отримують лікування ПОАК, особливо у хворих, які надходять для проведення процедури без антикоагуляції.

Під час абляції потрібно внутрішньовенно ввести гепарин для досягнення активованого часу згортання (АЧЗ) 300-350 с. Для титрації дози гепарину в пацієнтів, які отримують лікування ПОАК, може бути доцільним використання таких самих цільових показників АЧЗ, як і у хворих, котрі отримують АВК.

Прийом ПОАК можна відновити через 3-5 год після видалення інтрод'юсера, якщо був встановлений адекватний гемостаз і виключений перикардіальний випіт.

Особливі міркування щодо операцій на серці

Припинення та відновлення прийому ПОАК у разі кардіохірургічних втручань

Планові кардіохірургічні втручання в пацієнтів, які отримують ПОАК, потрапляють до «червоної» категорії процедур із високим ризиком (частих кровотеч та/або кровотеч із високою клінічною значущістю).

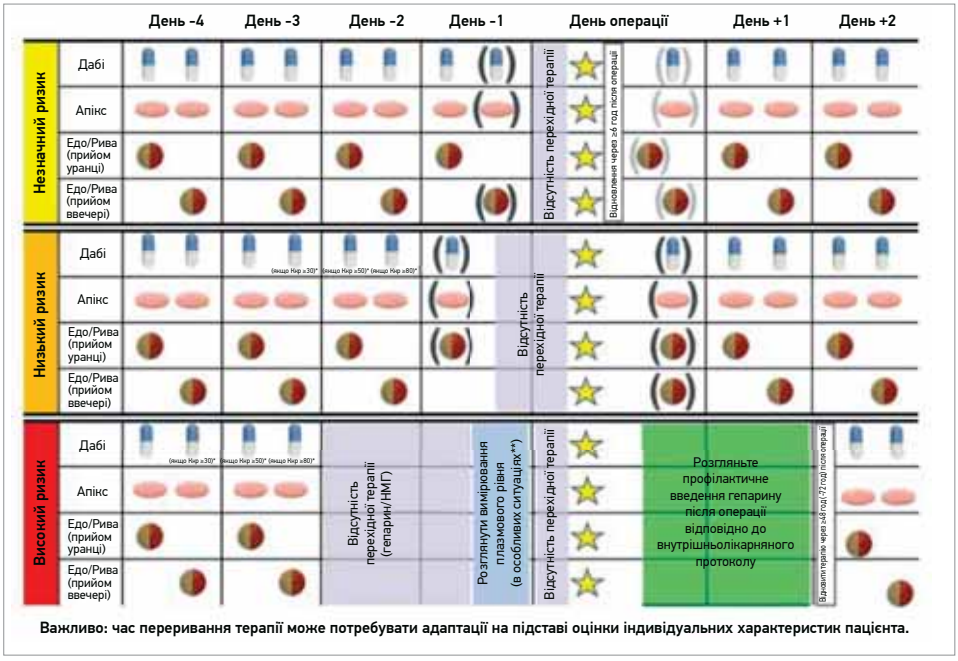


Рис. 3. Припинення та повторний початок терапії ПОАК при плановій операції

Примітки: жовта зірка — момент втручання/операції. У круглих дужках зазначено довільний (необов'язковий) перед-/післяопераційний прийом (особливо в пацієнтів без високого ризику кумуляції препарату / кровотечі). Розгляньте додатковий час (+24 год) переривання в ситуаціях, що, ймовірно, можуть спричинити підвищення плазмових рівнів (наприклад, маса тіла <50 кг, значущі взаємодії лікарських засобів);
** прийом цієї дози дабігатрану дозволено в разі, якщо Ккр перебуває в зазначеному діапазоні; якщо ні, варто пропустити цю дозу;*
*** розгляньте вимірювання плазмових рівнів у особливих ситуаціях, наприклад, у разі нейрохірургічних/кардіологічних операцій із найвищим ступенем ризику, тяжкого порушення ниркової функції, поєднання факторів, які зумовлюють схильність до підтримання вищих рівнів ПОАК у крові.*
З метою профілактики інсульту при ФП ривароксабан необхідно приймати з їжею, що також слід ураховувати в післяопераційному періоді.

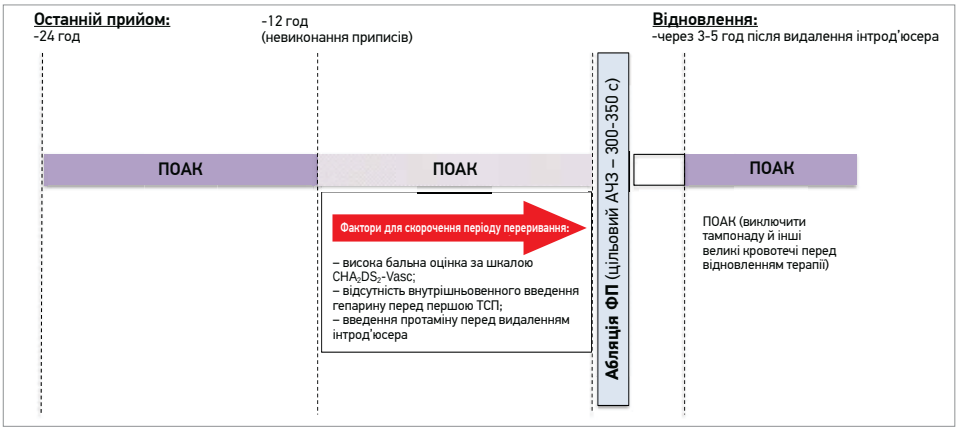


Рис. 4. Режим прийому ПОАК до та після абляції при ФП

Отже, при їх проведенні застосовується стандартний час перерви в терапії ПОАК на 48 год, що відповідає рекомендаціям Європейської асоціації кардіоторакальної хірургії (EACTS). Однак у хворих із ризиком кумуляції ПОАК (наприклад, у пацієнтів похилого віку, осіб із хронічною хворобою нирок тощо) можуть бути розглянуті триваліші перерви (72-96 год). Якщо терапія ПОАК переривається на >72 год, імовірність збереження будь-якого залишкового рівня ПОАК є вкрай низькою, а це зазвичай виключає необхідність оцінки рівня ПОАК у крові (за винятком клінічних сценаріїв із дуже високим ризиком кумуляції препарату, наприклад, за серйозного зниження ниркової функції). Украй важливо зазначити, що пацієнтам, які отримують ПОАК і готуються до планової операції, не рекомендується передопераційна перехідна терапія НМГ.

У хворих, які отримують ПОАК і потребують термінової операції на серці (без можливості перервати лікування на вищезазначені інтервали часу), для стратифікації ризику може бути корисною оцінка плазмових рівнів ПОАК. У рекомендаціях EACTS пропонується використовувати плазмові рівні <30 нг/мл як граничні значення, нижче яких операції можуть виконуватися «безпечно», проте проспективні дані щодо результативності такого підходу наразі відсутні. Якщо під час вимірювання було отримано вищі значення й подальше очікування не є можливим, допустимим варіантом лікування може стати нейтралізація дабігатрану за допомогою використання його антагоніста – ідаруцизумабу. Наразі незрозуміло, чи є нейтралізація інгібіторів FXa за допомогою андексанету альфа настільки ж безпечною й ефективною в таких ситуаціях з огляду на його потенційний протромбогенний ефект, а також неспецифічний інгібувальний вплив на інші інгібітори FXa, включаючи НФГ (що може потребувати застосування прямого інгібітора тромбіну (аргатробан або бівалірудин) під час штучного кровообігу). З огляду на ці обмеження може бути рекомендована «нейтралізація» інгібітора FXa за допомогою концентрату протромбінового комплексу чи активованого концентрату протромбінового комплексу.

Після операції на серці оптимальний момент часу для відновлення прийому ПОАК залежить від низки факторів, включаючи адекватний гемостаз, а також будь-які додаткові втручання (планові та незаплановані). Профілактичне введення НФГ або НМГ рекомендується в початковому післяопераційному періоді через швидкий початок і завершення їхньої дії, а також оборотність; згодом рекомендується терапевтичне введення гепарину через 12-48 год після операції. Після підтвердження адекватного гемостазу та за відсутності планів проведення подальших втручань можна здійснити перехід із введення НФГ або НМГ на прийом ПОАК у придатних до цього пацієнтів (за винятком хворих, яким були виконані механічне протезування клапанів серця, імплантація біопротеза клапана чи пластика клапана).

Рішення щодо терапії ПОАК у разі втручань, які виконуються після операції на серці (включаючи введення грудного катетера, видалення тимчасових епікардіальних електродів кардіостимулятора)

Немає достовірних даних, на підставі яких можна було би рекомендувати найкращий алгоритм дій у разі проведення чи під час планування проведення втручань після операції на серці, включаючи видалення тимчасових епікардіальних електродів кардіостимулятора. У більшості клінічних сценаріїв може застосовуватися така сама схема, як і для втручань із «низьким ризиком кровотечі», тобто переривання терапії ПОАК на 24 год. Однак на тривалість переривання терапії ПОАК може впливати низка інших факторів, у т. ч. тромбоцитопенія, додаткова антитромбоцитарна терапія, супутня фармакотерапія, погіршення перебігу хронічної хвороби нирок тощо, тому може бути доцільним не розпочинати терапію ПОАК після операції на серці до видалення електродів для тимчасової кардіостимуляції або в разі, коли передбачається подальше виконання будь-якого іншого втручання (дренування плевральної порожнини тощо).

Застосування ПОАК у разі післяопераційної ФП

Післяопераційна ФП є типовим явищем після операції на серці; повідомляється, що частота її виникнення сягає 20-50%. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо ФП (розроблених у співпраці з EACTS, 2020) зазначено, що у хворих із ризиком інсульту при післяопераційній ФП, що вперше розвинулася після операції на серці, може розглядатися довгострокова терапія ОАК (клас рекомендації IIb, рівень доказів B), оскільки в них може бути істотно підвищений як короткочасний, так і довгостроковий ризик інсульту. Час початку терапії ОАК/ПОАК відповідає загальним вищеописаним принципам після кардіохірургічного втручання.

Застосування ПОАК у пацієнтів із ФП після імплантації біопротеза клапана чи пластики клапана

Під час 1-3 міс після імплантації біопротеза клапана чи пластики клапана в пацієнтів із ФП антикоагулянтами вибору традиційно були АВК. Після цього періоду допустимим варіантом лікування є призначення ПОАК, про що свідчать дані основних досліджень III фази, а також спеціально спланованого дослідження RIVER, результати якого свідчать про те, що пацієнти можуть отримувати лікування ПОАК навіть раніше після біопротезування клапана, але кількість хворих, рандомізованих для участі у дослідженні через <3 міс після операції, була невелика (n=95, на тлі прийому ривароксабану). Саме тому необхідні додаткові підтверджувальні дані, отримані в дослідженнях із застосуванням інших ПОАК.

ПОАК після аортокоронарного шунтування

Пацієнтам без ФП після аортокоронарного шунтування (АКШ) часто призначається подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ), оскільки вона асоціюється з покращенням прохідності венозного трансплантата і зниженням смертності. У хворих із супутньою ФП доцільною може бути комбінація одного антитромбоцитарного препарату (аспірину чи клопідогрелю) з ПОАК, але докази з РКД наразі недоступні. Комбінація ПАТТ із ПОАК видається небажаною через притаманний їй ризик кровотеч, але проспективних доказів щодо цього немає. Час початку терапії ПОАК після операції відповідає вищезазначеним принципам. Через 1 рік після АКШ прийом ПОАК може бути продовжений у режимі монотерапії (як і в інших пацієнтів із хронічним коронарним синдромом).

ПОАК після хірургічного лікування ФП ± закриття/видалення ВЛП

Згідно з рекомендаціями ESC щодо ФП (розробленими в співпраці з EACTS, 2020), після оперативного лікування ФП і закриття ВЛП довгострокова терапія ОАК рекомендується пацієнтам на підставі оцінки тромбоемболічного ризику за шкалою CHA_2DS_2-VASc, а не на підставі успіху процедури (немає даних РКД). Післяопераційний початок терапії ПОАК відповідає вищезазначеним загальним принципам.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Steffel J. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Apr 25; euab065.

Переклала з англ. ***Вікторія Новікова***

ЯКЩО ОБИРАТИ ДЛЯ СЕБЕ,

ЧИ РОЗГЛЯНУЛИ Б ВИ

ПОЄДНАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ?

Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь Еліквіс — єдиний інгібітор Ха фактору, який поєднує:

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином[1]
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином[1]

Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3, по 6 або по 10 блістерів у пачці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування:** профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. (більш детально — див. Інструкцію). **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. (більш детально — див. Інструкцію). **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12–24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32–38 днів; колінного — 10–14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування ТГВ та ТЕЛА становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТВГ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом (більш детально — див. Інструкцію). **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. (більш детально — див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при станах, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувались у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищена у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотеч. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів. (більш детально — див. Інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3 A4 та P-gp, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі одночасне застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (більш детально — див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для пероральнoго прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України №2970 від 22.12.2020 р.

Еліквіс
апіксабан

Література: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50. PP-ELI-UKR-0113

Pfizer

Прориви, що змінюють життя пацієнтів.