

Берліприл®

еналаприлу малеат

- Лікування артеріальної гіпертензії¹
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами¹
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$)¹



Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ®

Склад.

1 таблетка містить еналаприлу малеату 5 мг, 10 мг, 20 мг;

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, монокомпонентні. Код АТХ C09A A02.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування серцевої недостатності з наявними симптомами.
- Профілактика симптоматичної серцевої недостатності у хворих із безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду $\leq 35\%$).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до еналаприлу малеату, до будь-якої із допоміжних речовин або інших інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ).
- Наявність в анамнезі ангіонабряку, який розвинувся внаслідок призначення терапії інгібіторами АПФ.
- Спадковий або ідіопатичний ангіонабряк.
- Протипоказано вагітним та жінкам, що планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Протипоказано призначати Берліприл одночасно з препаратами, що містять аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Побічні реакції.

Кашель, анемія, ортостатична гіпотензія, нудота, діарея, біль у животі, та інші.

Спосіб застосування.

Дозу препарату слід підбирати індивідуально залежно від стану пацієнта та від дії препарату на артеріальний тиск. Прийом їжі не впливає на процес всмоктування Берліприлу.

Еналаприл – єдиний ІАПФ в списку життєво необхідних препаратів для лікування артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності^{2, *}

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Берліприл 5, Наказ № 2854 від 10.12.2020, Берліприл 10, Наказ №90 від 20.01.2021, Берліприл 20, Наказ №517 від 22.03.2021;

² WHO Model List of Essential Medicines 21th List (2019) <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

* як монопрепарат

Виробник: Берлін-Хемі АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ» Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я. За повною інформацією (повний перелік протипоказів, побічних реакцій та особливостей застосування) звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл 5, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/03, Наказ № 2854 від 10.12.2020; Берліприл 10, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/01 № 90 від 20.01.2021; Берліприл 20, Р.П. МОЗ України № UA/7553/01/02, Наказ № 517 від 22.03.2021.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Сучасні підходи до діагностики та лікування серцевої недостатності



Е.В. Андреев

Хронічна серцева недостатність (СН) є значною медико-соціальною проблемою у світі загалом і в Україні зокрема. СН діагностують у 1-2% населення розвинутих країн і приблизно в 10% осіб віком ≥ 70 років. Незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні цієї патології, її клінічний прогноз залишається незадовільним. Наскільки розширилися можливості діагностики й терапії СН упродовж останніх років? Вичерпні відповіді на це й інші запитання надав доцент кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Євгеній Володимирович Андреев.

Серцева недостатність – синдром чи самостійна нозологія?

– СН не є окремою нозологічною одиницею та не може бути самостійним діагнозом. Це клінічний синдром, який ускладнює перебіг інших кардіологічних захворювань (зокрема, ішемічну хворобу серця – ІХС, артеріальну гіпертензію – АГ), характеризується типовими симптомами (задишка, набряки гомілок, слабкість) і може супроводжуватися об'єктивними ознаками (зростання тиску в яремній вені, легеневі хрипи, периферичні набряки), зумовленими структурною та/або функціональною патологією серця, що спричиняє зниження серцевого викиду та/або зростання внутрішньосерцевого тиску в спокої чи під час навантаження.

Це об'ємне визначення описує майже всі варіанти розвитку СН, як ті, що пов'язані зі зниженням роботи серця, так і ті, що пов'язані зі збільшенням внутрішньосерцевого тиску за відсутності зниження механічної роботи серця, наприклад у разі АГ.

Які сьогодні найпоширеніші причини розвитку СН?

– Найчастішими причинами розвитку СН є два захворювання – ІХС й АГ, що пов'язано з кількома чинниками. Насамперед перелічені захворювання часто призводять до ураження серцевого м'яза з подальшим розвитком СН. Також варто згадати високу поширеність ІХС й АГ у популяції: на ІХС страждає близько 10% дорослого населення України, на АГ – понад 30%. Інші захворювання, наприклад міокардит, мають значно меншу питому вагу в етіологічній структурі СН, що пов'язано передусім з їх значно меншою розповсюдженістю.

Що змінилося в діагностиці СН?

– Якіхось особливих змін у діагностиці СН останнім часом не відбулося. Згідно з попередніми й оновленими рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) діагностика СН ґрунтується на даних анамнезу пацієнта, огляду та результатах ехокардіографії (ЕхоКГ). Ми повинні уважно вислухати скарги хворого, уточнити анамнез перенесених раніше захворювань, здатних уражати серцево-судинну систему, аби застосування лікарських засобів, що можуть мати кардіотоксичний вплив, зокрема препаратів для хіміотерапії в онкологічних хворих.

Наступним етапом діагностики СН є визначення концентрації серцевих пептидів – мозкового натрійуретичного. Цей діагностичний крок вважається обов'язковим, оскільки дає змогу швидко підтвердити наявність СН (лабораторне визначення серцевих пептидів займає лише 12 хв) без участі лікаря. Тільки за умови підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду рекомендується робити інші діагностичні кроки. Якщо рівень серцевих пептидів перебуває в межах норми, робити подальші обстеження в цьому напрямку недоцільно. У такому випадку слід шукати інші чинники, що зумовлюють скарги пацієнта. Якщо рівень мозкового натрійуретичного пептиду підвищений, наступним етапом обстеження є виконання ЕхоКГ. Це обстеження дає змогу встановити як причину розвитку СН, так і її фенотип, який визначається за фракцією викиду лівого шлуночка. Розрізняють СН зі зниженою (менш як 40%), помірно зниженою (від 41 до 49%) і нормальною фракцією викиду лівого шлуночка (понад 50%).

В Україні у зв'язку з досить високою вартістю визначення серцевих пептидів лікарі часто пропускають це обстеження та спрямовують пацієнта з підозрою на СН одразу на ЕхоКГ. Можливо, такий підхід має право бути в умовах недостатньо розвинутої лабораторної діагностики, але переважання зайвою роботою фахівця з ультразвукової діагностики.

У вересні 2021 р. фахівці ESC підготували два спеціальні випуски журналу, присвячені тематичі СН. Наскільки вони є революційними, на ваш погляд?

– Революційним є включення деяких груп препаратів, які раніше або не призначалися для лікування СН, або

не використовувалися як препарати першої лінії. Це інгібітор неприлізину сакубітріл із валсартаном та інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу, що раніше використовувалися лише як цукрознижувальна терапія у хворих на діабет.

До значних позитивних змін слід віднести й розширення показань до ресинхронізаційної терапії з метою покращення роботи серця (імплантований кардіовертер-дефібрилятор, пристрій серцевої ресинхронізаційної терапії). Це пов'язано як зі зниженням вартості відповідних пристроїв, так і з покращенням навичок лікарів їх встановлювати та програмувати.

У нових рекомендаціях у план обстеження включили кардіопульмональний тест, що допомагає чітко розрізнити причини задишки (зумовлена кардіологічною чи пульмонологічною патологією) та зниження толерантності до фізичного навантаження. Це дає можливість точно підібрати індивідуальний режим навантажень і реабілітації, що на практиці є великою проблемою для пацієнтів із СН.

Яке місце посідають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) згідно з новими рекомендаціями?

– На перший погляд, інгібітори АПФ поступилися місцем сакубітрілу/валсартану в лікуванні СН, але це питання залишається досить суперечливим. По-перше, препарати сакубітрілу/валсартану в 10-20 разів дорожчі, ніж інгібітори АПФ. Наприклад, якщо лікування еналаприлом коштує в середньому 100 грн на місяць, то застосування сакубітрілу/валсартану обійдеться пацієнту в 1500-2000 грн на місяць – різниця у вартості очевидна. Це може мати принципове значення, враховуючи те, що пацієнт змушений лікувати не лише СН, а й основне захворювання, котре, власне, призвело до розвитку цього ускладнення, а часто й іншу супутню патологію.

Крім того, сакубітріл/валсартан на відміну від інгібіторів АПФ не рекомендований для ІХС й АГ. Інгібітори АПФ показані для комплексної терапії цих захворювань, що значно полегшує лікарю підбір схеми лікування.

Говорячи про переваги сакубітрілу/валсартану в лікуванні СН, дослідники спираються на результати випробування PARADIGM-HF (n=8442), у якому сакубітріл/валсартан достовірно перевершував за клінічною ефективністю інгібітор АПФ еналаприл, що призначався в максимальній дозі 20 мг/добу. Зважаючи на те, що максимальна доза еналаприлу становить 40 мг/добу, можна припустити, що частина пацієнтів отримувала цей препарат у субоптимальній дозі. Інакше кажучи, сам дизайн дослідження було сплановано не зовсім коректно.

Це припущення підтверджують результати дослідження японських авторів (PARALLEL-HF, 2021), у якому пацієнтам із СН призначалися аналогічні дози еналаприлу та сакубітрілу/валсартану. Але дослідження не продемонструвало достовірної різниці в клінічній ефективності сакубітрілу/валсартану в порівнянні з еналаприлом.

Тоді постає цілком слушне запитання: чи варто призначати значно дорожчий препарат за аналогічної ефективності? Звичайно, для більшості наших пацієнтів із СН ми віддамо перевагу еналаприлу.

Також у разі призначення як стартової терапії сакубітріл/валсартан дуже часто супроводжується істотним зниженням рівня артеріального тиску, що викликає дискомфорт у пацієнтів.

Чи всі інгібітори АПФ показані для застосування відповідно до нових рекомендацій?

– Згідно з Європейськими рекомендаціями щодо лікування пацієнтів із СН 2021 року радять застосовувати такі інгібітори АПФ: каптоприл, еналаприл, раміприл, лізиноприл і трандолаприл. Однак потрібно уважно підходити до вибору інгібітора АПФ, зважаючи на реалії сьогодення та фінансові можливості пацієнтів.

В Україні трандолаприл лікарі використовують досить рідко, і цей препарат проблематично знайти в аптеках. Застосування каптоприлу з метою лікування СН

пов'язано з певними незручностями. По-перше, пацієнти з СН повинні приймати каптоприл тричі на добу, що некомфортно для хворого та знижує прихильність до лікування. Крім того, пацієнти не мають можливості використовувати оригінальний каптоприл, оскільки в нашій країні представлені лише генерики цього препарату.

Лізиноприл – єдиний з інгібіторів АПФ, що не метаболізується в організмі та в незмінному вигляді екскретується нирками, тому зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) призводить до відповідної затримки виведення препарату. У пацієнтів із СН часто відзначається зниження ШКФ, тому ризик передозування лізиноприлу та розвитку вираженої гіпотензії значно зростає. Отже, призначення цього препарату в осіб із СН потребує ретельної корекції дози відповідно до показника кліренсу креатиніну. На практиці це досить складно як для пацієнта, так і для лікаря.

Тобто нам доводиться обирати між еналаприлом і раміприлом. Еналаприл є дешевшим і доступнішим для пацієнтів препаратом із доведеною ефективністю. За даними клінічних досліджень, вчасне призначення еналаприлу пацієнтам із СН здатне продовжити тривалість їхнього життя в середньому на 2,5 року.

Розкажіть про раціональний вибір діуретика та антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

– Усі пацієнти з СН потребують призначення діуретиків. Із цієї метою рекомендують застосовувати антагоністи альдостерону – спіронолактон або еплеренон за непереносимості першого чи з інших міркувань. Слід зазначити, що вартість еплеренону на порядок вища, ніж спіронолактону, за відсутності достовірних переваг ефективності та безпеки. Проте призначення антагоністів альдостерону не дає змоги боротися з набряковим синдромом у пацієнтів із СН.

У такому випадку варто призначити петльові діуретики, передусім торасемід. Це пов'язано з тим, що торасемід продемонстрував низку переваг порівняно з фуросемідом із точки зору як ефективності, так і безпеки.

Зокрема, в дослідженні TORIC, у якому порівнювали ефекти фуросеміду, торасеміду й інших діуретиків у разі СН, у пацієнтів групи торасеміду спостерігали найвиращеніше зниження загальної та кардіоваскулярної смертності, нижчу частоту гіпокаліємії та краще утримання функціонального стану (класу за NYHA) (Cosin et al., 2002). В іншому дослідженні, DUEL, частота побічних явищ на тлі використання торасеміду була в 14 разів нижча, ніж у разі застосування фуросеміду.

Отже, призначаючи петльовий діуретик пацієнту з СН, краще обрати торасемід щоденно. На тлі діуретичної терапії потрібно обов'язково контролювати діурез. Додаткова кількість сечі не має перевищувати 1 л порівняно з об'ємом ужитої рідини. Вищі показники діурезу асоціюються зі зростанням частоти виникнення ускладнень, насамперед електrolітних порушень і тромбозів.

Які інструментальні й лабораторні параметри та як часто потрібно контролювати в пацієнтів із СН?

– У разі адекватно підібраної терапії часто контролювати стан пацієнта не потрібно. Проте пацієнти з ІХС чи АГ повинні хоча би двічі на рік проходити планове обстеження, що включає як мінімум загальний аналіз крові, визначення рівнів натрію та калію, кліренсу креатиніну з наступним розрахунком ШКФ, печіночкової проби (білірубін, АЛТ, АСТ), визначення рівнів глюкози крові та глікованого гемоглобіну (за потреби), ліпідів крові, тиреотропного гормону й феритину. Перелічені показники дають можливість чітко контролювати перебіг захворювання, вчасно виявляти ураження інших органів і систем, краще лікувати пацієнта. ЕхоКГ рекомендується виконувати хоча би раз на рік або за погіршенням стану. Оскільки СН не є окремою нозологічною одиницею, потрібно ретельно контролювати перебіг того захворювання, що призвело до розвитку СН.

Підготував В'ячеслав Килимчук



німесулід
Німесил®

**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ**
**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом - 15 діб. Для того щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, тяжке порушення функції нирок або печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 17.07.2019 р. №1625. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A./Laboratories Menarini S.A. **Місцезнаходження.** Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія.

Перед застосуванням уважно ознайомитись з повною інструкцією для застосування лікарського засобу Німесил®.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® №1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Код UA-NIM-04-2020-V1-press. Дату затвердження 01.06.2020.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®.

затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019. Р.П. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся 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.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



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

Італійський алгоритм лікування нетяжкого перебігу COVID-19 у домашніх умовах зменшує ризик госпіталізації



Є.Д. Єгудіна

Проблема коронавірусної хвороби (COVID-19), у т. ч. її лікування в амбулаторних/домашніх умовах, продовжує залишатися вкрай важливою та потребує пошуку нових терапевтичних рішень. Клінічний спектр COVID-19 є дуже широким: від легкої/асимптоматичної інфекції та помірно тяжкого гострого респіраторного захворювання до тяжкої вірусної пневмонії з дихальною недостатністю (Gurta A. et al., 2020; Zhou F. et al., 2020). У клінічних рекомендаціях Всесвітньої організації охорони здоров'я зазначено таке: оскільки типова картина коронавірусної хвороби характеризується підвищенням температури тіла, вираженою слабкістю, головними болями та болями в суглобах, на ранніх етапах рекомендовано застосовувати симптоматичну терапію – нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (Little P., 2020).

Незважаючи на проведені клінічні дослідження, спрямовані на застосування при коронавірусній хворобі медикаментів з іншими первинними показаннями, а також розробки різноманітних схем і планів лікування, кількість госпіталізацій та смертей залишається високою, створюючи значне навантаження на медичні заклади й зумовлюючи чималі фінансові витрати (Perico N. et al., 2021). Саме тому критично важливо привертати увагу медичної спільноти до лікування початкових стадій COVID-19 та хвороби нетяжкого перебігу, яка підлягає лікуванню в домашніх умовах. Першочерговим завданням такого лікування є зменшення імовірності госпіталізації хворих.

Як і за інших вірусних інфекцій, раннє лікування COVID-19 здатне покращити клінічний результат. У більшості випадків лікарі первинної ланки розпочинають лікування нетяжких форм COVID-19 на власний розсуд (відповідно до своїх знань та досвіду, без наявних стандартизованих алгоритмів). Однак нещодавно групою італійських експертів опубліковано оновлений протокол лікування COVID-19 у домашніх умовах – рекомендації для сімейних лікарів, спрямовані на покращення результатів лікування, отже, й на розвантаження стаціонарів (Suter F. et al., 2020). Цей протокол ґрунтується на патофізіології початкової симптоматики хвороби та передбачає призначення НПЗП (насамперед щодо селективних інгібіторів циклооксигенази-2, ЦОГ-2) (Baghaki S. et al., 2020). Такий підхід надасть змогу обмежити надмірну запальну реакцію на вірусну інфекцію.

Основними засадами запропонованого алгоритму є:

- 1) звернення пацієнта до лікаря одразу за появи симптоматики хвороби;
- 2) початок лікування якнайраніше без очікування результатів дослідження назофарингеального мазка;
- 3) застосування НПЗП, якщо вони не протипоказані конкретному пацієнту.

Лікування амбулаторних пацієнтів з COVID-19 або підозрою на нього італійські експерти рекомендують розпочинати з німесулід (оригінальний препарат Німесил®, компанія «Берлін Хемі / Менаріні», Німеччина; в Італії відомий під назвою Aulin®).

Одразу за появи симптомів гострого респіраторного захворювання пацієнт повинен звернутися до сімейного лікаря, який відвідує хворого вдома чи проводить дистанційну консультацію (у відеоформаті – за можливості, тобто за допомогою програм Skype, Zoom тощо), а також призначає назофарингеальний мазок.

Типовими для COVID-19 є різноманітні больові синдроми, зокрема міалгії, артралгії, головний біль, тому до отримання результатів полімеразної ланцюгової реакції доцільно призначити німесулід – НПЗП, який переважно інгібує ЦОГ-2. Німесулід застосовують перорально в дозі 100 мг 2 рази після прийому їжі протягом 15 днів (не довше). Альтернативою є селективний інгібітор ЦОГ-2 целекоксиб. Початкова доза целекоксибу становить 400 мг із подальшим прийомом 200 мг (1-й день лікування); згодом – до 400 мг/день (200 мг 2 рази/день).

У разі утримання підвищеної температури тіла ($\geq 38,6^{\circ}\text{C}$) чи появи лабораторних ознак гепатотоксичності німесулід слід замінити на ацетилсаліцилову кислоту (АСК) у дозі 500 мг перорально 2 рази після прийому їжі. Хоча німесулід може асоціюватися з деяким ризиком гострого ушкодження печінки, за умови призначення в рекомендованих добових дозах і впродовж рекомендованого періоду цей ризик є дуже низьким.

Експерти наголошують, що німесулід властивий потужний антипіретичний ефект, що є додатковим перевагою. Всупереч поширених думці, не слід застосовувати парацетамол, оскільки йому притаманна низька протизапальна активність.

Лікування НПЗП доцільно доповнювати прийомом будь-якого з інгібіторів протонної помпи (наприклад, лансопризол 30 мг/день, омепразол 20 мг/день або пантопризол 20 мг/день).

Через ≈ 3 дні після появи симптомів (або якщо минуло більше днів і лікар консультує пацієнта вперше) рекомендовано провести низку лабораторних обстежень: загальний та біохімічний аналіз крові з визначенням D-димеру, C-реактивного білка (кількісним методом), креатиніну, глюкози плазми крові натще, аланінамінотрансферази (АЛТ). Якщо запальні маркери (C-реактивний білок, кількість нейтрофілів), АЛТ і D-димер перебувають у межах норми, слід продовжувати монотерапію німесулідом/целекоксибом (або АСК).

Німесулід (Німесил®) – це НПЗП, що належить до хімічної підгрупи метансульфонанлідів; він є першим із синтезованих селективних інгібіторів ЦОГ-2, який має водночас протизапальну, знеболювальну й антипіретичну дію. Терапевтичний вплив німесулід зумовлений впливом на метаболізм арахідонової кислоти, зниженням біосинтезу простагландинів шляхом пригнічення ЦОГ. За рахунок вибіркової дії на ЦОГ-2 німесулід не порушує синтезу простагландинів, які мають цитопротекторну дію на клітині слизової оболонки шлунка, отже, цьому препарату притаманний нижчий ризик розвитку побічних ефектів, ніж неселективним НПЗП. Крім того, німесулід реалізує антикоагulantну дію, яка полягає у зменшенні утворення супероксидних аніонів нейтрофіліями гранулоцитами та пригніченні вироблення вільних радикалів під час запального процесу. Ще одним ефектом німесулід є сприяння активації глюкокортикоїдних рецепторів, що забезпечує зростання клітинної активності ендогенних глюкокортикоїдів. Основні показання до застосування препарату – гострий больовий синдром, симптоматична терапія остеоартрозу з больовим синдромом, первинна дисменорея.

За підозри на бактеріальну пневмонію чи вторинну бактеріальну інфекцію верхніх дихальних шляхів у пацієнтів із незадовільним загальним станом здоров'я або при значному підвищенні рівня запальних маркерів призначаються антибіотики (доксидиклін 200 мг/день перорально впродовж 7 днів; азитроміцин не рекомендований).

Італійський протокол для амбулаторного лікування COVID-19 передбачає можливість застосування дексаметазону та низькомолекулярних гепаринів, однак в Україні ці препарати дозволяється використовувати лише в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19. Оксигенотерапія може бути доцільною за частоти дихання $>14/\text{хв}$ і $\text{SpO}_2 <92\%$ та є необхідною в разі $\text{SpO}_2 <90\%$ при диханні кімнатним повітрям.

Італійський протокол лікування COVID-19 було вивчено в нещодавно завершеному ретроспективному спостережливому дослідженні F. Suter і співавторів (2021), у якому взяли участь дві когорти пацієнтів з COVID-19, стандартизовані за базовими демографічними та клінічними показниками (вік, стать, супутні захворювання, наявність ожиріння, симптоматика COVID-19). Одна з когорт підлягала амбулаторному лікуванню відповідно до запропонованих рекомендацій (група рекомендованого лікування), інша – іншому амбулаторному лікуванню на власний розсуд сімейного лікаря (група контролю). Хворих, котрі потребували невідкладної госпіталізації, було виключено з випробування. Первинна кінцева точка – час (у днях) з моменту початку лікування до зникнення провідних симптомів хвороби (гарячка, задишка та/або показник $\text{SpO}_2 >94\%$, кашель, нежить, біль (міалгія, артралгія, біль у грудях, головний біль, біль у горлі), запаморочення, нудота, блювання або пронос, синдром сухого ока чи почервоніння очей). Також було оцінено низку вторинних кінцевих точок і побічні ефекти.

Хоча медіана часу до зникнення провідних симптомів хвороби у групі рекомендованого лікування була більшою, ніж у групі контролю (18 проти 14 днів; $p=0,033$), рекомендованому лікуванню було притаманне зменшення ризику госпіталізації. Так, у групі рекомендованого лікування госпіталізували лише 2 з 90 (2,2%) учасників, а у групі контролю – 13 з 90 (14,4%). Медіана тривалості госпіталізації також була меншою в групі рекомендованого лікування порівняно із групою контролю, хоча різниця не досягла рівня істотності, ймовірно, у зв'язку з невеликою кількістю госпіталізованих хворих у першій групі (22,0 (7,0-37,0) проти 32,5 дня (15,0-56,5); $p=0,465$). Менші показники частоти та тривалості госпіталізації у групі рекомендованого лікування супроводжувалися меншими кумулятивними витратами на терапію (28,3 проти 296,2 тис. євро).

У групі рекомендованого лікування відносно селективний інгібітор ЦОГ-2 (німесулід або целекоксиб) отримували 66 з 90 пацієнтів, а в контрольній – жоден хворий. Половина пацієнтів групи контролю отримувала парацетамол, інші учасники – кетопрофен або ібупрофен. Кортикостероїди призначалися 30% хворих групи рекомендованого лікування і 9,2% контрольної групи. Учасники групи рекомендованого лікування також частіше отримували антибіотики й антикоагулянти.

Усі пацієнти обох груп досягли повної ремісії, однак симптоми на кшталт аносмії, агевзії/дизгевзії, відсутності апетиту та швидкої утомлюваності після завершення дослідження утримувалися в меншій частці хворих групи рекомендованого лікування (23,3 проти 73,3% учасників групи контролю; $p<0,0001$).

Отже, в цьому спостережливому дослідженні з'ясувалося, що раннє лікування COVID-19 у домашніх умовах відповідно до запропонованого алгоритму лікування майже повністю запобігає потребі в госпіталізації щодо прогресування до тяжкого перебігу хвороби – найважливішої кінцевої точки з точки зору клініки. Застосування такого алгоритму зменшувало загальну тривалість стаціонарного лікування та витрати на його проведення приблизно на 90%. З огляду на те, що відмінності у вартості лікування в домашніх умовах можна знехтувати, цьому алгоритму притаманна висока економічна доцільність.

Питання відмінності впливу запропонованого алгоритму лікування на ризик госпіталізації від впливу на тривалість лікування потребує особливого обговорення. Автори вважають, що в проведеному дослідженні порівнювалися винятково симптоматичні, а не хворобомодифікуювальні препарати, тому слід очікувати не скорочення терміну захворювання, а змін його фенотипу (полегшення перебігу з відповідним зменшенням потреби в госпіталізації).

Отже, протягом ранньої фази COVID-19 пацієнти зазвичай мають легкий / субклінічний перебіг за типом гострого респіраторного захворювання, який характеризується такими симптомами, як гарячка, кашель, загальна слабкість, біль у горлі, головний і м'язовий біль. Амбулаторним хворим з одним або декількома із зазначених симптомів рекомендовано просте лікування, що розпочинається із призначення німесулід чи (як альтернатива) целекоксибу.

Німесулід притаманна низка необхідних у лікуванні COVID-19 ефектів (протизапальний, антипіретичний, знеболювальний, антикоагulantний), які було багаторазово продемонстровано під час проведення різноманітних експериментальних і клінічних досліджень.

Важливо, що німесулід чинить вплив на обидві ізоформи ЦОГ із переважним інгібуванням ЦОГ-2 (препарат пригнічує 88% активності ЦОГ-2 і 45% активності ЦОГ-1). Така дія німесулід на ізоформи ЦОГ обумовлює нижчий ризик ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту порівняно із традиційними НПЗП, а також відсутність вираженої кардіоваскулярної токсичності, притаманної високоселективним інгібіторам ЦОГ-2. Додаткові фармакологічні ефекти німесулід, які не залежать від клас-специфічного впливу на ЦОГ і можуть сприяти зменшенню цитокінового шторму при COVID-19, передбачають пригнічення надмірного вироблення провідних прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини), зниження активності матриксних металопротеїназ, антигстаміну дію, протидію активації макрофагів і нейтрофілів – головних ефекторних клітин гострої запальної реакції.

Нікорель

Нікорандил 10 мг №60, 20 мг №60

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



Реєстраційне посвідчення № UA/17691/01/01

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

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

1. Згідно з даними PharmExplorer на 03.09.2020

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

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

ЗМІСТ



Сучасні підходи до діагностики та лікування серцевої недостатності Є.В. Андреев.....	3
Периндоприл та його фіксовані комбінації у сучасній терапії: кому, для чого, як?	10-11
Головні новини сучасної кардіології: огляд доповідей XXII Національного конгресу кардіологів Л.Г. Воронков, О.С. Сичов, А.В. Ягенський та ін.....	12-13
Едоксабан: доведена ефективність, достовірна безпека та переваги застосування.....	14-15
Огляд наукових джерел	
Симпатичний овердрайв: світовий тренд або шляхи впливу на серцево-судинний континуум Ю.М. Сіренко, Л.М. Яковлева.....	17-18
Застосування β-адреноблокаторів у хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією: невіршені питання Ю.С. Рудик.....	19, 22
Більше ніж просто метаболічний синдром: погляд патофізіолога та кардіолога Л.М. Яковлева, В.С. Нагібін.....	21-22
Дисліпідемії при цукровому діабеті О.М. Біловол, І.І. Князькова.....	24-25, 31
Дисліпідемія в практиці сімейного лікаря.....	27
Нові клінічні дані щодо ефективності серцево-судинної таблетки – поліпіл аторвастатин / ацетилсаліцилова кислота / раміприл Х. Кастеллано, В.Й. Целуйко, О.А. Коваль.....	29-30
Відповідальність за адекватну терапію: способи покращення прихильності до лікування хворих високого серцево-судинного ризику О.М. Пархоменко.....	37
Рекомендації ESC (2021) із профілактики серцево-судинних захворювань: що нового?	39
ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я	
Новини світової медицини	18, 23, 30
Новини МОЗ	47
КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019	
Італійський алгоритм лікування нетяжкого перебігу COVID-19 у домашніх умовах зменшує ризик госпіталізації Є.Д. Єгудіна	5
Нові стратегії лікування COVID-19 В. Маргітчи, Е. Говоркова, С. Еллі та ін.....	58-59
COVID-19 і порушення нюху: роль топічних кортикостероїдів.....	61
Четверта хвиля COVID-19: удосконалені алгоритми ведення хворих О.О. Тарабрін, О.А. Голубовська, О. Ракул та ін.....	62-63

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наше видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 201,19 грн
- на 3 місяці – 601,07 грн
- на 6 місяців – 1196,14 грн
- на 12 місяців – 2387,28 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA63351005000026004629765000

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 – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хімотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 733,90 грн,

на півріччя – 369,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 500,16 грн,

на півріччя – 252,58 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 – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 739,00 грн,

на півріччя – 372,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 501,00 грн,

на півріччя – 253,00 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтесивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 495,88 грн,

на півріччя – 250,44 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати

+38(044) 364-40-28,

e-mail: podpiska@health-ua.com,www.health-ua.com

www.health-ua.com



Нейропатії під час пандемії. На що очікувати?

З моменту початку пандемії COVID-19 з'являється все більше доказів щодо ушкодження периферичної нервової системи внаслідок інфекції SARS-CoV-2, що може проявлятися синдромом Гієна – Барре (СГБ), краніальною мононейропатією, міастенією тощо. Окремою проблемою є нейропатичні болі, які часто виникають не лише у хворих на COVID-19, а й як побічна реакція на вакцину. Безсумнівно, розвиток у пацієнта такої неврологічної симптоматики потребує адаптації його лікувальної стратегії. Про особливості діагностики та лікування нейропатій під час пандемії розповіла завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олена Леонідівна Товажнянська.



О.Л. Товажнянська

За даними епідеміологічних досліджень, частота розвитку неврологічних розладів у пацієнтів із SARS-CoV-2 складає $\approx 36\text{--}58\%$, що наспирає пов'язано з механізмами поширення інфекції в організмі й особливостями патогенезу коронавірусної хвороби. Неврологічна симптоматика у хворих може з'являтися як через пряму дію вірусу, так і опосередковано за рахунок цитокінового шторму, дисрегуляції артеріального тиску, гіпоксії або гіперкоагуляції.

Ускладнення COVID-19 з боку нервової системи розподіляються залежно від рівня її ураження. Наприклад, з боку серцево-судинної системи найчастіше з'являються інсульти, внутрішньомозкові крововиливи та центральні венозні тромбози, з боку центральної нервової системи – енцефаліти, епілепсія або гостра дисемінована енцефалопатія, а ушкодження ПНС зазвичай проявляється її дифузним ураженням (іншими словами – нейропатією).

При оцінці клінічної картини хворих на COVID-19 з ураженням ПНС учени виявили, що симптоматика неврологічного розладу майже ідентична проявам СГБ, що і стало причиною розгляду SARS-CoV-2 як одного з можливих його етіологічних чинників. Дані A. Mark свідчать, що середня затримка між появою симптомів ураження ПНС при коронавірусній хворобі та першими неврологічними проявами СГБ була однаковою і складала 12,1 дня (діапазон 0-28 днів).

СГБ – це гостре (зазвичай швидкопрогресуюче) автоімунне захворювання ПНС, яке характеризується м'язовою слабкістю і помірним випадінням дистальної чутливості. Це рідкісний неврологічний розлад, ризик якого підвищується з віком, але частіше він з'являється в чоловіків віком >50 років.

Етіологія та класифікація

Тригерами для появи полірадікулонейропатії є інфекційні чинники, зокрема, вірус грипу, вірус Епіштейна – Барр, цитомегаловірус, віруси Зіка та MERS. Також поштовхом для розвитку СГБ може бути перенесена вакцинація чи хірургічна операція.

? Чи з'являється СГБ після введення вакцини проти COVID-19?

Поствакцинальна полінейропатія – діагноз виключення, який встановлюється тільки за відсутності інших причин, які могли б пояснити появу симптомів. Незважаючи на це, існують поодинокі випадки ураження ПНС поствакцинального характеру. Всі вони характеризувалися легким перебігом, тому такий побічний ефект у жодному разі не має бути перешкодою для вакцинації.

Основні клінічні форми СГБ:

- гостра запальна демієлінізувальна поліневропатія (AIDP);
- гостра моторна аксональна нейропатія (AMAN);
- гостра моторна та сенсорна аксональна нейропатія (AMSAN);

- синдром Міллера – Фішера (MFS);
- гостра сенсорна нейропатія;
- гостра вегетативна нейропатія;
- глотково-шийно-плечовий парез.

Патогенез

Механізм розвитку подірадикулонеуропатії при COVID-19 досі повністю невідомий, але існує декілька теорій, з котрих найбільшого резонансу набула теорія молекулярної мімікрії, згідно з якою вірус стимулює імунокompatентні клітини, що активно утворюють прозапальні цитокіни (IL-6, IL-10, TNF) і антитіла. Останні внаслідок феномену молекулярної мімікрії (структурна подібність між антигенами збудника та власними антигенами організму) перехресно реагують з гангліозидами нервових волокон і активують комплемент на зовнішній поверхні клітин Шванна, спричиняючи в такий спосіб їхнє аутоімунне ураження. Також існує теорія прямого впливу вірусу на нейрони та нервову передачу, однак вона потребує подальших досліджень.

Клініка

Типовою клінічною формою СГБ при інфекції SARS-CoV-2 є гостра запальна демієлінізуюча полінейропатія (AIDP), яка проявляється периферичним парезом із розвитком симптомів протягом доби, досягаючи максимуму до 3-4-го дня. В окремих випадках при синдромі розвивається краніальна мононейропатія, проте остання при COVID-19 частіше зустрічається як самостійне захворювання. За даними J. Finsterer і співавт., у пацієнтів із коронавірусною хворобою вона характеризується частішим ураженням VII, VI і III пар черепних нервів, що проявляється порушенням смакових відчуттів (гіпогевзія), парезом лицьового та ококорового нервів. При цьому симптоматика нейропатії не залежить від її маніфестації як самостійного захворювання чи прояву СГБ.

Діагностика

Лабораторно синдром проявляється лейкопенією, високим рівнем С-реактивного білка в крові та білково-клітинною дисоціацією при аналізі спинномозкової рідини, що характерно для вірусної інфекції, тоді як при ізольованій краніальній мононейропатії ці зміни будуть відсутні. Дані електроміографії (ЕМГ), типові для дем'ялізуювальної полінейропатії: подовження дистальної латентності, зниження СП, відсутність f-хвилі, Н-рефлексу. Часом результати ЕМГ вказуватимуть на аксональну полінейропатію, що теж слугує на користь СГБ; для неї характерними змінами будуть зменшення амплітуди хвиль, відсутність дистальної М-відповіді, збільшення резидуальної латентності при нормальній або незначно зниженій швидкості проведення нервами. На МРТ мозку з гадолінієм наявність у пацієнта нейропатії вказуватиме накопичення контрасту, потовщення коринців спинного мозку і черепних нервів при їх ураженні, мозкових оболонко переднього поверхню стовбур та верхньшийших сегментів спинного мозку.

Лікування

За останніми настановами, як варіант вибору в пацієнтів із СГБ і COVID-19 рекомендується призначення плазмаферезу чи імуноглобуліну внутрішньовенно. Введення кортикостероїдів при синдромі не показане через відсутність позитивного ефекту та можливість погіршення прогнозу пацієнта, натомість при ізолюванні краніальній монецепалатії їх призначення вважається варіантом вибору.

Пацієнти з нейропатіями часто не досягають повного відновлення функції уражених кінцівок, тому важливим аспектом в лікуванні таких хворих є раннє призначення реабілітації, яка протягом тривалого часу забезпечує ефективний процес ремієлінізації. Олена Леонідівна навела клінічний випадок.

Клінічний випадок

Пацієнт С., 57 років.

Скарги та анамнез: хворий звернувся зі скаргами на обмеження рухів та біль у верхніх і нижніх кінцівках, утруднення сечовипускання, біль у хребті, гугнявий відтінок голосу. В травні 2021 р. переніс COVID-19, 25 травня з'явилися перші неврологічні симптоми, 31 травня госпіталізований у зв'язку з погіршенням стану.

Об'єктивно: гугнявий відтінок голосу, ковтання не порушене, периферичний виражений тетрапарез (м'язова сила – 2 бали), поліневритичний тип порушення чутливості, гіпергідроз долонь та стоп, утруднення сечовипускання, закрепи.

Лабораторно: С-реактивний білок – 30,64 мг/л; D-димер – 6,63 мкг/мл; IgA – 1,42 г/л; IgM – 0,57 г/л; IgG – 6,25 г/л; ПЛР-тест на SARS-CoV-2 – негативний.

Результати інструментальних методів дослідження: ЕМГ – ознаки демієлінізації; СКТ ОГП – пневмофіброз, зміни запального характеру.

Діагноз: гостра висхідна демієлінізувальна полірадикулонейропатія Гієна – Барре з тетрапарезом, елементами бульбарного синдрому та сфінктерними порушеннями.

Лікування: пацієнту було призначено 5 сеансів плазмаферезу, дексаметазон, прегабалін, ривароксабан, прозерин, Нуклео-ЦМФ Форте у стандартних дозах, а також ЛОК і фізіотерапевтичне лікування. Після закінчення терапевтичного та реабілітаційного курсів хворий зміг самостійно ходити, об'єм рухів у кінцівках значно збільшився, а функції тазових органів відновилися.

Для оптимізації процесів ремієлінізації у пацієнта вже на початкових етапах лікування рекомендується призначати препарати нуклеотидів, які мають одну із ключових ролей в експресії компонентів мембран нейронів і нейроглії. Зокрема, все більшої популярності на ринку набуває Нуклео-ЦМФ Форте за рахунок унікального складу нуклеотидів, кожен з яких має свої властивості:

- цитидину монофосфат сприяє нейропротекції в умовах ішемії нервового волокна;
- уридину монофосфат підвищує експресію структурних складових нейронів і клітин Шванна (фосфоліпідів, гліколіпідів тощо);
- уридину дифосфат (УДФ) чинить анальгетичну дію;

У ридиди трифосфат (УТФ) має анагетичну дію, компенсує енергодефіцит у клітинах і покращує трофіку нервових волокон та м'язів.

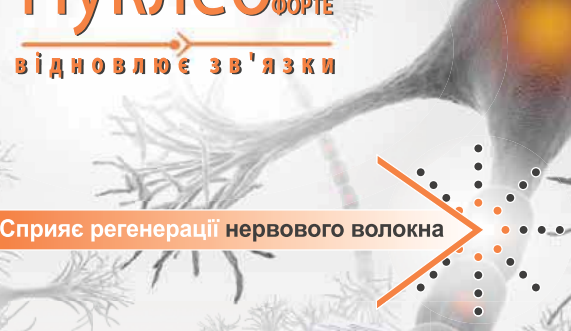
R.D. Ando та співавт. довели, що в основі анагетичної дії ридиди УТФ і УТФ лежить їхня дія на P2Y2 та P2Y4 протифольові рецептори, а також желатинозну субстанцію спінальних тринтків, а Martineanez і співавт. виявили, що УТФ, взаємодіючи з рецепторами P2Y2 нейронів і клітин Шванна, спричиняє зміни в цитоскелеті гліальних клітин, запускаючи їхню регенерацію, що підвищує швидкість ремієлінізації нервових волокон у пацієнтів із СГБ.

Наприкінці виступу Олена Леонідівна підкреслила, що перевагою Нуклео-ЦМФ Форте (порівняно з іншими препаратами) є його існування в пероральній та парентеральній формах, що дозволяє скласти найдоцільніший алгоритм терапії для пацієнта залежно від етапу його лікування.

НуклеоЦМФ форте

ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна





РП. № UA/3396/01/01

PST No. UKASBP/0220

- **Відновлює передачу нервового імпульсу**
- **Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів**

Показання. Лікування нейропатій цистинно-сугубового (цукр, радикуліт), метаболічного (амілоїдоза, діабетична поліневропатія), інфекційного походження (спиритуальної лямбей) та парант-Белла. Неврагіння мікроового, трийничого нерва, мієлінери невралгія, люмбаго.
Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, включаючи висипки, свербіж шкіри, гіперемію шкіри. У разі виникнення побічних реакцій, застосовувати заспокоювальні препарати, проконсультуватися з лікарем.
Протипоказання. Відсутні алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

* Parkeo V. Efficacy of Nucleo CMF Forte use in diabetic polyneuropathy (DPNP) in Ukraine [J]. Journal Endocrinology, 2008;6(1):12-24-25

Інформація для фіксації у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики



ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ ПСИХІАТРІЯ

Нейропатії під час пандемії. На що очікувати? О.Л. Товажнянська.....	8
Мелоксикам як препарат вибору в пацієнтів з остеоартритом та загостренням суглобового синдрому при COVID-19 М.М. Селюк.....	42
Лікування розсіяного склерозу: є всі можливості, але мети не досягнуто. Чому? Шляхи вирішення Т.І. Негрич.....	43
Депресія та тривога після COVID-19: як припинити емоційні «гойдалки»? О.С. Чабан.....	44-45
Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи В.С. Мельник, О.А. Мяловицька, Л.І. Соколова та ін.	46-47
Алгоритм знеболення при гострому та хронічному болю Г.В. Зайченко.....	49
Нобелівська премія за відкриття рецепторів TRPV та медичні перспективи похідних гострого перцю О.Є. Коваленко.....	51
Біологічні ритми, афективні розлади та COVID-19: можливості патогенетичної фармакотерапії С.Г. Бурчинський.....	53
Мистецтво використання антикоагулянтів після гострого інсульту Ю.В. Фломін.....	55

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ацетилсалициловая кислота: проверенная временем, современная, незаменяемая Н.В. Хомяк.....	33-36
Часть вторая	
Антидепрессанти та ризики з боку серцево-судинної системи. Позитивні й негативні сторони використання в клінічній практиці Р.В. Свістільник, В.А. Поліщук.....	40-41

УРОЛОГІЯ

Інфекції сечовивідних шляхів: міцний оздоровчий вплив солідаго Т.Л. Можина.....	56
---	----

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Топ-5 інфекційних захворювань у практиці сімейного лікаря К. Рогач.....	57
---	----

АЛЕРГОЛОГІЯ

Діагностика та лікування медикаментозної алергії С.В. Зайков.....	64-65
---	-------

ГЕМАТОЛОГІЯ

Супровідна терапія в гематології: анемії С.В. Клименко.....	66
---	----

РЕВМАТОЛОГІЯ

Вітамін D + магній: розумний дуєт для здоров'я кісткової тканини і не тільки.....	68-69
--	-------

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]

Редакційна колегія

К.М. Амосов , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бєк , 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. Венцікський , 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. Зболотний , 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. Мельниковський , 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. Пилив , д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пироманенко , 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. Писаренко , д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
І.М. Третьяков , 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. Феценко , д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Хриченко , 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

Зновик - Ігор Іванович
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

Представлені в бібліотеці «Науковий періодичний Український» й індексуються Google Scholar
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Тетяна Черксова

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук
Галина Терехун
Зоя Михайлівна

Літературний редактор / коректор :
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Юлія Філіпова
Наталія Дехтяр-Дігузов

Контактні телефони

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

Відділ передплати +380 (44) 364-40-28

Адрес для листування

04123, м. Київ, вул. Сагілицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянцеві»,
м. Київ, вул. Олександрівська, 3.
Підписано до друку 12.11.2021.
З мовлення № 834720. Тираж 33 000 прим.

Редкція може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів.

Застосовуються фінансові, цитові, іменні, географічні та інші інші відомості відповідно до вимог.

Передрук матеріалів можливий лише за дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж 15.08.2014 тираж 10 000 електронних друків та держреєстрації 02.01.2012.

Периндоприл та його фіксовані комбінації у сучасній терапії: кому, для чого, як?

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) знижують артеріальний тиск (АТ) дозозалежно. Периндоприл у дозах 2, 4, 8 мг/добу забезпечує пропорційне зниження систолічного та діастолічного АТ (Speirs C. et al., 1998). Однак у кардіології периндоприл більше відомий своїми органопротекторними властивостями, які реалізуються незалежно від дози та ступеня зниження АТ.

Блокада ключового ферменту ренін-ангіотензинової системи (РАС), що досягається регулярним прийомом периндоприлу, сповільнює процеси ремоделювання шлуночків серця та судин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця (ІХС), серцевою недостатністю (кардіопротекція й ангіопротекція), а також захищає гломерулярний апарат нирок, що вкрай важливо при поєднанні АГ із цукровим діабетом (ЦД) (нефропротекція). Крім того, доведена здатність периндоприлу в поєднанні з індапамідом запобігати гострим порушенням мозкового кровообігу (церебропротекція).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів щодо ведення пацієнтів з АГ (2018), більшості хворих показана комбінована терапія двома чи трьома антигіпертензивними засобами. Основу комбінацій складають антагоністи РАС – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (сартани). Що стосується другого компонента, то оптимальними для більшості пацієнтів з гіпертензією є тіазидний / тіазидоподібний діуретик або блокатор кальцієвих каналів.

Найпереконливіша доказова база зібрана для комбінації периндоприлу з тіазидоподібним діуретиком індапамідом, яка стала однією з найпопулярніших у кардіології. Індапамід чинить судинорозширювальну дію за допомогою стимуляції синтезу простагландину Е2 в нирках, а периндоприл блокує механізми підвищення АТ через блокаду синтезу ангіотензину II. Поєднання синергічних механізмів дозволяє зменшити дозування кожного з компонентів фіксованої комбінації, а також ризик побічних ефектів.

Синергічні ефекти зниження АТ й органопротекції також має комбінація периндоприл (4–8 мг) + амлодіпін (5–10 мг). Блокатор кальцієвих каналів чинить антиішемічну дію, тому таку комбінацію доцільно обирати для пацієнтів з АГ та ІХС. Окрім того, амлодіпін має власну нефропротекторну дію і виявив потужний ефект щодо добової варіабельності АТ, а це розглядається як незалежний фактор ризику розвитку ускладнень АГ, зокрема інсульту (Sethi B.K. et al., 2017).

Розглянемо детальніше, як ефекти периндоприлу та його комбінацій реалізуються в покращенні клінічного прогнозу визначених груп кардіологічних пацієнтів.

Запобігання ускладненням гіпертензії та ЦД

ЦД 2 типу приблизно вдвічі збільшує ризик серцево-судинних подій у чоловіків і в 3 рази – в жінок, а при поєднанні з АГ загроза потенційно фатальних подій (інфаркту міокарда (ІМ), інсульту) зростає в 4 рази порівняно з популяцією без діабету (Mogensen J., 2003). У сучасних клінічних настановах рекомендовано пацієнтам з коморбідністю АГ і ЦД призначати інгібітори РАС як препарати першої лінії у комбінації з діуретиками. Важливу роль відіграє нефропротекторний ефект ІАПФ. Діабетична нефропатія – провісник судинних ускладнень. Рання блокада РАС дає можливість стримати прогресування нефропатії на стадії мікроальбумінурії. Периндоприл у цьому сенсі має надійну доказову базу.

Ефекти низькодозової комбінації периндоприлу з індапамідом щодо альбумінурії у пацієнтів із ЦД й АГ вивчені в рандомізованому плацебо-контрольованому міжнародному багаточисельному дослідженні PREMIER. 3-поміж 481 хворого (середній вік складав 59±9 років) 77% до участі в дослідженні отримували лікування АГ (але без досягнення адекватного контролю), а також мали початкову підвищену АТ до 180/110 мм рт. ст. й альбумінурію. Учасників розподілили до груп терапії фіксованою комбінацією периндоприл + індапамід (початкові дози – 2 і 0,625 мг відповідно) або еналаприлом (початкова доза – 10 мг/добу). Через 12 тиж. орієнтуючись на показники АТ, за потреби дози підвищували до 8/2,5 мг/добу для комбінації периндоприл + індапамід (максимальна доза) і до 40 мг еналаприлу в групі порівняння. Протягом наступного року спостереження 39% хворих групи комбінованої терапії залишилися на стартовій дозі (2/0,625 мг), 30% приймали комбінацію з дозуванням 4/1,25 мг, інші (31% учасників) отримували максимальні 8/2,5 мг. Комбінована терапія не лише достовірно краще знижувала АТ із досягненням цільових показників, а й зменшувала добову екскрецію альбуміну із сечею на 42% порівняно із 27% у групі еналаприлу, причому перевага комбінації периндоприл + індапамід щодо стримування діабетичної нефропатії зберігалася незалежно від досягнутого зниження АТ.

Наймасштабнішим проектом з вивчення комбінації периндоприлу з індапамідом щодо профілактики судинних ускладнень ЦД стало дослідження ADVANCE за участю >11 тис. пацієнтів. Учасників випадково розподіляли до груп лікування комбінацією периндоприлу з індапамідом з початковою дозою 2/0,625 мг із переходом

на 4/1,25 мг із 4-го місяця або плацебо на додаток до тієї терапії, яка була призначена раніше. Також перевірялася гіпотеза агресивного контролю глікемії до досягнення цільового вмісту глікозильованого гемоглобіну ≤6,5%.

У результаті за термін спостереження, який склав у середньому 4,3 року, відносний ризик великих макро- чи мікросудинних подій, включаючи серцево-судинну смерть, нефатальний ІМ або інсульт, розвиток або прогресування діабетичних уражень сітківки ока чи нирок, достовірно знизився в групі додаткової комбінованої терапії на 9% порівняно із групою плацебо. Ризик смерті від серцево-судинних причин знизився на 18%, а загальна смертність – на 14%.

Автори дослідження ADVANCE в своїх висновках зазначили, що застосування фіксованої комбінації периндоприлу з індапамідом при поєднанні АГ і ЦД рятує одне життя на 79 призначень незалежно від того, які ще гіпотензивні препарати початково приймали пацієнти та який вони мали рівень АТ (Patel A. et al., 2007).

Результати дослідження ADVANCE надовго визначили домінуючу стратегію антигіпертензивної та гіпоглікемічної терапії у пацієнтів із ЦД 2 типу і вперше детально розкрили її потенціал щодо покращення прогнозу. Додаткові аналізи даних популяції ADVANCE підтвердили, що сприятливий вплив терапії комбінацією периндоприл + індапамід на живихність пацієнтів і частоту серцево-судинних подій зберігається в різних підгрупах: віком <65 і >75 років незалежно від загального серцево-судинного ризику, що визначається відповідно до європейських рекомендацій (за шкалою SCORE), а також незалежно від діабетичного стажу, стану когнітивних функцій, інших клінічних характеристик. Окрім того, абсолютне зниження ризику було навіть більш вираженим у хворих з високим ризиком, нефропатією і в старшій віковій підгрупі (Chalmers J., Arima H., 2010).

Захист від повторних інсультів

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні PROGRESS пацієнтам з перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі призначали периндоприл у дозі 4 мг/добу, а за потреби (на думку лікаря) приєднували індапамід для посилення гіпотензивного ефекту. За 4 роки спостереження в групі активної терапії частота повторних інсультів була достовірно на 28% нижчою, ніж у групі плацебо. Наразі ефект профілактики інсульту доведений для всіх гіпотензивних засобів і пояснюється переважно

досягненням контролю АТ. Однак варто зазначити, що в дослідженні PROGRESS комбінація периндоприлу й індапаміду однаковою мірою знижувала ризик повторних мозкових катастроф як у пацієнтів із початково високими показниками АТ, так і в осіб без гіпертензії. За результатами дослідження PROGRESS підраховано, що в разі призначення тривалої терапії периндоприлом можна попередити один інсульт на 14 пацієнтів і ще одну будь-яку серцево-судинну подію на 11 хворих.

Дбайлива антигіпертензивна терапія для пацієнтів віком >75 років

У похилому віці підвищена жорсткість судин диктує особливо обережний підхід до контролю АТ. Європейське товариство кардіологів у настанові з діагностики та лікування АГ (2018) рекомендує у пацієнтів віком >65 років підтримувати систолічний АТ у межах 130–140 мм рт. ст. і діастолічний АТ у межах до 80 мм рт. ст. У цій віковій групі систолічний АТ не слід знижувати до <120 мм рт. ст.

Стратегії лікування АГ у пацієнтів старшої вікової групи вивчалися в дослідженні HYVET (середній вік учасників – 83 роки). Призначали індапамід 1,5 мг і периндоприл (2–4 мг) до досягнення цільового АТ <150/80. Хоча сьогодні експерти вважають такі цільові значення за надто консервативними, ця стратегія протягом 4 років знижувала загальну смертність на 30%, частоту фатальних і нефатальних інсультів – на 21%, інсультів зі смертельним наслідком – на 39%, частоту випадків розвитку СН – на 64%. Отже, АГ у похилому віці є ще однією клінічною групою для застосування низькодозової комбінації периндоприлу й індапаміду з доведеним покращенням прогнозу.

Клінічний портрет пацієнта для призначення комбінації з периндоприлом

Відповідно до сучасних європейських рекомендацій з терапії АГ і доказової бази, складаються клінічні портрети хворих, котрим доцільно призначати комбінацію периндоприл + індапамід або периндоприл + амлодіпін:

- неускладнена АГ, особливо в пацієнтів із захворюваннями нирок в анамнезі чи в близьких родичів (для профілактики нефропатії);
- перенесений інсульт або транзиторна ішемічна атака на тлі АГ;
- АГ на тлі стабільної ІХС, АГ з ознаками гіпертрофії лівого шлуночка (для уповільнення ремоделювання серця, профілактики міготливої аритмії);
- поєднання АГ і ЦД 2 типу (особливо за наявності мікроальбумінурії) у будь-якому віці незалежно від вихідних показників АТ (у поєднанні з адекватним контролем глікемії);
- АГ у пацієнтів віком >75 років (периндоприл + індапамід).

Роль і місце монопрепаратів периндоприлу. Блокада РАС у пацієнтів з ІХС та ХСН

Пацієнти з ІХС, серцевою недостатністю (СН), перенесеним ІМ звичайно уже отримують терапію бета-блокаторами та діуретиками, а приєднання периндоприлу, продиктоване необхідністю блокади РАС, посилює ефекти кардіо- й ангіопротекції, запобігає новим серцево-судинним подіям. ІХС і, зокрема, перенесений ІМ є основною причиною розвитку СН. У разі СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (також відома як систолічна СН) потужний гіпотензивний ефект уже не потрібен, а інгібування РАС і покращення прогнозу периндоприл забезпечує у будь-якій дозі.

Таблиця 1. Основні групи пацієнтів для застосування периндоприлу та фіксованих комбінацій на його основі

Показання та мета призначення	Механізми дії та ефекти	Дозування, режим прийому, сумісність
Неускладнена АГ Для постійного контролю АТ, запобігання гіпертрофії лівого шлуночка й ураження інших органів-мішеней	Дозозалежна гіпотензивна дія через блокаду утворення ангіотензину II; профілактика ремоделювання лівого шлуночка серця; профілактика нефропатії	У складі фіксованих комбінацій: • периндоприл з індапамідом; • периндоприл з амлодіпіним Індивідуальне титрування дози залежно від АТ і самопочуття Всю добову дозу слід приймати 1 р/день уранці перед вживанням їжі (запиваючи водою)
СН із фракцією викиду лівого шлуночка <40% Для полегшення симптомів і підвищення фізичної толерантності, зниження ризику госпіталізації з приводу СН, підвищення живихності	Зниження тиску наповнення шлуночків, що зумовлює зменшення переднавантаження на міокард Зниження опору периферійних судин, що спричиняє зменшення постнавантаження на міокард Економія скоротливого ресурсу міокарда, збільшення хвилинного серцевого викиду	Терапію слід розпочинати якнайраніше після встановлення діагнозу СН Початкова доза периндоприлу 2 мг/добу, через 2 тиж. – 4 мг/добу, якщо пацієнт добре переносить лікування В подальшому варто орієнтуватися на рівень АТ і самопочуття хворого Всю добову дозу слід приймати 1 р/день уранці перед вживанням їжі (запиваючи водою)
Стабільна ІХС у пацієнтів, які перенесли ІМ та/або реваскуляризацію Для зниження ризику повторних серцево-судинних подій та смерті	Попередження повторного ІМ і подовження тривалості життя хворих, імовірно, зумовлене зниженням АТ, а також додатковими механізмами (покращення функції судинного ендотелію, посилення фібринолізу, стабілізація уразливих атеросклеротичних бляшок)	Початкова доза периндоприлу – 2 мг/добу Терапевтична доза – 2–8 мг/добу під контролем АТ і самопочуття Терапію периндоприлом можна поєднувати з бета-блокаторами, антагоністами кальцію, нітратами й іншими препаратами для лікування ІХС
АГ і цереброваскулярні захворювання Для попередження повторного інсульту	Ефект профілактики порушень мозкового кровообігу, найімовірніше, зумовлений зниженням АТ (АГ – основний фактор ризику інсульту)	В монотерапії або в комбінації з індапамідом. Початкова доза периндоприлу складає 2 мг/добу Терапевтична доза – 2–8 мг/добу під контролем АТ і самопочуття

Коморбідність	Дослідження, учасники, терапія	Основні результати
Стабільна ІХС у хворих, які перенесли ІМ або ре-васкуляризацію міокарда (аортокоронарне шунтування, черезкрізне стентування коронарних артерій)	EUROPA (2003) 12 218 пацієнтів зі стабільною ІХС, 90% після ІМ або ре-васкуляризації Периндоприл у цільовій дозі 8 мг/добу додатково до інших засобів терапії ІХС (статини, бета-блокатори тощо)	Серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ або зупинка серця – 20% Фатальний і нефатальний ІМ – 22% Розвиток СН – 39%
Поєднання АГ або захворювань серця із ЦД	ADVANCE (2007) 11 140 пацієнтів із ЦД 2 типу 32% із макроваскулярними ускладненнями, 69% з АГ Периндоприл + індапамід від 2/0,625 до 4/1,25 мг/добу, цукрознижувальна терапія	Ризик великих макро- чи мікросудинних подій* – 9% Ризик смерті від серцево-судинних причин – 18% Ризик смерті від будь-яких причин – 14%
Примітка: * серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ або інсульт, поява чи прогресування діабетичної ретинопатії, нефропатії.		

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з діагностики і лікування СН (2021), ІАПФ – препарати першої лінії, які слід на постійній основі приймати всім хворим на СН зі зниженою фракцією викиду (крім пацієнтів із непереносимістю або протипоказаннями) для зменшення ризику госпіталізацій та смерті (клас рекомендації I, рівень доказів A).

Фібріляція передсердь (ФП), широко відома також як миготлива аритмія, є найчастішим коморбідним порушенням серцевого ритму в пацієнтів з ІХС і ХСН. Наявність навіть пароксизмальної форми ФП суттєво обтяжує стан пацієнтів, зокрема, підвищуючи ризик фатального кардіоемболічного інсульту. В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики і лікування ФП (2020) зазначено термін «терапія вгору до витоків» (upstream therapy). Йдеться про застосування неантиаритмічних препаратів з антиаритмічними властивостями (ІАПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину й антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, статинів) з метою впливу на фундаментальні причини розвитку ФП, для попередження нових випадків аритмії серед кардіологічних хворих, а також для підвищення ефективності утримання синусового ритму після кардіоверсії. В аспекті профілактики та лікування ФП має значення не лише гіпотензивний ефект периндоприлу, а також його вплив на субстрати аритмії шляхом зменшення серцевої гемодинаміки, обміну електролітів і пригнічення підвищеної екотопічної активності в міокарді. За даними метааналізу (Schneider M. P. et al., 2010), призначення ІАПФ пацієнтам із ФП після кардіоверсії виявляє вплив вторинної профілактики – достовірно скорочує частоту рецидивів аритмії на 45%.

Позитивний вплив периндоприлу на прогноз кардіологічних пацієнтів категорії високого ризику переконливо доведений у багаточисельному міжнародному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні EUROPA, в якому взяли участь >12 тис. пацієнтів зі стабільною ІХС, з котрих 90% мали перенесений інфаркт або реваскуляризацію міокарда. Периндоприл у цільовій дозі 8 мг/добу додатково до традиційної терапії ІХС (включаючи антитромбоцитарні засоби, статини, бета-блокатори) достовірно знижував на 20% ризик серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту та випадків зупинки серця.

Описано множинні механізми впливу периндоприлу на атеросклеротичний процес і патогенез ИХС: поліпшення функції судинного ендотелію, посилення фібринолізу, ішемічне преекзондіювання міокарда, стабілізація уразливих атеросклеротичних бляшок. Ці ефекти були підтверджені в декількох субопіслядженнях з оцінкою маркерів функції ендотелію, проведених у рамках проєкту EUROPA (Daly C.A. et al., 2005).

Пренелія від Корпорації «Артеріум»

На українському фармацевтичному ринку лінійку препаратів периндоприлу та його комбінацій представляє корпорація «Артеріум» під маркою Пренелія®. Монопрепарат периндоприлу тербутиніаміну Пренелія®, таблетки доступний

у дозуваннях 4 і 8 мг. Таблетки Пренелія® можна розділити навпіл для отримання стартової (2 мг) і проміжної (6 мг) дози. Хворі з високою активністю РАС (особливо з реноваскулярною гіпертензією, порушенням водно-електролітного балансу, декомпенсованою СН) мають ризик надмірного зниження

АТ, тому в них рекомендується розпочинати лікування з дози 2 мг. Для решти початковою дозою є 4 мг. Якщо пацієнт добре переносить терапію, цільова доза складає 8 мг, адже саме в цій дозі периндоприл продемонстрував найбільший вплив на серцево-судинні події у дослідженні EUROPA.

Ко-Пренелія®, таблетки – фіксована комбінація периндоприлу й індапаміду в дозуваннях 4/1,25 мг або 8/2,5 мг відповідно.

Бі-Пренелія, таблетки – фіксована комбінація периндоприлу з амлодіпіним у дозуваннях 4/5 мг або 8/10 мг відповідно. Дози фіксованих комбінацій підбираються залежно від показників АТ і самопочуття хворого. Максимальна добова доза відповідає максимальному дозуванню комбінації.

Різні стратегії терапії з включенням периндоприлу детальніше розкриті в таблицях 1, 2.

Підготував Ігор Петренко

[illegible][illegible][illegible]

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



Здоров'я України®

Головні новини сучасної кардіології: огляд доповідей XXII Національного конгресу кардіологів

21-24 вересня під егідою ГО «Всеукраїнська асоціація кардіологів України» відбувся XXII Національний конгрес кардіологів України під загальною назвою «Кардіологія – важлива складова клінічної медицини: розширення горизонтів». Захід проведено одночасно у формі традиційних засідань і в online-форматі й присвячено найактуальнішим темам сучасної кардіології та внутрішньої медицини.



Президент Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, керівник відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Леонід Георгійович Воронков виступив з доповіддю «Сучасна діуретична терапія (ДТ) при хронічній серцевій недостатності (ХСН): запитання та відповіді».

Свою доповідь професор розпочав з розгляду підходів до ДТ при ХСН на різних стадіях розвитку – фази декомпенсації та в амбулаторному періоді.

Існують дві клінічні фази ХСН – гостро некомпенсована та стабільна хронічна. Перша фаза компенсується за допомогою внутрішньовенних петльових діуретиків, вазодилаторів (за певними показаннями), інотропних засобів. Окрім того, важливою є корекція ритму. Зазвичай цей період триває 1-2 тиж, після чого пацієнт переходить у стабільну стадію ХСН, яка може тривати місяці та навіть роки.

Концепція лікування ХСН II стадії значно відрізняється; насамперед вона спрямована на те, щоб запобігти таким епізодам декомпенсації та максимально подовжити пацієнту життя. Терапія полягає у призначенні нейрогормональних антагоністів (ІАПФ або БРА; краще сакубітріл/валсартан), бета-блокаторів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, інгібіторів натрійзалежного коотранспортера глюкози 2 типу (НЗКТТ-2) та пероральних діуретиків.

Показовими варіантами терапії за цих станів можуть бути такі алгоритми: активна фаза ДТ – петльовий діуретик (внутрішньовенно); калійзберігальні діуретики (АМР у дозах 50-100 мг/добу) для профілактики гіпокаліємії; у разі рефрактерності – додавання тіазидних / тіазидоподібних діуретиків (гідрохлортиазид, ксипамід); підтримувальна фаза – петльовий діуретик per os; якщо в рекомендованих інструкцією дозах цього недостатньо – в поєднанні з тіазидним / тіазидоподібним діуретиком.

У європейських рекомендаціях зазначено про включення до лікування серцевої недостатності як фуросеміду, так і торасеміду. Що краще використовувати в практиці, якому пацієнту доцільно призначати торасемід, а якому – фуросемід?

Насамперед слід пам'ятати, що обидва діуретики застосовуються в стаціонарі внутрішньовенно при лікуванні некомпенсованих ХСН. Однак для підтримувальної амбулаторної терапії є підстави надавати перевагу торасеміду.

Якщо йдеться про тривалу підтримувальну терапію, торасемід, згідно з наявною доказовою базою, має клінічні переваги над фуросемідом. Так, при веденні пацієнтів із ХСН на торасеміді (підтримувальна ДТ) ризик госпіталізації щодо декомпенсації, за даними метааналізу, є вдвічі меншим порівняно з таким на фуросеміді. Крім того, на тлі тривалої терапії торасемідом смертність пацієнтів із ХСН є істотно нижчою порівняно із фуросемідом.

Що стосується питання тривалості прийому торасеміду (як довго потрібно приймати підтримувальну дозу після зникнення набряків), то слід мати на увазі таке:

- за ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка повна відміна петльового діуретика є більше винятком;
- у певній частці випадків може розглядатися можливість обережного контролюваного зниження підтримувальної дози за стабільного стану амбулаторного пацієнта.

Якщо призначення 10 мг торасеміду не зумовлює зникнення набряків, за швидкості клубочкової

фільтрації (ШКФ) ≥ 30 мл/хв/1,73 м² за появи ознак гіперволеїмії зі стійким III-IV класом за NYHA слід переходити на дозу 20 мг, а при подальшому збереженні гіперволеїмії потрібна госпіталізація для внутрішньовенної ДТ.



Керівник відділу аритмій серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), президент ГО «Асоціація аритмологів України», доктор медичних наук, професор Олег Сергійович Сичов виступив з доповіддю «Пандемія COVID-19: вплив на серцево-судинну патологію».

Як зауважив професор, будь-яка проблема в медицині ґрунтується на двох моменти: наскільки часто вона трапляється і наскільки вона загрозлива.

За даними Державної служби статистики України, щомісячна летальність в Україні значно зросла з вересня 2020 року порівняно з минулими роками у зв'язку з пандемією COVID-19. Приріст кількості смертей у 2020 році порівняно з 2019 роком склав 35,7 тис. людей (на 5,5%).

Статистика довела, що під час пандемії спостерігається зниження кількості госпіталізацій пацієнтів з гострим коронарним синдромом (за даними різних досліджень, на 40-50%).

Також стало відомо, що наявність артеріальної гіпертензії (АГ) удвічі підвищувала відносний ризик смерті від COVID-19 (дослідження 2877 госпіталізованих пацієнтів з COVID-19; 30% АГ в анамнезі), а пацієнти з АГ, які не отримували антигіпертензивної терапії, мали значно вищий ризик смерті порівняно з тими, хто приймав антигіпертензивні препарати.

Фремінгемське дослідження довело, що АГ – предиктор появи фібриляції передсердь (ФП), при цьому внаслідок своєї розповсюдженості гіпертензія пов'язана з більшою кількістю нових випадків ФП, ніж інші фактори ризику.

За даними європейських дослідників, АГ виявляється в 72% пацієнтів із ФП.

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) 2020 року АГ названа фактором ризику інцидентної ФП. Водночас ФП асоціюється з вищим ризиком 30-денної госпітальної смертності пацієнтів з COVID-19. Виявлення та ведення факторів і супутніх захворювань є невід'ємною частиною лікування хворих із ФП, а пацієнтам з гіпертонічною хворобою рекомендоване проведення опортуністичного скринінгу ФП.

Ще в 2010 році з'явився термін upstream-терапія. Це лікування являє собою профілактику розвитку та рецидивування ФП шляхом призначення препаратів, дія яких спрямована на попередження або уповільнення ремоделювання міокарда внаслідок АГ, серцевої недостатності, процесів запалення та фіброзу, тобто це терапія проти течії захворювань, що сприяють розвитку морфологічних і електрофізіологічних змін, які становлять субстратом розвитку і прогресування ФП. Основними препаратами, що використовуються при такій терапії, є ІАПФ і БРА, оскільки вони впливають на запалення та структурне ремоделювання міокарда, а також мають безпосередні антиаритмічні ефекти.

На початку пандемії COVID-19 велося багато дискусій щодо доцільності використання ІАПФ/БРА в хворих на COVID-19, оскільки вірус SARS-CoV-2, як відомо, взаємодіє з рецепторами ангіотензину. Однак виявилось, що в хворих на COVID-19 легкої та середньої тяжкості не слід відміняти ІАПФ/БРА, оскільки ці препарати покращують виживаність.



Керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології, професор кафедри сімейної медицини Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Андрій Володимирович Ягенський виступив з доповіддю «Алгоритм ведення пацієнта з АГ після інфаркту міокарда (ІМ)».

Наявність АГ – фактор ризику смерті в пацієнтів з ІМ. Дослідження за участю 5362 чоловіків продемонструвало, що збільшення діастолічного (ДАТ) і систолічного артеріального тиску (САТ) у чоловіків з ІМ в анамнезі є прямо пропорційним смертності.

Це, а також інші дослідження лягли в основу рекомендацій ESC/ESH, згідно з якими в пацієнтів з ураженням коронарних артерій, котрі отримують антигіпертензивні засоби, оптимальний цільовий САТ має бути ≤ 130 мм рт. ст. у разі доброї переносимості, але не < 120 мм рт. ст. У хворих віком ≥ 65 років слід досягти САТ у діапазоні 130-140 мм рт. ст. Цільовий ДАТ має становити < 80 мм рт. ст. У хворих з гіпертонічною хворобою та ІМ в анамнезі бета-блокатори, ІАПФ або БРА рекомендуються як частина лікування, причому принципівом є те, що розпочинати лікування слід з комбінованої терапії.

Дослідження, одним із завдань якого було об'єктивізувати оцінку лікування, довело, що 60,4% пацієнтів лікуються неефективно, 13,3% хворих взагалі не лікуються, а лише 26,3% мають ефективне лікування. Водночас аналіз довів, що кількість препаратів при лікуванні тих пацієнтів, у яких досягалися цільові значення АТ, і тих, у котрих вони не досягалися, була практично однаковою, проте 29% пацієнтів другої групи отримували монотерапію.

Яку кількість препаратів мають отримувати такі хворі? Згідно з низкою досліджень, щоб досягти контролю АТ, кількість препаратів призначається залежно від цільової потреби (від 1-2 до 4). Однак варто пам'ятати, що частка пацієнтів має резистентну гіпертензію (поширеність – 8-10% при ХХН до 20-30%), за якої АТ перевищує цільові значення, незважаючи на одночасне застосування 3 антигіпертензивних препаратів, які мають призначатися в максимально переносимих дозах.

Окрім того, прогнозу стану пацієнтів після ІМ значною мірою залежить від соціально-економічних умов, які складаються з багатьох чинників (рівень життя, контроль подальшого прийому статинів, призначення реабілітаційних програм тощо).

Отже, як доводити спостереження і аналіз, недостатній контроль АТ пов'язаний з низькою прихильністю до лікування, нерозумінням ризиків пацієнтами, недостатньо ефективним лікуванням АГ після ІМ з недостатнім досягненням цільових рівнів АТ і резистентною гіпертензією.



Завідувачка кафедри кардіології і функціональної діагностики Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, доктор медичних наук, професор Віра Йосипівна Целуйко виступила з доповіддю «ФП і COVID-19».

Згідно з данським загальнодержавним реєстром, частота ФП, що з'явилася вперше, залежить від наявності карантину та зменшилася на 47% за перші 3 тиж національного локдауну порівняно з тим самим періодом попереднього року. Однак під час локдауну 5,3% хворих з новою ФП перенесли ішемічний інсульт, 2,7% померли, що перевищує цифри періоду до пандемії (4,3 та 1,3% відповідно за такий самий період минулого року). Ймовірно, зменшення частоти ФП пов'язано з тим, що більшість пацієнтів з першими симптомами ФП не зверталися своєчасно на медичну допомогу, збільшуючи ризик тромбоемболічних ускладнень, а госпіталізовані були саме ті, хто мав такі ускладнення.

Чи сприяє коронавірусна інфекція розвитку ФП? Наразі немає конкретних звітів про появу ФП під час зараження COVID-19. Згідно з наявною літературою, серед пацієнтів з COVID-19 ФП виявляли в 19-21% усіх випадків і в 36% COVID-19-пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, при цьому ФП спостерігалася в 42% хворих, які не вижили. Згідно з невеликим звітом, до 75% госпіталізованих геріатричних хворих на COVID-19 мали в анамнезі ФП.

Отже, серед хворих на COVID-19 ФП зустрічається в 2-4 рази частіше, ніж у популяції; кожен 3-4-й хворий з 10, котрі захворіли на COVID-19, мають ФП.

Інфекція COVID-19 – це гостре захворювання з інкубаційним періодом у середньому від 5 до 6 днів, у деяких випадках – до 14 днів. Такого проміжку часу недостатньо для розвитку класичних механізмів ФП (наприклад, фіброзу, для розвитку якого зазвичай потрібні тижні чи місяці). Хоча структурна перебудова передсердь є важливою для забезпечення субстрату, що підтримує ФП, початок ФП зумовлений гострою інфекцією COVID-19.

ФП частіше з'являється зі зростанням віку хворих та в більшості – з наявністю щонайменше одного раніше наявного фактора ризику, включаючи гіпертонію, тобто в частини пацієнтів з COVID-19 з нещодавно діагностованою ФП може бути вже наявний субстрат для ФП, що узгоджується з тимчасовим співвідношенням між новим явищем ФП та інфекцією COVID-19.

Можливими механізмами розвитку ФП при COVID-19 є зменшення доступності рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2, посилення запальної відповіді, цитокіновий шторм, пряме вірусне ураження ендотелію, порушення електролітів і кислотно-лужного балансу в гострій фазі тяжкої хвороби, гіперактивація симпатоадреналової системи, гіпоксемія.

Що стосується лікування ФП при COVID-19, то її емпіричною основою є посилене лікування основної гіпоксемії, запалення та інших транзиторних причин (гіпокаліємії, гіпомангемії, ацидозу). Водночас існує мало даних про значення стратегії контролю ритму та частоти серцевих скорочень (ЧСС). Можлива термінова кардіоверсія в пацієнтів з нестабільною гемодинамікою (також у разі гострого ІМ або гострої серцевої недостатності) внаслідок нової ФП. В інших пацієнтів питання відновлення ритму слід вирішувати індивідуально.

У критично хворих пацієнтів з гемодинамічною нестабільністю, що з'являється через ФП, внутрішньовенний аміодарон є антиаритмічним препаратом вибору для контролю ритму, але слід пам'ятати таке: внутрішньовенне введення аміодарону може спричинити гостру легеневу токсичність та тяжку гіпотензію, тому застосовують його з обережністю.

Також достатнього контролю ЧСС можна досягти в критично хворих пацієнтів застосуванням дилтіазему внутрішньовенно.

Кращою стратегією контролю ЧСС у стабільних хворих є припинення прийому антиаритмічних препаратів і початок терапії контролю ЧСС бета-адреноблокаторами (або недигопріпридиновими блокаторами кальцієвих каналів), якщо це не протипоказано (з дигоксином або без нього).



Старший науковий співробітник відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук, лікар-кардіолог Олена Олександрівна Матова виступила з доповіддю «Ефективність терапії резистентної АГ: результати тривалого спостереження», під час якої представила досвід свого відділу у веденні хворих з резистентною АГ.

Резистентною вважається АГ, за якої на тлі застосування оптимальних доз антигіпертензивних препаратів, що включають ІАПФ або БРА в комбінації з БКК і тiazидним / тiazидоподібним діуретиком, САТ та/або ДАТ перевищує цільові рівні (140/90 мм рт. ст.), неадекватний контроль АТ підтверджено результатами добового чи домашнього моніторингування АТ і виключені різні причини псевдорезистентності та вторинної АГ. У загальній кількості випадків АГ резистентна АГ займає 5-30% (в разі виключення вторинних причин і псевдорезистентності – 8-10%).

Резистентна АГ асоціюється із клінічним фенотипом, що має високий серцево-судинний ризик. За даними досліджень, незалежно від того, чи вдається контролювати АТ, ризик серцево-судинної смертності від резистентної АГ є на 47% вищим, ніж такий у пацієнтів з контрольованою АГ.

Більшу частину хворих з неконтрольованою АГ складають пацієнти із псевдорезистентністю; основними її причинами є неоптимальне лікування, неприхильність пацієнтів і неправильне вимірювання АТ.

Виключити резистентність до лікування допомагає потрійна фіксована комбінація антигіпертензивних препаратів. Обов'язковою є оцінка ефективності терапії за даними амбулаторного моніторингування.

Додавання 4-го компонента терапії (на 3 міс почергово – спіронолактон, еплеренон, моксонідин, торасемід або небіволон) дозволяє підвищити ефективність терапії та проводити подальший контроль. Спостереження довели, що найефективнішим 4-м препаратом у пацієнтів з резистентною АГ є антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон). За непереносимості препаратом вибору може бути торасемід, ефективність якого є вищою, ніж моксонідину та небіволону.

За такої схеми досягнення цільового АТ спостерігалася в 35% випадків; серед них 56% приймали антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, 27% – торасемід, 15% – небіволон, 2% – моксонідин.

Незважаючи на те що в більшості випадків не вдалося досягти цільових рівнів АТ, на тлі інтенсивної антигіпертензивної терапії у 67% пацієнтів за 3 роки лікування відбувся регрес гіпертрофії лівого шлуночка, в 31% – нормалізація індексу маси міокарда лівого шлуночка. Крім того, на тлі зниження рівня АТ у багатьох хворих спостерігалася значне покращення стану діастолічної функції лівого шлуночка (ДФЛШ). Також з'ясувалося, що шанси позитивної динаміки показників ДФЛШ зростали в 3,7 рази, якщо в пацієнта з резистентною АГ немає цукрового діабету (ЦД).

Слід мати на увазі, що всі пацієнти з істинною резистентною АГ потребують моніторингу функції нирок на тлі лікування. В хворих з резистентною АГ без супутнього ЦД (незалежно від вихідної ШКФ) досягнуто стабілізації функціонального стану нирок на тлі ефективної антигіпертензивної терапії.

Однак, незважаючи на суттєве зниження АТ, спостереження протягом 5 років підтвердили значно гірший прогноз життя пацієнтів з резистентною АГ порівняно із хворими, в яких контроль АТ досягнуто за використання потрійної фіксованої комбінації.



Лікар-кардіолог відділу трансплантації та хірургії серця ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України» Ірина Володимирівна Кудлай виступила з доповіддю «Стовбурові клітини (СК) в лікуванні хворих на серцеву недостатність».

Понад 400 компаній світу займаються розробкою методів і підходів до застосування клітинної трансплантації СК різного походження. СК – недиференційовані клітини, що мають надзвичайний потенціал для оновлення; їхніми найважливішими властивостями є відсутність специфічних структур, а також здатність до самовідновлення і диференціації.

За потенціалом до диференціювання СК розподіляють на тотипотентні (можуть формувати ембріон і плаценту), плюрипотентні (здатні стати клітинами будь-якого типу), мультипотентні (утворюють лише близькі типи клітин) та уніпотентні (перетворюються лише на клітини одного типу).

Джерела СК – пуповина кров, пуповина, плацента, кістковий мозок, периферична кров, жирова тканина, волоссяний фолікул, пульпа зубів.

Оскільки етичність використання ембріональних клітин є сумнівною, СК отримують у лабораторії, перепрограмовуючи стан зрілих клітин у стан, схожий до ембріонального. Такі клітини є індукованими плюрипотентними СК; вони можуть диференціюватися в усі типи клітин.

СК сприяють ангіогенезу та регенерації тканин, вивільняючи паракринні фактори. У відповідь на зовнішні подразники СК виділяють фактори, які динамічно змінюють мікрооточення міокарда.

Перехресна взаємодія, яку забезпечують СК у міокарді, включає як пряму автокринну комунікацію, так і паракринно опосередковану передачу сигналу із клітинами-резидентами стовбурової ніші.

Клітинна терапія – це відносно новий офіційний метод лікування, що ґрунтується на введенні в організм людини СК. За допомогою клітинної терапії піддаються корекції ЦД, ішемічна хвороба серця, а також можлива реабілітація після інсультів. Окрім того, СК використовуються в онкології та в лікуванні автоімунних захворювань.

В Україні використання СК регулюється наказом Міністерства охорони здоров'я України № 619 «Про затвердження клінічного протоколу «Алогенна та аутологічна трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин у дітей. Показання та протипоказання» від 23.07.2010 року та Постановою Кабінету Міністрів України № 257 «Про порядок отримання та надання гемопоетичних стовбурових клітин та обміну інформацією щодо наявних анатомічних матеріалів людини, призначених для трансплантації» від 25.03.2020 року.

Оскільки трансплантація серця як радикальний метод лікування пацієнтів із серцевою недостатністю відбувається досить рідко через дефіцит донорських органів, триває пошук альтернативних методів, здатних поліпшити якість та збільшити тривалість життя таких пацієнтів. Перспективним напрямом лікування є клітинна терапія.

Хороші результати продемонструвала трансплантація СК пуповинної крові (ТСК ПК) пацієнтам з порушенням скорочувальної функції міокарда. В комбінації з традиційними схемами лікування ТСК ПК зумовлює суттєве зменшення проявів ХСН, покращення внутрішньосерцевої гемодинаміки, а також чинить позитивний вплив на якість життя хворих. Саме тому ТСК ПК у комплексі лікування пацієнтів з вираженою ХСН є перспективним методом, який дозволяє досягти кращих результатів у лікуванні та продовжити здатність пацієнта очікувати на трансплантацію серця.



Завідувач кафедри функціональної діагностики Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов виступив з доповіддю «Дозові режими антикоагулянтної терапії: користь – ризик».

В останніх рекомендаціях ESC щодо лікування ФП можна спостерігати появу таких термінів, як «нижча доза», «знижена доза» тощо; такі зміни з'явилися в зв'язку з необхідністю зменшити ймовірність ускладнень, пов'язаних з дією ліків і станом організму.

Рандомізовані дослідження останніх років довели, що використання знижених доз ПОАК надає ефект, еквівалентний стандартним дозам. У випробуванні, в якому дія зниженої дози апіксабану порівнювалася з такою варфарину, апіксабан у дозі 2,5 мг має кращий профіль ефективності та безпеки.

Однак клінічна практика демонструє таке: ті дозування, які застосовуються в реальності, не завжди відповідають рекомендаціям. За даними оцінки показань для використання знижених доз НОАК у 1327 госпіталізованих пацієнтів із ФП, відсоток використання знижених доз був високим (46,3%), причому відсутність показань для зниження дози спостерігалася в 16,4%. Найчастіше в зниженій дозі використовувався апіксабан.

Існує така теза: якщо сумніваєшся, краще знизити дозу ПОАК. Слід мати на увазі, що зниження дози ПОАК є доречним лише в 20-25% пацієнтів із НПФ. Невідповідні зниження дози зменшують ефективність без переваг у безпеці. Дослідження ORBIT-AF II продемонструвало таке: порівняно з використанням стандартних доз пацієнти, які лікувалися неналежно зниженими дозами, мали на 56% вищий ризик тромбоемболічних подій та на 161% вищий ризик смерті.

Оптимальний баланс ефективності/безпеки досягається зниженням дози за визначеними критеріями: вік ≥ 80 років, маса тіла ≤ 60 кг і креатинін $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л).

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олександр Соловйов**

Едоксабан: доведена ефективність, достовірна безпека та переваги застосування

Огляд наукових джерел

До створення та впровадження в клінічну практику прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК), що не залежать від вітаміну К, єдиними засобами запобігання інсультам у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП) були антагоністи вітаміну К (АВК): варфарин, аценокумарол, фенпрокумон тощо. Серед них варфарин – найвивченіший і найчастіше призначається хворим; він достовірно знижує ризик кардіоемболічного інсульту порівняно з антиагрегантами (Aguilar M.I. et al., 2007). У пацієнтів із протезованими клапанами серця та мітральним стенозом від середнього до важкого ступеня варфарин і досі залишається єдиним стандартом пероральної антикоагуляції. Однак АВК характеризуються низкою недоліків: вузький терапевтичний діапазон доз, необхідність постійного контролю міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) (лише цей показник є адекватним індикатором антикоагуляційного ефекту АВК), висока індивідуальна варіативність ефекту, множинні фармакокінетичні взаємодії та несумісності з іншими ліками й продуктами харчування. Саме тому в останніх європейських й американських рекомендаціях з лікування ФП зазначено про необхідність широкого впровадження ПОАК як зручнішої терапії, що не потребує моніторингу МНВ, забезпечує прогнозовану антикоагуляцію при застосуванні в стандартних дозах, має обмежену взаємодію з їжею, ліками та забезпечує кращу прихильність пацієнтів до терапії (AHA/ASA, 2019; ESC/ESVS, 2020; EHRA, 2021).

Цей огляд наукових джерел присвячено одному із представників ПОАК – едоксабану.

Едоксабан – високоселективний прямий оборотний інгібітор фактора Ха, сериновий протеази, яка є останньою ланкою звичайного каскаду коагуляції.

Каскад коагуляції – це багатоступенева взаємодія, що характеризується послідовною активацією білків факторів згортання та їхньою взаємодією із тромбоцитами (Mongroo D.M., 2009). Фаза ініціації коагуляції передбачає утворення тканинного фактора (ТФ), який згодом сприяє активзації факторів FVIIa і FXa, а також утворення FIIa (тромбіну). Під час фази ампліфікації тромбін активує тромбоцити та (послідовно) фактори VIIIa і IXa. Активізація тромбоцитів зумовлює стрімке утворення тромбіну, що сприяє формуванню згустку в судинній мережі. Отже, фактор FXa вважається чужою мішенню для інгібування, оскільки одна молекула FXa може генерувати ~1000 молекул тромбіну. Едоксабан пригнічує утворення тромбіну, активно інгібуючи вільний і зв'язаний FXa в протромбіназному комплексі. Це гальмування зумовлює зупинку петлі позитивного зворотного зв'язку між FXa і FIIa (Toschi V. et al., 2011; Mann K.G. et al., 2003).

In vitro едоксабан зв'язується з білками на ~55%. Середній період напіввиведення едоксабану оцінюється в діапазоні 10-14 год. Незмінений едоксабан – первинна форма в плазмі, однак наявний мінімальний метаболізм шляхом гідролізу, кон'югації та окислення CYP3A4 (метаболізм CYP становить <4%). За взаємодії з людською карбоксилестеразою 1 (hCE-1) утворює основний метаболіт едоксабану – М4, який є фармакологічно активним. М4 досягає <10% експозиції вихідної сполуки в здорових добровольців. Експозиція інших метаболітів едоксабану становить <5%.

Виведення едоксабану здійснюється 50% нирками та 50% з жовчю та кишковим шляхом (Bathala M.S. et al., 2012).

Ефективність і безпека застосування едоксабану в профілактиці інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною ФП

У подвійному засліпленому рандомізованому дослідженні ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano R.P. et al., 2013) взяли участь 21 105 пацієнтів із неклапанною ФП (НФП) і кліренсом креатиніну (CrCl) ≥ 30 мл/хв. Хворих рандомізували на 3 групи: високої дози едоксабану (60 мг/добу), низької дози едоксабану (30 мг/добу) та варфарину (титрованого до цільового рівня МНВ 2-3).

Середній бал за шкалою оцінки ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ФП CHADS₂ становив 2,8 у кожній групі, що представляє популяцію від помірного до високого ризику виникнення комбінованої первинної кінцевої точки, яка включала інсульт та системну емболію (СЕ).

Первинна кінцева точка з'явилася в 1,5% пацієнтів, які отримували варфарин, у 1,18% учасників, котрі приймали високу дозу едоксабану (коефіцієнт ризику (HR, hazard ratio) 0,79; 97,5% довірчий інтервал (ДІ) 0,63-0,99; $p=0,001$), і в 1,61% хворих, що приймали едоксабан у низькій дозі (HR 1,07; 97,5% ДІ 0,87-1,31; $p=0,005$).

Аналіз цілей лікування продемонстрував сприятливу тенденцію при застосуванні високої дози едоксабану проти варфарину (HR 0,87; 97,5% ДІ 0,73-1,04; $p=0,08$) і несприятливу тенденцію за прийому низької дози едоксабану проти варфарину (HR 1,13; 97,5% ДІ 0,96-1,34; $p=0,10$).

Річна частота великих кровотеч становила 3,43% при застосуванні варфарину проти 2,75% за використання 60 мг едоксабану (HR 0,80; 95% ДІ 0,71-0,91; $p<0,001$) і 1,61% при застосуванні 30 мг едоксабану (HR 0,47; 95% ДІ 0,41-0,55; $p<0,001$); щорічні показники смертності від серцево-судинних причин склали 3,17 проти 2,74% (HR 0,86; 95% ДІ 0,77-0,97; $p=0,01$) і 2,71% (частота серцевих скорочень 0,85; 95% ДІ 0,76-0,96; $p=0,008$) відповідно; показники ключової вторинної кінцевої точки (сукупність інсульту, СЕ чи смерті від серцево-судинних причин) становили 4,43 проти 3,85% (HR 0,87; 95% ДІ 0,78-0,96; $p=0,005$) та 4,23% (HR 0,95; 95% ДІ 0,86-1,05; $p=0,32$) відповідно.

Отже, результати дослідження ENGAGE AF-TIMI 48 продемонстрували порівнянню зі стандартними антикоагулянтами ефективність едоксабану та значно нижчу частоту розвитку кровотеч при профілактиці інсульту в пацієнтів із НФП.

Слід зазначити, що жіноча стать є незалежним фактором ризику інсульту та СЕ в пацієнтках із ФП.

Нешодавно Т.А. Zelniker і співавт. (2021) провели субаналіз дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, метою якого було вивчити профіль ефективності та безпеки едоксабану окремо в жінок і чоловіків. У дослідженні взяли участь 8040 пацієнток. Порівняно з чоловіками жінки були старшими, мали нижчу масу тіла, в них частіше діагностувалися гіпертонія та порушення функції нирок, але жінки рідше курили, вживали алкоголь, страждали на діабет чи ішемічну хворобу серця.

Активність ендогенного фактора Ха до початку лікування була значно вищою в жінок, ніж у чоловіків (92,5 проти 86,1% відповідно; $p<0,001$). Однак лікування едоксабаном у жінок спричиняло вищу пікову концентрацію едоксабану й інгібування ендогенного фактора Ха порівняно з чоловіками, що зумовило схожу активність ендогенного фактора Ха між статями через 2-4 год після застосування препарату.

Використання високих доз едоксабану забезпечувало аналогічне в пацієнтів жіночої та чоловічої статі зниження ризику розвитку інсульту / СЕ та великих кровотеч (порівняно з варфарином). Водночас у жінок, яким призначали високі дози едоксабану, спостерігалось суттєвіше (ніж у чоловіків) зниження частоти геморагічного інсульту, внутрішньочерепної кровотечі, а також смертельних кровотеч або таких, що загрожують життю.

Ефективність і безпека застосування едоксабану в лікуванні тромбозу глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії, а також у профілактиці їхніх рецидивів

Загальна річна захворюваність на тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) складає від 1 до 2 на 1000 осіб або від 300 000 до 600 000 випадків на рік,

серед яких від 10 до 30% закінчуються летально (Kearon C. et al., 2012).

Ефективність ПОАК щодо початкового лікування ТГВ/ТЕЛА було досліджено в декількох великих рандомізованих випробуваннях. Зокрема, в рандомізованому подвійному засліпленому дослідженні Hokusai-VTE (2013) учені порівнювали ефективність та безпеку едоксабану проти варфарину в лікуванні симптоматичних ТГВ і ТЕЛА. Всі пацієнти спочатку отримували гепарин (нефракціонований гепарин (НФГ) або еноксапарин) протягом щонайменше 5 днів, потім – варфарин (цільове МНВ 2-3) чи едоксабан 60 мг/добу. Хворим із масою тіла <60 кг, або із CrCl 30-50 мл/хв, або при застосуванні інгібіторів Р-глікопротеїну, як-от еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин, кетоконазол чи ітраконазол, призначали едоксабан у дозі 30 мг/добу протягом 3-12 міс.

Первинна кінцева точка ефективності (перша повторна ТГВ/ТЕЛА або смерть, пов'язана із цими станами) з'явилася в 3,2% пацієнтів у групі едоксабану та 3,5% – у групі варфарину. Первинна кінцева точка безпеки (перша велика кровотеча чи невелика клінічно значима кровотеча) спостерігалася у 8,5% груп едоксабану та в 10,3% груп варфарину.

Терапевтичний діапазон МНВ спостерігався в 65% пацієнтів, а прихильність до терапії едоксабаном становила 80%. Приблизно 12% хворих у кожній групі отримували лікування протягом 3 міс, 26% – від 3 до 6 міс, 62% – >6 міс і 40% – протягом 12 міс. У пацієнтів із ТЕЛА частота рецидивів спостерігалася в 3,3% у групі едоксабану та в 6,2% у групі варфарину.

Частота рецидивів ТГВ/ТЕЛА в пацієнтів, які приймали едоксабан 30 мг, становила 3,0% порівняно із варфарином, на тлі застосування якого аналогічний показник складав 4,2%. Частота артеріальної тромбоемболії в обох когортах становила <0,6%, а частота ураження печінки – <2% у кожній групі.

Отже, у випробуванні Hokusai-VTE було достовірно доведено порівнянню зі стандартними антикоагулянтами ефективність едоксабану. Однак клініцисти повинні знати, що в досліджуваних когортах пацієнтів терапію едоксабаном було розпочато після початкового лікування гепаринами (протягом 5 днів), оскільки деяким пацієнтам із загрозливими для життя ТГВ/ТЕЛА може знадобитися негайна процедура, наприклад, тромбектомія із тромболізисом або без нього.

Застосування едоксабану в пацієнтів з порушенням функції печінки

Наявність енцефалопатії або асциту (клінічні параметри) в поєднанні з підвищеними рівнями сироваткового альбуміну, сироваткового білірубину тощо (лабораторні показники) сукупно класифікують пацієнтів із порушеннями функції печінки на 3 групи за шкалою Чайлда – П'ю: Чайлд – П'ю А (легкий), Чайлд – П'ю В (помірний) і Чайлд – П'ю С (тяжкий). Пацієнти із класом С за шкалою Чайлда – П'ю зазвичай виключаються із клінічних випробувань, у яких вивчаються ефективність та безпека антикоагулянтів, через надмірний ризик кровотечі (Pugh R.N.H. et al., 1973). У дослідженні за участю осіб із порушеннями функції печінки (А і В за шкалою Чайлда – П'ю) після введення одноразової пероральної дози едоксабану 15 мг сумарна концентрація препарату (за параметром AUC_∞ – площа під кривою) в суб'єктів із Чайлд – П'ю А (n=8) була нижчою на 4,2% і на 4,8% в учасників із Чайлд – П'ю В (n=8) порівняно зі здоровими особами (n=16).

Пікова концентрація в сироватці знижувалася на 10 і 32% в пацієнтів із Чайлд – П'ю А та Чайлд – П'ю В відповідно (Graff J., Harder S., 2013).

Застосування едоксабану в пацієнтів із нирковою дисфункцією

Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності зазвичай виключаються із клінічних досліджень ПОАК через підвищений ризик кровотечі. Для хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН), яким може знадобитися антикоагулянт, препаратами вибору є АВК і НФГ (Dager W.E., Kiser T.H., 2010). Усі прямі пероральні інгібітори фактора Ха мають певний ступінь

елімінації нирками: апіксабан – 27%, ривароксабан – 33% і едоксабан – 50%. ПОАК зазвичай не застосовуються в клінічних дослідженнях, у яких брали участь пацієнти із CrCl <25-30 мл/хв (Heidbuchel H. et al., 2013).

Однак у дослідженні Y. Koretsune та співавт. (2013) вивчалися особливості фармакокінетики, а також безпека застосування едоксабану (15, 30 і 60 мг) щодня протягом 12 тиж у 92 пацієнтів із нормальною або легкою нирковою недостатністю (CrCl $\geq$ 50 мл/хв) та тяжкою нирковою недостатністю ($\geq$ 15–<30 мл/хв). Пацієнти, які перебували на гемодіалізі чи котрі мають високий ризик кровотечі, були виключені. Доза едоксабану була знижена на 50% у хворих із нормальною чи легкою ХНН і масою тіла <60 кг або в тих, хто приймав верапамілі чи хінідин. Частота кровотеч у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (що приймали едоксабан у дозі 15 мг) і нормальною або легкою ХНН (які застосовували едоксабан у дозах 30 або 60 мг) становила 20, 23,8 і 22% відповідно. Це дослідження продемонструвало, що едоксабан 15 мг може бути доцільним для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

Вневеликому дослідженні D.A. Parasarmpuria та співавт. (2015) взяли участь 10 пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності на гемодіалізі, яким призначали едоксабан у дозі 15 мг. Хворі, в котрих протягом останніх 6 міс були кровотечі (в т. ч. шлунково-кишкові), серйозні травми, хірургічне втручання, печітниця виразка, або ті, хто приймав потужні інгібітори чи індуктори CYP3A4 протягом останніх 4 тиж, були виключені.

За результатами цього випробування в групі хворих на діалізі на тлі застосування едоксабану не було випадків смертей, кровотеч або будь-яких серйозних побічних реакцій. Крім того, гемодіаліз не змінював фармакокінетику едоксабану та не впливав на його виведення. Середній відсоток зв'язування едоксабану з білками залишався $\approx$ 60% у групі пацієнтів на діалізі та без нього.

Цікавими є дані метареґресійного аналізу щодо порівняння безпеки й ефективності ПОАК проти варфарину в пацієнтів із різними ступенями порушення функції нирок: помірно нирковою недостатністю (CrCl 25–49 мл/хв), легкою нирковою недостатністю (CrCl 50–79 мл/хв) і без порушення функції нирок (CrCl $\geq$ 80 мл/хв). Так, HR кровотечі для едоксабану 30 мг проти варфарину було визначено як 0,31 (95% ДІ 0,23–0,42) при помірній нирковій недостатності та як 0,55 (95,4% ДІ 0,06) у пацієнтів без ренальної дисфункції. Даних щодо HR кровотечі на тлі застосування зазначених молекул у хворих із легким порушенням функції нирок немає. Під час порівняння едоксабану 60 мг із варфарином HR кровотечі становив 0,63 (95% ДІ 0,50–0,81) за помірно ниркової недостатності та 0,88 (95% ДІ 0,76–1,03) при нормальній функції нирок.

Результати непрямого порівняння між ПОАК у пацієнтів із CrCl 25–49 мл/хв продемонстрували меншу кількість великих кровотеч при застосуванні апіксабану порівняно з дабігратаном, ривароксабаном та едоксабаном у дозі 60 мг, але не з едоксабаном у дозі 30 мг. На тлі прийому 30 мг едоксабану було зафіксовано найменшу кількість серйозних кровотеч (порівняно з іншими ПОАК). HR великої кровотечі при застосуванні едоксабану 30 проти 60 мг оцінювався як 0,49 (95% ДІ 0,33–0,72). У пацієнтів із CrCl 50–79 мл/хв едоксабан у дозі 30 мг забезпечував менший профіль значних кровотеч порівняно з іншими ПОАК, а цей показник під час порівняння едоксабану в дозі 30 проти 60 мг складав 0,63 (95% ДІ 0,50–0,79) (Nielsen P.B. et al., 2015).

У багатогруповому відкритому дослідженні III фази із 3 паралельними групами японських пацієнтів після великого оперативного втручання на нижніх кінцівках оцінювали безпеку едоксабану, який застосовували протягом 11–14 днів. Пацієнти з легкою нирковою недостатністю або CrCl від $\geq$ 50 до $\leq$ 80 мл/хв отримували перорально едоксабан 30 мг 1 р/добу. Хворі з тяжкою нирковою недостатністю або CrCl $>$ 20–<30 мл/хв були рандомізовані на прийом едоксабану 15 мг 1 р/добу чи фондапаринуксу 1,5 мг/добу, пацієнти із CrCl від $\geq$ 15 до $\leq$ 20 мл/хв приймали едоксабан по 15 мг/добу. Ініціація терапії едоксабаном відбувалася через 12–24 год після операції.

Пацієнти, які перебували на гемодіалізі, хворі з високим ризиком кровотечі чи тромбоемболії, порушеннями функції печінки, після спинномозкової анестезії або аномальною кровотечі після операції, особи, котрі не могли приймати пероральні ліки, були виключені.

За результатами випробування в жодній групі не спостерігалось випадків великої кровотечі. Клінічно значима кровотеча з'явилася в 6,7% пацієнтів із нирковою недостатністю легкого ступеня (CrCl $\geq$ 50 до $\leq$ 80 мл/хв) за прийому едоксабану 30 мг; у 3,4% хворих із тяжкою нирковою недостатністю (CrCl $\geq$ 15 до $\leq$ 30 мл/хв) на тлі прийому 15 мг едоксабану; в 4,5% учасників із CrCl $\geq$ 20–<30 мл/хв при прийомі едоксабану 15 мг; 5% пацієнтів із тяжкою

нирковою недостатністю (CrCl від $\geq$ 20 до <30 мл/хв) за прийому фондапаринуксу 1,5 мг.

У жодній групі учасників не повідомлялося про розвиток венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Отже, дослідження продемонструвало, що едоксабан у дозі 15 мг безпечний у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (Fuji T. et al., 2015).

Ефективність та безпека едоксабану в запобіганні серцево-судинним подіям у пацієнтів із НФП

Нещодавно оприлюднено результати метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), метою якого було вивчити ефективність та безпеку едоксабану порівняно з варфарином у запобіганні серцево-судинним клінічним подіям у пацієнтів із НФП (Liang X. et al., 2021).

РКД, включені до метааналізу, були відібрані з таких баз даних: PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science та Google Scholar, без обмежень щодо мови чи дати публікації (від початку до 11 квітня 2019 р.).

Основними кінцевими точками ефективності для цього дослідження були серцево-судинні захворювання (ССЗ), інсульт, випадки СЕ й інфаркт міокарда (ІМ). Кінцеві точки безпеки включали велику кровотечу, невелику кровотечу (кровотеча, що загрожує життю, клінічно значима невелика кровотеча, незначна кровотеча, будь-яка явна кровотеча тощо) та інші небажані явища (НЯ).

Після ретельного відбору матеріалів до метааналізу було включено 5 РКД (Chung N. et al., 2011; Weitz J.I. et al., 2010; Yamashita T. et al., 2012; Giugliano R.P. et al., 2013; Goette A. et al., 2016), у яких брали участь 24 836 пацієнтів, з котрих 16 268 хворих (65,5%) було рандомізовано до групи едоксабану (30 і 60 мг) та 8 568 (34,5%) варфарину.

У 3 дослідженнях (Chung N. et al., 2011; Weitz J.I. et al., 2010; Giugliano R.P. et al., 2013) повідомлялося про ССЗ. Загалом у 1064 із 15 849 пацієнтів із групи едоксабану та в 618 із 8368 учасників із групи варфарину розвинулися кардіоваскулярні захворювання. Результати аналізу довели, що едоксабан може значно знизити частоту ССЗ порівняно з варфарином (6,7 проти 7,4%) у пацієнтів із ФП.

У 3 дослідженнях (Weitz J.I. et al., 2010; Giugliano R.P. et al., 2013; Goette A. et al., 2016) були зафіксовані випадки інсультів та СЕ в когортах хворих із ФП. Загалом у 647 і 47 із 15 849 пацієнтів у групі едоксабану та в 324 і 24 із 8 368 учасників у групі варфарину розвинулися інсульт і СЕ. Істотних відмінностей між групами едоксабану та варфарину не спостерігалось (для інсульту 4,1 проти 3,9% відповідно; для СЕ 0,3% в обох когортах).

Схожі результати отримано після аналізу випадків ІМ, про які повідомлялося в тих же 3 дослідженнях. Так, у групі едоксабану ІМ розвинувся в 309 хворих; в когорті пацієнтів, які приймали варфарин, ІМ мали 144 особи, що становило 1,9 проти 1,7% відповідно.

Всі дослідження містили дані про розвиток кровотеч. Отже, великі кровотечі розвинулися в 683 (4,2%) пацієнтів із групи едоксабану та в 532 (6,2%) – із групи варфарину. Невеликі кровотечі спостерігалися в 3552 (21,8%) із 16 268 пацієнтів, котрі приймали едоксабан, проти 2216 (25,9%) із 8568 хворих, яким призначали варфарин.

Ці результати доводять, що едоксабан може значно знизити частоту всіх кровотеч (порівняно з варфарином).

У 4 РКД (Chung N. et al., 2011; Weitz J.I. et al., 2010; Yamashita T. et al., 2012; Goette A. et al., 2016) були повідомлення про розвиток НЯ. Так, у 557 із 2199 учасників групи едоксабану та в 451 із 1532 пацієнтів групи варфарину з'явилися побічні явища, що становили 25,3 проти 29,4% відповідно.

Отже, результати цього метааналізу демонструють, що порівняно з варфарином едоксабан може значно знизити частоту серцево-судинних подій та всіх кровотеч у пацієнтів із ФП. Антикоагулянтний ефект і безпека едоксабану достовірно переважають такі у варфарину.

Порівняння антикоагулянтної дії та безпеки застосування з-поміж ПОАК

F. Skjøth і співавт. (2014) провели непрямым порівняльний аналіз ефективності та безпеки едоксабану (2 стратегії дозування) проти дабігратану (2 дози), ривароксабану (1 доза) й апіксабану (1 доза) в профілактиці інсульту в пацієнтів із ФП.

Що з'ясовано? При застосуванні високих доз едоксабану й апіксабану не спостерігалось значимих відмінностей у кінцевих точках ефективності. Однак апіксабан асоціювався з меншою чисельністю великих або клінічно значимих невеликих і шлунково-кишкових кровотеч. Порівняно з низькими дозами едоксабану апіксабан був пов'язаний з нижчими показниками розвитку інсульту/СЕ, але з вищим ризиком кровотеч.

При застосуванні дабігратану 110 мг 2 р/добу не було суттєвих відмінностей в основних кінцевих точках ефективності, але частіше спостерігалися великі та шлунково-кишкові кровотечі (порівняно з едоксабаном).

Дабігратан у дозі 150 мг 2 р/добу (порівняно з едоксабаном) асоціювався з нижчим ризиком розвитку ішемічного та геморагічного інсульту/СЕ, але характеризувався вищою частотою кровотеч.

Не було суттєвих відмінностей між високими дозами едоксабану та ривароксабану щодо кінцевих точок ефективності чи смертності, але на тлі застосування ривароксабану частіше спостерігалися великі та/або клінічно значимі невеликі кровотечі.

Чиста клінічна користь едоксабану для ризику інсульту, смертності та кровотечі: моделювання прогнозів для європейського населення

Клініцисти часто відмовляються від призначення АВК (наприклад, варфарину) через такі фактори, як побоювання щодо появи кровотечі в пацієнтів із ФП високого ризику. Доведено, що ПОАК є такими ж або ефективнішими за варфарин і асоціюються з нижчим ризиком серйозних кровотеч. Хоча результати вищезазначеного дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, у якому порівнювали ПОАК едоксабан із варфарином, і свідчили про його схожу ефективність й кращу безпеку в профілактиці інсульту при ФП, результати екстраполяції цих даних на реальну клінічну практику не вивчалися.

У дослідженні A.D. Blann і співавт. (2016) змодельовали ефект лікування едоксабаном на ризики розвитку тромбоемболії, великої кровотечі та смерті в реальній популяції пацієнтів із ФП за результатами випробування Euro Heart Survey й екстраполяції отримані дані на загальну європейську популяцію.

В осіб із ФП і високим ризиком інсульту ($\geq$ 2 бали за шкалою CHA₂DS₂-VASc) едоксабан необхідно приймати 319 пацієнтам, щоб запобігти 1 випадку тромбоемболії, великої кровотечі чи смерті (порівняно з варфарином), а також 41 хворому для запобігання 1 випадку тромбоемболії або смерті порівняно із ситуацією, коли пацієнти не приймають жодної антикоагулянтної терапії. Це означає, що чиста клінічна користь застосування едоксабану в дозі 60 мг становить 8,9 випадку запобігання зазначеним несприятливим подіям на 1000 пацієнтів. За екстраполяції цих даних на 508-мільйонне населення Європи дослідники зробили висновок, що використання едоксабану в дозах 30 і 60 мг замість варфарину запобігло б $\approx$ 19 400 і 30 300 випадкам ВТЕ, великих кровотеч і смертей на рік відповідно.

Це моделювання свідчить про те, що використання едоксабану для тромбопрофілактики при ФП, засноване на поточних рекомендаціях, може мати достовірну користь щодо зменшення частоти інсультів, великих кровотеч і смертей у європейських пацієнтів.

Доцільно навести результати оцінки досьє едоксабану, яку здійснили науковці Німецького інституту якості та ефективності охорони здоров'я (IQWiG). Ця оцінка надала змогу визначити, чи має цей препарат додаткову клінічну перевагу перед стандартною терапією (варфарином). Відповідно до інструкції до застосування в IQWiG оцінювали едоксабан у двох окремих модулях:

- 1) користь для профілактики інсульту/СЕ в пацієнтів із НФП і щонайменше зі ще 1 іншим фактором ризику інсульту, як-от гіпертонія, попередній інсульт або цукровий діабет;
- 2) користь для лікування ТГВ і ТЕЛА, а також для запобігання повторним випадкам цих подій.

За результатами перевірки зроблено такі висновки: великі кровотечі розвивалися рідше в загальній популяції учасників дослідження, які приймали едоксабан. Деякі переваги едоксабану для різних результатів були продемонстровані лише в жінок: отже, в них було менше геморагічних інсультів, невеликих клінічно значимих кровотеч і тяжких побічних ефектів (ніж у групі порівняння). У пацієнтів із високим ризиком інсульту ($>$ 3 бали за шкалою CHADS₂) спостерігалось менше інсультів, які спричинили інвалідність.

На вітчизняному фармацевтичному ринку доступний препарат едоксабану Едоксакорд (АТ «Київський вітамінний завод») із широким спектром дозувань – 15, 30 або 60 мг.

Як зазначалося вище, препарат має доведену ефективність, сприятливий профіль безпеки та рекомендований до застосування:

- для профілактики інсульту та СЕ в дорослих пацієнтів із НФП та 1 чи декількома факторами ризику, як-от застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі, вік від 75 років;
- для лікування ТГВ і ТЕЛА, а також для профілактики їхніх рецидивів.

Підготувала **Наталія Нечипорук**

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на результат

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор® Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- 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, симпозиумах 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 β_1 -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 діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання,

діарея, запор, астения, 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 KGaA, 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.

Симпатичний овердрайв: світовий тренд або шляхи впливу на серцево-судинний континуум

21-24 вересня під егідою Всеукраїнської асоціації кардіологів України відбулася науково-практична конференція «XXII Національний конгрес кардіологів України». Неабияку увагу аудиторії привернув сателітний симпозіум фармацевтичної компанії Asino, присвячений проблемним питанням контролю симпатичного овердрайву в пацієнтів кардіологічного профілю. Як експерти слово мали завідувач відділу вторинних та легеневих гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко, а також професор кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, доктор медичних наук Лариса Миколаївна Яковлева.



Ю.М. Сіренко



Л.М. Яковлева

На початку своєї доповіді Юрій Миколайович звернув увагу на високі показники серцево-судинної захворюваності та смертності в сучасному світі. Це зовсім не дивно з огляду на широку розповсюдженість факторів серцево-судинного ризику, до яких варто віднести артеріальну гіпертензію (АГ), надлишкову масу тіла й ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемію та інші метаболічні порушення (гіперлікемія, підвищення рівня сечової кислоти), малорухливий спосіб життя, куріння, які рано чи пізно зумовлюють розвиток кардіальної патології.

Згідно з останніми даними Європейського товариства кардіологів, $\approx 33\%$ смертей у європейських країнах пов'язані з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). В Україні такий показник є майже вдвічі вищий і становить $\approx 65\%$. Згідно із сучасними уявленнями, значну роль у розвитку та прогресуванні ССЗ має симпатичний овердрайв.

Що таке симпатичний овердрайв?

В українському медичній літературі немає точного відповідника терміна «симпатичний овердрайв»; зазвичай лікарі ототожнюють його з гіперактивністю симпатичної нервової системи, але це не зовсім правильно. Справа в тому, що симпатична гіперактивність – нормальна пристосувальна реакція організму на зовнішні подразники, що має тимчасовий характер і супроводжується розширенням зіниць, пригніченням слиновиділення, розслаблення мускулатури бронхів, прискоренням серцебиття, гальмуванням перистальтики / секреції органів травної системи, стимуляцією утворення та вивільнення глюкози, секрецією адреналіну / норадреналіну. У випадку симпатичного овердрайву підвищується активність симпатичної нервової системи існує тривалий час на межі виснаження компенсаторних резервів організму, що згодом зумовлює формування виражених змін з боку багатьох органів і систем.

До факторів, що провокують підвищення симпатичного тону та лежать в основі формування серцево-судинного континууму, належать куріння, надмірна маса тіла й ожиріння (особливо за центральним типом), запалення, ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність (гіперінсулінемія зумовлює стимуляцію синтезу норадреналіну та стимуляцію симпатoadреналової системи), порушення обміну ліпідів, психологічний стрес.

Сьогодні окремим фактором розвитку симпатичного овердрайву можна вважати пандемію COVID-19. Тривала самоізоляція з позбавленням звичних соціальних контактів, страх зараження коронавірусом, тривога за рідних, незадовільний економічний стан сприяють формуванню тривалої симпатичної стимуляції.

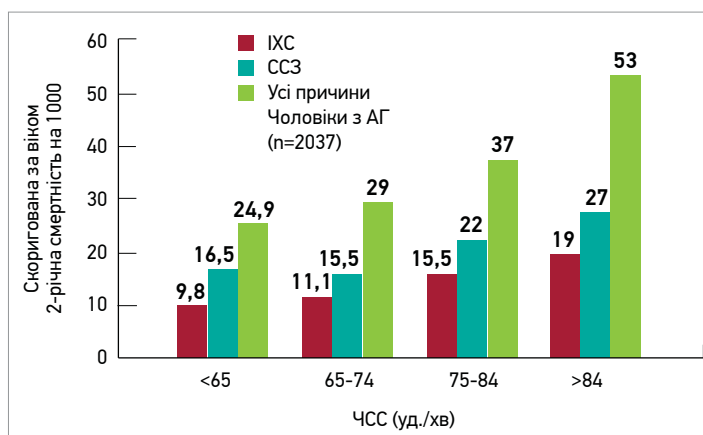


Рис. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень згідно з даними Фрамінгемського дослідження

Чому потрібно виявляти симпатичний овердрайв?

Існує досить багато методів діагностики симпатичного овердрайву, найпростішим з яких є визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС). Саме серцево-судинна система дуже чітко реагує на зміни симпатичного тону.

На сьогодні продемонстровано тісний зв'язок між підвищенням ЧСС і рівнем смертності від ССЗ. Так, за даними Фрамінгемського дослідження (довготривале 30-річне проспективне випробування ССЗ), пацієнти з АГ і високою ЧСС (>84 уд./хв) у стані спокою мали вдвічі більший ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, серцево-судинної й загальної смерті порівняно з хворими на АГ з нормальними показниками ЧСС (рис.).

Проспективне дослідження 7079 чоловіків віком 42-53 роки, за якими спостерігали в середньому протягом 23 років, продемонструвало зростання ризику раптової смерті в міру збільшення середніх показників ЧСС у стані спокою. Так, у групі пацієнтів із ЧСС >75 уд./хв ризик раптової смерті виявився у 3,8 раза вищим порівняно із квінтелем найменшої ЧСС (Jouven X. et al., 2001). У групі осіб із ЧСС >75 уд./хв спостерігалася також зростання показників загальної смертності, частоти інфаркту міокарда (ІМ) із летальними наслідками та смерті від ССЗ, однак це підвищення не було настільки вираженим (приблизно удвічі вище відповідних показників у групі осіб із ЧСС до 60 уд./хв). Достовірно підвищення частоти зазначених показників спостерігалася навіть за ЧСС у межах 71-75 уд./хв.

Класом препаратів, що дають можливість ефективно контролювати ЧСС, є блокатори β -адренорецепторів, тому сьогодні їх активно застосовують з метою нівелювання негативних впливів симпатичного овердрайву.

На продовження теми Лариса Миколаївна розповіла про сучасні підходи до корекції симпатичного овердрайву, зокрема в контексті лікування найпоширеніших ССЗ, у патогенезі яких важливу роль має надмірна симпатична активність.

Артеріальна гіпертензія

У чинних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018) ЧСС >80 уд./хв виділено як окремий фактор, що впливає на серцево-судинний ризик у пацієнтів з АГ і свідчить про симпатичну гіперактивність. Звичайно, корекція ЧСС у хворих з АГ не є первинною метою лікування, однак має важливе значення щодо віддаленого прогнозу кардіоваскулярних подій, тому на сьогодні β -адреноблокатори, що застосовуються з метою зменшення ЧСС, входять до переліку основних стратегій медикаментозного лікування АГ.

Зокрема, в спільних рекомендаціях ESC/ESH (2018) β -адреноблокатори відносяться до одного з класів антигіпертензивних препаратів. Вони продемонстрували ефективний вплив на зниження артеріального тиску (АТ) і зменшення ризику серцево-судинних подій у рандомізованих контрольованих дослідженнях.

Крім того, β -адреноблокатори рекомендовано використовувати в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторами рецепторів ангіотензину, антагоністами кальцію, діуретиками в особливих клінічних ситуаціях: стенокардія, перенесений ІМ, хронічна серцева недостатність (ХСН), порушення серцевого ритму. Також β -адреноблокатори показані як альтернатива інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторам рецепторів ангіотензину в жінок молодого

віку (в тому числі у вагітних і тим, хто планує вагітність), які страждають на АГ.

Якщо не виходить контролювати АТ комбінацією 3 препаратів, лікування необхідно посилити за рахунок додавання спіролактону (за його непереносимості застосовується амilorид) або іншого діуретика, або β -адреноблокатора чи α -блокатора.

Коли йдеться про β -адреноблокатори, насамперед мають на увазі β_1 -селективні препарати, які забезпечують високий профіль безпеки. Найвідомішим їх представником є бісопролол, ефективність якого була доведена за результатами численних клінічних досліджень.

Висока антигіпертензивна ефективність бісопрололу продемонстрована в рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні ADLIB, у якому брали участь чоловіки середнього віку (28-55 років) з нещодавно встановленим діагнозом АГ. Серед досліджуваних препаратів (амлодіпін, доксазозин, лізиноприл і бендрофлуметазид) саме на тлі прийому бісопрололу вдалося досягти найкращих показників контролю АТ, при цьому бісопролол сприяв вираженому зниженню насамперед діастолічного АТ, високі показники якого в пацієнтів молодого віку асоціювалися з несприятливим перебігом АГ.

В іншому дослідженні доведено, що бісопролол забезпечує кращу 15-річну виживаність пацієнтів з АГ порівняно з іншими β -адреноблокаторами та гіпотензивними препаратами інших класів (лосартан, амлодіпін, гідрохлортиазид) (Sabido M. et al., 2018).

Хронічна серцева недостатність

Зв'язок між зростанням ЧСС і збільшенням ризику розвитку ХСН зі зниженою систолічною функцією серця був продемонстрований у дослідженні MESA, до участі в якому залучили пацієнтів із клінічними чи субклінічними проявами атеросклерозу та без серцевої недостатності (СН). Зокрема, доведено, що для найвищої квартилі ЧСС скоригований відносний ризик розвитку СН був утричі вищим, ніж для найнижчої. Кожне збільшення середньої ЧСС на 1 уд./хв підвищувало відносний ризик СН на 4% (Opdahl A. et al., 2014). Отримані дані обумовлюють необхідність суворого контролю не лише АТ, а й ЧСС.

Вплив β -адреноблокаторів на зменшення смертності від усіх причин був продемонстрований в усіх ключових дослідженнях СН: CIBIS II, COPERNICUS, MERIT-HF.

У нових рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2021) β -адреноблокатори входять до четвертих препаратів, які обов'язково мають отримувати пацієнти із ХСН і зниженою фракцією викиду.

Продовження на стор. 18.

Симпатичний овердрайв: світовий тренд або шляхи впливу на серцево-судинний континуум

Продовження. Початок на стор. 17.

Аритмії

З огляду на здатність β -адреноблокаторів нівелювати негативний вплив симпатичного овердрайву в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (2015) радять застосовувати препарати цієї групи в пацієнтів з вентрикулярними аритміями з метою запобігання раптовій серцевій смерті та життєво небезпечним аритміям. У цих рекомендаціях також перераховані незалежні предиктори ризику серцево-судинної смертності в популяції, частина з яких пов'язана із симпатичним овердрайвом:

- збільшення ЧСС у спокої;
- зниження варіабельності серцевого ритму (стандартне відхилення інтервалів RR <40-50 мс/добу);
- подовження і збільшення дисперсії інтервалу QT >85-100 мс (свідчення електричної неомогенності міокарда, збільшення неоднорідності реполяризації та схильність до розвитку фібриляції шлуночків).

Загалом в основі розвитку життєво небезпечних аритмій лежить електрична нестабільність міокарда (ішемізований або гібернований міокард, гіпертрофія чи ремоделювання міокарда), що характеризується порушенням процесів електропровідності, збудливості та рефрактерності. Однак для виникнення аритмії необхідна дія тригерів (тахісистоля або екстрасистоля) та

модуляторів (надмірна активація симпатичної нервової системи, що спричиняє зниження порогу фібриляції шлуночків).

β -Адреноблокатори здатні здійснювати вплив на активність як тригерів, так і модулаторів за рахунок таких ефектів:

- уповільнення частоти синусового ритму;
- зменшення спонтанної імпульсації екзотопічних водіїв ритму;
- уповільнення проведення і збільшення рефрактерного періоду AV-вузла;
- запобігання індукованої катехоламінами гіпокаліємії (β -адреноблокатори – єдина група препаратів, ефективних при подовженні інтервалу QT);
- підвищення порогу фібриляції шлуночків (діють лише ліпофільні препарати).

Згідно із чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2015), β -адреноблокатори – препарати першої лінії у лікуванні шлуночкових аритмій та для профілактики раптової смерті в хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

Ішемічна хвороба серця

Нормалізація ЧСС у пацієнтів з ІХС має кардіопротекторну дію, знижує ризик серцево-судинної смерті та ризик розвитку ІМ. Один з механізмів такої дії пов'язаний з подовженням періоду діастолі, що зумовлює покращення кровопостачання міокарда.

Вплив β -адреноблокаторів на зниження серцево-судинної смертності в пацієнтів з ІХС підтверджують результати проспективного багатоцентрового дослідження CORONAR, в якому взяли участь 4149 амбулаторних пацієнтів з документованою стабільною ІХС (попереднім ІМ або реваскуляризацією >1 року тому та/або обструкцією $\geq 50\%$ щонайменше однієї коронарної артерії). Застосування біспрололу в цієї групи хворих супроводжувалося зниженням ризику смерті від ССЗ на 57% протягом 2 років. У хворих після гострого ІМ, яким провели коронарну реваскуляризацію, біспролол статистично значимо знижував частоту основних несприятливих серцево-судинних подій і смертність протягом 6 міс. Найбільшу користь від застосування препарату було відзначено в хворих зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка чи ураженням декількох коронарних судин.

Важлива властивість β -адреноблокаторів – їхня антиангінальна / антиішемічна дія. Антиангінальну ефективність оригінального біспрололу (препарат Конкор®) і ніфедипіну вивчали в дослідженні TIBBS, в якому взяли участь пацієнти з доведеною тяжкою або помірною ішемією міокарда, крім осіб з абсолютними показаннями до реваскуляризації (ураження стовбура лівої коронарної артерії чи низька фракція викиду лівого шлуночка). Через 4 тиж з початку лікування в пацієнтів,

які приймали біспролол у дозі 10 мг/добу, кількість нападів стенокардії та транзиторних ішемічних епізодів (за даними дводобового моніторингування ЕКГ) зменшилася більше ніж удвічі (з 8,1 $\pm$ 0,6 до 3,2 $\pm$ 0,4 випадку). На тлі терапії цим препаратом у 52,5% хворих епізоди ішемії зникли зовсім. Найбільше (на 68%) знизилася частота ранкових епізодів ішемії (у період з 08:00 до 08:59) через активацію симпатичної нервової системи, що є механізмом підготовки організму до пробудження.

В цьому дослідженні також було продемонстровано, що стратегія лікування пацієнтів з ІХС із застосуванням біспрололу покращує довгостроковий прогноз.

На сьогодні β -адреноблокатори займають важливе місце в антиангінальній / антиішемічній терапії у пацієнтів з ІХС.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2019) з діагностики та ведення пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, комбінація β -адреноблокатора з антагоністом кальцію може бути розглянута як стартова терапія першої лінії. Якщо комбінація β -адреноблокатор + антагоніст кальцію не дозволяє контролювати прояви стенокардії, як терапію другої лінії слід розглянути пролонговані нітрати.

β -Адреноблокатори входять до складу терапії першої лінії контролю серцевого ритму та симптомів у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом.

Отже, призначення β -адреноблокаторів є доцільним при багатьох захворюваннях серцево-судинної системи, в патогенезі яких важливу роль має симпатичний овердрайв. Під час здійснення вибору між представниками цього класу препаратів перевагу варто надавати біспрололу, ефективність та безпеку якого доведено в численних клінічних випробуваннях. Саме біспролол продемонстрував найкращий прогноз виживаності пацієнтів з кардіальною патологією.

Підготував В'ячеслав Килимчук

UA-CONC-PUB-112021-064



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Час засинання увечері пов'язаний із серцево-судинним ризиком

Згідно з новим дослідженням, результати якого опубліковано в журналі Європейського товариства кардіологів (European Heart Journal – Digital Health), час засинання з 22:00 до 23:00 пов'язаний із меншим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань порівняно з більш раннім або більш пізнім відходом до сну.

У численних роботах досліджували зв'язок між тривалістю сну та серцево-судинними захворюваннями, натомість взаємозв'язок між часом засинання та кардіологічною патологією вивчений недостатньо.

Дослідники з Університету Ексетера (Велика Британія) вивчали дані 88026 осіб віком від 43 до 79 років (58% жінок) із Біобанку країни, відібраних у період із 2006 по 2010 рік. Дані про початок сну та час пробудження збиралися протягом 7 днів за допомогою ручного акселерометра. Учасники також заповнювали анкети щодо оцінки способу життя та самоощущення стану здоров'я. Водночас вчені досліджували дані щодо встановлених діагнозів серцево-судинного захворювання (серцева недостатність, хронічна ішемічна хвороба серця, інсульт, транзиторна ішемічна атака тощо).

Протягом середнього періоду спостереження 5,7 року в 3172 учасників (3,6%) розвинулися серцево-судинні захворювання. Захворюваність була найвищою в тих, хто засинав опівночі чи пізніше, і найнижчою – в осіб, які вкладалися спати у період із 22:00 до 22:59.

Порівняно із засинанням із 22:00 до 22:59, ризик серцево-судинних захворювань був на 25% вищий при регулярному засинанні опівночі чи пізніше, на 12% вищий при засинанні з 23:00 до 23:59 та на 24% вищий у разі засинання до 22:00.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2021/11/211108193627.htm>

Заява Американської асоціації серця щодо стратегії пропагування здорового способу життя

Нові наукові рекомендації Американської асоціації серця (АНА) пропонують лікарям стратегії та практичні поради щодо пропаганди здорового способу життя в повсякденній клінічній практиці.

До факторів, які допомагають зберегти здоров'я серцево-судинної системи, належать відмова від куріння, регулярна фізична активність, здорове харчування, а також контроль рівнів холестерину, артеріального тиску та глюкози в крові.

Група авторів вважає, що при прогнозуванні тривалості життя слід враховувати соціальні детермінанти здоров'я, а також незадоволені потреби в галузі охорони здоров'я, пов'язані із соціальними проблемами, надмірну вагу й ожиріння, які впливають на ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Використовуючи так звану Модель 5А (assess – оцінювати, advise – радити, agree – погоджуватися, assist – допомагати, arrange – організовувати), Робоча група АНА пропонує клініцистам найкращі комунікативні практики для надання пацієнт-орієнтованої допомоги щодо здорового способу життя при кожному відвідуванні.

Група рекомендує використовувати підхід «спитай – розповідь – спитай»: попросити у пацієнта дозволу дати йому пораду («спитай»); дайте чіткі поради та усувайте будь-які інформаційні прогалини/омани («розповідь»). Як тільки буде досягнуто загальне розуміння особистого ризику для здоров'я, поставте запитання задля визначення, яких заходів пацієнт хоче вжити, щоб змінити свою поведінку щодо власного здоров'я («спитай»).

Зміна ставлення до здоров'я – це безперервний процес, й організація подальшої лікарської підтримки важлива для досягнення значимих стійких змін. Для того щоб якомога продуктивніше використати час консультування (який зазвичай не є думне тривалим), АНА пропонує лікарям застосовувати сучасні медичні технології, такі як програми для смартфонів та лічильники кроків.

У рекомендаціях також викладено міркування щодо консультування стосовно зміни поведінки, пов'язаної зі способом життя, під час вагітності, дитинства та в юнацькі роки, а також у більш зрілому віці, тобто на життєвих етапах, протягом яких спосіб життя суттєво впливає на ризик серцево-судинних захворювань.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/962048?src=>

Хлорталідон знижує артеріальний тиск при прогресувальному захворюванні нирок

Результати дослідження CLICK спростували поширену думку про те, що тіазидні діуретики неефективні в пацієнтів із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м².

Дванадцять тижнів застосування тіазидного діуретика хлорталідону забезпечили зниження систолічного артеріального тиску (САТ) у середньому на 10 мм рт. ст.

Отримані дані також підтверджують роль хлорталідону як нового засобу зниження САТ у пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) 4 стадії (рШКФ 15-29 мл/хв/1,73 м²), у яких зберігається артеріальна гіпертензія, незважаючи на лікування кількома антигіпертензивними препаратами.

«Хлорталідон дуже добре знижує артеріальний тиск у порівнянні із трьома чи чотирма іншими ліками. Він знижує САТ приблизно на 10 мм рт. ст., це добрий результат», – наголосив професор медичної школи Університету Індіани (США) Раджив Агарвал, який представив підсумки дослідження під час Віртуального тижня нирки – щорічних зборів Американського товариства нефрологів (4-7 листопада 2021 року).

«Лікування рефрактерної гіпертензії в пацієнтів із ХХН дуже складне. Я думаю, що хлорталідон застосовуватимуть на практиці на основі цих даних», – прокоментував Ф. Перрі Вілсон, доктор медицини, нефролог Єльського університету (США).

Нефролог Теджас Десаї з Міністерства у справах ветеранів США підкреслив, що, оскільки хлорталідон дешевий та доступний, а частота і поширеність ХХН 4 стадії є достатньо високою, результати цього дослідження матимуть широке та негайне застосування.

Пол К. Велтон, професор Тулейнського університету в Новому Орлеані (США), зазначив, що «хлорталідон – найкращий препарат з усіх сечогінних засобів для зниження артеріального тиску». На його думку, зниження САТ на 10-11 мм рт. ст. є дуже переконливим у пацієнтів, які становлять «класичну групу із резистентною гіпертензією». Професор П.К. Велтон попередив, що докази були отримані з короткого 12-тижневого дослідження, але «вони є кращими, ніж будь-які інші докази, які ми маємо», щодо ефективності додаткового антигіпертензивного препарату в досліджуваних груп пацієнтів.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/962402>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com
<https://health-ua.com>

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

Застосування β -адреноблокаторів у хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією: невирішені питання



Ю.С. Рудик

Добре відомо, що β -адреноблокатори (БАБ) є невід'ємною складовою медикаментозного лікування пацієнтів із синдромом хронічної серцевої недостатності (ХСН). Застосування БАБ дозволяє нівелювати несприятливий вплив активації симпатоадреналової системи, що відіграє провідну роль в усіх етапах розвитку зазначеної патології. Широкомасштабні рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження підтвердили правильність теоретичних передумов необхідності призначення БАБ хворим на ХСН. Утім, наразі недостатньо даних щодо особливостей застосування БАБ у разі поєднання ХСН із порушенням функції щитоподібної залози (ЩЗ), гормони якої чинять значний вплив на стан серцево-судинної системи.

Дисфункція ЩЗ – надзвичайно важлива загальномедична проблема, оскільки зумовлює розвиток численних порушень з боку багатьох органів і систем, пов'язаних з надмірним або недостатнім синтезом тиреоїдних гормонів. Особливо чутливою до цих змін є серцево-судинна система. Сьогодні доведено, що не лише клінічно маніфестні форми гіпер- або гіпотиреозу, а й субклінічні прояви дисфункції ЩЗ асоціюються з підвищеним ризиком розвитку серцевої недостатності (СН) та інших серцево-судинних подій. Так, поширеність дисфункції ЩЗ у популяції пацієнтів із ХСН значно перевищує відповідний показник у загальній популяції (насамперед за рахунок осіб із субклінічною дисфункцією ЩЗ).

Гормони ЩЗ відіграють значну роль у забезпеченні енергетичного обміну міокарда. Крім того, доведено їхній вплив на процеси ремоделювання та гіпертрофії міокарда, апоптозу кардіоміоцитів, неоангіогенезу, відкриття колатералей коронарних артерій тощо. Зазначені ефекти реалізуються через стимуляцію синтезу β -адренорецепторів (БАР) на мембранах клітин, що спричиняє зростання впливу симпатоадреналової системи; збільшення синтезу натрій-калієвої АТФази, яке супроводжується підвищенням активності натрій-калієвих насосів і зростанням інтенсивності метаболізму та теплоутворення.

Незважаючи на досить високу поширеність дисфункції ЩЗ серед осіб із ХСН, дані щодо обрання оптимальної фармакотерапії цього синдрому (включаючи, зокрема, призначення БАБ) є досить обмеженими. В разі проведення більшості відповідних рандомізованих контрольованих досліджень за участю пацієнтів із ХСН, осіб із супутньою патологією ЩЗ або завчасно виключали з вибірки, або не проводили аналізу ефективності чи безпеки БАБ серед них.

Оскільки специфічного лікування синдрому СН у хворих з дисфункцією ЩЗ не розроблено, вони повинні отримувати стандартну терапію. Однак, безсумнівно, стратегія обрання лікарських засобів, зокрема БАБ, у таких пацієнтів може мати певні особливості.

Важливим є питання можливого обмеження застосування БАБ у хворих із ХСН та супутнім гіпо- чи гіпертиреозом. Утім, перед заглибленням у цю

проблему варто розглянути загальноприйнятий алгоритм використання БАБ у хворих із синдромом ХСН.

За відсутності протипоказань до призначення БАБ слід розпочати титрування дози БАБ під контролем стану пацієнта та виявлення перших ознак переносимості БАБ. Якщо не вдається досягти цільової дози препарату, необхідно намагатися довести її до максимально переносимої, використовуючи для цього різні стратегії (рис.).

Важливо пам'ятати, що для розвитку та реалізації позитивного ефекту БАБ потрібен час. Однак очікуване зниження смертності, що становить 30–40%, а також раптової смерті (на 50%) варті прикладених зусиль.

Також варто урахувати, що розпочинати призначення БАБ хворим із ХСН рекомендується з низьких доз препарату та за стабільного стану пацієнта. Титрація дози БАБ до т. зв. цільової має проводитися повільно (згідно із чинними настановами). Рекомендовано поступово підвищувати дозу від мінімальної, подвоюючи її кожні 2–4 тиж і не припиняючи призначення препарату. Про це обов'язково потрібно попередити пацієнта та надати інформацію щодо того, як діяти в разі розвитку можливих ускладнень. Необхідно продовжувати титрувати

дозу до максимально переносимої або цільової, ретельно контролюючи стан хворого та симптоми.

Варто бути наполегливим у титруванні дози, навіть якщо пацієнт уже відчуває себе добре. Лікар завжди повинен пам'ятати, що вища доза БАБ є ефективнішою. Стурбованість погіршенням перебігу СН, брадикардією чи гіпотензією – психологічний бар'єр лікаря, котрий призначає БАБ (особливо пацієнту з невисокою ЧСС). Наявні переконливі дані про те, що зменшення показників смертності та повторної госпіталізації хворих із СН на тлі прийому БАБ не залежало від початкової ЧСС і корелювало з досягнутим зниженням ЧСС у процесі лікування. Незалежно від початкової ЧСС БАБ знижують смертність у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ і синусовим ритмом: що нижчою є ЧСС, то нижчий рівень смертності хворих.

Отже, продовжимо аналізувати клінічну ситуацію, коли пацієнт із ХСН має супутню дисфункцію ЩЗ. Здебільшого доводиться мати справу із двома протилежними ситуаціями – гіпер- та гіпофункцією ЩЗ. Як гіпо-, так і гіпертиреоз здатні зумовлювати розвиток СН, погіршення її перебігу та розвиток ускладнень.

Розглянемо спочатку ситуацію, коли пацієнт із СН має супутній гіпотиреоз.

Слід зазначити, що одним із проявів гіпофункції ЩЗ є зменшення кількості БАР у кардіоміоцитах і зниження їхньої чутливості до БАБ. Саме тому існує думка, що в лікуванні хворих із ХСН і гіпотиреозом використання БАБ є недоцільним, оскільки наявність гіпотиреозу часто асоціюється із брадикардією. Однак така точка зору хибна, адже, як було зазначено раніше, БАБ здатні знижувати смертність у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ і синусовим ритмом незалежно від початкової ЧСС. Отже, БАБ обов'язково слід призначати хворим із ХСН зі зниженою ФВЛШ незалежно від наявності гіпофункції ЩЗ.

Утім, «життєтратувальний» потенціал БАБ хворих з гіпотиреозом може бути дещо меншим, оскільки в них значно нижча імовірність титрування дози БАБ до цільової унаслідок низької вихідної ЧСС на початку титрування. Однак будь-яка доза БАБ буде кращою за її відсутність (краще призначити навіть незначну дозу БАБ, ніж узагалі її не призначити, адже прогноз пацієнтів, котрі приймають БАБ, є завжди кращим, ніж в осіб із ХСН, які їх не отримують). Отже, хворим із ХСН і гіпофункцією ЩЗ необхідно проводити неухильне титрування дози БАБ при ретельному контролі ЧСС та переносимості препарату.

З іншого боку, в пацієнтів з гіпофункцією ЩЗ, котрі отримують замісну терапію гормонами ЩЗ і приймають селективні блокатори β -адренорецепторів біспролол та метопролол унаслідок пригнічення активності дейодинази може підвищуватися рівень тиреотропного гормону, що свідчить про посилення тиреоїдної недостатності та потребує відповідної корекції дози левотироксину.

Слід пам'ятати, що зміна рівня гормонів ЩЗ може бути наслідком прогресування ХСН або це тимчасові зміни, спричинені застосуванням БАБ, однак це не є причиною для зміни тактики лікування БАБ. Також необхідно враховувати, що такий типовий прояв гіпотиреозу, як брадикардія може маскуватися на тлі прийому БАБ, тому таким хворим рекомендовано проводити періодичний контроль гормонів ЩЗ.

Гіпертиреоз (на відміну від гіпотиреоїдного стану) відображає підвищену симпатоадреналову активність, супроводжується гіпердинамічним кардіоваскулярним станом з високою ЧСС, зростанням систолічної та діастолічної функції, а також підвищеним ризиком фібриляції передсердь. Гіпертиреоз – потужний індуктор гіперадренергічного стану, який характеризується високою чутливістю БАР до катехоламінів.

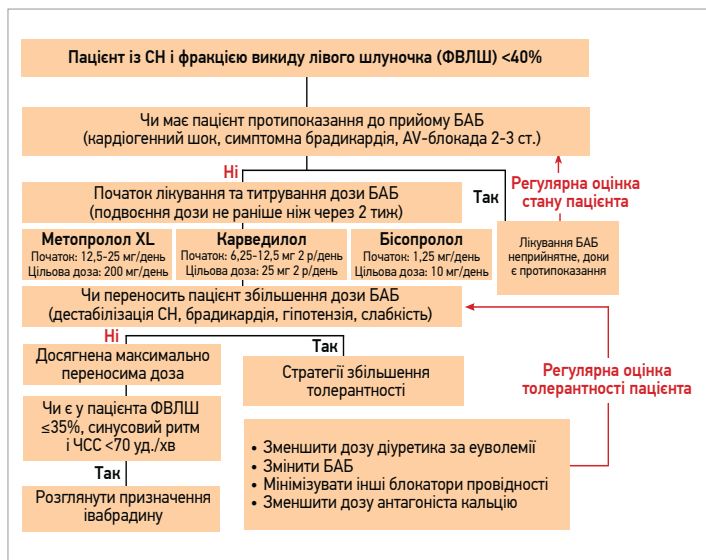


Рис. Клінічний алгоритм титрування БАБ у хворих із ХСН

Продовження на стор. 22.

A 3D wireframe model of a human heart, rendered in red lines. The model shows the complex structure of the heart, including the ventricles and major vessels. The lines are dense and overlapping, creating a mesh-like appearance. The heart is positioned in the center of the frame, with its major vessels extending outwards. The background is a solid light gray.



1. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. Продажі в упаковках за даними Proxima Research, у конкурентній групі - INN: Valsartanum+Hydrochlorothiazidum, період - Q1 2008 – Q1 2020
2. PharmExplorer, Ukraine Q12013- Q1 2020, Продажі в упаковках по даним Proxima Research, в конкурентній групі - INN: Valsartanum + Amlodipine Q1 2013 – Q1 2020

[illegible][illegible]

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.

Більше ніж просто метаболічний синдром: погляд патолофізіолога та кардіолога



Л.М. Яковлева



В.С. Негібін

Метаболічний синдром (МС): які підходи до лікування є найбільш ґрунтованими з наукового погляду? На які фактори ризику слід впливати, щоб запобігти порушенням з боку серцево-судинної системи, нирок? Чому результати лікування деякими антигіпертензивними препаратами (АГП) серед чоловіків і жінок суттєво відрізняються?

Тематична дискусія, присвячена обговоренню наслідків МС і стратегій профілактики серцево-судинних подій (ССП), відбулася 22 вересня в рамках XXII Національного конгресу кардіологів України. До майстер-класу долучилися кардіолог і патолофізіолог: професор кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук Лариса Миколаївна Яковлева та старший науковий співробітник відділу молекулярної та загальної патолофізіології ДУ «Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Василь Сергійович Негібін.

На прикладі гіпотетичного клінічного сценарію, що узагальнив типові ситуації зі щоденної практики лікаря, експерти виокремили важливі нюанси та навели останні доказові дані щодо обрання АГП.

Клінічний випадок

Пацієнтка М., 52 роки, бухгалтер.

Звернулася зі скаргами на помірний головний біль у потиличній ділянці, помірну задишку під час фізичного навантаження (пов'язує з надмірною масою тіла).

Анамнез. Понад 5 років знає про стійке підвищення артеріального тиску (АТ): 146/156/100-106 мм рт. ст., що свідчить про наявність артеріальної гіпертензії (АГ) II ст. Систематично АГП не застосовує. Не курить. Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності – 3,2 ммоль/л, атерогенних фракцій ліпопротеїнів – 5,6 ммоль/л.

Результати додаткових обстежень: індекс маси тіла (ІМТ) – 38 кг/м² (ожиріння II ст.), окружність талії – 110 см; швидкість клубочкової фільтрації – 72 мл/хв/1,73 м², альбумін сечі – 280 мг/добу; калій – 5,2 ммоль/л; рівень глюкози натще – 6,1 ммоль/л, HbA_{1c} – 6,0 ммоль/л (предіабет); ехокардіографія: індекс маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ) – 118 г/м², об'єм лівого передсердя – 22 мл/м²; ультразвукове дослідження сонних артерій – показники в межах норми; комп'ютерна томографія органів грудної порожнини – CaScore 0; NT-proBNP – 100 пг/мл; тест зі 6-хвилинною ходьбою – 450 м, дані інших досліджень – у межах норми.

Діагноз. Гіпертонічна хвороба II стадії II ст. (хронічна хвороба нирок (ХХН) II ст., гіпертрофія ЛШ), ожиріння II ст. за абдомінальним типом, предіабет.

За шкалою SCORE2 ризик фатальних / нефатальних ССП протягом найближчих 10 років у пацієнтки є високим – 9%.

Наскільки значимим фактором ризику є надмірна маса тіла в контексті ССП?

Лариса Миколаївна зауважила, що в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC), 2021) із профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ) та в заяві Американської асоціації серця (American Heart Association, АНА) щодо попередження кардіоваскулярних розладів у пацієнтів з ожирінням фокусується увага на зв'язку ожиріння й підвищення ймовірності розвитку ССЗ. При збільшенні ІМТ на 5 кг/м² у пацієнтів з АГ цей ризик зростає на 10%, геморагічного інсульту – на 49%. Також за наявності надмірної маси тіла суттєво збільшується частота венозної тромбоемболії, серцевої недостатності (СН), фібриляції передсердь (ФП), стенозу аортального клапана.

Згідно з останніми уявленнями, абдомінальна жирова тканина розглядається як паракринний орган: її дисфункція супроводжується порушенням регуляції секреції адипонектину, дисбалансом прозапальних проатерогенних та протизапальних і чутливих до інсуліну адипокінів (Frigolet M.E. et al., 2013). Активується синтез компонентів тканинної ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) в адипоцитах, збільшується рівень циркулюючих компонентів системної РААС.

Василь Сергійович нагадав, що відомим експериментом є робота D.J. Campbell (1985), в якій оцінювали рівень ангіотензину II в артеріальній та венозній крові. Очікували, що його концентрація у венозній крові буде нижчою або зівставною з такою в артеріальній; виявилось, що рівень ангіотензину II у венозній крові є вищим. Цей парадокс, що не одразу потрапив у фокус зору науковців, наразі вважається першим експериментальним доказом тканинної продукції ангіотензину II. Крім того, в тканинах діють інші ферменти (не ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), а катепсин G, катепсин D, хімаза, амінопептидази). Наявність альтернативних ферментів ставить під сумнів результативність дії класичних інгібіторів АПФ (ІАПФ).

Тканинна РААС суттєво впливає на рівень циркулюючих компонентів РААС, зокрема на ангіотензин II. Саме тому, незважаючи на блокування системної РААС, тканини (зокрема, жирова) зумовлюватимуть підвищення рівня ангіотензину II, що впливатиме на концентрацію інсуліну й інсулінорезистентність (ІР) периферичних тканин, збільшуватиме об'єм циркулюючої крові, посилюватиме активність проатерогенних факторів, відтак, підвищуватиметься й ударний об'єм серця, з'явиться гіпертрофія міокарда ЛШ із діастолічною дисфункцією.

Безсумнівно, ожиріння – потужний чинник впливу на рівень циркулюючих компонентів РААС.

Як зазначила професор Л.М. Яковлева, в заяві АНА щодо профілактики ССП у пацієнтів з ожирінням (Powell-Wiley T.M. et al., 2021) наголошується про те: збільшення ІМТ більшою мірою асоціюється з розвитком СН зі збереженою фракцією викиду (ФВ), ніж

зі зниженою. Також у документі містяться результати метааналізу A. Pandey та співавт. (2017), які свідчать, що надмірна маса тіла / ожиріння – це незалежний і досить потужний фактор ризику появи СН зі збереженою ФВ (38% за наявності надмірної маси тіла, 56% – у разі ожиріння I ст.).

Водночас у роботі W. Pommer (2018) йдеться про те, що ожиріння є незалежним фактором ризику появи ХХН. Метаболічні ефекти різних адипокінів (лептин, резистин, вісфатин) та зниження продукції адипонектину створюють умови для гемодинамічних і структурних уражень нирок за рахунок ІР, підвищення рівня інсуліну в крові, активації РААС, оксидантного стресу й мікрозапалення. Дослідник продемонстрував гістологічні особливості нефропатії, асоційованої з ожирінням: фокально-сегментарний гломерулосклероз, тубуло-інтерстиціальний фіброз, а також зробив висновок, що блокатори РААС здатні запобігати розвитку нефропатії при ожирінні завдяки впливу на ендотеліальну дисфункцію та асоційований з нею тубулоінтерстиціальний фіброз.

У пацієнтки М. з вищеописаного клінічного випадку за шкалою KDIGO для оцінки комбінованого ризику термінальної ниркової недостатності (ТНН) і серцево-судинних ускладнень ризик помірний, що передбачає медикаментозне втручання. Ймовірність СН, ФП, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, ХХН/ТНН у пацієнтки М. підвищена.

Призначено:

- двокомпонентну антигіпертензивну терапію – комбінацію валсартану й гідрохлортиазиду 80 мг/12,5 мг (Діокор 80);
- розувастатин 10 мг (Клівас 10);
- метформін (Еутірокс®) 500 мг (за рекомендацією ендокринолога).

Чому як АГП варто призначити саме валсартан?

Лариса Миколаївна наголосила, що дослідження VALUE довело те, що валсартан ефективніше знижує АТ і частоту серцево-судинних ускладнень (фатального / нефатального інсульту, інфаркту міокарда, госпіталізації щодо СН тощо), а також ЦД порівняно з амлодініном. Накопичено переконливі дані про здатність валсартану впливати на ІР у пацієнтів з АГ, підвищувати чутливість периферичних тканин до інсуліну.

G.H. Goossens і співавт. (2012) довели, що в хворих на ЦД 2 типу валсартан зменшує розміри адипоцитів та експресію маркерів макрофагальної інфільтрації жирової тканини, збільшує швидкість кровотоку й підвищує рівень адипонектину в плазмі крові, нормалізує співвідношення адипонектину і лептину. P.A. Thurmman, P. Kenedi та співавт. (1998) установили, що валсартан сприяє регресу гіпертрофії міокарда ЛШ.

Наявні дані, що підтверджують нефропротекторний вплив валсартану. G. Viberti та співавт. (2002) у дослідженні MARVAL відслідкували, що на тлі терапії валсартаном протягом 24 тиж кількість пацієнтів, у яких вдалося відновити нормоальбумінурію, складала майже 30%, тоді як під час лікування амлодініном – лише 14,5%. Під час дослідження KVT (Yasuda T. et al., 2013) порівнювали ефективність традиційної терапії без додавання сартанів (група 1) із традиційною терапією, доповненою прийомом валсартану (група 2). У групі 2 відзначалися уповільнення зниження ниркової функції, відтермінування потреби в замісній нирковій терапії, зменшення ризику ниркових ускладнень майже на 43%.

В.С. Негібін зазначив, що в наукових експериментах використовують т. зв. модель спонтанно гіпертензивних щурів. У 2021 році чеський дослідник Vojtech Krtak вивчав вплив ІАПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) на ниркову гемодинаміку при СН у цій популяції щурів. Маркер ефективності ІАПФ – співвідношення ангіотензину I до ангіотензину II; воно було приблизно в 10 разів нижчим у нирковій тканині (порівняно із плазмою).

БРА краще за ІАПФ відновлювали нирковий кровоток і зменшували опір судин у нирках. Лікування БРА (на відміну від ІАПФ) запобігає нирковій гіперперфузії та циркуляторній гіпоксії у щурів із СН. Отже, досягти покращення кровообігу за допомогою БРА можна в усіх тканинах, де наявна тканинна РААС.

Гендерні відмінності в ефективності АГП – це гіпотеза чи науково підкріплений факт?

Для висвітлення цієї теми Лариса Миколаївна навила дані деяких випробувань.

Популяційне дослідження (Hudson M., Rahme E. et al., 2007), до якого залучили майже 20 тис. пацієнтів, госпіталізованих з приводу хронічної СН (ХСН), дозволило зробити декілька цікавих висновків:

- етіологічні фактори ХСН відрізнялися залежно від статі: в жінок вагомішу роль відігравала АГ, у чоловіків – ішемічна хвороба серця;
- ІАПФ добре зарекомендували себе в лікуванні чоловіків із ХСН;
- у жінок із ХСН краще спрацювали сартани;
- зафіксовані гендерні відмінності у відповіді на лікування дослідники пояснили різною етіологією ХСН та ймовірними генетичними особливостями, зокрема щодо гена ACE2.

С. Danielson і співавт. (2020) порівняли ефективність лікування чоловіків і жінок із СН зі зниженою ФВ. До спостереження залучили майже 104 тис. учасників. При призначенні ІАПФ зафіксували зниження ризику рівня смертності від усіх причин у чоловіків, але

Продовження на стор. 22.

Більше ніж просто метаболічний синдром: погляд патофізіолога та кардіолога

Продовження. Початок на стор. 21.

не в жінок; схожа тенденція простежувалася й щодо смертності/госпіталізації з приводу СН. «Позитивні ефекти інгібіторів РААС помітніші в чоловіків», – резюмували науковці.

Вчені з Канади і США D. Ко, Р. Azizi та співавт. (2019) виокремили групу пацієнтів віком понад 65 років, котрі перенесли ІМ (≈59 тис.) й оцінили ефективність терапії ІАПФ і БРА. Встановлено, що сартани є дієвішими (порівняно з ІАПФ) щодо запобігання серцево-судинній смерті, повторному ІМ і нестабільної стенокардії у жінок.

Що може слугувати достовірним поясненням гендерних розбіжностей в ефективності АГП?

Василь Сергійович зазначив, що існує таке явище, як алейний поліморфізм. Це не хвороба і не мутація, а феномен, що визначає генетичну гетерогенність популяції, а також генетичну індивідуальність кожної людини. Виявлено понад 60 млн поліморфізмів (≈2000 варіантів кожного гена).

Відмінності мутації від алейного поліморфізму гена наведено в таблиці.

Таблиця. Мутація та алейний поліморфізм гена: ключові відмінності		
Значення	Мутація	Варіація
Популяційно-генетичне	Зустрічається рідко (частота мутантного алейна не перевищує 1%)	Широко розповсюджене (частота зміненого алейна – від 1 до 75%)
Фізіологічне	Немає	Забезпечує генетичну гетерогенність популяції, генетичне підґрунтя конституції людини
Біохімічне	Чинить потужний вплив на активність білків	Певною мірою змінює активність білків
Патофізіологічне	Зумовлює розвиток захворювання (моногенна патологія)	Впливає на ймовірність розвитку захворювання (полігенна патологія)
Діагностичне	Дозволяє підтвердити діагноз спадкового захворювання	Дозволяє оцінити схильність до появи захворювання, його тяжкості й ефективності терапії

Останнім часом значні кошти вкладаються у вивчення алейних поліморфізмів у розрізі професійної орієнтації (космічні програми, спорт тощо). Не залишається осторонь й фармакологія, адже гени поліморфізми часто корелюють з певними нозологіями, відповіддю на лікування, спрощують підбір препаратів.

АГ – полігенне захворювання, схильність до якого формується за рахунок різних поліморфізмів (рис.).

Якщо говорити про поліморфізми гена АПФ, їх нараховують більш ніж 120. Найвідоміший – rs1799752, інсерційно-делеційний поліморфізм. Це вставка (інсерція, І) або втрата



Рис. Артеріальна гіпертензія як полігенне захворювання

(делеція, D) Alu-повтору в положенні 287, що спричиняє підвищення експресії гена ACE й збільшення концентрації АПФ у крові й тканинах.

У пацієнтів із D/D-генотипом концентрація АПФ у плазмі та його активність є високими (ризик ССЗ зростає на 10%), із I/D – підвищеними, із I/I – нормальними. Цікаво, що в спорті особи з D/D-генотипом успішніші як спринтери (швидкість і сила), з I/I-генотипом – як стаєри (витривалість). Дані літератури щодо частоти виявлення D/D-генотипу в жінок різномірні. Вважають, що він зустрічається частіше (від 0,5 до 17%). Гіпотетично саме це може зумовлювати різну відповідь на АГП.

На завершення дискусії спікери зауважили, що в пацієнтів з АГ і факторами ризику (надмірною масою тіла, порушенням толерантності до глюкози, підвищеною концентрацією тригліцеридів, які збільшують ймовірність кардіоваскулярних порушень, патології нирок) призначення сартанів (препарату Діокор від фармацевтичної компанії Асінко) забезпечує додаткові переваги в профілактиці ускладнень.

Підготувала **Олександра Марченко**

UA-DIOC-PUB-112021-046

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

Застосування β-адреноблокаторів у хворих із серцевою недостатністю та супутньою тиреоїдною патологією: невирішені питання

Продовження. Початок на стор. 19.

Тиреоїдні гормони стимулюють експресію, тобто збільшують кількість БАР на кардіоміоцитах і підвищують їхню чутливість. Отже, застосування БАБ при гіпертиреозі є цілком обґрунтованим.

Згідно з міжнародними рекомендаціями низки тиреоїдних асоціацій, БАБ рекомендується призначати всім пацієнтам із симптомами тиреотоксикозу, особливо хворим похилого віку, якщо ЧСС у спокої перевищує 90 уд./хв чи спостерігається супутнє серцево-судинне захворювання. Дозу БАБ слід обирати відповідно до ЧСС.

Однак, як зазначається в низці рекомендацій з лікування синдрому ХСН у хворих з ендокринними порушеннями, застосовувати БАБ у пацієнтів з гіпертиреозом слід з обережністю.

Хронічна гіперфункція ЩЗ може виконувати роль тригера (пускового механізму) СН із високим серцевим викидом. Найнебезпечнішою клінічною ситуацією є т. зв. тиреоїдний шторм – тяжкий гіперметаболічний стан унаслідок тиреоїд-індукованого підвищення чутливості й експресії БАР, що зумовлює різке зростання рецепторної відповіді на ендогенні катехоламіни. Це, своєю чергою, зумовлює формування СН із високим серцевим викидом (серцевий викид може зростати до 300%) і низькою судинною резистентністю, фібриляцією передсердь. Якщо розвивається тиреоїдний шторм у пацієнта

із СН зі зниженою ФВЛШ, призначення БАБ може спричинити зрив компенсації, різке падіння серцевого викиду, гемодинамічну нестабільність та розвиток тяжкої гіпотензії.

Тиреоїдний шторм – тяжкий гіперметаболічний стан з підвищеною експресією та чутливістю БАБ до ендогенних катехоламінів. Є потенційно небезпечною для життя маніфестацією гіпертиреозу. Хоча для лікування цього стану рекомендоване застосування БАБ, можливі дестабілізація СН і зупинка серця. Зустрічається до 2% пацієнтів з гіпертиреозом.

Небезпечність застосування БАБ при тиреоїдному штормі в хворій із ХСН зі зниженою ФВЛШ проілюстрована клінічним випадком. Пацієнтка, 49 років, в анамнезі – гіпертиреоз (хвороба Грейвса). Надійшла до лікарні зі симптомами СН зі зниженою ФВЛШ (ФВ 30%), фібриляцією передсердь, а також з тахікардією із ЧСС 180 уд./хв. Через 2,5 год після введення ландіололу (β₁-селективний БАБ короткої дії, застосовується при тиреоїдному штормі) відбулася зупинка серця з подальшою успішною реанімацією. Згодом після проведеного лікування тиреоїдного шторму та СН пацієнтка була виписана без клінічних наслідків. Цей клінічний випадок наголошує на важливості ретельного моніторингу гемодинаміки пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і гіпертиреозом при застосуванні БАБ, зокрема ландіололу.

Отже, чинні рекомендації свідчать про те, що застосування БАБ у хворих

з гіпертиреозом і СН зі зниженою ФВЛШ потребує ретельного моніторингу гемодинаміки.

Що стосується пацієнтів із СН в еутиреїдному стані, то необхідно враховувати ще один стан, який часто залишається поза увагою лікарів. Йдеться про синдром низького трийодтироніну (Т₃), який характеризується низьким умістом Т₃ реципронним збільшенням реверсивного Т₃ в сироватці крові за нормальних значень Т₄ і тиреотропного гормону в клінічно еутиреїдних пацієнтів із системними захворюваннями не-тиреїдної етіології. Цей синдром не є проявом чи ознакою гіпотиреозу та свідчить про псевдодисфункцію ЩЗ. Нормальний рівень Т₄ і тиреотропного гормону та низький рівень Т₃, що спостерігається при цьому, свідчать про зниження активності дейодинази, а також про недостатній рівень конверсії тиреоїдних гормонів. Синдром низького Т₃ вважають індикатором несприятливого прогнозу в пацієнтів із СН.

У таких хворих підвищення дози БАБ спричиняє пригнічення активності дейодинази з подальшим зниженням рівня Т₃ та збільшенням розмірів лівого шлуночка, що може зумовити підвищення ризику несприятливого перебігу СН і повторну госпіталізацію.

Отже, пацієнтам із СН необхідно періодично проводити оцінку тиреоїдного статусу. Фінальна глава в історії застосування БАБ у хворих із СН зі зниженою ФВЛШ і тиреоїдною патологією ще не написана. Необхідні подальші дослідження, включаючи

фармакогенетичні. Однак на сьогодні можна стверджувати, що загалом рекомендації із застосування БАБ у хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ поширюються і на пацієнтів із супутньою дисфункцією ЩЗ з урахуванням вищезазначених обмежень.

ВИСНОВКИ

- 1 Висока ЧСС – один з основних механізмів ушкодження за ХСН. БАБ є обов'язковою складовою медикаментозного лікування хворих із СН зі зниженою ФВЛШ.
- 2 Один з найважливіших «життєзатверджувальних» ефектів БАБ пацієнтів із ХСН – зниження ЧСС. Досягнення цільових або максимально переносимих доз БАБ гарантує покращення прогнозу.
- 3 Застосування БАБ у пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ і дисфункцією ЩЗ загалом має проводитися відповідно до Практичних рекомендацій із застосування БАБ у хворих із ХСН без тиреоїдної патології.
- 4 Оцінка рівнів гормонів ЩЗ (тиреотропного гормону, Т₃, Т₄) має стандартно проводитися у всіх пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ.
- 5 У хворих із СН зі зниженою ФВЛШ і гіпотиреозом слід проводити неухильне титрування дози БАБ за ретельного контролю ЧСС.
- 6 У пацієнтів із СН зі зниженою ФВЛШ і гіпертиреозом при застосуванні БАБ титрування має бути обережним; необхідно ретельно проводити моніторинг гемодинаміки. У хворих із СН зі зниженою ФВЛШ і синдромом низького Т₃ в разі перевищення добової дози біспрололу (>5 мг) зменшується рівень Т₃ та зростає Т₄ в сироватці крові, зменшується ФВЛШ і може підвищуватися ризик повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації СН, тобто при титруванні дози БАБ у хворих із СН зі зниженою ФВЛШ варто контролювати рівень гормонів ЩЗ, зокрема Т₃.

Артеріальний тиск: різні цільові рівні для серця та мозку?

Згідно з новим аналізом дослідження ALLHAT, для пацієнта з високим ризиком інсульту може бути виправдане агресивніше зниження артеріального тиску, ніж для пацієнта з високим ризиком інфаркту міокарда.

Для нового аналізу дослідники використовували дані знакового дослідження ALLHAT із метою оцінки моделей ризику серцево-судинних подій та загальної смертності, пов'язаних із різними значеннями систолічного та діастолічного артеріального тиску одночасно. Вони представили свої результати у вигляді теплової карти – візуалізації найменшого та найбільшого ризику для будь-якої комбінації систолічного/діастолічного тиску.

Протягом середнього періоду спостереження 4,4 року в дослідженні, в якому брали участь 33 357 осіб, було зафіксовано 2636 випадків інфаркту міокарда, 866 випадків серцевої недостатності, 936 інсультів та 3700 летальних випадків.

Результати показали, що для комбінованої кінцевої точки – смерті від усіх причин, інфаркту міокарда та серцевої недостатності – U-подібний зв'язок спостерігався як із систолічним, так і з діастолічним артеріальним тиском, але артеріальний тиск, пов'язаний із найменшою небезпекою, відрізнявся для кожного результату.

Наприклад, систолічний/діастолічний тиск 140-155/70-80 мм рт. ст. був пов'язаний із найнижчим ризиком смерті від усіх причин порівняно з 110-120/85-90 мм рт. ст. для інфаркту міокарда та 125-135/70-75 мм рт. ст. для серцевої недостатності. Навпаки, зв'язок систолічного та діастолічного тиску та інсульту був лінійним із нижчими значеннями обох вимірювань, послідовно пов'язаними з нижчим ризиком інсульту.

Отже, на думку дослідників зі Стенфордського університету (США), оптимальний цільовий артеріальний тиск може залежати від того, попередження якого саме наслідку цікавить найбільше – інфаркту міокарда, серцевої недостатності чи інсульту, ризику інсульту або серцевого нападу в майбутньому.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/961893?src=>

Підвищення залишковий холестерин збільшує ризик захворювання периферичних артерій, інфаркту міокарда та ішемічного інсульту

Щораз більше визнається атерогенний потенціал холестерину ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди, – так званого залишкового холестерину, підвищені рівні якого пов'язані зі зростанням ризику розвитку інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. Вчені з Університету Копенгагена (Данія) перевірили гіпотезу про зв'язок підвищеного залишкового холестерину зі збільшенням ризику захворювання периферичних артерій (ЗПА).

Було обстежено 106 937 осіб із Копенгагенського загального популяційного дослідження, проведеного у 2003-2015 роках. За період спостереження у 1586 осіб було діагностовано ЗПА, у 2570 – інфаркт міокарда та у 2762 – ішемічний інсульт.

Також було вивчено дані 13 974 пацієнтів із Копенгагенського дослідження серця, розпочатого в 1976-1978 роках. Протягом 43 років спостереження в 1033 осіб було діагностовано ЗПА, у 2236 – інфаркт міокарда та в 1976 – ішемічний інсульт.

Залишковий холестерин розраховували за стандартним ліпідним профілем. Діагнози було отримано із загальнонаціональних реєстрів здоров'я Данії.

У Копенгагенському загальному популяційному дослідженні підвищені рівні залишкового холестерину $\geq 1,5$ ммоль/л (58 мг/дл) були пов'язані з більшим ризиком ЗПА порівняно з $<0,5$ ммоль/л (19 мг/дл): багатопараметричне скориговане відношення ризиків (ВР) становило 4,8. Відповідні значення ВР становили 4,2 для інфаркту міокарда та 1,8 для ішемічного інсульту. Своєю чергою, в Копенгагенському дослідженні серця було отримано наступні значення ВР: 4,9 для ЗПА, 2,6 для інфаркту міокарда та 2,1 для ішемічного інсульту.

Зазначені результати дозволили дослідникам зробити висновок, що підвищений залишковий холестерин пов'язаний із 5-кратним збільшенням ризику ЗПА у загальній популяції, і цей показник є вищим, ніж для інфаркту міокарда та ішемічного інсульту.

Джерело: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab705>

Гіпотермія не покращує прогноз при зупинці серця поза лікарнею

Дослідники під керівництвом Мішеля Ле Мея, доктора медицини з Інституту серця Університету Оттави (Канада), зазначають, що результати дослідження CAPITAL CHILL не підтверджують використання помірної терапевтичної гіпотермії (31 °C) для поліпшення неврологічних результатів у пацієнтів, які пережили кому після зупинки серця поза лікарнею.

Результати CAPITAL CHILL були вперше представлені на наукових сесіях Американської колегії кардіології (ACC) у травні 2021 року, а 19 жовтня їх було опубліковано в журналі Американської медичної асоціації (JAMA).

Люди, які пережили кому після зупинки серця, мають високий рівень тяжких черепно-мозкових травм і смерті. Сучасні настанови рекомендують цільове управління температурою від 32 °C до 36 °C протягом 24 годин після зупинки серця. Однак невеликі дослідження показали потенційну користь більш суттєвого зниження температури тіла.

У дослідженні CAPITAL CHILL за участю 367 пацієнтів, які перебували в комі при надходженні до стаціонару та вижили після зупинки серця поза лікарнею, цільова температура тіла 31 °C не призводила до значного зниження смертності або несприятливого неврологічного результату через 180 днів у порівнянні з цільовою температурою 34 °C.

На думку вчених, дослідження CAPITAL CHILL розширює спектр управління цільовою температурою, оскільки не виявило жодних переваг від подальшого зниження температури тіла до 31 °C.

Водночас автори попереджають, що в більшості пацієнтів у дослідженні була зупинка серця, вторинна щодо первинної кардіальної етіології. Через це отримані дані не можуть бути застосовані до зупинки серця будь-якої етіології.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/961191?src=>

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2785263>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com
<https://health-ua.com>

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- 🔗 ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- 🔗 ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- 🔗 ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо надсилати резюме на електронну адресу: zu@health-ua.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

О.М. Біловол, академік НАМН України, д.м.н., професор, кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини;
І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини
Харківського національного медичного університету

Дисліпідемії при цукровому діабеті



О.М. Біловол



І.І. Князькова

Цукровий діабет (ЦД) є важливою медико-соціальною проблемою насамперед унаслідок його високої поширеності, ранньої інвалідизації та передчасної смертності в результаті розвитку судинних ускладнень. Експерти Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) називають ЦД однією з найнебезпечніших неінфекційних епідемій XXI століття [2], а експерти Міжнародної діабетичної федерації (МДФ) – загальносвітовою соціальною катастрофою [3].

У 2017 році в світі зареєстровано 425 млн випадків ЦД у людей віком 20-79 років, що становить 8,8% населення [3]. Згідно із прогнозами МДФ, до 2045 року очікується збільшення кількості хворих на ЦД до 690 млн осіб, що складатиме 9,9% населення планети, при цьому 483 млн хворих на ЦД матимуть вік від 20 до 64 років [3]. За даними ВООЗ, у 2019 році ЦД став безпосередньою причиною 1,5 млн випадків смерті [2].

Хворі на ЦД 2 типу мають у 2-4 рази вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4]. Незважаючи на значні переваги в стратегіях профілактики, які знижують пов'язані з ними чинники ризику, ССЗ залишаються провідною причиною захворюваності та смертності в пацієнтів із ЦД 2 типу [4]. Результати випробування CAPTURE (багатовимірне перехресне дослідження поширеності ССЗ у дорослих із ЦД 2 типу в 13 країнах) за участю 9823 осіб із ЦД 2 типу дозволили встановити, що 9 з 10 пацієнтів із ЦД 2 типу страждають на атеросклеротичні ССЗ [5]. Установлено, що тривалість ЦД і наявність інших чинників ризику надають змогу визначити наявність у пацієнта із ЦД ризику, який мають хворі з попередніми серцево-судинними подіями в анамнезі [6]. Дані численних досліджень дозволили встановити, що пацієнти із ЦД і ССЗ належать до дуже високого ризику розвитку іншої події, що свідчить про необхідність проведення цій групі хворих особливо агресивних профілактичних заходів [7]. Особливо слід звернути увагу на те, що ризик розвитку серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД останнім часом знизився, що, ймовірно, обумовлено кращим контролем ліпідів і артеріального тиску та підкреслює необхідність агресивного лікування цих чинників ризику в хворих із ЦД [8].

Доведено, що традиційні чинники ризику ССЗ відіграють важливу роль у пацієнтів із ЦД [9]. До основних традиційних чинників ризику належать артеріальна гіпертензія, куріння сигарет і порушення ліпідного обміну. Серед інших чинників ризику слід зазначити такі: ожиріння (особливо вісцеральне), інсулінорезистентність,

дрібні щільні частки ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), підвищений рівень тригліцеридів (ТГ), низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), прокоагулянтний статус (підвищений рівень інгібітора активації плазміногена 1 типу, фібриногену), сімейний анамнез ранніх ССЗ, гомоцистеїн, ліпопротеїн (а), ниркова недостатність, альбумінурія і запалення (С-реактивний білок, прозапальні цитокіни). Впродовж останнього десятиліття стало зрозумілим, що для зниження ризику ССЗ у пацієнтів із ЦД необхідно не лише поліпшити глікемічний контроль, а й усунути інші чинники ризику ССЗ. У цій статті розглянуто терапевтичні підходи до корекції дисліпідемії у пацієнтів із ЦД.

Для ЦД 2 типу та ССЗ характерна багатобактерна етіологія, при цьому порушення ліпідного обміну є важливою об'єднуючою ланкою їхнього патогенезу (рис. 1).

Важливо підкреслити, що в багатьох хворих до часу встановлення діагнозу ЦД 2 типу вже наявні

клінічні прояви атеросклерозу. Найважливішим (з погляду прогнозу) чинником ризику в хворих із ЦД є дисліпідемія. Атерогенна дисліпідемія – один із основних чинників ризику розвитку та прогресування ССЗ у пацієнтів із ЦД [11]. Продemonстровано, що в хворих із ЦД 2 типу (навіть за задовільного глікемічного контролю) спостерігаються відхилення в рівнях ліпідів [12]. Установлено, що в 30-60% пацієнтів із ЦД 2 типу виявляється дисліпідемія [13].

Діабетична дисліпідемія характеризується підвищенням рівня ТГ і зниженням рівня ХС ЛПВЩ у сироватці крові. Крім того, відбувається збільшення концентрації ХС ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і ХС ЛПНЩ [14], причому рівні ХС ЛПНЩ можуть не відрізнятися від значень здорових людей, проте збільшується кількість найбільш атерогенних дрібних щільних часток ЛПНЩ, спостерігається збільшення ХС не-ЛПВЩ (ХС не-ЛПВЩ = ЗХС – ХС ЛПВЩ), відзначається збільшення кількості часток ЛПНЩ, що в поєднанні

зі збільшенням ЛПДНЩ і ліпопротеїну проміжної щільності зумовлює збільшення рівнів аполіпопротеїну В.

У хворих на ЦД високий рівень ТГ і низький рівень ЛПВЩ зустрічаються майже втричі частіше, ніж в осіб без порушень вуглеводного обміну [15]. Ці зміни ліпідного спектра сприяють розвитку атеросклерозу незалежно від підвищення рівня загального ХС у сироватці крові [16]. Встановлено, що в пацієнтів із ЦД антиоксидантні та протизапальні властивості ХС ЛПВЩ значно знижуються [17]. Продemonстровано, що в жінок із ЦД 2 типу спостерігається нижчий рівень ХС ЛПВЩ, ніж у чоловіків, а показники загального ХС, ТГ, ЛПНЩ відмінностей за статтю не мають [18].

Патофізіологія діабетичної дисліпідемії є складною та остаточно невизначеною. Важливо зауважити, що на зміну рівнів ліпопротеїнів плазми в хворих на ЦД впливають недостатня функція інсуліну та гіперглікемія, що також чинить істотний вплив на атерогенез, індукуючи вазоконстрикцію, запалення і тромбоз. За наявності інсулінорезистентності множинне атеросклеротичне ураження коронарних артерій визначається частіше, ніж за нормальної чутливості до інсуліну [19].

Наявність взаємозв'язку між показниками ліпідного обміну та ризиком розвитку діабету встановлена в метааналізі [20], в якому продemonстровано, що ТГ і ЛПНЩ асоціюються з ризиком ЦД 2 типу. Інші параметри ліпідного обміну, зокрема ХС ЛПВЩ і аполіпопротеїн А1 (АpoA-I), також можуть сприяти глікемічному контролю за рахунок збільшення поглинання глюкози скелетними м'язами, поліпшення функції β-клітин і зниження інсулінорезистентності шляхом інгібування прозапальних механізмів сигнальної трансдукції [21]. Водночас у цьому напрямі потрібні подальші дослідження з вивчення взаємозв'язку між параметрами ліпідного профілю і розвитком ЦД.

Оскільки ЦД, що є чинником ризику розвитку та прогресування ССЗ і специфічних мікросудинних ускладнень, містить комплекс метаболічних порушень в організмі,

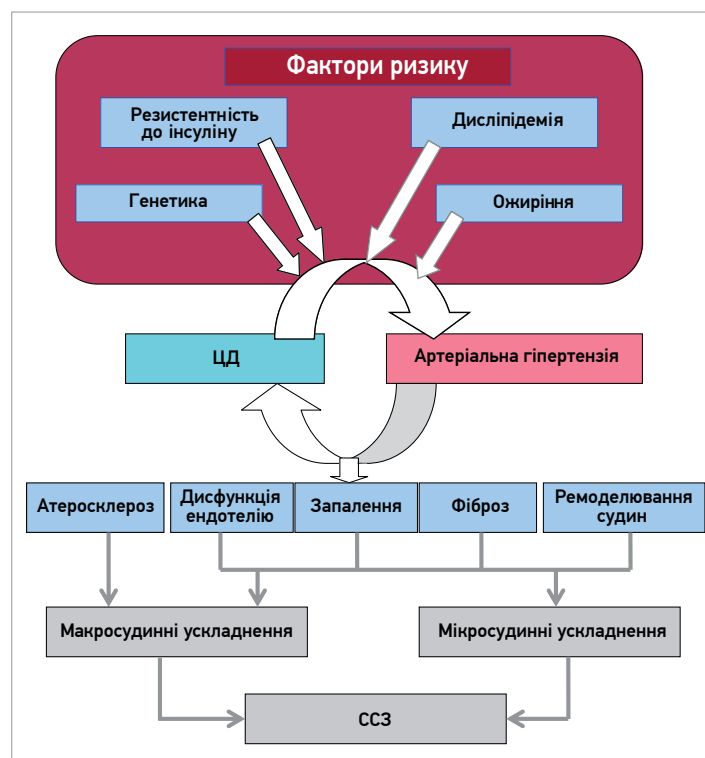


Рис. 1. Шлях до серцево-судинних ускладнень від чинників ризику до судинного ремоделювання [10]

термін «компенсація ЦД» виходить за рамки досягнення й підтримки лише цільових значень глікемії. До основних критеріїв компенсації захворювання в дорослих пацієнтів (разом із досягненням цільових значень глікемії) належать також нормалізація рівня артеріального тиску за хорошої переносимості та досягнення цільових показників ліпідного профілю [22]. Вплив низки цукрознижувальних препаратів на параметри ліпідного обміну наведено в таблиці 1.

Цільові рівні показників ліпідного обміну

Основний показник при корекції дисліпідемії – ХС ЛПНЩ [11]. Зв'язок рівня ХС ЛПНЩ із ризиком розвитку ССЗ є безперервним, диференційованим і кумулятивним. Так, дані великого метааналізу дозволили встановити, що зниження ХС ЛПНЩ на кожний ммоль/л спричиняє зменшення частоти основних серцево-судинних подій на 21% і зниження кількості смертей з будь-якої причини на 9% у пацієнтів із ЦД незалежно від початкового рівня ХС ЛПНЩ, а також інших параметрів [24].

У хворих з ожирінням, метаболічним синдромом і ЦД 2 типу важливу роль в оцінці серцево-судинного ризику має рівень ХС, не пов'язаний з ЛПВЩ (не-ЛПВЩ). Рівні ХС не-ЛПВЩ (розраховується за такою формулою: $\text{ХС не-ЛПВЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}$) та АроВ є достовірними показниками рівня ліпопротеїнів, збагачених ТГ, і атерогенних ремнантів, що являють собою вторинну мету терапії [11].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) і Європейського товариства з атеросклерозу (EAS), цільові рівні показників ліпідного обміну, в т. ч. і в пацієнтів із ЦД, залежать від категорії серцево-судинного ризику (табл. 2).

Більшість пацієнтів із ЦД належать до категорії високого (10-річний ризик фатального результату від ССЗ 5-10%) і дуже високого (10-річний ризик фатального результату від ССЗ >10%) ризику (табл. 3).

Терапевтичні підходи до корекції дисліпідемії

Немедикаментозне лікування дисліпідемії

Для профілактики ССЗ довели свою перевагу DASH- та середземноморська дієта: високий рівень вживання фруктів, овочів, цільнозернових злаків і клітковини; часте споживання бобових, горіхів, риби, птиці та молочних продуктів із низьким вмістом жиру й обмеженим вживанням солодощів, солодких напоїв, червоного м'яса. DASH- і середземноморська дієта заснована на використанні жирів із рослинних олій (насамперед акцентується увага на споживанні оливкової олії).

Препарат	Динаміка ліпідограми
Метформін	Помірне зниження рівня ТГ і ХС ЛПНЩ
Препарати сульфонілсечовини	Не впливають
Інгібітори дипептидилпептидази-4	Зниження постпрандіальних ТГ
Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1	Зниження рівня ТГ натщесерце та після вживання їжі
Акарбоза	Зниження постпрандіальних ТГ
Піоглітазон, росиглітазон	Зниження рівня ТГ і підвищення рівня ХС ЛПВЩ. Незначне підвищення рівня ХС ЛПНЩ, але зменшення дрібних цільних ЛПНЩ
Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (SGLT2)	Незначне збільшення ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ
Інсулін	Не впливає

Дуже високий	Пацієнти із ЦД і наявністю атеросклеротичного ССЗ, чи ураженням органів-мішеней, чи із ≥ 3 чинниками ризику, чи з раннім початком ЦД та його тривалістю >20 років
Високий	Пацієнти із ЦД тривалістю >10 років без ураження органів-мішеней, але із чинниками ризику
Помірний	Молоді пацієнти (ЦД 1 типу в хворих віком <35 років, ЦД 2 типу в пацієнтів віком <50 років) із тривалістю ЦД <10 років без чинників ризику

Параметр	Низький ризик	Помірний ризик	Високий ризик	Дуже високий ризик
ЗХС, ммоль/л	Рекомендований вимір для розрахунку ризику за SCORE			
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	<3,0	<2,6	<1,8	<1,4
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Чоловіки >1,0; жінки >1,2			
ТГ, ммоль/л	<1,7			
Ліпопротеїни (а), мг/дл	<50			

Терапія	Середнє зниження ХС ЛПНЩ
Терапія статинами помірної інтенсивності	≈30%
Високоінтенсивна терапія статинами	≈50%
Високоінтенсивна терапія статинами + езетиміб	≈65%
Інгібітори PCSK9 (алірокумаб / еволюкумаб)	≈60%
Інгібітори PCSK9 + високоінтенсивна терапія статинами	≈75%
Інгібітори PCSK9 + високоінтенсивна терапія статинами + езетиміб	≈85%

Рекомендації	Клас	Рівень
Високоінтенсивна статинотерапія в максимально переносимих дозах	I	A
Якщо на максимально переносимих дозах цільового рівня ХС ЛПНЩ не досягнуто, варто додати езетиміб	I	B
Для вторинної профілактики в пацієнтів із дуже високим ризиком (якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не досягнуто на терапії статин + езетиміб) додати ІРСК9	I	A
У пацієнтів із дуже високим ризиком (якщо цільового рівня ХС ЛПНЩ не досягнуто на терапії статин + езетиміб) додати ІРСК9	I	C

Гіпохолестеринемічний ефект червоного дріжджового рису пов'язаний зі статиноподібним механізмом через інгібування гідроксиметилглютарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА), монаколіну К, який є біоактивним інгредієнтом. Згідно з даними великого дослідження, проведеного в Китаї серед хворих з ішемічною хворобою серця, екстракт червоного дріжджового рису зменшив частоту серцево-судинних ускладнень на 45%. Гіпохолестеринемічний ефект (зниження ХС ЛПНЩ на 15-25%) спостерігається при щоденному вживанні до 10 мг монаколіну К.

Немедикаментозні методи зниження ТГ передбачають:

□ зниження надмірної маси тіла (індекс маси тіла 20-25 кг/м², об'єм талії <94 см – чоловіки та <80 см – жінки);

□ зменшення кількості вживання алкоголю (пацієнтам із гіпертригліцеридемією (ГТГ) слід повністю утриматися від алкоголю);

□ збільшення регулярної фізичної активності (фізичні вправи тривалістю щонайменше 30 хв щодня);

□ зниження споживання вуглеводів, солі (до 5 г/день);

□ збільшення споживання омега-3 ПНЖК;

□ зниження кількості споживання моно- та дисахаридів, трансжирів (<1% від загального вживання) і насичених жирів (<10% від загального споживання), заміна насичених жирів моно- й поліненасиченими.

Медикаментозна терапія

Принципи управління дисліпідеміями

1. Досягнення і утримання цільового рівня ХС ЛПНЩ залежно

від категорії серцево-судинного ризику.

2. Своєчасна інтенсифікація ліпідознижувальної терапії.

3. Спадкоємність у лікуванні пацієнтів із порушеннями ліпідного обміну.

4. Прихильність до використання клінічних рекомендацій з лікування хворих із порушеннями ліпідного обміну.

Першочерговим завданням при лікуванні дисліпідемії у пацієнтів із ЦД є зниження рівня ХС ЛПНЩ до цільових значень, якщо ТГ значно не підвищені.

Гіполіпідемічні препарати мають важливу роль у сучасній системі охорони здоров'я не лише для оптимізації ліпідного профілю, а й для зниження ризику ССЗ (табл. 4) [25].

Дослідження останніх років свідчать на користь того, що гіполіпідемічні препарати можуть впливати на контроль глюкози та інсулінорезистентності. Такі властивості має низка класів ліпомодифікуювальних препаратів [26].

Для досягнення цілей гіполіпідемічної терапії рекомендовано призначення статинів, що є препаратами першого вибору (до максимальної рекомендованої дози чи максимальною переносимою дозою, ІА) [11]. Статини рекомендуються як терапія першої лінії також і для первинної профілактики атеросклеротичних ССЗ та сучасної терапії дисліпідемії у пацієнтів із діабетом [11]. Для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ більшість пацієнтів потребують комбінованої терапії згідно з новими терапевтичними стратегіями; варто зазначити про необхідність прихильності пацієнтів до терапії, а також оцінку в динаміці рівня ХС ЛПНЩ (табл. 5).

Статини – це препарати першого ряду для зниження рівня ХС ЛПНЩ, що рекомендуються переважній більшості пацієнтів із ЦД. Хворим із помірним ризиком для первинної профілактики можна розпочинати терапію статинами помірної інтенсивності.

Пацієнтам з атеросклеротичним ССЗ (вторинна профілактика) слід розпочинати з інтенсивної терапії статинами (аторвастатин 40-80 мг/день або розувастатин 20-40 мг/день). Ліпідні ефекти статинів (інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази): зниження ХС ЛПНЩ на 20-60%, підвищення ХС ЛПВЩ на 5-15%, зниження ТГ на 7-30%, зниження ХС не-ЛПВЩ на 15-50%.

Результати численних випробувань довели таке: що нижчим є ХС ЛПНЩ, то більше знижується частота серцево-судинних подій, тому для вторинної профілактики більшості пацієнтів із метою максимального зниження ХС ЛПНЩ доцільним є додавання езетимібу.

Продовження на стор. 31.

ШЛЯХ ПОПЕРЕДЖЕННЯ КАТАСТРОФИ



Розувастатин знижує підвищений рівень холестерину ЛПНЩ (ХС-ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів (ТГ) і підвищує рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ).

РПІ МОЗ України №UA/18695/01/01 та UA/18695/01/02 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 медиків і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Дисліпідемія

в практиці сімейного лікаря



Під дисліпідемією розуміють порушення функції та/або складу ліпідів і ліпопротеїнів крові, котрі можуть виникати внаслідок багатьох причин і здатні самостійно або у взаємодії з іншими факторами ризику спричиняти маніфестацію атеросклеротичного процесу. Дисліпідемія є важливим фактором ризику атеросклеротичних кардіоваскулярних захворювань – ішемічної хвороби серця, інсульту, хвороби сонних і периферичних артерій, аневіризми черевного відділу аорти. Своєчасне призначення статинів, зокрема розувастатину, в адекватних дозах дозволяє ефективно коригувати дисліпідемічні порушення, суттєво знизити кардіоваскулярний ризик і покращити прогноз пацієнтів.

За рекомендаціями Канадського кардіоваскулярного товариства (CCS, 2021), скринінг дисліпідемії рекомендовано проводити в чоловіків і жінок віком ≥ 40 років, а також в усіх пацієнтів незалежно від віку за наявності додаткових факторів ризику: клінічних ознак атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, діабету, куріння, обтяженого сімейного анамнезу тощо. Скринінг передбачає збір анамнезу та фізикальний огляд, визначення ліпідного і глікемічного профілю, а також оцінку функції нирок. Для інтерпретації ліпідограми замість рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) краще використовувати рівні ліпопротеїнових часток, які не належать до холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС не-ЛПНЩ), або рівень аполіпропротеїну В (АпоВ). Для оцінки кардіоваскулярного ризику CCS рекомендує застосовувати Фрамінгемську шкалу (FRS), що прогнозує 10-річний ризик розвитку ішемічної хвороби серця, захворювання периферичних артерій, серцевої недостатності та цереброваскулярних подій.

Стратегія лікування дисліпідемії включає немедикаментозні (дієта, корекція маси тіла, підвищення фізичної активності, припинення куріння) та медикаментозні (стати́ни, езетиміб, інгібітори PCSK9) методи. Згідно з настановами CCS (2021), препаратами першої лінії в терапії дисліпідемії є статини. Всім пацієнтам, які отримували статини з метою вторинної профілактики, рекомендовані високоінтенсивні режими статинотерапії (розувастатин або аторвастатин).

Яким дорослим пацієнтам проводити скринінг дисліпідемії?	
Чоловіки віком ≥ 40 років	Усі пацієнти незалежно від віку з будь-яким із таких станів:
Жінки віком ≥ 40 років (або в постменопаузі)	- клінічні ознаки атеросклерозу - артеріальна гіпертензія - аневризми черевного відділу аорти - куріння - ознаки дисліпідемії (ліпідна дуга рогівки, ксантелазми, ксантоми) - ранні НВЗ у сімейному анамнезі¹ - цукровий діабет - дисліпідемія у сімейному анамнезі - хронічна хвороба нирок² - окіаніри (ІМТ ≥ 30 кг/м²) - запальні захворювання³ - хронічна дисфункція ХОЗЛ - гестаційна гіпертензія в анамнезі - ВІЛ-інфекція

¹ Чоловіки віком < 55 років і жінки віком < 65 років – родичі першого ступеня споріднення.
² Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м² або альбумін-креатиніновий коефіцієнт ≥ 3 мг/г.
³ Ревматоїдний артрит, спорадичний артрит, анкілозуючий спондиліт, системний червоний вовчак, запальні захворювання кишечника, хронічне захворювання нирок, ІМТ – індекс маси тіла, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

Статини є структурними інгібіторами гідроксиметилглутарил-коензим-А-редуктази (ГМГ-КоА) – основного ферменту, який регулює біосинтез ХС у гепатоцитах. У результаті зниження внутрішньоклітинного вмісту ХС гепатоцит збільшує кількість мембранних рецепторів до ЛПНЩ на своїй поверхні. Рецептори зв'язують і виводять із кровотоку атерогенні частки ЛПНЩ, що знижує концентрацію ХС у крові.

Терапія статинами дозволяє знизити рівень ХС ЛПНЩ на 20–60%, тригліцеридів (ТГ) – на 8–15%, підвищити рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) на 5–15%. Тривале застосування статинів (не менше ніж 5 років) знижує смертність від ішемічної хвороби серця й інших кардіоваскулярних захворювань на 25–40%.

Як проводити скринінг дисліпідемії?	
У всіх пацієнтів:	Необов'язково:
- анамнез і фізикальний огляд - стандартний ліпідний профіль¹: ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ХС не-ЛПНЩ, ТГ - Глюкоза плазми натще або НbA_{1c} - Швидкість клубочкової фільтрації - Ліпопротеїни (а) – один раз за життя, на першому скринінгу	- аполіпопротеїни (В) - АПК (за рНФК) < 60 мл/хв/1,73 м², артеріальної гіпертензії або цукрового діабету

¹ У більшості пацієнтів для скринінгу рекомендовано визначення ліпідів без попереднього нічного голодування натще, проте в пацієнтів з рівнем тригліцеридів $> 4,5$ ммоль/л краще визначити ліпід натще.
² Для інтерпретації ліпідограми замість рівня ХС ЛПНЩ краще використовувати рівні ХС не-ЛПНЩ або АпоВ, особливо за рівня ТГ $\geq 1,5$ ммоль/л.
 Примітки: ХС – загальний холестерин, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ТГ – тригліцериди, АПК – альбумін-креатиніновий коефіцієнт, рНФК – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації.

З огляду на низькі цільові рівні ХС ЛПНЩ у пацієнтів із дуже високим і високим кардіоваскулярним ризиком найважливішою властивістю статинів, яку необхідно врахувати при виборі препарату, слід вважати силу його дії. Серед усіх статинів, які застосовуються в клінічній практиці, найбільшу гіполіпідемічну ефективність має розувастатин. Діапазон доз розувастатину від 5 до 40 мг/сут перекриває весь спектр необхідних лікувальних впливів – від помірного ризику (зниження ХС ЛПНЩ на 30%, доза 5 мг/добу) до дуже високого (доза 20–40 мг/добу, зниження ХС ЛПНЩ на 55–63%).

У дослідженні STELLAR порівнювали гіполіпідемічну ефективність розувастатину й інших статинів упродовж 6 тиж терапії. Застосування розувастатину в дозі 10 мг/добу забезпечувало досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 2,6$ ммоль/л у 82% пацієнтів порівняно із 74% хворих, які приймали аторвастатин у дозі 20 мг/добу, та 66% пацієнтів, котрі отримували симвастатин у дозі 40 мг/добу.

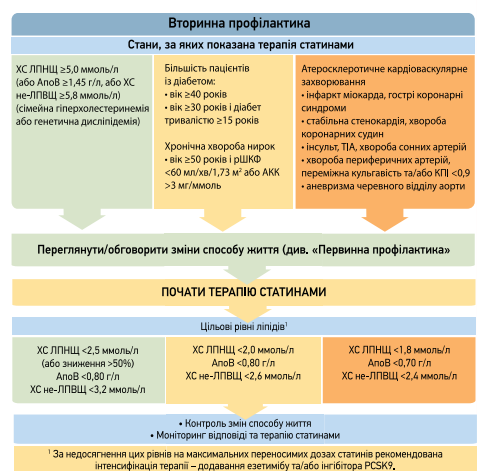


У дослідженні METEOR за участю 984 пацієнтів із субклінічним атеросклерозом, які приймали 40 мг розувастатину або плацебо впродовж 2 років, була доведена можливість стабілізації атеросклеротичної бляшки на тлі активного лікування.

За результатами дослідження ASTEROID, де використовували внутрішньосудинне ультразвукове дослідження, застосування розувастатину впродовж 2 років дозволило зменшити рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 53,2% та підвищити рівень ХС ЛПВЩ у середньому на 14,7%, а також сприяло регресу коронарної атеросклеротичної бляшки в 78% пацієнтів.

Гіполіпідемічний ефект розувастатину розвивається вже після 1 тиж від початку терапії, а через 2 тиж досягається 90% від максимально можливого ефекту. Максимальний терапевтичний ефект зазвичай розвивається до 4-го тижня лікування й підтримується при постійному прийомі препарату. Висока гіполіпідемічна ефективність розувастатину є особливо важливою в амбулаторній клінічній практиці, оскільки дозволяє скоротити терміни титрування дози препарату, забезпечує швидше настання сприятливого клінічного ефекту, підвищує прихильність пацієнтів до лікування.

Суттєвими перевагами розувастатину стосовно безпеки є низька ліпофільність і практично повна відсутність взаємодії із системою цитохрому СYP (P450), за участю якого метаболізується значна кількість ліків. Ці властивості розувастатину забезпечують низький ризик медикаментозних взаємодій при його застосуванні на відміну від інших статинів.



Пацієнти, які отримували гіполіпідемічну терапію, потребують періодичного моніторингу ефективності та безпеки лікування. Перед призначенням статинів потрібно здійснити щонайменше два вимірювання ліпідів крові з інтервалом в 1–12 тиж, за винятком пацієнтів, за яких рекомендується негайна лікарська терапія (гострий коронарний синдром і дуже високий ризик). Ліпідний профіль також визначають через 4–12 тиж після початку лікування або зміни його інтенсивності, а після досягнення цільового рівня ліпідів – щорічно.

Печінкові ферменти (аналізаміотрансфераза – АЛТ) слід контролювати до лікування, через 8–12 тиж після початку статинотерапії або підвищення дози препарату. Якщо рівень АЛТ підвищений < 3 ВМН (верхня межа норми), необхідно продовжувати терапію з повторним контролем через 4–6 тиж. У разі підвищення АЛТ > 3 ВМН слід припинити гіполіпідемічну терапію чи зменшити дозу та повторно визначити печінкові ферменти протягом 4–6 тиж; відновити терапію можна після нормалізації рівня АЛТ.

Рівень креатиніна перевіряють до початку статинотерапії і потім у разі розвитку міалгії. Лікування слід припинити за підвищення креатиніна < 10 ВМН та появи симптомів міалгії або в разі підвищення > 10 ВМН незалежно від наявності симптомів.

У пацієнтів, які отримують високоінтенсивну статинотерапію і мають високий ризик розвитку цукрового діабету, рекомендовано регулярно перевіряти рівень НbA_{1c} або глюкози крові. До цієї категорії, зокрема, належать пацієнти літнього віку, з метаболічним синдромом, ожирінням або іншими ознаками інсулінорезистентності.

Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Pearson G.J., Thanassoulis G., Anderson T.J. et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. Can. J. Cardiol. 2021; Mar 26; S0828-282X(21)00165-3.

Підготував Ігор Гладкий

Ключові компоненти базової терапії пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями

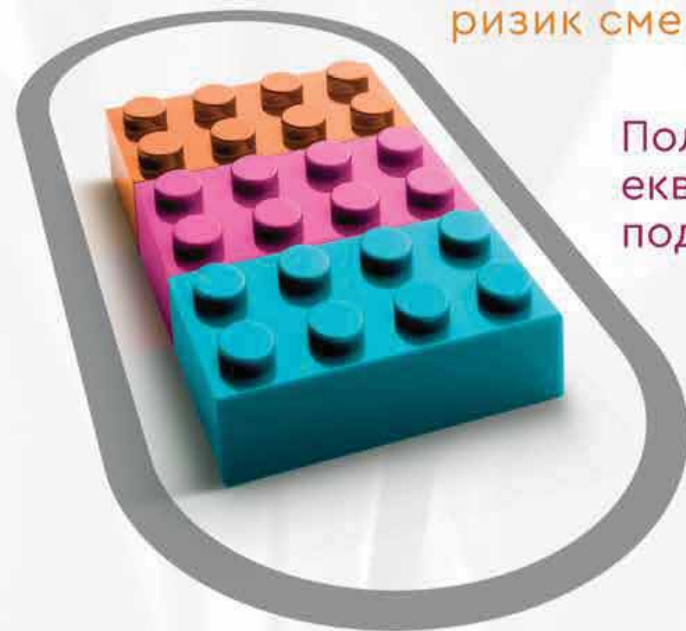
ОДНА
КАПСУЛА

1 РАЗ НА ДЕНЬ

Одночасний прийом
АСК + статин + і-АПФ на **71%** знижує
ризик смертності у пацієнтів з ССЗ¹

Поліпіл знижує рівні ЛПНЩ
еквівалентно монотерапії
подвійною дозою статинів²

Поліпіл покращує контроль АТ
та рівень ЛПНЩ незалежно
від попередньої терапії³



ТРИНОМІЯ®
ацетилсаліцилова кислота • аторвастатин • раміпріл



Триномія®. Діючі речовини: 1 капсула містить 100 мг кислоти ацетилсаліцилової, 20 мг аторвастатину (у вигляді аторвастатину кальцію тригідрату) і 2,5 (або 5, або 10) мг раміпрілу. Лікарська форма: капсули тверді. Фармакотерапевтична група. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, інші комбінації. Код АТХ С10В Х06. Показання: аторинна профілактика ускладнень з боку серцево-судинної системи у дорослих пацієнтів в якості замінної терапії, коли забезпечується адекватний контроль при терапії монокомпонентними засобами в еквівалентних терапевтичних дозах. Побічні реакції: розлади і запалення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як печія, відчуття дискомфорту в животі, нудота, блювота, біль у шлунку, діарея, запор, метеоризм, диспепсія, мікрокровотечі, пароксизмальний бронхоспазм, сильна задишка, непродуктивний дратівливий кашель, закладеність носа, бронхіт, синусит, риніт, назофарингіт, висипання (у тому числі макуло-папулезні), алергічні реакції, фаринголарингеальний і головний біль, біль у м'язах, біль у суглобах, м'язовий спазм, біль в грудях і спині, кінцівках і спині, носова кровотеча, набряк суглобів, гіперглікемія, відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази і калію в крові, артеріальна гіпотензія, ортостатичне зниження артеріального тиску, запаморочення, непритомність, стомлюваність. Протипоказання: гіперчутливість до компонентів препарату, інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або тартразину, гіперчутливість до сої або арахісу; астма в анамнезі або інші алергічні реакції, викликані прийомом НПЗЗ; гострі пептичні виразки; гемофілія та інші порушення згортання крові; ниркова, печінкова або серцева недостатність важкого ступеня; гемодіаліз; артеріальна гіпотензія; назальні поліпи; пов'язані з астмою, яка викликана або загострюється при використанні АСК; наявне захворювання печінки або постійне підвищення рівня трансаміназ сироватки більш ніж в 3 рази в порівнянні з нормою, що не має пояснень; вагітність, годування грудьми; спільне застосування з тіправаріом, ритонавіром, циклоспорином або метотрексоматом (15 мг на тиждень і більше); екстракорпоральні методи лікування, які призводять до контакту крові з негативно зарядженими поверхнями; раміпріл не слід застосовувати пацієнтам із гіпотонічними або гемодинамічно нестабільними станами, ангіоневротичний набряк в анамнезі; виражений двосторонній стеноз ниркових артерій або в одній з функціонуючих нирок; діти і підлітки до 18 років, нещодавно перенесені травми і хірургічні втручання. Фармакологічні властивості: ацетилсаліцилова кислота необоротно інгібує агрегацію тромбоцитів шляхом ацетилювання цикло-оксигенази, що необоротно інгібує синтез тромбоксану А2; аторвастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази; раміпріл; активний метаболіт проліків раміпрілу, пригнічує АПФ. Категорія відпуску. За рецептом. Р. П. МОЗ України: UA / 15408/01/01, UA / 15409/01/01, UA / 15410/01/01 від 26.08.2016. Виробник: Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8; ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія).

Повна інформація знаходиться в інструкції по застосуванню препарату, інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
¹ Аторвастатин 2X20 мг. I. Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis [published correction appears in BMJ. 2006 Apr 15;332(7546):912]. 2. Gonzalez-Julianetety JR, Tamargo J, Torres F, Weiss B, Oudoverko N. Pharmacodynamic Study of the Cardiovascular Polypharmacy: Is There Any Interaction among the Monocomponents? Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020 Jan 23; pii: S1885-5857(19)30415-3. 3. Castellano JM, Verdejo J, Ocampo S, Martinez-Rios MA, Gómez-Álvarez, E, Borrayo, G, et al. Clinical effectiveness of the Cardiovascular Polypharmacy in a real-life setting in patients with cardiovascular risk in Mexico: the SORS study. Arch. Med. Res. 50 (2019) 31-40.

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

ferrer

acino

Нові клінічні дані щодо ефективності серцево-судинної таблетки — поліпіл аторвастатин / ацетилсаліцилова кислота / раміприл

XXII Національний конгрес кардіологів України, який відбувся 21-24 вересня в поєднанні онлайн-форматом, охопив найважливіші питання кардіології, у т. ч. застосування поліпілу — комбінованої таблетки для лікування та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ).



Хосе Кастелано (Національний центр досліджень ССЗ Карлоса III, Університетська клініка Монте-прінсіпе, Іспанія) в своєму виступі охарактеризував цінність стратегії поліпілу в сучасній кардіології.

Незважаючи на пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19), ССЗ залишаються провідною причиною смерті в усьому світі. 80% смертей від ССЗ припадає на країни з низьким і середнім рівнями достатку, де доступ до лікування обмежений (Bansilal S. et al., 2015).

Основною проблемою кардіопротекції в Європі є те, що, незважаючи на всі досягнення й удосконалення, ми бачимо недостатній контроль факторів ризику. Порівняння результатів досліджень EUROASPIRE IV та V виявило, що поширеність куріння на постійній основі практично не змінилася (48 та 53% відповідно; $p=0,08$). Аналогічна ситуація спостерігається і щодо підвищеного артеріального тиску (АТ) (46 та 45%; $p=0,79$). Глибоке вивчення контролю ліпідного профілю, проведене в дослідженні EUROASPIRE V (2016-2017 рр.), продемонструвало, що цільових рівнів ліпідів досягли лише 32% пацієнтів. В Україні цей показник становить 21%, а найкращий контроль ліпідогрामी спостерігається у фінських пацієнтів – 55%. Загалом із 8261 хворих із 27 країн, опитаних після госпіталізації щодо коронарної ревазуляризації або гострого коронарного синдрому, статини приймали 84%, а рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) $<1,8$ ммоль/л вдалося досягти 32%. Статинотерапія високої інтенсивності була призначена 60% пацієнтів, однак цільового рівня ХС ЛПНЩ $<1,8$ ммоль/л досягли лише 36% із них (De Backer G.G., 2018).

Метою перехресного спостережного дослідження DA VINCI (2019, $n=5888$) стала оцінка дотримання старих цільових рівнів ХС ЛПНЩ і нових (жорсткіших) цільових рівнів, рекомендованих європейськими настановами. Було з'ясовано, що 52% пацієнтів, котрим призначили ліпідознижувальну терапію, отримували монотерапію статинами середньої інтенсивності, 28% – монотерапію статинами високої інтенсивності, 9% – комбінацію статину з езетимібом, 7% – інші ліпідознижувальні препарати, 4% – монотерапію статинами низької інтенсивності, 1% – комбінацію статину з PCSK9. На тлі такого лікування цільового рівня ХС ЛПНЩ за рекомендаціями 2016 р. досягли 54%, а цільового рівня за рекомендаціями 2019 р. – лише 33% (Ray K.K. et al., 2020).

Однією із причин невдачі статинотерапії може бути незадовільна прихильність до лікування. Варто зауважити, що прихильність є динамічним процесом: її рівень суттєво знижується вже через 6 міс терапії. Так, через 6 міс призначені лікарем ліпідознижувальні препарати продовжують приймати лише 52% пацієнтів, глюкозознижувальні засоби – 41%, антигіпертензивні препарати – 43%, препарати від ожиріння – 34%. До завершення 1-го року лікування призначену фармакотерапію самовільно припиняють 50-90% хворих (Castellano J.M. et al., 2013). Безумовно, існує пряма залежність між кількістю таблеток і дотриманням режиму лікування: якщо пацієнту необхідно прийняти лише 1 таблетку, відсоток прийнятих доз протягом року становить 79%, 2 таблетки – 69%, 3 таблетки – 65%, 4 таблетки – 51% (Slaxon A. et al., 2001). На основі наведених фактів і з'явилася

ідея щодо поліпілу – таблетки, яка міститиме всі необхідні для кардіопротекції складники та надасть можливість максимально спростити режим лікування. Крім того, поліпіл може покращити економічну доступність фармакотерапії, зменшуючи в такий спосіб загальносвітовий тягар ССЗ. Досягнення кращої клінічної прихильності при застосуванні поліпілу дозволяє покращити контроль факторів ризику, отже, й клінічні результати, зменшуючи вартість лікування ускладнених форм ССЗ. У дослідженні S. Bansilal і співавт. (2016) було визначено взаємозв'язок між рівнем прихильності до лікування та відтермінованими тяжкими небажаними серцево-судинними подіями (смертністю від усіх причин, інфарктами міокарда, інсультами, потребою в ревазуляризації міокарда) при вторинній профілактиці ССЗ. Учасників дослідження було розподілено на три групи залежно від рівня прихильності до лікування. Понад 80% призначених доз прийняли лише 43% пацієнтів. Кумулятивна частота несприятливих серцево-судинних подій через 36 міс спостереження в цій підгрупі учасників була достовірно нижчою, ніж у тих, хто прийняв 40-80% та $<40\%$ призначених доз ($p=0,0002$). Отже, можна дійти такого висновку: якщо пацієнти приймають недостатню частку призначених доз лікарських засобів, це не захищає їх від смерті чи тяжких форм ССЗ. Цю проблему може розв'язати поліпіл.

R. Webster і співавт. (2016) проведено проспективний індивідуальний метааналіз даних 3140 пацієнтів із 6 країн, присвячений порівнянню ефективності поліпілу та стандартної терапії ССЗ. Усі залучені до метааналізу дослідження свідчили на користь поліпілу порівняно зі звичайною терапією. Пацієнти, які приймали поліпіл, майже на 60% краще дотримувалися призначеного режиму лікування.

Дослідження SORS, що визначало вплив поліпілу на контроль факторів ризику в популяції пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком через 1 рік спостереження після переходу зі стандартної терапії на поліпіл, з'ясувало, що перехід на поліпіл дозволяє зменшити ХС ЛПНЩ на 18,7%, загальний холестерин – на 24,3%, тригліцериди – на 30,7%. Якщо врахувати, що ці пацієнти отримували лікування до переходу на поліпіл, ефект є просто вражаючим. Теоретичні розрахунки свідчать про те, що отримане в цьому випробуванні зниження ХС ЛПНЩ має можливість знизити відносний ризик тяжких небажаних серцево-судинних подій на 14,8%. Крім того, в учасників було зафіксовано зменшення систолічного АТ на 12,8%, а діастолічного – на 9,7%. За розрахунками, таке зниження систолічного АТ сприяє зменшенню ризику серцево-судинних подій майже на 40%. Поліпіл забезпечував хороші показники досягнення цільового АТ (130/85 мм рт. ст. в осіб із цукровим діабетом і 140/90 мм рт. ст. у всіх інших категорій пацієнтів). На момент залучення до випробування в межах цільового АТ перебували лише 20,1% хворих, а через 12 міс прийому поліпілу – уже 55,4%. Цікаво, що контроль АТ на тлі лише поліпілу не відрізнявся від контролю АТ на тлі поєднання поліпілу з антигіпертензивним препаратом / препаратами (Castellano J.M. et al., 2015).

Порівняння фармакодинаміки поліпілу аторвастатину / ацетилсаліцилової кислоти (АСК) / раміприлу щодо ХС ЛПНЩ і систолічного АТ із референсними препаратами (аторвастатин та раміприл) підтвердило відсутність несприятливої фармакодинамічної взаємодії між компонентами поліпілу. Крім того, порівняння поліпілу з аторвастатином виявило на 7% більше зниження ХС ЛПНЩ на тлі прийому поліпілу, що є свідченням синергетичного ефекту раміприлу й аторвастатину (Gonzales-Juanatey J.R. et al., 2019).

Нещодавно опублікований масштабний метааналіз ($n=18162$) довів, що терапія комбінацією препаратів із фіксованими дозами забезпечувала кращий результат стосовно ХС ЛПНЩ і систолічного АТ, ніж застосування окремих препаратів. У групі поліпілу також спостерігалася достовірна зменшення кількості серцево-судинних смертей, інсультів, інфарктів міокарда та потреби в ревазуляризації (Joseph P. et al., 2021). Отриманий результат (зниження досягнення значущих кінцевих точок на 38%) відповідає теоретичним розрахункам, що ґрунтуються на результатах вищезазначеного дослідження SORS.

Наразі триває дослідження SECURE, присвячене застосуванню поліпілу аторвастатину / АСК / раміприлу в людей віком >65 років після інфаркту міокарда. Незабаром завершаться останні контрольні візити цього дослідження, а перші надання результатів очікуються у 2022 р. Імовірно, висновки випробування SECURE зможуть доповнити доказову базу високої ефективності поліпілу.

Під час надання відповіді на запитання слухачів Хосе Кастелано зауважив, що, хоча на перший погляд доза аторвастатину (20 мг) виглядає недостатньою, цей ефект компенсується тривалим щоденним прийомом поліпілу за умови високого рівня прихильності.

Наявний на фармацевтичному ринку України поліпіл Триномія (фармацевтична компанія «Асіно») містить АСК (антиагрегантний засіб) у дозі 100 мг, аторвастатин (препарат для профілактики утворення нових і стабілізації уже наявних атеросклеротичних бляшок) у дозі 20 мг та раміприл (препарат, що запобігає ремоделюванню міокарда) в дозі 2,5, 5 чи 10 мг. Триномія показана як засіб вторинної профілактики ускладнень з боку серцево-судинної системи в дорослих пацієнтів.



Завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, доктор медичних наук, професор Віра Йосипівна Целуйко представили аудиторії доповідь «Свіжий погляд на відому групу препаратів. Статини – знайомі незнайомці».

Віра Йосипівна підкреслила, що в своїй презентації використовувала лише тематичні джерела 2021 р. з метою надання найсучаснішої інформації щодо застосування статинів.

Відповідно до нових рекомендацій Європейського товариства кардіологів із профілактики ССЗ (2021), для пацієнтів без ССЗ із дуже високим ризиком цільове значення ХС ЛПНЩ становить 1,4 ммоль/л, для хворих без ССЗ із високим ризиком – 1,8 ммоль/л, для пацієнтів зі встановленим ССЗ – 1,4 ммоль/л. Для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ при первинній (особливо вторинній) профілактиці рекомендовано застосовувати всі доступні методи.

На сьогодні основним правилом статинотерапії у хворих високим та дуже високим ризиком є використання максимальних або максимально переносимих доз, оскільки це дозволяє зберегти життя пацієнтів. За результатами метааналізу даних 15 досліджень ($n=4313$) встановлено, що призначення високих доз статинів пацієнтам, яким проведено черезшкірне коронарне втручання, забезпечує зниження кількості ускладнень упродовж 30 днів на 54%, а також частоти інфаркту міокарда на 50%. Водночас продемонстровано, що статинотерапія сприяє зниженню частоти порушень церебральної гемодинаміки після стентування сонних артерій (Erkoll A. et al., 2021) та зменшенню короткочасної, а також довготривалої смертності при оперативних втручаннях щодо анеризми абдомінального відділу аорти (Xiong X. et al., 2021).

У наш час статини не є винятково кардіологічними препаратами. А.Ф.М.З. Zein і співавт. (2021) провели аналіз даних 14 446 пацієнтів 8 досліджень і виявили, що статинотерапія асоціювалася зі зниженням смертності від COVID-19 (відношення ризиків 0,72). Аналіз окремих підгруп хворих довів, що прийом статинів в умовах стаціонару супроводжувався достовірно меншою смертністю порівняно з відсутністю їхнього прийому. На зв'язок статинотерапії зі смертністю не впливали ні вік, ні стать, ні наявність цукрового діабету й артеріальної гіпертензії. Схожі дані отримали А. Kollias і співавт. (2021), у метааналізі яких було продемонстровано, що прийом статинів знижує госпітальну летальність на 35%.

Продовження на стор. 30.

Нові клінічні дані щодо ефективності серцево-судинної таблетки — поліпіл аторвастатин / ацетилсаліцилова кислота / раміпріл

Продовження. Початок на стор. 29.

Окрім того, статини знижують ризик розвитку онкологічних захворювань та смерті від них у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН). Q. W. Ren і співавт. (2021) проаналізували регіональний реєстр клінічної інформації щодо 87 102 хворих із СН і з'ясували, що застосування статинів асоціювалося з меншим на 16% ризиком захворюваності на рак. Здатність статинів знижувати ризик раку залежала від тривалості прийому препаратів; середній час спостереження становив 4,1 року. 10-річна смертність серед учасників, які приймали статини, становила 3,8%, а серед осіб, котрі їх не приймали, – 5,2%. Здатність статинів переривати різні сигнальні шляхи, що сприяють канцерогенезу, була підтверджена в доклінічних експериментах на прикладі аденокарциноми підшлункової залози. Обсерваційні дослідження довели, що застосування статинів є корисним для пацієнтів з такими пухлинами, в т. ч. на етапах хіміо-профілактики та спостереження після хірургічної резекції. Статини також покращували терапевтичний прогноз таких хворих на пізніх стадіях раку.

Відповідно до аналізу даних корейської національної служби медичного страхування за 2005–2015 рр., прийом статинів та АСК асоціювався зі зниженням імовірності гепатоцелюлярної карциноми. Статинам був притаманний дозозалежний вплив, незалежний від фонованого застосування АСК (Chi W.-M. et al., 2021). Такі самі результати отримали й автори метааналізу 24 досліджень, які підтвердили зв'язок статинотерапії з меншою частотою розвитку гепатоцелюлярних карцином (відносний ризик 0,54). Особливо виразним це зниження ризику було в хворих із цукровим діабетом і цирозом печінки, а також в осіб, які отримували противірусну терапію.

Водночас було виявлено специфічні сприятливі ефекти окремих статинів при інших неатеросклеротичних і непухлинних хворобах. Пітавастатин розглядається як засіб-кандидат для лікування остеопорозу, оскільки він здатен пригнічувати остеокластичну резорбцію та сприяти утворенню

кісткової тканини остеобластами (Cheon Y.-H. et al., 2021). Розувастатин зменшує запалення та окисний стрес у дихальних шляхах, що робить його потенційним препаратом для комплексного лікування бронхіальної астми (Saadat S. et al., 2021). Аторвастатин має позитивний вплив на перебіг депресії порівняно із плацебо (Lee M.C. et al., 2021). Промонструвано, що статини уповільнюють прогресування ранніх стадій глаукоми (Thiermeier N. et al., 2021).

Відповідно до сучасних поглядів, найкраще переваги статинів реалізуються в складі поліпілу, які дозволяють знизити рівень ХС ЛПНЩ, а також АТ (незалежно від попередньої терапії). Наприклад, у дослідженні R. Gonzales-Juanatey та співавт. (2019) застосування поліпілу за типом Триномії (фармацевтична компанія «Асіно») – фіксованої комбінації аторвастатин / АСК / раміпріл – забезпечувало на 7% більше зниження ХС ЛПНЩ, ніж монотерапія аторвастатином. За сприятливим впливом на ліпідний профіль використання поліпілу виявилось еквівалентним подвоєнню дози статину.



Крім виступів спікерів, під час конгресу відбулася дискусія «Як покращити прихильність до лікування хворих високого серцево-судинного ризику?». Професор кафедри внутрішньої медицини № 3 ДЗ «Дніпровський державний медичний університет», доктор медичних наук Олена Акімдініна Коваль зауважила, що для досягнення хворим високого рівня прихильності до лікування необхідні мотивація, простота режиму лікування та знання ефективності, безпеки й часу призначення препарату.

З метою мотивації необхідно переконати пацієнта, що для задовільної якості життя слід мінімізувати ризик подальших кардіоваскулярних подій за допомогою оптимального медикаментозного лікування, а простоти

режиму лікування дозволяє досягти застосування поліпілу порівняно з окремим прийомом показаних засобів.

За даними Українського реєстру випадків гострого коронарного синдрому (2015), під час виписки статини призначаються 93,5% пацієнтів, однак через 6 міс після виписки ліпідознижувальну терапію отримують лише 58,8% осіб, яким вона була призначена. Натомість кількість засобів метаболічної терапії, які не входять до рекомендацій фахових товариств, зростає у 7 разів.

Аналіз 106 послідовних історій хвороб пацієнтів із гострим коронарним синдромом довів, що середня кількість призначених під час виписки таблеток становить 6,2±1,4. Безумовно, такий режим лікування має негативний вплив на прихильність пацієнта до терапії (особливо довготривалої), тому доцільно одразу під час виписки призначати поліпіл.

Поліпіл, зокрема Триномія (фармацевтична компанія «Асіно»), розповсюджений у країнах Латинської та Центральної Америки, котрі за рівнем валового внутрішнього продукту приблизно відповідають Україні. За даними С. Aquilar і співавт. (2021), застосування поліпілу супроводжується меншим рівнем використання ресурсів системи охорони здоров'я (насамперед за рахунок меншої тривалості стаціонарного лікування пацієнтів, які приймають поліпіл).

Запорука успіху довготривалої терапії та вторинної профілактики ССЗ – прихильність пацієнта до лікування. Досягти високого рівня прихильності дозволяє поліпіл (Триномія, фармацевтична компанія «Асіно»), що різко скорочує кількість необхідних таблеток і дозволяє досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ та АТ, водночас зменшуючи агрегацію тромбоцитів.

Відповідно до сучасних досліджень, поліпіл є не лише ефективним, а й фармакоекономічно доцільним засобом, що було підтверджено за результатами численних випробувань.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA-TRIN-PUB-112021-061



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Вживати алкоголь у малих дозах, щоб жити «довго та щасливо»? Це може не спрацювати

Тривалий час вважалося, що споживання алкоголю в низьких і помірних кількостях може мати позитивний вплив на здоров'я. Це припущення ґрунтувалося на даних про те, що непитувачі, ймовірно, помирають раніше, ніж люди, які споживають алкоголь у малих кількостях. Однак у нещодавньому дослідженні було з'ясовано, що більшість випадків ранньої смерті мали місце в осіб, які на момент смерті не вживали алкоголь, але в минулому вживали алкоголь або наркотичні речовини, були запаленими курцями, а також мали в анамнезі проблеми зі здоров'ям, тобто фактори ризику ранньої смерті.

Згідно з новим дослідженням учених з Університету Грайфсвальда (Німеччина), результати якого було опубліковано в журналі PLOS Medicine, підвищений ризик смерті серед нині непитувачів може значною мірою пояснюватися іншими факторами, як-от попередні проблеми з алкоголем або наркотичними речовинами, щоденне куріння та загальний незадовільний стан здоров'я.

Попередні дослідження показали вищий рівень смертності серед осіб, які утримуються від алкоголю, порівняно з тими, хто вживає алкоголь у невеликих чи помірних кількостях. У новому дослідженні було використано дані випадкової вибірки з 4028 дорослих німців, які брали участь у стандартизованому інтерв'ю, проведеному в період із 1996 до 1997 рік, коли учасникам було від 18 до 64 років. Були доступні вихідні дані про споживання алкоголю за 12 місяців до інтерв'ю, а також інша інформація про стан здоров'я, вживання алкоголю та наркотичних речовин. Дані про смертність були доступні при подальшому спостереженні протягом 20 років.

Серед учасників дослідження 447 (11,10%) не вживали алкоголь упродовж 12 місяців до базового інтерв'ю. З-поміж цих непитувачів 405 (90,6%) у минулому споживали алкоголь, а 322 (72,04%) мали один або кілька інших факторів ризику передчасної смерті, у тому числі розлад, пов'язаний зі вживанням алкоголю в минулому, або надмірне вживання алкоголю (35,4%), щоденне куріння (50%), задовільну чи погану самооцінку здоров'я (10,51%). Було виявлено, що 125 осіб, які утримувалися від алкоголю та не мали вищезазначених факторів ризику, не продемонстрували статистично значимої різниці в смертності від серцево-судинних захворювань або раку порівняно зі споживачами алкоголю в низьких та помірних дозах.

Таким чином, отримані результати спростовують користь уживання алкоголю для збереження здоров'я та довголіття.

Джерело: <https://www.sciencedaily.com/releases/2021/11/211102140652.htm>

Оновлено клінічні рекомендації NICE «Серцево-судинні захворювання: оцінка і зниження ризику, включно з модифікацією ліпідів» [CG181]

Клінічні рекомендації Національного інституту вдосконалення охорони здоров'я та догляду Великої Британії (NICE) «Серцево-судинні захворювання: оцінка і зниження ризику, включно з модифікацією ліпідів» [CG181] містять рекомендації щодо оцінки ризику серцево-судинних захворювань, модифікації способу життя та ліпідомодифікуючої терапії для первинної та вторинної профілактики кардіоваскулярної патології.

Ці клінічні рекомендації призначені для медичних працівників, а також для людей із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та/або з уже наявною серцево-судинною патологією. Зокрема, настанови спрямовані на допомогу медичним працівникам щодо виявлення осіб, схильних до підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань, включно з пацієнтами із цукровим діабетом 1 або 2 типу чи хронічним захворюванням нирок.

Ці рекомендації є оновленою версією настанов, опублікованих у 2014 році (попереднє оновлення відбулося 2018 року): документ було частково доповнено новими даними щодо інструментів оцінки ризику, а також інформацією щодо зміни ціни та доступності статинів.

У представленому оновленні Група з укладання рекомендацій (GDG) пропонує використовувати термін «холестерин ліпопротеїнів невисокої щільності» замість «холестерин ліпопротеїнів низької щільності» (ХС ЛПНЩ). Також у настановах статини згруповано до трьох різних категорій інтенсивності відповідно до відсоткового зниження ХС ЛПНЩ, а саме:

- низька інтенсивність (якщо зниження становить від 20% до 30%);
- середня інтенсивність (якщо зниження становить від 31% до 40%);
- висока інтенсивність (зниження перевищує 40%).

Зазначена класифікація була погоджена консенсусом GDG на підставі аналізу літератури. Також рекомендації містять оновлення щодо розгляду можливості лікування інклісіраном пацієнтів із первинною гіперхолестеринемією або змішаною дисліпідемією.

Оновлені рекомендації слід використовувати разом з іншими документами NICE щодо модифікації факторів ризику серцево-судинних захворювань.

Джерело: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/chapter/Introduction>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com
<https://health-ua.com>

О.М. Біловол, академік НАМН України, д.м.н., професор, кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини;
І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Дисліпідемії при цукровому діабеті

Продовження. Початок на стор. 24.

Для первинної профілактики хворим високого ризику серцево-судинних подій також може бути рекомендоване призначення терапії статинами високої інтенсивності в поєднанні з езетимібом, який можна додавати до будь-якого статину.

Ліпідні ефекти езетимібу (10 мг): зниження ХС ЛПНЩ на 15-22%, підвищення ХС ЛПВЩ на 1-2%, зниження ТГ на 5-10%, зниження ХС не-ЛПВЩ на 14-19%; ефективний у поєднанні з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази.

За непереносимості статинів або недостатньої ефективності монотерапії статинами для досягнення цільового значення ХС ЛПНЩ препаратом другого вибору є або езетиміб, або інгібітор PCSK9.

PCSK9 – пропротеїнова конвертаза субтилізин / кексин 9 типу; належать до сімейства серинових протеаз. PCSK9 синтезується в гепатоцитах, мезенхімі нирок, епітелії клубової / ободової кишки, ЦНС; контролює концентрацію рецепторів ЛПНЩ на поверхні гепатоцитів, які зв'язують і поглинають частинки ЛПНЩ. Слід зазначити таке: що більшою є концентрація рецепторів ЛПНЩ на гепатоцитах, то нижче ХС ЛПНЩ у крові.

Препарати: еволокумаб (140 мг підшкірно 1 р/2 тиж; 420 мг підшкірно 1 р/міс) / алірокумаб (75 мг підшкірно 1 р/2 тиж).

Ліпідні ефекти: зниження ХС ЛПНЩ на 50-70%, підвищення ХС ЛПВЩ на 4-7%, зниження ТГ на 6-19%, зниження ХС не-ЛПВЩ на 20-50%. Побічні ефекти: реакція

Таблиця 6. Рекомендації ESC/EAS (2019): цільові рівні ХС ЛПНЩ [11, 27]	
Серцево-судинний ризик	Цільовий рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л
Дуже високий	<1,4 і зниження ХС ЛПНЩ на ≥50%
Високий	<1,8 і зниження ХС ЛПНЩ на ≥50%
Помірний	<2,6
Низький	<3,0

Таблиця 7. Співвідношення рівнів різних ліпідних показників (ESC, 2021)		
ХС ЛПНЩ	ХС не-ЛПВЩ	АроВ
2,6 ммоль/л (100 мг/дл)	3,4 ммоль/л (131 мг/дл)	100 мг/дл
1,8 ммоль/л (70 мг/дл)	2,6 ммоль/л (100 мг/дл)	80 мг/дл
1,4 ммоль/л (55 мг/дл)	2,2 ммоль/л (85 мг/дл)	65 мг/дл

в місці ін'єкції (5%). Не впливають на рівень трансаміназ.

Інгібітори PCSK9 також можуть бути додані до будь-якого статину; є препаратом вибору за потреби значного зниження цільового рівня ХС ЛПНЩ (інгібітори PCSK9 знижують рівні ХС ЛПНЩ на 50-60% при додаванні до статину, тоді як езетиміб знижує рівень ХС ЛПНЩ на ≈20%).

У пацієнтів із ЦД відзначається ГТГ, основними причинами якої є спадковість, інсулінорезистентність (метаболічний синдром, ожиріння, ЦД 2 типу), частіше – комбінована дисліпідемія, хронічна хвороба нирок, зловживання алкоголем, гіпотиреоз, лікарські причини.

Фібрати також знижують рівні ХС ЛПНЩ, але зазвичай не використовуються із цією метою.

Фенофібрат застосовується в дозі 145 мг/добу. Ліпідні ефекти: зниження ХС ЛПНЩ на 10-15%, підвищення ХС ЛПВЩ на 10-20%,

зниження ТГ на 20-50%, зниження ХС не-ЛПВЩ на 5-19%. Побічні ефекти: диспепсія, міалгія, міозит, помірне збільшення сироваткових трансаміназ, жовчних кислот (можливе збільшення креатиніну).

Етилові ефіри омега-3 ПНЖК застосовуються в дозі 2-4 г/добу. Ліпідні ефекти: ХС ЛПНЩ – від зниження на 6% до підвищення на 25%, ХС ЛПВЩ – від зниження на 5% до підвищення на 7%, зниження ТГ на 20-45%, зниження ХС неЛПВЩ на 5-14%. Побічні ефекти: рибний запах, екзема.

Цільові значення показників на тлі гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із ЦД 2 типу залежно від категорії серцево-судинного ризику наведено в таблиці 6 [11, 27].

ХС не-ЛПВЩ є важливою вторинною метою гіполіпідемічної терапії.

Аналіз ХС не-ЛПВЩ рекомендується використовувати для оцінки ризику, особливо в людей з високим рівнем ТГ, ЦД, ожирінням або дуже низьким ХС ЛПНЩ (І С). Вторинні цільові значення ХС не-ЛПВЩ складають <2,2, 2,6 та 3,4 ммоль/л (<85, 100, 130 мг/дл) у пацієнтів із дуже високим, високим і помірним ризиком відповідно (табл. 7) (ESC, 2021).

Чому підвищений рівень ТГ стає небезпечним?

Високий рівень ТГ стає небезпечним за рахунок 3 механізмів [29]:

✓ циркулюють у частинках, що є досить дрібними для проникнення через інтиму; оскільки вони містять ХС (після видалення ТГ у залишкових ліпопротеїнах, збагачених хіломікроном, його вміст в одній частці може бути до 20 разів вищим, ніж у ЛПНЩ), слугують додатковим джерелом ХС (окрім ЛПНЩ) для атерогенезу (легше затримуються в інтимі, ніж ЛПНЩ);

✓ дрібні щільні ЛПНЩ чутливіші до окислення, отже, легше формують атерому, оскільки зміни в ЛПНЩ мають критичне значення для атерогенності ЛПНЩ;

✓ окислення жирних кислот, які містяться як у ТГ, так і в дрібних щільних ЛПНЩ і залишках ліпопротеїнів, збагачених ТГ, спричиняє утворення речовин, модифікувальних АроВ100, що розпізнаються сквенджер-рецепторами макрофагів.

У пацієнтів із ЦД слід проводити корекцію рівнів ТГ (рис. 2).

Кроки для поліпшення прихильності лікарів до дотримання клінічних рекомендацій [11]

1. Навчання лікарів клінічним рекомендаціям у своїй клінічній практиці (з університету).
2. Обмін інформацією між лікарями.
3. Інвестиції в ІТ-технології, що спрощують використання клінічних рекомендацій у практиці лікаря-кардіолога.
4. Вдосконалення системи медичного страхування в ракурсі підвищення зацікавленості лікарів дотримуватися клінічних рекомендацій на практиці.

ВИСНОВКИ

Пацієнти із ЦД мають вищий ризик серцево-судинних ускладнень з урахуванням значної кількості чинників ризику та патогенетичних механізмів серцево-судинного ремоделювання.

У стратегії ліпідознижувальної терапії пацієнтам із ЦД слід урахувувати часту поширеність комбінації гіперхолестеринемії та ГТГ для своєчасної комплексної корекції з досягненням цільових показників (згідно з ризиком серцево-судинних ускладнень).

Лікування пацієнтів високого та дуже високого ризику слід розпочинати із призначення статинів до досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ.

Незважаючи на терапію статинами, в значній частині хворих із ЦД зберігається залишковий серцево-судинний ризик, що зумовлено різноманітним порушенням ліпідного обміну.

За вираженої ГТГ (≥2,3 ммоль/л) до лікування статинами варто додати фенофібрат, а в разі його неефективності чи поганої переносимості слід застосовувати омега-3 ПНЖК.

Список літератури знаходиться в редакції.

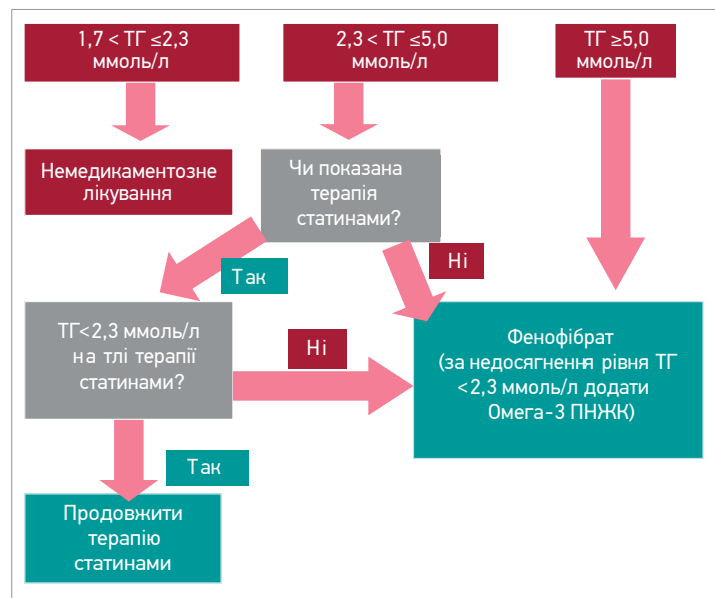


Рис. 2. Алгоритм корекції рівня ТГ у пацієнтів із ЦД

Магнікор - європейський АСК*

* виробник субстанції Novasyl, Франція



ВІДШКОДОВУЄТЬСЯ ДЕРЖАВОЮ!

Інформація про лікарський засіб, яка не є частиною рекламного повідомлення. Інформація про лікарський засіб, яка не є частиною рекламного повідомлення. Інформація про лікарський засіб, яка не є частиною рекламного повідомлення.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Н.В. Хомяк, к.м.н., кафедра общей и клинической фармации Днепропетровского государственного медицинского университета

Ацетилсалициловая кислота: проверенная временем, современная, незаменимая

Часть вторая



Н.В. Хомяк

Продолжение. Начало в № 19.

Аспиринорезистентность: значимость и способы преодоления

Известно, что терапия АСК не имеет одинаковой эффективности у всех пациентов как при первичной, так и при вторичной профилактике при ССЗ, а сердечно-сосудистые катастрофы в иных случаях возникают, несмотря на постоянный ее прием: так, например, несмотря на терапию АСК, около трети больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей в течение 4 лет переносят различные тромботические осложнения, половина из которых являются фатальными [134]. Считают, что причиной этого является аспиринорезистентность (АР) – снижение чувствительности тромбоцитов к АСК.

Существенное клиническое значение АР подтверждено в ряде исследований и метаанализов. Еще в 1996 г. в исследовании CAPRIE было отмечено, что частота ССО у больных, перенесших ИМ и получающих АСК, достигает 10% в год [135]. В последующем во многих работах анализировался показатель неэффективности АСК, однако результаты очень варьировали, составляя от 2 до 43% [13].

В метаанализе (2016), по данным обследования 2930 пациентов с ССЗ, выявлено повышение риска развития сосудистых осложнений (ОР 2,95), смерти (ОР 5,99) и ОКС (ОР 4,06) у больных, являвшихся, по результатам исследований, нечувствительными к АСК [136].

Пролит свет на одну из возможных причин АР исследование Т. Grosser и соавт. [137, 138], в котором было выявлено влияние различных лекарственных форм АСК на агрегацию тромбоцитов (400 здоровых добровольцев в возрасте 18-55 лет). В этом исследовании критериями эффективности АСК были лабораторные показатели агрегации тромбоцитов, индуцированной АК, а также свороточная концентрация метаболита ТхА₂ – ТхВ₂. Было установлено, что при тестировании этих параметров через 4 и 8 час после приема желудочнорастворимого препарата эффективность желудочнорастворимой формы АСК отмечалась у 100% испытуемых; в случае же назначения препаратов кишечнорастворимой АСК в 49 и 17% случаев (через 4 и 8 час соответственно) отмечалась АР, которую авторы оценили как транзиторную.

В другом подобном исследовании сравнивали эффективность терапии АСК в желудочно- и кишечнорастворимой формах в дозе 75 мг/сут по концентрации свороточного ТхВ₂ у 244 пациентов с ССЗ.

Установлено, что у 19% из тех, которые «не отвечали» на лечение, АР удалось преодолеть при:

- 1) замене кишечнорастворимой формы АСК на желудочнорастворимую;
- 2) увеличении дозы до 150 мг/сут.

Было отмечено, что «не ответившие» пациенты имели более высокую массу тела, чем «ответившие» на терапию, что объясняют большим объемом распределения препарата у таких пациентов и, соответственно, созданием меньшей эффективной концентрации препарата [139], в связи с чем считают целесообразным использовать «простую» форму АСК в дозе 75 мг/сут у больных с массой до 120 кг и 150 мг/сут – при массе >120 кг [139], а также учитывать биодоступность кишечнорастворимых форм – их доза 75 мг эквивалентна дозе 50 мг желудочнорастворимой АСК [49].

Кроме фармакокинетических особенностей различных лекарственных форм АСК, среди возможных причин феномена АР выделяют [6] фармакодинамическое взаимодействие АСК с НПВП (в частности, с ибупрофеном); повышенный синтез тромбоксана А₂, а также наличие нетромбоцитарных источников его синтеза

(эндотелий, моноцитарная / макрофагальная ЦОГ-2); экспрессия ЦОГ-2 во вновь образующихся тромбоцитах; гидролиз АСК эстеразами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта; гиперлипидемия и генетические особенности пациента. Однако в настоящее время именно фармакокинетический механизм, связанный с замедленным или неполным всасыванием АСК из кишечнорастворимой формы, рассматривается многими исследователями как одна из ведущих причин АР [137].

Можно ли оценить наличие АР у конкретного пациента при назначении АСК?

В настоящее время в клинических и экспериментальных исследованиях используется мониторинг реакции на антиагрегантную терапию по оценке функции тромбоцитов, но, согласно консенсусу специалистов [140], рутинное измерение остаточной агрегации тромбоцитов для контроля за антиагрегантной терапией не рекомендуется в связи с тем, что диагностические критерии выявления резистентности к АСК не разработаны, к тому же, нет общего мнения относительно того, какой из методов и какие лабораторные показатели являются оптимальными для их использования в коррекции лечения АСК. В связи с этим, с нашей точки зрения, рационально использовать такие лекарственные формы АСК, которые имеют описанные выше преимущества.

Существует и другая сторона этой проблемы. Считают, что еще одна значимая причина АР – низкий комплаенс относительно АСК. В исследовании [141] показано, что 29% больных после ИМ имели АР, но большинство из них (57%) принимали АСК нерегулярно. Более того, только 60% пациентов, которым была назначена АСК, ее принимали. Это важно, поскольку исследования показали, что ускоренное восстановление функции тромбоцитов после прекращения их ингибирования АСК может выступать дополнительным фактором, изменяющим ответ тромбоцитов на патогенетическую терапию у больных, которые используют АСК для первичной и вторичной профилактики [142]. Последнее свидетельствует о необходимости непрерывного применения назначенного препарата. Низкая приверженность к лечению способствует развитию осложнений: в исследовании Physicians' Health Study (двойное слепое плацебо-контролируемое КИ, 22000 тыс. врачей-мужчин, 5 лет наблюдения) АСК в соответствии с протоколом следовало принимать по 325 мг через день. В условиях строгого соблюдения графика приема препарата наблюдалось снижение риска развития нефатального ИМ на 44%, тогда как среди пациентов, принимавших лекарство менее чем в половине рекомендованных дней, снижение риска составило только 17% [5].

Учитывая вышесказанное, становятся понятными преимущества оптимизированных форм АСК, в частности, буферных с антацидными компонентами, особенности которых заключаются в меньшем количестве их побочных эффектов, что, в свою очередь, ведет к большому комплаенсу и уменьшению отказов от лечения [143].

Побочные эффекты АСК и их профилактика

Преимущества приема АСК при использовании по показаниям однозначно выше рисков, которые возникают при ее применении, о чем свидетельствуют данные многочисленных КИ, однако в каждом конкретном случае необходимо учитывать соотношение «польза – риск». Чаще всего имеют место диспептические расстройства, гастриты, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, острые колиты, внутримозговые кровоизлияния, появление гематом после травм, рецидивирующие носовые кровотечения. Описываются аллергические реакции,

поражения респираторного тракта, в т. ч. аспириновая астма, и т. д. Метаанализ исследований по применению АСК показал, что ее прием ведет к увеличению риска желудочно-кишечных кровотечений или язвообразования в 3,5 раза [11].

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта особенно часто возникают при наличии факторов риска (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, возраст >60 лет, прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов, НПВП, *Helicobacter pylori*, почечная и печеночная недостаточность и др.). Наиболее часто они проявляются в виде изжоги, тошноты, рвоты, боли в эпигастрии, могут появляться у 25% больных и в 5-10% случаев являются причиной отмены АСК [144].

Нужно учитывать, что язвы при применении АСК могут быть бессимптомными: по данным многоцентрового эндоскопического исследования JUPITER, среди пациентов, принимавших в течение как минимум 28 дней АСК в дозе 75-325 мг/сут, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки были выявлены у 11% пациентов, при этом только 20% из них имели симптомы диспепсии, а 80% случаев язвы были бессимптомными [145].

Наиболее опасными осложнениями при приеме АСК являются желудочно-кишечные кровотечения, частота развития которых имеет дозозависимый характер. По данным исследования CURE [146], при дозе <100 мг/сут жизненно опасные кровотечения наблюдались у 1,2% больных; при дозе от 100 до 161 мг/сут – у 1,7% и при дозе АСК >200 мг/сут – у 2,5% больных. Тем не менее для всех пациентов с высоким риском серьезных ССС абсолютная польза лечения достоверно превосходила абсолютный риск больших геморрагических осложнений [7].

В последнее время уделяется внимание недавно описанным поражениям тонкого и толстого кишечника, вызванным АСК и другими НПВП: это скрытые и явные кровотечения, перфорации, стриктуры, обострения хронических энтероколитов. Частота этих осложнений значительно меньше, чем в желудке и начальном отделе двенадцатиперстной кишки; тем не менее они также оказывают отрицательное влияние на комплаенс и, соответственно, показатели эффективности лечения АСК [147]. Поражения толстого кишечника при приеме НПВП бывают как в ранее неизменной толстой кишке (острый колит, одиночные язвы-эрозии в слепой, ободочной, сигмовидной кишке), так и у пациентов с ранее измененным кишечником (перфорации при дивертикулёзе, обострение хронических воспалительных процессов). Вопросы профилактики поражения слизистой нижних отделов желудочно-кишечного тракта при назначении АСК до конца не изучены.

Аспирин-индуцированное респираторное заболевание (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD, ранее – аспириновая астма) – один из первых побочных эффектов, зафиксированных для АСК. Уже через 3 года после появления первого препарата АСК – аспирина (в 1902 г.) D. Hirschberg (Польша) описал реакцию гиперчувствительности на его прием в виде выраженных нарушений дыхания и отека лица. Связь между гиперчувствительностью к АСК, бронхиальной астмой и полипозом носа была описана M. Vidal и соавт. в 1922 г. Впоследствии было показано, что и другие НПВП могут вызывать сходные клинические проявления, однако частота гиперчувствительности к АСК и другим НПВП остается неизвестной [148].

Относительно недавно в литературе даже было предложено понятие «респираторное заболевание, индуцируемое

Продолжение на стр. 34.

Ацетилсалициловая кислота: проверенная временем, современная, незаменимая

Продолжение. Начало на стр. 33.

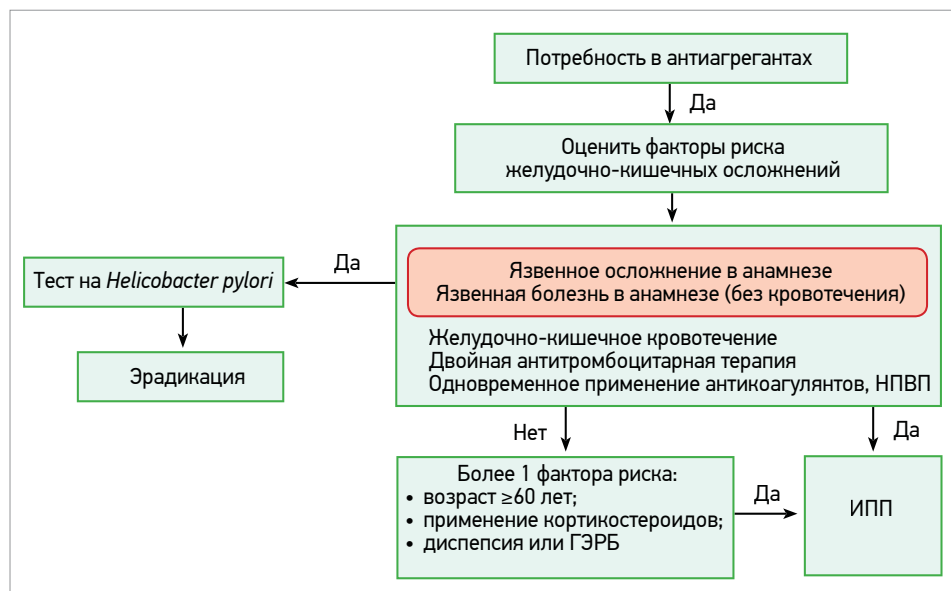


Рис. 2. Рекомендации Американской коллегии кардиологов по минимизации риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, которым необходима антитромбоцитарная терапия [36, 160]

Примечание: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

НПВП» (nonsteroidal-anti-inflammatory drugs – NSAIDs-exacerbated respiratory disease, NERD), которое определяет патогенетические механизмы данного синдрома и выделяет НПВП как триггер развития этого заболевания. Синдром NERD относят к реакции гиперчувствительности, индуцируемой НПВП, проявляющейся бронхальной обструкцией, одышкой, блокадой носа и/или ринореей [148].

Имеются данные о том, что непереносимость НПВП у больных с аспириновой триадой, повреждение эпителия и появление назального полипоза, а также хронического персистирующего воспаления в нижних дыхательных путях всегда развиваются на фоне хронического воспаления верхних и нижних дыхательных путей [149], при котором ведущую роль играет хроническая инфекция (вирусная и стафилококковая) [150].

Развитие NERD связывают с активацией метаболизма АК по липоксигеназному пути и повышенным образованием лейкотриенов – ЛТА₄, а затем дис-ЛТ, которые способствуют расширению микрососудов и повышению их проницаемости, увеличению секреции слизи, затруднению носового дыхания, ринорее и приступообразному чиханию, а также имеют бронхоспазмогенное действие [151].

Побочные эффекты со стороны ССС. Одной из форм непереносимости АСК по типу аллергической реакции является синдром Коуниса (Kounis) – группа симптомов, которые проявляются в виде нестабильной вазоспастической стенокардии (даже как ОКС, в т. ч. ИМ) одновременно с аллергическими проявлениями и инициируются выходом медиаторов аллергии / воспаления вследствие аллергии на различные препараты, укусы животных и насекомых, даже на стенты с лекарственным покрытием и эндоваскулярные устройства [152]. Синдром Коуниса встречается нечасто, однако в большинстве случаев это потенциально летальное осложнение остается недогнанным. Он может возникать во время острой аллергической реакции как у пациентов без поражения коронарных сосудов, так и при наличии подтвержденной ИБС и проявляется классическими признаками ОКС в сочетании с крапивницей, кожным зудом и респираторными симптомами [153]. Возможность индуцирования АСК (очень редко, чаще – в больших дозах) спазма коронарных артерий (синдром аллергической стенокардии) доказана [154].

Еще один побочный эффект АСК со стороны ССС – т. н. аспириновый парадокс. В исследовании PRISM PLUS при применении АСК при ОКС было обнаружено

возрастание ССР: частота развития ИМ, рефрактерной стенокардии и внезапной смерти к 7-му дню наблюдения составляла 12,1% среди больных, не принимавших ранее АСК, и 23,5% – среди лиц, которые принимали АСК до развития обострения («аспириновый парадокс») [155], генез которого непонятен. Факт ухудшения ишемии миокарда на фоне АСК – важный клинический ориентир для оценки уровня последующего коронарного риска, поскольку является независимым от других важнейших параметров фактором, используемым для выделения больных высокого коронарного риска. По уровню собственной прогностической значимости факт развития обострения ИБС на фоне АСК имеет даже большее значение, чем традиционный предиктор высокого коронарного риска – смещение сегмента ST на ЭКГ. Наличие депрессии ST увеличивало вероятность смерти, ИМ и рефрактерной ишемии в среднем в 1,5 раза, а факт наличия «аспиринового парадокса» – в 1,74 раза [156].

Синдром Рея – острая реакция, возникающая у детей (чаще в возрасте 4–12 лет) на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения АСК-содержащими препаратами и характеризующаяся быстро прогрессирующей гепатоэнцефалопатией. Синдром Рея сопровождается гиперпигментацией, повышением уровня АСТ, АЛТ в сыворотке крови (>3 норм) при нормальном уровне билирубина, что обусловлено генерализованной митохондриальной дисфункцией у лиц с врожденными дефектами митохондриальных ферментов (не имевших клинических проявлений до развития данного состояния) [157]. Ингибирование окислительного фосфорилирования и бета-окисления длинноцепочечных жирных кислот приводит к их накоплению в ткани печени и формированию микровезикулярного стеатоза с последующим резким ухудшением прогноза жизни, в связи с чем АСК противопоказана у детей в возрасте до 15 лет [158].

Способы уменьшения побочных эффектов АСК

Наибольшее внимание всегда уделялось уменьшению побочных эффектов АСК со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки.

Разработано несколько способов улучшения переносимости.

1. Высокоэффективный метод – использование АСК с ингибиторами протонной помпы (ИПП), что является целесообразным при наличии высокого риска

желудочно-кишечных кровотечений (так, риск повторных желудочно-кишечных кровотечений на фоне терапии АСК у лиц с их предшествующим анамнезом составляет 15% в течение года [159]) или при двойной антиагрегантной терапии. Алгоритм профилактики этих осложнений представлен в рекомендациях Американской коллегии кардиологов по минимизации риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, которым необходима анти-тромбоцитарная терапия (рис. 2) [36].

В отношении тестирования на *Helicobacter pylori*: несмотря на то, что терапия АСК повышает риск гастродуоденальных осложнений (их риск увеличивается при наличии *Helicobacter pylori*), в целом риск скорее низкий, поэтому рутинное направление на анализ на *Helicobacter pylori* и последующее проведение эрадикации по медицинским и экономическим соображениям не оправдано, а также не является универсальной рекомендацией, а зависит от наличия факторов риска! (В, уровень доказательности 1b) [161]. Авторы Маастрихтского консенсуса рекомендуют тестировать на *Helicobacter pylori*-инфекцию пациентов, принимающих НПВП и АСК, с наличием в анамнезе пептической язвы, а также обязательно рекомендовать им прием ИПП, при выявлении бактерии – антихеликобактерную терапию (Маастрихт-5, 2015) [162].

Согласно метаанализу 13 исследований, в которых использовали низкие дозы АСК и ИПП для профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, **совместное назначение ИПП и АСК снижало риск эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта на 75%** [163]. В качестве дополнительного средства повышения безопасности лечения АСК для больных высокого риска рассматривают терапию минимально эффективными дозами АСК (75 мг/сут).

2. Для больных с факторами риска повреждения желудочно-кишечного тракта очень важен выбор безопасной формы АСК. С этой целью были разработаны кишечнорастворимые формы АСК и АСК с адьювантами-антацидами (буферные формы с гидроксидом магния). В первом случае основной целью является предотвращение контакта АСК со стенкой желудка (всасывание препарата происходит в тонком кишечнике), а во втором – защита гидроксидом магния слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (следствие нейтрализации соляной кислоты) от воздействия АСК и HCl (при отсутствии влияния на всасывание самой АСК). Более высокая безопасность применения новых форм АСК, по сравнению с «простыми» формами, была подтверждена в КИ с использованием гастроскопии [147, 164].

Исследования, посвященные прямому сравнению безопасности этих двух «безопасных» форм АСК (кишечнорастворимых и буферных), немногочисленны и противоречивы. В некоторых из них показана равноценность лекарственных форм, например, в ретроспективном исследовании М. Takada и соавт. (2004) [165], а также в работах [166–168], где было показано, что **кишечнорастворимые и буферные формы АСК существенно не различаются по безопасности применения в плане желудочно-кишечных осложнений**. Подобные результаты были получены Kelley и соавт. (1996) [169], которые изучали риск кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, ассоциированный с приемом различных форм АСК в течение предшествующих 7 дней (550 больных с подтвержденным желудочно-кишечным кровотечением vs 1202 здоровых лиц). ОР кровотечений во время применения АСК в дозах ≤325мг/сут составил 2,6 для кишечнорастворимых форм и 2,7 для форм с кишечнорастворимой оболочкой, что объясняется, вероятно, механизмом развития повреждения слизистой: это в большей степени результат системных эффектов АСК, а не местного повреждающего действия АСК.

В других исследованиях [170, 171] был показан **более низкий риск повреждения желудочно-кишечного тракта на фоне приема буферных форм АСК, чем при использовании кишечнорастворимых препаратов**. В качестве примера можно привести исследование Э.П. Яковенко и соавт. (2013) по влиянию различных лекарственных форм на слизистую оболочку желудка [40]. В рамках исследования проводилась профилактическая терапия у пациентов с ИБС с высоким риском развития гастропатии антитромбоцитарными препаратами, содержащими АСК: АСК в кишечнорастворимой форме, а также АСК + оксид магния в дозах 150 мг/сут (100 человек в каждой группе, 12 нед терапии). Пациенты в обеих группах были сопоставимы по значению pH желудочного содержимого. Безопасность лечения оценивалась по развитию

и динамике симптомов диспепсии и эндоскопической картины НПВП-гастропатии. При равной клинической эффективности эрозивные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки отмечались у 23% больных в группе АСК с гидроксидом магния и у 65% пациентов, получавших кишечнорастворимую АСК без гидроксида магния.

Существуют, однако, и альтернативные данные о том, что буферные формы не обеспечивают значимого снижения частоты желудочно-кишечных побочных явлений [168], а преимущества в плане развития эрозий желудка имеют кишечнорастворимые формы [172], однако в систематическом обзоре, оценивавшем результаты КИ по влиянию различных форм АСК на слизистую желудка, D.W. Vanoob и соавт. пришли к заключению, что для подтверждения большей безопасности кишечнорастворимых форм АСК необходимы дальнейшие исследования [173].

Важный вопрос – продолжать ли прием АСК, если было кровотечение на ее фоне? При поиске ответа на него нужно учитывать данные исследования, в котором было показано, что **через 1-2 нед после прекращения приема АСК для вторичной профилактики кардиоваскулярный риск возрастал**, а пациенты, которые возобновили прием АСК, не имели повышения риска кровотечения по сравнению с не получающими АСК, однако среди них наблюдалась значительно более низкая смертность в течение 1 мес (1 против 9%) и 8 нед (1 против 13%). Пациенты с язвенным кровотечением, получавшие низкие дозы АСК для вторичной профилактики, могут продолжить применение АСК через 1-7 дней после остановки кровотечения [174]!, но для уменьшения риска повторного кровотечения как терапию необходимо использовать ИПП. Комбинированная терапия АСК + ИПП после остановки кровотечения более рациональна, чем переход на клопидогрель (А, уровень доказательности 1b) [161]. В этом плане очень показательным исследованием Чап и соавт. (2005), в котором 320 больным с перенесенным кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта после заживления язв и эрадикации *Helicobacter pylori* был назначен клопидогрель 75 мг/сут либо возобновлена терапия АСК (АСК 80 мг/сут + эзомепразол 20 мг/сут). Вероятность повторного кровотечения на протяжении 12 мес приема составляла: у тех, кто получал комбинацию АСК с эзомепразолом, – 0,7%, у получавших клопидогрель – 8,6% (в 12 раз выше!) [26, 175].

Комбинированная терапия с АСК

Для лечения больных с ИБС и мультифокальным атеросклерозом часто требуется сочетание антитромбоцитарных и антитромботических препаратов для предупреждения развития тромбоза вследствие активации тромбоцитов и системы коагуляции. Используется двойная антиагрегантная терапия (АСК в сочетании с клопидогрелем, тикагрелором или прасугрелем) и тройная антиагрегантная терапия (с включением антикоагулянта при наличии соответствующих показаний). Выбор, время начала и продолжительность антитромботических мероприятий при реваскуляризации миокарда зависят от клинической ситуации (плановое, острое или экстренное вмешательство) [176].

В исследовании CURE (2001, 12562 больных с ОКС без подъема сегмента ST) [146] было показано, что назначение комбинации клопидогреля с АСК в течение 3-12 мес (в среднем – 9 мес) позволяет снизить кумулятивный риск развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта на 20% по сравнению с монотерапией АСК. Различия в группах по частоте исходов начали проявляться уже через 2 ч от начала лечения, что связано с использованием однократной нагрузочной дозы клопидогреля в 300 мг, т. е. известно, что в обычной дозе (75 мг/сут) оптимальный антитромбоцитарный эффект клопидогреля достигается только через несколько дней, при этом нужно учитывать, что количество серьезных геморрагических осложнений в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии было больше, чем при монотерапии АСК (3,7 и 2,7% соответственно), однако статистически достоверной разницы по числу угрожающих жизни геморрагий не отмечено – 2,1 и 1,8%. Риск кровотечений зависел от дозы АСК в комбинации с клопидогрелем и был выше при приеме АСК в дозе >200 мг, чем при дозе <100 мг/сут (3,9 и 1,9% соответственно) [177].

Результаты другого КИ (III фаза THEMIS) показали, что использование комбинации тикагрелора и АСК также приводило к статистически значимому снижению частоты больших ССС в сравнении с монотерапией АСК.

Это большое многоцентровое исследование, в котором изучалась степень влияния на ССР у больных, имеющих ИБС и СД при назначении двойной дезагрегантной терапии, включающей АСК и тикагрелор в низких дозировках, что позволило к 36-ти мес наблюдения получить расхождение по первичной конечной точке и снижение ССР на 10% [178].

При необходимости усиления терапии АСК у больных с различными проявлениями атеротромбоза (помимо комбинированной терапии с тенопиридинами) используют ингибиторы P₂-Y₁₂ рецепторов тромбоцитов для внутривенного применения (абиксимаб и др.), непрямыми антикоагулянты (варфарин), новые оральные антикоагулянты, ингибирующие каскад коагуляции на разных этапах [179].

В 2002 г. были опубликованы результаты РКИ WARIS II [180], целью которого было сравнительное изучение АСК (160 мг), варфарина (дозы под контролем международного нормализованного отношения, МНО) и комбинации АСК 75 мг + варфарин у больных, перенесших ОКС (n=3630, срок наблюдения – 4 года). Средний уровень МНО за период наблюдения в группе монотерапии варфарином составил 2,8, в группе АСК + варфарин – 2,2. Снижение ОР ССС в группе варфарина по сравнению с группой АСК составило 19%, а в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии АСК был равен 29%. Таким образом, наилучшие результаты в отношении влияния на частоту конечных точек были достигнуты в группе больных, получавших АСК в дозе 75 мг/сут в комбинации с варфарином. Потребность в реваскуляризации миокарда, а также смертность в сравниваемых группах были практически одинаковыми. Частота серьезных геморрагий в группах АСК, варфарина, АСК + варфарин составила 0,15/0,58/0,52% соответственно (в год), что было меньше, чем в исследовании CURE при использовании комбинации с клопидогрелем.

Подобные доказательства большей эффективности и относительной безопасности варфарина либо комбинации варфарина с АСК перед монотерапией АСК у больных, перенесших ОКС, были продемонстрированы также в исследованиях ASPECT-2, APRICOT-2 и OASIS-2 [181]; в исследовании TPT, напротив, при снижении риска коронарных событий наблюдали увеличение фатальных и нефатальных геморрагических инсультов и кровотечений (по сравнению с монотерапией варфарином или АСК).

Новыми данными, подтверждающими эффективность АСК у пациентов с заболеваниями, связанными с атеросклерозом (стабильное течение ИБС и/или атеросклероз периферических артерий), стали результаты плацебо-контролируемого исследования III фазы COMPASS [182]. Пациенты в исследовании были рандомизированы для получения либо ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут в дополнение к приему АСК 100 мг/сут, либо только ривароксабана 5 мг 2 р/сут, либо только АСК 100 мг 1 р/сут (3 группы). В группе пациентов, принимающих только ривароксабан по 5 мг 2 р/сут (по сравнению с группой монотерапии АСК), не наблюдалось значимых различий в частоте развития оцениваемых ССС, однако достоверно увеличилось общее число случаев кровотечения; в группе получавших комбинацию ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут + АСК на 24% был ниже риск развития событий первичной конечной точки по сравнению с группой принимавших только АСК.

АСК и другие препараты: усиливает, ослабляет?

При коморбидной патологии, как правило, применяются одновременно препараты различных групп, которые могут взаимодействовать между собой, снижая активность друг друга. Проанализируем несколько таких клинически значимых сочетаний.

АСК и ИАПФ. В метаанализе результатов рандомизированных исследований у 96000 больных ИМ [183] и при лечении >20000 больных в исследовании [184] не было обнаружено ослабления эффекта ИАПФ и других гипотензивных препаратов при одновременном применении АСК как представителя НПВП.

АСК и НПВП. При добавлении других НПВП к антитромботическим препаратам риск осложнений возрастает. Так, при совместном применении НПВП с АСК риск ССО возрастает на 46%, с клопидогрелем – на 75%. Наиболее высокий риск отмечен при применении комбинации оральных антикоагулянтов и неселективного ЦОГ-1 и ЦОГ-2-ингибитора диклофенака [185].

Важным достоинством селективного блокатора ЦОГ-2 целекоксиба является большая безопасность в плане развития поражений желудочно-кишечного тракта при сочетанном использовании его с низкими дозами АСК, используемыми для профилактики сосудистых тромбозов. В качестве доказательства можно привести результаты плацебо-контролируемого РКИ, проведенного J. Goldstein и соавт. (2006) на 662 добровольцах (возраст 50-75 лет), у которых при ЭГДС не было выявлено язвы или >5 эрозий желудка и/или двенадцатиперстной кишки, не инфицированных *Helicobacter pylori* и не принимавших низкие дозы АСК или другие НПВП до включения в исследование. Все участники получали АСК 81 мг/сут в сочетании с целекоксибом 200 мг/сут, или с напроксеном 500 мг 2 р/сут, или с плацебо. Через 7 дней всем участникам была проведена ЭГДС, показавшая, что частота язв желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне приема комбинации целекоксиб + АСК была более чем в 4 раза меньше, чем при использовании неселективного препарата напроксена с АСК [186].

Известно, что сочетанное применение НПВП и АСК является фактором риска развития повреждений желудочно-кишечного тракта. Тем не менее, согласно рекомендациям EULAR, у пациентов с риском ССО для снижения риска тромботических ССО рекомендовано использование НПВП (как селективных, так и неселективных) совместно с низкими дозами АСК, поскольку риски ССС у таких больных имеют большую значимость. Исключение составляют комбинации АСК + ибупрофен, или напроксен, или индометацин, при использовании которых снижаются кардиопротективные свойства АСК [187] и несколько повышается риск коронарных событий [188]. Этот факт взаимодействия объясняют конкурентными взаимоотношениями ибупрофена и АСК за место связывания с молекулой ЦОГ-1, в результате чего ибупрофен нивелирует антитромботические эффекты АСК. Клинически это было подтверждено в одном из исследований особенностей взаимодействия НПВП с АСК, проведенном с использованием базы данных California Medicare (1999-2004), где было установлено, что применение АСК снижает риск развития ИМ при лечении рофекоксибом (ОР 1,31 vs 1,03), целекоксибом (ОР 1,12 vs 0,88), а также мелоксикамом (ОР 1,52 vs 0,53), при этом практически не снижался риск развития ИМ у лиц, принимавших индометацин (ОР 1,65 vs 1,21), ибупрофен (ОР 1,08 vs 1,20) [187].

АСК и COVID-19

Использование АСК (как и других НПВП) у пациентов с COVID-19 является предметом дискуссий, однако основные научные общества и регулирующие органы по всему миру подготовили рекомендательные документы, чтобы воспрепятствовать отказу от НПВП либо прекращению их применения при COVID-19 [189-191], оценивая ситуацию с осторожностью в свете соотношения «польза – риск». Так, пациенты с COVID-19, принимающие АСК в низких дозах для вторичной профилактики ССС, должны продолжать лечение [192]; также во время пандемии COVID-19 необходимо постоянное профилактическое применение АСК по показаниям беременным [98], поскольку в настоящее время нет доказательств того, что низкие дозы АСК у беременных с COVID-19 или у пациентов с COVID-19 с высоким / очень высоким ССР связаны с повышенным риском кровотечения [193]. В настоящее время проводится ряд наблюдательных и интервенционных исследований, изучающих эффективность и безопасность АСК в различных дозах при COVID-19.

В базе PubMed имеется >220 исследований, посвященных применению АСК при COVID-19. Интерес к этому вопросу объясняется двумя факторами. С одной стороны, важным звеном патогенеза COVID-19 является развитие тромбовоспаления, с другой стороны, АСК (помимо антиагрегантного) имеет другие эффекты, которые могут иметь значение в терапии COVID-19: противовоспалительное, противовирусное и др.

Тромбовоспаление при COVID-19. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 может (наряду со чрезмерной активацией каскадов местного и системного воспаления) способствовать прогрессирующему состоянию гиперкоагуляции и агрегации тромбоцитов, что ведет к тромботическим явлениям микро- и макрососудов [194]. Этот последний дуэт патологических событий, вызванных вирусной инфекцией, формирует т. н. состояние тромбовоспаления (рис. 3), которое наблюдалось и при других вирусных и невирусных инфекциях [195].

Продолжение на стр. 36.

Н.В. Хомяк, к.м.н., кафедра общей и клинической фармации Днепропетровского государственного медицинского университета

Ацетилсалициловая кислота:

проверенная временем, современная, незаменимая

Продолжение. Начало на стр. 33.

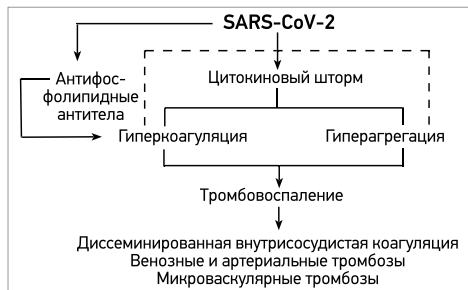


Рис. 3. Механизмы развития тромбовоспаления при COVID-19 [193]

Прогрессирующий эндотелиальный тромбовоспалительный синдром может затрагивать микрососудистое русло мозга и других жизненно важных органов, что приводит к полиорганной недостаточности и смерти [196].

С учетом сложного механизма развития тромбовоспаления при COVID-19 особенно интересными представляются плейотропные эффекты АСК.

Противовирусная активность АСК [193]. Результаты изучения противовирусной активности АСК получены *in vitro* и в многочисленных экспериментальных исследованиях. Приведем несколько фактов. Противовирусное действие АСК задокументировано как в отношении различных ДНК-, так и РНК-вирусов. Имеется целый ряд механизмов этого эффекта. Препарат снижает индуцированную цитомегаловирусом продукцию активных форм кислорода и активацию NF-κB, что приводит к ингибированию репликации вируса в гладкомышечных клетках; высокие дозы АСК способны частично обратимо снижать репликацию вируса ветряной оспы; АСК стимулирует сверхэкспрессию белков, которые ответственны за ингибирование репликации вируса гепатита С (HCV). Другое исследование показало, что АСК может снижать патогенные эффекты BCG за счет подавления клеточного окислительного стресса и повышения активности супероксиддисмутазы в инфицированных клетках. Кроме того, АСК продемонстрировала дозозависимую противовирусную активность против вирусов гриппа А (H1N1), риновируса человека и вируса Коксаки, причем этот эффект наблюдался при нецитотоксических дозах АСК. Положительные эффекты АСК против вируса гриппа частично объясняются ингибированием активности PGE2 в макрофагах и последующим усилением выработки интерферона-І, что приводит к ограничению репликации вируса и способствует развитию Т-клеточного иммунного ответа.

Кроме того, ранее были получены интересные клинические данные об улучшении при использовании АСК выживаемости пациентов с различными типами вирусных инфекций, причем последние состояния также характеризовались гиперактивацией каскада воспаления и повышенной реактивностью тромбоцитов [197-202], а также данные о снижении риска явного ДВС-синдрома в ретроспективном исследовании с участием 390 пациентов с септическим шоком из отделений интенсивной терапии, которые получали антиагрегантную терапию до госпитализации [203].

С этими данными четко коррелируют результаты, полученные в исследовании [204], в котором оценивали тяжесть течения COVID-19 у госпитализированных больных, использовавших АСК в течение 7 дней до госпитализации или на протяжении 24 час после нее. У таких больных потребность в ИВЛ снижалась на 44%, частота случаев госпитализации в блок интенсивной терапии – на 43%, внутрибольничная смертность уменьшалась на 47%!

Дети и подростки не должны принимать АСК из-за риска того, что она может вызвать опасное для жизни состояние, называемое синдромом Рея [157, 158, 205].

Антикоагулянтные эффекты АСК особенно полезны при венозных тромбозах. В дополнение к способности

АСК предотвращать артериальные тромбоэмболические события есть свидетельства того, что АСК может также уменьшать венозную тромбоэмболию (ВТЭ). В этом отношении результаты исследований комбинации варфарина + АСК (WARFASA) и монотерапии АСК для предотвращения рецидивирующей ВТЭ (ASPIRE) показали, что у пациентов с первой неспровоцированной ВТЭ после отмены варфарина АСК снижала риск тромбоэмболических событий (рецидивов) на 32% [206]. При анализе объединенных результатов исследований ASPIRE и WARFASA было четко продемонстрировано статистически значимое снижение частоты ВТЭ и частоты достижения комбинированной конечной точки (ВТЭ + ИМ + ИИ + кардиоваскулярная смерть) у пациентов, получавших АСК для вторичной профилактики ВТЭ, по сравнению с плацебо [207]. Недавний метаанализ 13 РКИ показал, что эффективность АСК для профилактики ВТЭ у пациентов, перенесших полную замену тазобедренного сустава или замену коленного сустава, не отличалась от эффективности антикоагулянтов [208].

С целью объяснения антитромботических эффектов, опосредованных АСК, были предложены механизмы, альтернативные ингибированию ЦОГ, включая способность АСК вызывать ацетилирование белков, участвующих в каскаде свертывания (например, фибриногена), тем самым способствуя фибринолизу [209].

АСК в международных и украинских рекомендациях по COVID-19

В настоящее время запланированы хорошо организованные крупные КИ по эффективности АСК в лечении COVID-19, которые находятся на стадии проведения исследований; при составлении же существующих рекомендаций учитывались КИ разной степени организации.

В Украине существуют постоянно обновляющаяся «Жива» клінічна настанова» (2021) [210] и также регулярно обновляемый протокол лечения COVID-19 «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» [211]. При создании «Живой» клінічної настанови» были учтены клинические рекомендации, использованные при создании протокола, в т. ч. руководства ВОЗ, Великобритании, Бельгии, США и Австралии. Как отмечают авторы «Живой» клінічної настанови», она является информационным сопровождением лучшей медицинской практики лечения COVID-19 и не должна рассцениваться как стандарт лечения; в ней АСК включена в рекомендации по лечению заболевания в его легкой форме, когда больные находятся на амбулаторном лечении: рекомендовано применение АСК в интервале доз 81-325 мг (наряду с аскорбиновой кислотой, витамином D, комплексом витаминов группы В, цинком, мелатонином и ивермектином).

Подобные рекомендации приведены в обновляемом американском протоколе EVMS [212], в соответствии с которым применение АСК симптомным амбулаторным больным рекомендуется (с учетом противопоказаний) в дозе 325 мг в сочетании с аскорбиновой кислотой, витамином D, флавоноидами, цинком, мелатонином, а также ивермектином.

Магникор: качественный украинский генерик АСК

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины присутствуют ≈30 представительских препаратов АСК в дозах, применяемых как антиагрегантные (75-300 мг). Одним из наиболее популярных из них, занимающим лидирующее место по продажам в Украине (по данным авторских месячных продаж за 9 мес 2021 г., база Proxima Research, Morion), является генерик АСК Магникор – препарат АО «Киевский витаминный завод», который, как и другие препараты АСК, служит средством первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф и входит в стандарты лечения ССЗ при наличии у больного соответствующих показаний.

В производстве Магникора используется субстанция производства Франции. Он выпускается

в желудочнорастворимой оболочке, что обеспечивает, во-первых, существенно более быстрое (в течение 40-60 мин) всасывание уже в желудке и создание в разы более высокой пиковой концентрации АСК (рис. 4) вследствие низкой ионизации АСК в кислой среде желудка и более слабой инактивации ее в кишечнике, во-вторых, **при применении желудочнорастворимой АСК клинический эффект наступает быстрее:** антиагрегантное действие кишечнорастворимой АСК развивается после как минимум 1 нед лечения и приема в дозах >75 мг (81-100 мг); у желудочнорастворимой же формы – уже после первого приема 75 мг АСК [36].

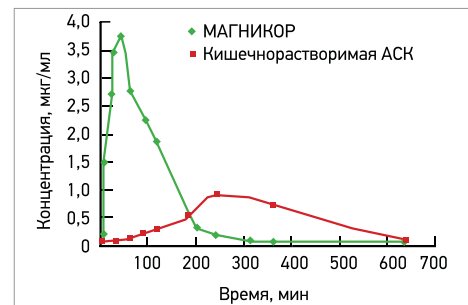


Рис. 4. Особенности фармакокинетики АСК в зависимости от ее лекарственной формы [137, 213]

При этом с целью достижения желаемого эффекта Магникор можно назначать в несколько меньших дозах, чем кишечнорастворимую АСК. С учетом различий во всасывании и метаболизме доза АСК в желудочнорастворимой форме 50 мг соответствует 75 мг АСК в кишечнорастворимой [137], т. е. **доза Магникора 75 мг не только сопоставима со 100 мг кишечнорастворимой АСК, но и превышает ее по расчетной активности** (эквивалентная доза кишечнорастворимой АСК – 112,5 мг).

Магникор имеет две дозировки: 75 мг (Магникор) и 150 мг (Магникор форте), что позволяет подобрать дозу препарата с учетом особенностей статуса конкретного больного. Дополнительным преимуществом Магникора перед другими препаратами АСК является наличие (в качестве вспомогательного вещества) антацида магния гидроксида, что обеспечивает препарату, как отмечалось выше, большую безопасность применения по сравнению с другими лекарственными формами АСК.

Выпускается препарат в блистерной упаковке, что обеспечивает хорошую индивидуальную защиту каждой таблетки от воздействия влаги и микробной контаминации. Наличие больших упаковок (100 таблеток) настраивает больных на длительный непрерывный прием препарата. Магникор входит в программу «Доступні ліки» (при приобретении Магникор форте – нулевая доплата), что делает его еще более востребованным и улучшает комплаенс больных.

Выводы

Антиагрегантная терапия является ведущим способом первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярных осложнений и смерти в результате тромбоза.

Благодаря убедительной доказательной базе АСК входит в международные и украинские стандарты профилактики и лечения при заболеваниях и поражениях сердечно-сосудистой системы (нестабильная стенокардия, ХКС, СД, гипертоническая болезнь и т. д.).

Магникор имеет преимущества желудочнорастворимой формы АСК: быстрое и хорошее всасывание в желудке, соответственно – более быстрое начало антиагрегантного действия (через 60 мин), более прогнозируемый антитромботический эффект, сопровождающийся благоприятным защитным действием на слизистую желудка адьювантного компонента с антацидной активностью магния гидроксида.

Магникор (как генерический препарат АСК) может быть выбран благодаря его качеству, эффективности, безопасности и экономической доступности.



Вігновідальність за адекватну терапію: способи покращення прихильності до лікування хворих високого серцево-судинного ризику



О.М. Пархоменко

У вересні під егідою Всеукраїнської асоціації кардіологів України відбулася конференція «XXII Національний конгрес кардіологів України», під час якої серед інших спікерів виступив президент Всеукраїнської асоціації з невідкладної кардіології, член-кореспондент НАМН України, керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Пархоменко з доповіддю «Як покращити прихильність до лікування хворих високого серцево-судинного ризику».

Сьогодні все більшої актуальності набуває питання ефективності терапії фармакологічними засобами при лікуванні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Саме тому професор О.М. Пархоменко розпочав свою доповідь з нагадування простої істини: ліки працюють насаперед при лікуванні тих пацієнтів, які їх приймають, адже кожний препарат має бути призначений з огляду на показання, в потрібному дозуванні та за дотримання рекомендованих інтервалів між введеннями.

Одним з найголовніших факторів, що безпосередньо впливає на результати лікування пацієнтів, є прихильність до лікування [1]. Цей параметр терапії визначається як рівень дотримання хворим рекомендованого лікування та передбачає спільну відповідальність як пацієнта, так і лікаря.

Часто на практиці дія того чи іншого лікарського засобу буває значно нижчою за доведену клінічними дослідженнями. Чому так? Пояснюється це суттєвою різницею між якістю моніторингу прийому цього засобу учасниками дослідження (порушень у прийомі препаратів не буває, рівень контролю високий) і пацієнтами в реальній клінічній практиці (порушення можливі, рівень контролю недостатній).

Олександр Миколайович попередив, що звинувачувати пацієнта в недотриманні режиму прийому ліків і вважати це його помилкою – хибна практика та деструктивна модель, від якої слід відмовитися [2].

На жаль, сьогодні в Україні часто не дотримуються лікарських рекомендацій навіть хворі високого серцево-судинного ризику, тобто прихильність до препаратів критично недостатня [3], при цьому прихильність не залежить від класу призначених препаратів (аспірин, гіпотензивні препарати, статини); це свідчить про те, що побічні ефекти не є основною причиною низької прихильності. Крім того, вона не пов'язана з віком або наявністю чи відсутністю реімбурсації. Дані аналізу демонструють, що третина пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі не дотримуються рекомендацій лікаря щодо запобігання повторним серцево-судинним подіям, а половина пацієнтів без інфаркту міокарда в анамнезі не дотримуються рекомендацій щодо запобігання первинним серцево-судинним подіям [4].

Ця проблема – не тільки українська, вона є глобальною; за даними реєстру REACH (проаналізовано якості дотримання лікування 68 тис. амбулаторних пацієнтів у 44 країнах), найбільше вона спостерігається в Азії та Латинській Америці, приблизно однаковою є у Північній Америці та Європі й найменшою на Близькому Сході [5].

Відносно нещодавно в США був проаналізований режим лікування 20976 пацієнтів після гострого інфаркту міокарда, виписаних із 461 різного шпиталю. Прихильність визначалася як >80% днів дотримання встановленого прийому препарату протягом 90 днів і 1 року після виписки. З'ясувалося, що навіть коли ліки були рекомендовані при виписці, прихильність до кожного препарату з доведеною ефективністю була низькою (65-70% для 90 днів, 55-60% для 1 року) [6].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, фактори, що сприяють низькій прихильності, можна розподілити на 5 груп:

- соціально-економічні (обмежене володіння мовою; низька грамотність стосовно здоров'я та здорового способу життя; нестабільні умови життя / бездомність; недоліки медичної страховки; висока вартість медикаментів);

- пов'язані з недоліками системи охорони здоров'я (тривалість час очікування на послугу; недостатня спадкоємність; недосконалі протоколи);
- пов'язані з пацієнтом (зорові, слухові, когнітивні порушення; інформація про захворювання; недостатнє усвідомлення прогнозу та наслідків своєї хвороби; недостатнє усвідомлення переваг лікування; низька мотивація і рівень довіри);
- пов'язані з захворюванням (малосимптомний перебіг; тяжкий перебіг; депресія; психічні розлади);
- пов'язані з терапією (складний режим дозування; тривалість лікування; часті зміни режиму лікування; реальні чи передбачувані побічні ефекти).

Передбачуваними причинами низької прихильності до лікування в пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) в Україні є відсутність переконаності в необхідності подвійної антиагрегантної терапії протягом 12 міс, недостатність інформативної бесіди з пацієнтом при виписці з відділення та неефективна наступність між фахівцями різних відділень одного ЛПУ та/або різних етапів шляху пацієнта. Не менш шкідливими є відсутність розуміння тяжкості стану, низька культура та складне матеріальне становище хворого.

З боку системи охорони здоров'я також існують певні перешкоди: відсутність обов'язкового медичного страхування; відсутність у системі реімбурсації усіх необхідних медикаментів згідно з міжнародними рекомендаціями; відсутність єдиного для країни шляху пацієнта із ГКС; відсутність національного реєстру із ГКС. З боку суспільства також наявні перепони: економічна правова та політична нестабільність; відсутність мотивації бути здоровим і відсутність адекватного соціального захисту населення.

Американськими дослідниками була проведена оцінка моделей терапії і подій у пацієнтів після ГКС (дослідження TRANSLATE-ACS). Проаналізовано 11 858 хворих із ГКС, які пройшли процедуру черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), із 233 госпіталів США, щоб визначити поширеність ранньої відміни терапії інгібіторами P2Y12-рецепторів (протягом 1 року), причини, що стали підставою для скасування терапії для пацієнта, й асоційований ризик великих кардіоваскулярних подій (MACE) після 1 року. В результаті з'ясувалося, що 1 із 5 пацієнтів із ГКС, котрим проводили ЧКВ, припиняє терапію інгібіторами P2Y12 протягом 1 року. Рання відміна асоціюється з підвищеним ризиком розвитку MACE [7].

Оцінка медикаментозних моделей і подій після ГКС демонструє, що рішення про неперодовження терапії залежить як від лікаря, так і від пацієнта. Однак у >50% хворих раннє припинення терапії інгібіторами P2Y12-рецепторів було пов'язане з рекомендацією від представника охорони здоров'я, що підкреслює невідповідність між поточною клінічною практикою та фактичними рекомендаціями. Характерним є те, що серед пацієнтів, яким установили стент з лікарським покриттям, рання відміна інгібітора P2Y12-рецепторів асоціювалася з майже двократним збільшенням подій MACE.

Що стосується клінічних наслідків низької прихильності, то дослідження демонструють таке: вплив припинення прийому препаратів після ЧКВ або аортокоронарного шунтування (АКШ) на довгостроковий прогноз (антиагреганти, статини) є негативним і спричиняє збільшення ризику смерті.

Прогностична значимість неоптимальної медикаментозної терапії після ГКС вивчалася під час випробування,

в якому взяли участь 9375 пацієнтів, які були живими на момент 30 днів після ЧКВ щодо ГКС. Усіх цих хворих розподілили на групи залежно від кількості препаратів, які вони приймали (5 класів препаратів – аспірин, інгібітори P2Y12-рецепторів, β-блокатори, ІАПФ/БРА та статини). Групою оптимальної терапії виявилися пацієнти, котрі отримували препарати з усіх 5 класів; групою терапії, близької до оптимальної, – хворі, що отримували препарати із 4 класів; групою неоптимальної терапії – учасники, які отримували препарати ≤3 класів із 5.

У запланованому аналізі підгруп пацієнтів виявилося, що контрольний візит через ≥6 тиж після виписки пов'язаний з нижчою прихильністю до лікування через 90 днів і 1 рік після стратифікації за віком, статтю, реваскуляризацією в стаціонарі та прогнозованим ризиком смертності. Єдиною підгрупою, в якій не був виявлений зв'язок між термінами контрольного візиту та прихильністю до терапії, була група пацієнтів після АКШ. Відтермінований контрольний візит пацієнта після гострого інфаркту міокарда може зумовити погіршення короткострокової та довгострокової прихильності до лікування.

Також характерно, що пацієнти, яким виписували ліки на триваліший термін (90 днів), мали достовірно вищу прихильність протягом 12 міс.

Хорошим прикладом покращення прихильності є комбінований підхід для підвищення уваги до медикаментозної терапії пацієнтів, котрі перенесли ГКС. Результати рандомізованого дослідження 253 хворих, що проводилося в 4 дослідницьких центрах США (тривалість спостереження становила 12 міс, 241 пацієнт завершив дослідження; до 119 учасників застосовувалася стандартний підхід, до 112 – комбінований), продемонстрували переваги комбінованого підходу (покращення прихильності на ≈15%), який складався з таких факторів:

- активне консультування фармацевтами та контролю за випуском лікарських засобів;
- освітні програми для пацієнтів;
- взаємодія фармацевтів і лікарів первинної ланки;
- нагадувальні повідомлення.

Отже, питання прихильності до лікування пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком потребує широкого обговорення і подальшого вивчення, а деякі методи його покращення вже сьогодні мають освоюватися й активно впроваджуватися в клінічну практику.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ho P.M. et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. Arch Intern Med. 2006 Sep 25; 166 (17): 1842-7. doi: 10.1001/archinte.166.17.1842.
2. Marie T. Brown, Jennifer K. Bussell. Medication adherence: WHO cares? Mayo Clin Proc. 2011 Apr; 86 (4): 304-14. doi: 10.4065/mcp.2010.0575. Epub 2011 Mar 9.
3. Sameer Bansilal S. et al., Jose Maria Castellano, Ester Garrido, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. J Am Coll Cardiol. 2016 Aug 23; 68 (8): 789-801. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.005.
4. Naderi S.H., Bestwick J.P., Wald D.S. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. Am J Med. 2012; 125: 882-7. e1.
5. Kolandaivelu K., Leiden B.B., O'Gara P.T., et al. Non-adherence to cardiovascular medications. European Heart Journal 2014; 35: 3267-76. doi:10.1093/eurheartj/ehu364.
6. Faridi, K.F., Peterson, E.D., McCoy, L.A., Thomas, L., Enriquez, J., Wang, T.Y. Timing of first postdischarge follow-up and medication adherence after acute myocardial infarction. JAMA Cardiol. (2016). http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0001. Published online March 23, 2016.
7. Emil L. Fosbol, Christine Ju, Kevin J. Anstrom, et al. Early Cessation of Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors Among Acute Myocardial Infarction Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention. Circ Cardiovasc Interv. 2016 Nov; 9 (11): e003602. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003602.

Підготував Олександр Соловійов

Роксера®

розувастатин

таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

аторвастатин

ВАЛАРОКС

розувастатин / валсартан



Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпемічні засоби. Гіполіпемічні засоби. Код АТХ C10AA01. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; також порушення функції нирок: міопатія, при певних факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспору; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксера може прийматися в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Можливі астеничні реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк; цукровий діабет; головний біль, запаморочення; запор, нудота, біль у животі, пажиркати, свербіж, висип та кропив'янка; міалгія, міопатія та рабдоміоліз; протенурія; дозопорозційне збільшення рівня трансаміназ та креатиніна, а також підвищення рівня HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %) на основі P4501 цієї метаболізму не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Аторис. Лікарська форма. Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Склад.** 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпемічні засоби. Гіполіпемічні засоби. Код АТХ C10AA05. **Показання.** Гіперліпідемія (первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань у складенні. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівня трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від клінічного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти в більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку психіки: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперліпемія, гіполікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевих функцій, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та горі, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: назофарингіт. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: дзвін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперлікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відражання, пажиркати, гелатрифікація, холестаза, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алергія, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряг суглобів, біль у спині, слабкість м'язів, міопатія, міогіт, рабдоміоліз, тендоніт. Загальні порушення: нездужання, перенесення, астения, біль у грудях, периферичний набряк, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатиніна в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Порушення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежними. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричиняючи виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинки ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполипопротеїну В (34-50%) та ТГ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполипопротеїну А. Крім впливу на ліпиди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 або 9 блистерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Валарок. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг розувастатину та 80 мг валсартану або 20 мг розувастатину та 80 мг валсартану, або 10 мг розувастатину та 160 мг валсартану, або 20 мг розувастатину та 160 мг валсартану. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпемічні засоби. Гіполіпемічні засоби. Код АТХ C10BA01. **Показання.** Гіперліпідемія (первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань у складенні. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до аторвастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; також порушення функції нирок: міопатія, при певних факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспору; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Валарок може прийматися в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від клінічного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти в більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку психіки: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперліпемія, гіполікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевих функцій, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та горі, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: назофарингіт. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: дзвін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперлікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відражання, пажиркати, гелатрифікація, холестаза, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алергія, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряг суглобів, біль у спині, слабкість м'язів, міопатія, міогіт, рабдоміоліз, тендоніт. Загальні порушення: нездужання, перенесення, астения, біль у грудях, периферичний набряк, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатиніна в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Порушення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежними. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, спричиняючи виражене і стійке підвищення активності ЛПНЩ-рецепторів у поєднанні зі сприятливими змінами якості частинки ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполипопротеїну В (34-50%) та ТГ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполипопротеїну А. Крім впливу на ліпиди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 або 9 блистерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

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



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою –
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Рекомендації ESC (2021) із профілактики серцево-судинних захворювань: що нового?

Цьогоріч на конгресі Європейського товариства кардіологів (ESC) було представлено оновлені рекомендації з профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ), які стосуються здорових людей і пацієнтів із серцево-судинними й іншими супутніми хворобами. Нагадаємо, що з часу публікації минулої версії документа минуло 5 років, але результати проведених за цей час досліджень не змогли суттєво змінити наявні концепції профілактики ССЗ. У зв'язку з цим більшість змін у новому документі є несуттєвими та стосуються переважно спрощення раніше прийнятих алгоритмів профілактики ССЗ. Далі коротко представимо ключові позиції рекомендацій 2021 року та зміни, що відбулися в них.

Насамперед варто зазначити, що оновлені рекомендації чітко розмежовують два рівні втручання, спрямованих на профілактику ССЗ, – індивідуальний і популяційний. У частині, присвяченій стратифікації ризику, як і раніше, зроблено акцент на кількох провідних чинниках, що призводять до розвитку ССЗ: рівні холестерину, артеріального тиску (АТ), куріння, наявність цукрового діабету (ЦД) й ожиріння.

Оновлені рекомендації передбачають покращення підходу до проведення профілактики, зважаючи на можливість користі, інші захворювання, психосоціальні чинники та вподобання пацієнтів.

У здорових людей поетапний підхід починається із загальних рекомендацій: відмова від куріння, здоровий спосіб життя, підтримання належного рівня АТ. Надалі ці рекомендації адаптують з урахуванням ризику розвитку ССЗ протягом 10 років (визначають за відповідними шкалами ризику). Індивідуальне визначення ризиків і покрововий підхід до лікування складніші, ніж у попередній версії настанови, проте відображають різноманітність характеристик пацієнтів, які щодня трапляються в клінічній практиці, що кожен пацієнт отримає потрібне йому лікування.

З метою спрощеного використання конкретних алгоритмів зниження ризику розвитку ССЗ запропоновано класифікувати пацієнтів на три категорії:

- 1) практично здорові дорослі люди (відсутні ССЗ та специфічні стани, що асоціюються з їх розвитком);
- 2) пацієнти зі встановленим діагнозом атеросклеротичного ССЗ;
- 3) хворі, які мають специфічні чинники ризику ССЗ, як-от ЦД, хронічна хвороба нирок і гіперхолестеринемія.

В оновлених рекомендаціях надається перелік некардіальних захворювань і станів, що підвищують ймовірність розвитку ССЗ та потребують ретельної оцінки серцево-судинного ризику. До них належать:

- психічні розлади зі значними функціональними порушеннями та звернення по медичну допомогу з приводу цих порушень;

- наявність мігрені з ауруо;
- еректильна дисфункція в чоловіків;
- невинювання вагітності в жінок;
- хронічні запальні захворювання.

Жінкам, які страждають на мігрень з ауруо, рекомендується відмовитися від застосування комбінованих пероральних контрацептивів із метою зменшення ризику розвитку тромботичних ускладнень.

Модифікація способу життя

У настанові ESC (2021) рекомендується:

- скоротити тривалість сидячого способу життя та займатися хоча б мінімальною активністю протягом дня для зниження загальної та серцево-судинної смертності;
- дотримуватися середземноморської чи подібної дієти для зниження ризику розвитку ССЗ;
- обмежити вживання алкоголю (етанолу) до 100 г на тиждень;
- їсти рибу, бажано жирну, хоча б раз на тиждень та обмежити вживання м'яса;
- утримуватися від уживання солодких напоїв, включаючи фруктові соки.

Вперше в рекомендаціях прямо вказується на необхідність відмови від куріння, незважаючи на можливе збільшення ваги. Вважається, що електронні сигарети ефективніші при відмові від куріння, ніж замісна терапія нікотину, але їхній тривалий вплив на серцево-судинну систему та легені достатньо не вивчено.

Дорослим будь-якого віку рекомендується помірне фізичне навантаження протягом 150-300 хв на тиждень або інтенсивне фізичне навантаження протягом 75-150 хв на тиждень у вигляді аеробних вправ. Спершу слід забезпечити хоча б легкі навантаження протягом дня. Рекомендується користуватися трекерами фізичної активності для покращення мотивації.

Алгоритм оцінки серцево-судинного ризику

Одним із суттєвих оновлень документа є зміни щодо оцінки серцево-судинного ризику. Раніше для оцінки 10-річного ризику смерті від ССЗ використовували шкалу SCORE. Утім, цю шкалу не можна було використовувати в молодих і практично здорових осіб, а також із метою визначення ризику нефатальних серцево-судинних подій. В оновлених рекомендаціях пропонується використовувати нові шкали SCORE2 (для осіб віком 40-69 років) і SCORE-OP (для осіб віком понад 70 років). Оновлені шкали відображають ризик як фатальних, так і нефатальних серцево-судинних подій. Саме з цим пов'язані вищі показники сумарного серцево-судинного ризику порівняно з попередньою шкалою SCORE.

Шкали SCORE2 та SCORE-OP не поширюються на осіб із документально підтвердженим ССЗ або іншими станами високого ризику, як-от ЦД, сімейна гіперхолестеринемія, або іншими генетичними чи рідкісними порушеннями рівнів ліпідів або АТ, хронічним захворюванням нирок. Пацієнти з переліченими захворюваннями належать до груп високого та дуже високого серцево-судинного ризику.

Щоб оцінити 10-річний ризик розвитку серцево-судинних подій, потрібно спочатку визначитися, в якому регіоні відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я проживає особа (рис. 1).

Слід зазначити, що Україна належить до країн із дуже високим рівнем поширення ССЗ, тому розгляньмо шкали SCORE2 та SCORE-OP саме для цієї категорії країн (рис. 2).

10-річний ризик розвитку ССЗ $\geq 10\%$ вважають дуже високим, тому таким пацієнтам слід рекомендувати корекцію чинників ризику.

10-річний ризик розвитку ССЗ від 5 до $<10\%$ вважають високим. У такому разі варто розглянути можливість корекції чинників ризику, модифікації ризику протягом життя та переваги лікування з огляду на вподобання пацієнта.

10-річний ризик розвитку ССЗ $<5\%$ вважають низьким або помірним, корекція чинників ризику зазвичай не потрібна.

На рисунку 3 наведено дані щодо оцінки ризику розвитку ССЗ та корекції чинників ризику в пацієнтів без ССЗ, ЦД, хронічної хвороби нирок і сімейної гіперхолестеринемії.

Утім, застосування наявних шкал для оцінки серцево-судинного ризику, що не позбавлені певних недоліків (значна залежність від віку; погіршення, пов'язана з місцем проживання; недооцінка в окремих популяціях), часто призводить до заниження реального ризику серцево-судинних подій. Особливо це стосується осіб жіночої статі, в яких близько 20% коронарних подій розвиваються за умови помірного серцево-судинного ризику або відсутності традиційних чинників ризику.

Тому в пацієнтів із помірним серцево-судинним ризиком рекомендується виконувати його повторну стратифікацію. Раніше як додаткові маркери серцево-судинного ризику використовували такі показники, як товщина комплексу інтима-медіа, жорсткість артеріальної стінки, голміово-плечовий індекс, дані ехокардіографії. У теперішніх рекомендаціях перелічені маркери застосовувати не рекомендується. Натомість пропонується комп'ютерна томографія з визначенням коронарного кальцію, ліпопротеїну А, натрійуретичного пептиду та високочутливого серцевого тропоніну.

Підготував В'ячеслав Килимчук

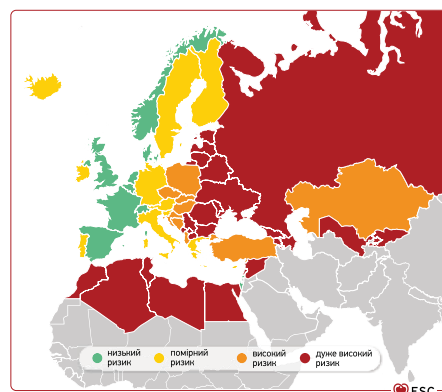


Рис. 1. Ризик кардіоваскулярної смертності від регіону

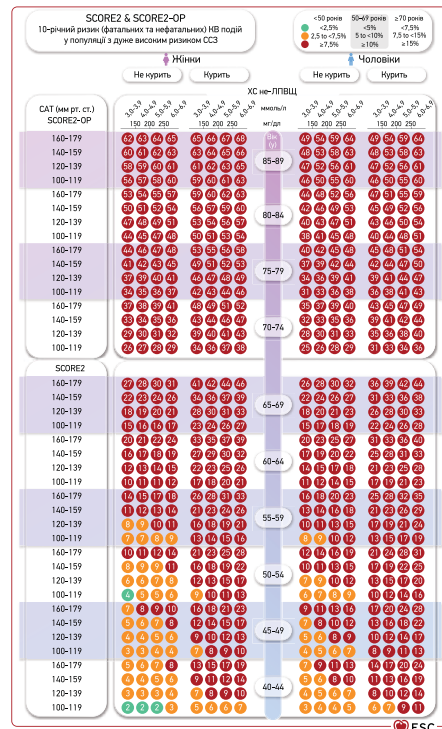


Рис. 2. Шкали SCORE2 та SCORE-OP для країн із високим рівнем поширення ССЗ

Примітка: ХС не-ЛПВЩ = загальний холестерин – холестерин ліпопротеїнів високої щільності. Зеленим кольором позначено низький або помірний ризик ССЗ; лікування чинників ризику зазвичай не рекомендується; помаранчевим – високий ризик ССЗ; слід розглянути можливість лікування чинників ризику; червоним – дуже високий ССЗ; зазвичай рекомендується лікування чинників ризику.

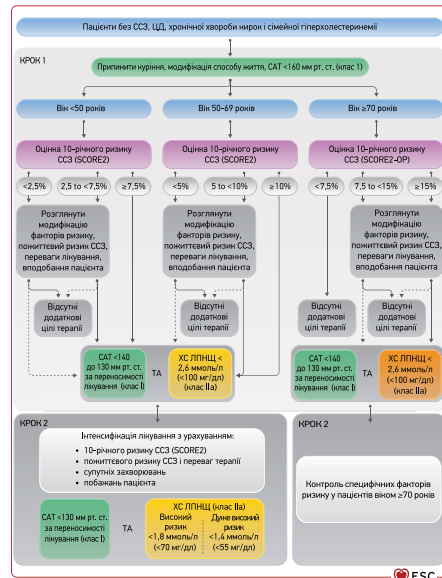


Рис. 3. Ризик розвитку ССЗ та корекція чинників ризику в пацієнтів без ЦД, ЦД, хронічної хвороби нирок і сімейної гіперхолестеринемії

Антидепресанти та ризики з боку серцево-судинної системи. Позитивні й негативні сторони використання в клінічній практиці

Продовження. Початок у № 19.

Незважаючи на неоднозначність отриманих результатів щодо впливу АД на ліпідний профіль, за їх тривалого використання необхідний моніторинг метаболічних показників (особливо в пацієнтів з наявними іншими факторами ризику щодо ССЗ). При виявленні таких порушень можливе супутнє застосування статинів для їхньої корекції. Оскільки статини є високоселективними інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази та не впливають на інші ферменти чи рецептори, фармакодинамічні лікарські взаємодії з АД малоймовірні [50].

Оскільки надмірна маса тіла – часте порушення в хворих на афективні розлади, вона може прогресивно збільшуватися із часом при використанні більшості АД, що може посилювати метаболічні розлади та згодом зумовлювати МС. Відомо, що найбільший вплив на збільшення маси тіла чинять АД із вираженою дією на H_1 -гістамінові рецептори, що й обумовлює їхню побічну дію.

Раніше було встановлено, що блокатори гістамінових рецепторів 1 типу (H_1), які зазвичай використовуються для полегшення симптомів алергії, спричиняють збільшення маси тіла в пацієнтів, а також розвиток МС і ожиріння [57]. Крім того, дія на H_1 -рецептори зумовлює підвищену сонливість та збільшення апетиту. Всі ці фактори в комбінації з гіподинамією, притаманною для цієї категорії хворих, у т. ч. із наявними ССЗ і ЦВЗ, спричиняє зростання індексу маси тіла, об'єму талії та підвищує ризики появи МС. Водночас імовірно є вплив АД, які не мають антигістамінової дії, на окремі серотонінові рецептори, що може також впливати на збільшення маси тіла. Тривале лікування циталопрамом, флуоксетином, міртазапіном і сертраліном було пов'язане зі збільшенням індексу маси тіла в $\frac{1}{3}$ пацієнтів [12].

Австралійське дослідження з використанням АД протягом 3 років виявило, що пацієнти, які приймають АД, мають вищу ймовірність додати >3% до своєї маси тіла на рік, ніж ті, котрі їх не приймають (КР 1,19; 95% ДІ 1,03-1,38; $p=0,003$). Ризик збільшення маси тіла суттєво не змінювався (залежно від класу АД) [52].

Аналіз 257 рандомізованих досліджень 54 різних препаратів, у т. ч. АД, які приймали 84 696 хворих, виявив у середньому збільшення маси тіла за використанням амітриптиліну на 1,8 кг і міртазапіну на 1,5 кг. Втрата маси тіла була зафіксована лише при застосуванні флуоксетину на 1,3 кг [16].

За різними даними, ТЦА зумовлюють найбільший приріст маси тіла серед АД. Амітриптилін (від 0,4 до 7,3 кг) і нортриптилін (від 0,3 до 4,1 кг) пов'язані з найбільшим збільшенням маси тіла. Інші ТЦА, як-от дезипрамін (від -0,9 до +2,0 кг), іміпрамін (від 0,6 до 1,8 кг) і доксерін (від 0,0 до 2,7 кг), пов'язані з суттєвими нейтральними ефектами. Тразодон (від -1,2 до +0,9 кг) може бути найсприятливішим у ваговому профілі АД. Циталопрам (від -0,1 до +7,1 кг) пов'язаний з найбільшим збільшенням маси тіла, флувоксамін (від -3,5 до +1,7 кг) – з найбільшою втратою маси тіла для СІЗС. Інші СІЗС мають відносно нейтральний вплив на масу тіла. Есциталопрам (від -0,1 до +1,83 кг), пароксетин (від +0,1 до 1,7 кг), сертралін (від -1,6 до +1,0 кг) і флуоксетин (від -1,3 до +0,5 кг) пов'язані зі зміною маси тіла приблизно на ± 2 кг. СІЗСН часто мають нейтральний вплив на масу тіла. Так, дулоксетин (від -0,5 до +1,1 кг), венлафаксин (від -1,4 до +1,2 кг). Міртазапін є атипичним АД із середнім приростом маси тіла від 0,4 до 2,4 кг, тоді як бупропіон пов'язаний із втратами маси тіла від -0,4 до -2,4 кг [71].

Загалом АД не пов'язані з розвитком МС, за винятком АД із високою афінністю до H_1 -рецепторів (амітриптилін, міртазапін, мінсерин, доксерін) [27].

Депресія є поширеною супутньою патологією при ЦД і пов'язана з підвищеним ризиком розвитку гіперглікемії, захворюваності та смертності [6].

Чи існують ризики появи ЦД при депресії або тривожних розладах і чи існують певні ризики виникнення ЦД за використання АД (особливо довготривалого)?



Рис. Механізми, що пов'язують депресію та ССЗ (адаптовано згідно із Dhar A.K. і Barton D.A., 2016)

Звісно, це потребує подальших спеціальних досліджень, оскільки більшість даних свідчить про наявний вплив АД на глікемію.

Згідно з даними популяційного когортного дослідження, проведеного в Японії, до якого залучили 90 530 осіб віком 20-79 років, при використанні АД у 5225 (5,8%) учасників розвинувся ЦД. Застосування АД дозозалежно було пов'язане з ризиком розвитку діабету через деякий час (скорегований КР 1,27; 95% ДІ 1,16-1,39 для короткострокового використання в низьких дозах і скорегований КР 3,95; 95% ДІ 3,31-4,72 для довгострокового застосування у високих дозах). Рівні HbA_{1c} були нижчими в пацієнтів, які припинили використання АД або зменшили їхню дозу ($p<0,001$). ВР розвитку ЦД 2 типу був високим у хворих, яким призначали (на 2 роки) високі дози АД [44].

У дослідженні S. Sifakis і G. Papazisis (2018) 6 із 22 АД були пов'язані з ризиком появи ЦД 2 типу: нортриптилін (ВШ 2,01; 95% ДІ 1,41-2,87), доксерін (ВШ 1,97; 95% ДІ 1,31-2,97), іміпрамін (ВШ 1,82; 95% ДІ 1,09-3,06), сертралін (ВШ 1,47; 95% ДІ 1,29-1,68), міртазапін (ВШ 1,33; 95% ДІ 1,04-1,69), амітриптилін (ВШ 1,31; 95% ДІ 1,09-1,59). Була також виявлена кореляція між спорідненістю АД до мускаринових M_1 , M_2 , M_3 та гістамінових H_1 -рецепторів і виникненням ЦД 2 типу [59].

Ще один метааналіз виявив зв'язок між використанням АД і появою ЦД 2 типу (сукупний ВР 1,27; 95% ДІ 1,19±1,35; $p<0,001$) [62].

Ретроспективне когортне дослідження дітей та молоді віком від 5 до 20 років визначило, що ризик ЦД 2 типу значно підвищувався за використання АД групи СІЗС або ІЗСН у середній добовій дозі та >150 днів (скорегований ВР 2,39; 95% ДІ 1,04-5,52). Ризик не збільшувався при застосуванні АД від 1 до 150 днів. Водночас поточне використання ТЦА було пов'язано з підвищенням ризику ЦД 2 типу. Застосування АД інших груп не було пов'язано з підвищенням ризиком ЦД 2 типу (незалежно від тривалості використання та дози) [7].

Однак, незважаючи на можливі ризики, які зумовлюють АД у хворих, котрі не мають ЦД 2 типу, існують дослідження, що свідчать про їхній позитивний ефект на перебіг ЦД 2 типу у хворих із супутніми депресивними порушеннями.

В окремих дослідженнях виявлено, що лікування депресії у хворих на ЦД 2 типу сприятливо впливає на контроль рівня глікемії. Особливі стабілізуючий ефект, а також показники зниження рівня глюкози крові у хворих на ЦД 2 типу мають СІЗС [54].

За допомогою ретроспективного когортного випробування за участю 1399 пацієнтів виявлено, що хороший

глікемічний контроль був досягнутий у 50,9% осіб із депресією, які отримували АД, проти 34,6% депресивних учасників, котрі їх не застосовували. Пацієнти, які отримували АД, мали вдвічі більшу достовірність (порівняно з тими, хто їх не використовував) досягти хорошого глікемічного контролю (ВШ 1,95; 95% ДІ 1,02-3,71) [6].

Ще в одному дослідженні використання АД для лікування депресії у хворих на ЦД 2 типу спричиняло значне зниження їхньої смертності (ВР 0,65; 95% ДІ 0,59-0,71). Подальший аналіз виявив, що зниження смертності відрізнялося залежно від групи АД, яка застосовувалася. Найбільше зниження визначалося в хворих, які отримували СІЗС (ВР 0,63; 95% ДІ 0,56-0,71), ІЗСН (ВР 0,58; 95% ДІ 0,44-0,78), ІЗСДН (ВР 0,20; 95% ДІ 0,07-0,63), міртазапін (ВР 0,60; 95% ДІ 0,45-0,82), ТЦА (ВР 0,73; 95% ДІ 0,54-0,97), тразодон (ВР 0,52; 95% ДІ 0,29-0,91). Також було виявлено, що зворотні інгібітори МАО-А пов'язані зі збільшенням смертності пацієнтів, котрі страждали на ЦД 2 типу (ВР 1,48; 95% ДІ 1,09-1,99) [11].

З огляду на відповідні дослідження СІЗС можуть бути препаратами вибору для лікування депресивних порушень у хворих на ЦД 2 типу [54].

Можливі патогенетичні механізми позитивного та негативного впливу АД

Основні механізми, що пов'язують депресію і ССЗ, є складними та багатфакторними, до котрих належать гіперактивація симпатичної нервової системи, гіперактивація тромбоцитів, запалення тощо (рис.) [17].

З огляду на такі взаємозв'язки використання АД може мати як лікувальний, так і профілактичний вплив на розвиток ССЗ і ЦВЗ, що і було виявлено в переважній більшості вищезазначених досліджень.

СІЗС можуть втручатися в кардіометаболічну фізіологію шляхом модуляції хронічного запалення, яке є одним із ключових патологіологічних механізмів при ЦД 2 типу і ССЗ [22]. Хронічне запалення також тісно пов'язане з резистентністю до інсуліну й ожиріння – двома основними елементами МС [10]. Однак дозування необхідні для досягнення сприятливого впливу; їхня клінічна кореляція залишається суперечливою [10].

Існують дані, які свідчать про те, що активація імунізапальних механізмів відіграє значну роль у патофізіології розвитку великого депресивного розладу з підвищенням рівнів у сироватці крові прозапальних цитокінів і С-реактивного білка. Лікування АД суттєво зменшило периферичні рівні маркерів запалення, як-от ІЛ-6 ($p<0,001$), TNF ($p=0,015$), ІЛ-10 ($p=0,012$), хемокіну CCL-2 ($p=0,006$) [34].

Дослідження на пацієнтах довели, що СІЗС зменшують атеросклеротичні зміни в ендотелії, визначені за допомогою зменшення експресії ендотеліальних адгезивних молекул (VCAM-1). Рандомізоване клінічне випробування за участю людей продемонструвало, що в хворих із застійною серцевою недостатністю, які приймали сертралін, СІЗС, спостерігалася зниження експресії ендотеліальних адгезивних молекул (VCAM, ICAM) після 3-місячного впливу порівняно з пацієнтами, котрі отримували плацебо [8].

Есциталограм може чинити деякий інгібувальний ефект на фермент, який відповідає за розщеплення жирів; він також може мати деяку активність щодо рецепторів ЛПНЩ [3].

Однак передбачається, що протизапальні ефекти з'являються в разі застосування доз, які є більшими за звичайний терапевтичний діапазон; СІЗС можуть бути прозапальними в разі використання (особливо тривалого) менших доз, оскільки фізіологічні рівні внутрішньоклітинного серотоніну зазвичай сприяють синтезу TNF та IL-6 у макрофагах, тоді як супрафізіологічні рівні позаклітинного серотоніну можуть бути пов'язані зі зниженням регуляції серотонінових рецепторів, отже, зі зниженням вивільнення прозапальних цитокінів [10].

Що стосується цереброваскулярних патологій, то в більшості досліджень використання АД мають обнадійливі результати, особливо в період реабілітації після гострого інсульту, що пов'язано з низкою виявлених механізмів, які позитивно впливають на відновлення uszkodжених ділянок мозку та котрі не завжди пов'язані з антидепресивною дією.

Збільшуючи активність ГАМК, СІЗС можуть запобігати дисбалансу збудження та гальмування, що зазвичай погіршує нервову пластичність, а також регенерацію після інсульту. Однак вплив СІЗС щодо регуляції нервового збудження та гальмування є багатфакторним і складним. Відомо, що СІЗС посилюють клітинні захисні шляхи, котрі ініціюються під час ішемічного ушкодження, а також регулюють мозковий кровоток завдяки безпосередньому впливу на активність вазоактивних моноамінів. Ці два механізми зумовлюють поліпшення відновлення після інсульту та реабілітацію пацієнтів. На додаток до нейрорегенерації, пов'язаної з руховим навчанням і відновленням після інсульту, було встановлено позитивний вплив нейротрофічного мозкового фактора (BDNF) на процес відновлення мозку після інсульту, який також був причетний до позитивних ефектів АД при лікуванні депресії [19].

Тривале лікування СІЗС спричиняє стабільно підвищений рівень BDNF, що, своєю чергою, посилює місцеве гальмування і відновлює рівновагу між збудженням та гальмуванням [63].

Важливі механізми відновлення структурних і функціональних порушень після інсульту, які можуть мати АД, були встановлені на тваринних моделях ішемічного інсульту, до яких належать стимуляція нейрогенезу з міграцією новостворених клітин до ішемізованих ділянок мозку, протизапальна дія (шляхом пригнічення пізньої стадії пост-ішемічного запалення), покращення регуляції мозкового кровотоку, модуляція адренергічної нейрогормональної системи (центральне симпатичне інгібування та послідовні зміни вегетативної серцево-судинної функції, як-от збільшення варіабельності серцевого ритму чи покращення вазомоторної реактивності) [64].

Явний захисний ефект СІЗС для профілактики ішемічних подій не залежить від супутнього лікування аспірином або іншими антитромботичними засобами. Основним механізмом антиагрегантної дії СІЗС є вплив на пригнічення активації тромбоцитів за рахунок зниження рівня тромбоцитарного серотоніну [43].

Що стосується механізмів негативного впливу АД на деякі складові МС (інсулінорезистентність, збільшення маси тіла), а також ризиків розвитку ЦД 2 типу, вони є недостатньо вивченими та потребують проведення подальших досліджень.

Результати експериментальних випробувань свідчать про те, що СІЗС – інгібітори функції білка субстрату рецептора інсуліну (IRS-2) та дії інсуліну через активацію кінази IRS GSK3 β . Інгібування дії IRS-2 СІЗС асоціювалося з помітним пригніченням секреції інсуліну, стимульованого глюкозою з острівців підшлункової залози, активацією процесу апоптозу та загибелі β -клітин. З огляду на те, що СІЗС стимулюють резистентність до інсуліну, пригнічуючи його секрецію, ці засоби можуть прискорити перехід від інсулінорезистентного стану до явного діабету [31].

ТЦА мають властивості спричиняти зворотне захоплення норадреналіну шляхом пригнічення його транспортера.

Таблиця 3. Клінічно значимі лікарські взаємодії між АД і серцево-судинними препаратами (модифіковано згідно з Pina I.L. et al., 2018)

Антидепресанти	Серцеві засоби	Взаємодія	Механізм	Моніторинг
Флуоксетин Флувоксамін	Варфарин	Підвищений ризик кровотечі	Інгібіторний ефект, опосередкований CYP2C9, на метаболізм варфарину	Ознаки та симптоми кровотечі
СІЗС ІЗЗСН Вортіоксетин	Антиагреганти Антикоагулянти	Підвищений ризик кровотечі	Пригнічення захоплення серотоніну тромбоцитами	Ознаки та симптоми кровотечі
Циталограм Есциталограм Флуоксетин Флувоксамін Дулоксетин Бупропіон	Карведилол Метопролол Небіволол Пропранолол Тімолол	Збільшення ефекту β -блокаторів	Інгібіторний ефект, опосередкований CYP2D6, на метаболізм β -блокаторів	Частота пульсу, можливе зниження дози β -блокаторів
СІЗС ТЦА Тразодон	Аміодарон Антиаритмічні засоби класу ІА	Підвищений ризик кардіотоксичності	Адитивний вплив на інтервал QT	QT-інтервал, torsades de pointes
Флувоксамін	Симвастатин	Збільшення концентрації симвастатину	Інгібіторна дія на CYP3A4-опосередкований метаболізм симвастатину	Ознаки та симптоми міопатії і рабдоміолізу
Міртазапін	Варфарин	Збільшення МНО	Невідомий	Симптоми кровотечі
Бупропіон	Дигоксин	Зниження концентрації дигоксину	Зниження ниркового кліренсу дигоксину	Моніторинг рівня препарату
ТЦА	Сублінгвальний нітрогліцерин	Зниження абсорбції нітрогліцерину	Сухість у роті пригнічує усмоктування	Уникати поєднання
СІЗС	Тіазидні діуретики	Можливість тяжкої гіпонатріємії	Індукція неадекватної секреції АДГ	Моніторинг натрію

Інгібування транспортера зворотного захоплення норадреналіну збільшує утилізацію синаптичного норадреналіну безпосередньо шляхом сприяння глюконеогенезу та глікогенолізу. Деякі ТЦА мають високу спорідненість до мускаринових М₃, блокування яких у β -клітинах пригнічує секрецію інсуліну й індукує гіперглікемію [45, 72].

Попередні клінічні дослідження продемонстрували, що амітриптилін, нортриптилін, іміпрамін та міртазапін пов'язані зі збільшенням маси тіла [40].

Антагонізм щодо серотонінергічних рецепторів 5-HT_{2C} та гістамінергічних рецепторів H₁ був ідентифікований як ключовий механізм, котрий сприяє цьому побічному ефекту [45].

Було висловлено припущення про те, що гістамінергічна система бере участь у контролі апетиту та харчовій поведінці. Ці гістамінергічні нейрони знаходяться в ділянці tuberomammillary ядра заднього гіпоталамуса. Продемонстровано, що гістамінергічні рецептори взаємодіють з орексигенними нейропептидами, як-от орексин А та грелін, що пов'язано з посиленням апетиту і збільшенням маси тіла, а також, навпаки, використання СІЗС флуоксетину пов'язане зі швидким зниженням маси тіла, що спричинено значним спорідненням (агонізм) із серотоніновими 5HT_{2C}-рецепторами, які відіграють роль у пригніченні апетиту [40].

Зменшення витрат калорій через седативну дію (пов'язану переважно з дією на H₁-гістамінові рецептори) та збільшення споживання калорійних напоїв через сухість у роті / горлі (зумовлену переважно дією на М-мускаринові рецептори), спричинені АД, також може сприяти збільшенню маси тіла [45].

Однією з побічних дій ТЦА (амітриптилін, іміпрамін тощо) на серцево-судинну систему може бути проаритмогенний ефект, який пов'язують із блокадою натрієвих каналів та дією на мускаринові рецептори, що спричиняє тахікардію й аритмогенну дію [65].

Слід також пам'ятати про можливість взаємодії лікарських препаратів. Хворі з тривожно-депресивними станами можуть мати супутні серцево-судинні та цереброваскулярні патології і систематично приймати засоби для їхнього лікування, які можуть взаємодіяти з АД і зумовлювати побічні ефекти (іноді вони є потенційно небезпечними для життя) (табл. 3) [49].

Висновки

АД є достатньо ефективними засобами для лікування тривожних і депресивних розладів у хворих на серцево-судинні та цереброваскулярні патології, однак їхнє використання потребує урахування деяких аспектів, а також ретельного контролю в окремих категоріях пацієнтів.

Застосування АД асоціюється зі зниженням ризику (за деякими дослідженнями на 30%) появи гострих ССП (серцева смертність, інфаркт міокарда), що може свідчити про їхній профілактичний вплив у пацієнтів, які не мали в анамнезі гострих серцево-судинних патологій.

Використання АД у період гострого інфаркту міокарда пов'язане з вищою смертністю від усіх причин і є незалежним предиктором смертності. У хворих на хронічні серцеві захворювання застосування АД для лікування депресії може поліпшувати стан хворих і мати позитивний терапевтичний потенціал, оскільки депресія – незалежний

фактор серцевого ризику. Однак слід уникати АД, що зумовлюють ортостатичну гіпотензію (це може погіршити перебіг стенокардії) та мають проаритмічний потенціал (наприклад, ТЦА, тразодон). Препаратами вибору у хворих із супутньою серцево-судинною патологією можуть бути СІЗС.

Загалом АД мають низький потенціал ризику проаритмогенної дії (особливо в хворих без супутньої серцево-судинної патології). Згідно з даними FDA, до категорії АД, які можуть підвищувати ризик появи серцевих аритмій, належать кломіпрамін, амітриптилін, іміпрамін, нортриптилін, моклобемід, циталограм, есциталограм і венлафаксин. Інші АД не асоційовані з розвитком серцевих аритмій.

АД можуть мати профілактичний потенціал щодо ішемічного інсульту як за рахунок зменшення депресії (як фактора ризику), так і за рахунок додаткових ефектів, характерних для деяких класів АД (антиагрегантний ефект для СІЗС), що потребує подальших досліджень. Вживання АД після ішемічного інсульту може поліпшити функціональні результати в пацієнтів, а також знизити смертність від усіх причин (незалежно від тяжкості). Однак використання АД може підвищувати ризик розвитку геморагічного інсульту, що є найхарактернішим для СІЗС і ІЗЗСН і менш характерним для ТЦА та полімодальних АД (тразодон, міртазапін, міансерин). Ризик особливо збільшений у 1-й міс застосування АД, який поступово зменшується в разі тривалішого використання.

Переважна більшість АД чинить нейтральний вплив на АТ і ЧСС; у деяких хворих можна спостерігати навіть його стабілізацію та зниження в процесі лікування АД. Певний ризик підвищення АТ може спостерігатися лише за використання ІЗЗСН (дулоксетин, венлафаксин), тоді як збільшення ЧСС відзначається при застосуванні ТЦА (амітриптилін, кломіпрамін тощо).

Вплив АД на окремі компоненти МС може залежати як від окремого препарату, так і від тривалості його використання. Збільшення маси тіла є найпоширенішим ефектом тривалого застосування АД, особливо ТЦА, міртазапін, міансерин, меншою мірою – СІЗС (частіше при використанні пароксетину, циталограму, есциталограму). Тразодон ІЗЗСН і деякі СІЗС (сертралін, флувоксамін) мають переважно нейтральний ефект, а бупропіон, флуоксетин здатні спричиняти зниження маси тіла. АД (особливо ТЦА, меншою мірою – СІЗС) можуть збільшувати загальний холестерин і ЛПНЩ, тоді як флуоксетин і циталограм особливо підвищують рівень ТГ. Відзначається нейтральний вплив більшості АД на ЛПВП, а для есциталограму навіть його збільшення. Однак невідомо, наскільки ці зміни можуть вплинути на розвиток атеросклерозу чи збільшувати фактор ризику щодо ССЗ.

Більшість АД (особливо СІЗС, ІЗЗСН, ТЦА) значимо збільшують ризик появи ЦД 2 типу, який підвищується за тривалого застосування АД (згідно з дослідженнями тривалістю >6 міс або декілька років) і має дозозалежний ефект (що більшою є доза АД, то більший ризик появи ЦД 2 типу). У хворих з наявним ЦД 2 типу АД (особливо СІЗС) можуть сприяти покращенню контролю глікемії та зменшують смертність пацієнтів від його ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.

Мелоксикам як препарат вибору в пацієнтів з остеоартритом та загостренням суглобового синдрому при COVID-19

У жовтні 2021 року відбулася конференція «Клінічні рекомендації в загальній практиці сімейного лікаря, терапевта». Захід був присвячений обговоренню сучасних підходів до діагностики та лікування найпоширеніших захворювань. Основні стратегії у менеджменті пацієнтів з остеоартритом (ОА) в умовах пандемії COVID-19 висвітлює кандидат медичних наук Мар'яна Миколаївна Селюк (кафедра військової терапії Української військово-медичної академії, м. Київ)



М.М. Селюк

Біль у суглобах як один з основних симптомів у хворих на COVID-19

За словами професорки, ще 1,5 року тому існування постковідного синдрому піддавалося сумнівам, але вже сьогодні цей діагноз є складовою Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10). Залежно від тривалості скарг та симптомів, пов'язаних із COVID-19, розрізняють:

- гострий COVID-19 – скарги та симптоми тривалістю до 4 тижнів;
- затяжний (тривалий) симптоматичний COVID-19 – скарги та симптоми тривалістю 4-12 тижнів;
- постковідний синдром – скарги і симптоми, що розвиваються під час або після COVID-19, тривають >12 тижнів та не пов'язані з іншими захворюваннями.

Серед найпоширеніших симптомів у хворих під час гострої фази COVID-19 та як залишкова симптоматика після появи перших ознак інфекції протягом 60 днів відзначають втому, задишку та біль у суглобах (Bernabei et al., 2020).

ОА – найпоширеніше захворювання суглобів серед українців

Згідно з даними державної статистичної звітності за 2014 р., поширеність ОА становила 3140 на 10 тис. населення, тоді як захворюваність – 460 на 100 тис. населення.

В основі розвитку ОА лежить низькоінтенсивне хронічне запалення, що призводить до розвитку тривалого больового синдрому. Основні компоненти патогенезу ОА:

- деструкція хрящової тканини;
- запалення синовіальної оболонки;
- ремоделювання субхондральної кістки;
- апоптоз хондроцитів.

Головною ланкою патогенезу ОА є запалення: запальні цитокіни спричиняють деструкцію гіалінового хряща та його матриксу. Замкнуте коло при ОА виглядає наступним чином: вивільнення медіаторів запалення → біль → зниження рухливості → дегенерація м'язової тканини → підвищення навантаження на хрящову тканину, хондронекроз → вивільнення медіаторів запалення. Саме тому протизапальна терапія відіграє ключову роль у менеджменті осіб з ОА.

COVID-19 та цитокіновий шторм: прозапальні цитокіни як тригери загострення ОА

У розвитку COVID-19-асоційованого ураження органів центральне місце посідає неконтрольована гіперпродукція прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-7, ІЛ-8, ІЛ-17) – так званий цитокіновий шторм. Надмірна продукція медіаторів запалення відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні ОА. Дослідження останніх років виявили значення

конкретних прозапальних цитокінів у перебігу ОА, зокрема ІЛ-1 та фактора некрозу пухлин α (ФНП-α).

Лекторка зазначила, що COVID-19 може бути тригером розвитку клінічних проявів ОА у пацієнтів, які до інфекції не мали скарг щодо болю в суглобах. Серед основних причин загострень суглобового синдрому при COVID-19 відзначають цитокіновий шторм, який характеризується вивільненням великої кількості прозапальних цитокінів та посиленням запалення в суглобах, що зумовлює появу та прогресування проявів ОА, а також малорухомих способів життя.

Згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2019), ключовими цілями терапії ОА є:

- зменшення болю;
- збереження або поліпшення функції суглобів;
- запобігання наростанню функціональної недостатності;
- поліпшення якості життя, що пов'язана зі здоров'ям;
- профілактика і скорочення небажаних явищ від фармакотерапії.

Медикаментозна терапія

Препарат для лікування ОА повинен сприяти ефективному купіруванню больового синдрому, характеризуватися безпекою, доступністю і при цьому ефективно впливати на патогенез захворювання. На сьогодні однією з основних груп ліків, які застосовують при веденні пацієнтів із суглобовим синдромом, зокрема, що розвинувся на тлі COVID-19, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Серед представників НПЗП найчастіше призначають засоби селективної дії. Одним із таких препаратів є мелоксикам.

Мелоксикам переважно пригнічує синтез ферменту циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) і значно меншою мірою ЦОГ-1, тим самим сприяючи зниженню продукції прозапальних простагландинів (ПГ). На відміну від інших НПЗП, мелоксикам додатково пригнічує продукцію ПГЕ2, блокуючи мікросомальну простагландин-Е-синтазу-1.

Мелоксикам: широкий спектр протизапальних властивостей та сприятливий профіль безпеки

Мелоксикам ефективно впливає на патогенез розвитку суглобового синдрому при ОА. Препарат характеризується анаболічною дією на метаболізм хряща, інгібує продукцію ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-α, пригнічує вивільнення лізосомальних ферментів та вільних радикалів, зупиняє апоптоз хондроцитів, а також стимулює синтез протеогліканів і гіалуронової кислоти (Бадюкін та співавт., 2009).

Високу ефективність та безпеку мелоксикаму в лікуванні суглобового синдрому продемонстровано в численних дослідженнях. Однією із ключових переваг препарату є його сприятливий профіль безпеки. Так, F. Degner et al. (2001) виявили, що застосування мелоксикаму асоціювалося зі значно нижчим ризиком розвитку побічних реакцій

із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ніж диклофенаку. Крім того, мелоксикам характеризується меншою імовірністю розвитку побічних ефектів із боку серця та нирок порівняно з іншими НПЗП (Ashgar et al., 2015). Професорка підкреслила, що мелоксикам можна ефективно та безпечно застосовувати у пацієнтів із коморбідністю.

Мелоксикам характеризується сприятливим профілем безпеки навіть при тривалому використанні. За даними E. Huskisson et al. (1996), застосування мелоксикаму в дозі 15 мг/добу протягом 18 місяців у 357 осіб із ревматоїдним артритом (РА) привело до суттєвого загального поліпшення порівняно з початковим станом при оцінці за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). При цьому частота побічних ефектів була значно нижчою, ніж в інших НПЗП.

G. Hsieh et al. (1998) також довели високу ефективність та хороший профіль безпеки мелоксикаму. Дослідження включало 490 пацієнтів з ОА, які застосовували мелоксикам у дозі 15 мг/добу протягом двох років. За отриманими результатами, мелоксикам мав гарну переносимість та був ефективний у 95% випадків. Ризик серйозних ускладнень із боку ШКТ на тлі приймання мелоксикаму був суттєво нижчим, ніж інших НПЗП (рисунком).

Отже, мелоксикам – протизапальний препарат, що характеризується сприятливим профілем безпеки навіть при довготривалому застосуванні. Ще однією перевагою мелоксикаму є відсутність негативного впливу на печінку. М.М. Селюк зазначила, що це особливо важливо для пацієнтів із COVID-19, оскільки лікування інфекції часто супроводжується використанням гепатотоксичних препаратів.

Мелбек® – сучасний високоякісний препарат на основі мелоксикаму

Серед українських лікарів протягом останніх 14 років одним із найчастіше застосовуваних лікарських засобів у терапії ОА є Мелбек® (Nobel Plac). Діюча речовина препарату – мелоксикам. Мелбек® має три форми випуску: ампули 15 мг, таблетки 7,5 і 15 мг.

Ключовими особливостями лікарського засобу Мелбек® є:

- доведена біоеквівалентність – сертифікат біоеквівалентності виданий французькою дослідницькою компанією Біо-Інова 16 серпня 2008 р.;
- наявність голограмного стікеру – забезпечує захист препарату від підробок;
- висока якість – компанія Nobel Plac є одним із провідних фармвиробників Туреччини, що здійснюють повний цикл розвитку препаратів: розробку, виробництво лікарських субстанцій і готових лікарських форм.

Таким чином, Мелбек® – сучасний ефективний, безпечний та доступний препарат на основі мелоксикаму, що має високу якість та є одним із найчастіше застосовуваних протизапальних засобів у лікуванні ОА.

Підготувала Анастасія Козловська

Мелбек®
Мелоксикам

Відпочинь від болю*

* Матеріал на увазі витяг з інформації для пацієнта в частині "Показання для застосування". Лікування захворювань, які супроводжуються больовим синдромом: остеоартрит, артроз, дегенеративні захворювання суглобів, ревматоїдний артрит, анкілозний спонділіт. Коротка інструкція по препараті Мелбек: 1 таблетка містить мелоксикаму 7,5 мг або 15 мг. Розчин для ін'єкцій: 1,5 мг, 15 мг; НПЗП. Мелоксикам, має протизапальну, безпосередню та жарознижувальну дію. Побічні реакції: біль у животі, головний біль, та інші. Р. н. МОЗ України № UA3933/01/01 з 25.08.2020. №UA3933/01/02 з 25.08.2020. №UA3933/02/01 з 08.11.2017. Повна інформація про застосування препарату Мелбек знаходиться в інструкції для застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Дані матеріали призначені для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва "Нобел Біофарм": 04210, Київ, вул. Оболонська Набережна, 20, тел.: (044) 5862064, www.nobel.com.ua

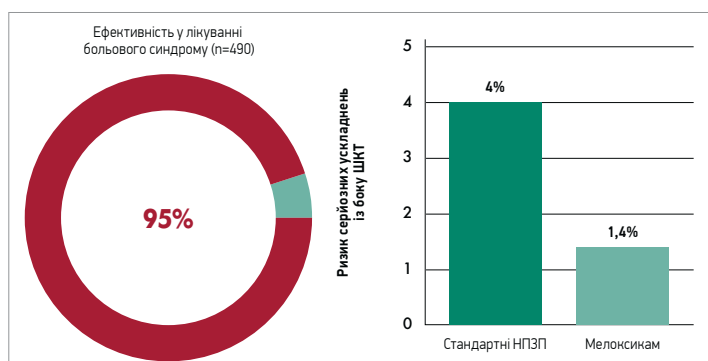


Рис. Результати вивчення ефективності та безпеки мелоксикаму при безперервному застосуванні протягом двох років

Лікування розсіяного склерозу: є всі можливості, але мети не досягнуто. Чому? Шляхи вирішення

Причина, через яку люди виступають проти прогресу, полягає не в тому, що вони ненавидять прогрес, а в тому, що вони люблять інерцію.

Ельберт Хаббард (1856-1915)



T.I. Негрич

Лікування розсіяного склерозу (РС) і досі залишається актуальною проблемою для лікарів. Незважаючи на різноманіття і можливості сучасних терапевтичних опцій, клінічний ефект часто залишається недосяжним, що пов'язано з терапевтичною інерцією та низьким комплаєнсом у пацієнтів. Саме тому до огляду пропонується доповідь доктора медичних наук, професора Тетяни Іванівни Негрич, представлена в рамках конференції «XIII Нейросимпозіум», що відбулася 6-9 вересня в м. Одеса.

За сучасними рекомендаціями, ціллі будь-якого лікування хворого на РС є досягнення критеріїв NEDA-3 (No Evidence of Disease Activity), тобто відсутності загострень у пацієнта, даних щодо підтвердженні інвалідизації, а також ознак активності хвороби на МРТ-знімках у пацієнтів (рис. 1).

Однак часом різні стани з боку лікаря чи хворого спричиняють неефективність лікування і недосяжність критеріїв NEDA-3. Для прикладу Тетяна Іванівна наводить клінічний випадок.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка М., 35 років. Анамнез: на момент надходження діагностовано ремітуючо-рецидивуючий РС (PPPC), бал за EDSS: 2,0. Лікарем виявлено ознаки депресивного синдрому. Лікувалася протягом 12 років. Лікування: призначено високоінтенсивну хворобомодифікуючу терапію (ХМТ), яку хвора отримувала впродовж 7 років. Результат: наприкінці курсу терапії виявлено перехід РРРС у вторинно-прогресуючий РС (ВІРРС), бал за EDSS: 7,5.

Чому не було досягнуто критеріїв NEDA-3?

Насамперед це може бути пов'язано з індивідуальною чутливістю пацієнта до лікування та схильністю до розвитку патології. Чималу роль мають коморбідні стани хворих: у жінки спостерігалися ознаки депресивного синдрому, що могло бути стримувальним фактором, який перешкодив ефективному лікуванню. Прогресуванню захворювання могла сприяти нерішучість лікарів якнайраніше призначити пацієнтці лікування високоефективними препаратами.

Кожна група лікарських засобів діє на різні патогенетичні етапи розвитку захворювання, що разом з індивідуальними відмінностями хворого спричиняє значну гетерогенність в ефективності лікування. Саме тому швидке досягнення терапевтичного ефекту за допомогою певних препаратів в одного хворого не гарантує такого самого результату в інших пацієнтів. Для уникнення помилок лікар повинен адаптувати лікування на підставі низки факторів:

- рівень активності захворювання і ризик його прогресування;
 - індивідуальні особливості пацієнтів (біомаркери схильності до розвитку хвороби та тяжкого її перебігу);
 - особистий досвід лікаря;
 - дані анамнезу пацієнтів.
- Обмеження в прийнятті рішення щодо необхідного лікування може зумовити терапевтичну інерцію: небажання змінити чи посилити лікування, коли терапевтичних цілей не досягнуто. Інерція може спричинити неоптимальне обрання терапії, погіршення клінічних результатів і прогресування інвалідизації.
- Фактори, які впливають на терапевтичну інерцію з боку лікаря:
- відсутність чітких цілей щодо ефективності лікування;
 - недостатня оцінка ризиків проведеної терапії;
 - неврахування коморбідних станів пацієнта; саме це в результаті впливає на клінічні наслідки;
 - недостатня кількість інформації у клінічних посібниках;
 - не проведено оцінки всіх потреб пацієнта;



Рис. 1. Критерії NEDA-3



Рис. 2. Класифікація ХМТ

● схильність до збереження прийнятих рішень і підтримки статусу-кво.

Однак терапевтичну інерцію може зумовити і сам пацієнт. Багатоцентрове неінтервенційне зрізове дослідження в Іспанії, яке полягало в опитуванні 211 пацієнтів і визначенні статусу-кво (бажання хворих залишатися на раніше призначеному лікуванні за ознак прогресування хвороби), виявило, що 35% учасників не бажали змінювати терапії, особливо в разі наявності в них розладів зору та депресії.

82% лікарів вважають, що недостатня прихильність пацієнтів до лікування пов'язана з побічними явищами препаратів, тоді як лише 42% хворих пояснюють недотримання призначень через цю причину. Інші пацієнти скаржилися на втому від лікування (13%), так як є хворі, яким набридає довготривалий прийом таблеток або введення ін'єкцій, незважаючи на настанови лікаря, проблеми, пов'язані з самостійним введенням препарату (9%) та недостатньою ефективністю ХМТ (9%).

При лікуванні пацієнтів із РС лікар часто має справу із ситуаціями, коли за сприятливого самопочуття (низький ризик прогресування, немає інвалідизуючих загострень, низький бал EDSS) пацієнт менш зацікавлений у ризикованих схемах лікування, тоді як при несприятливому самопочутті (високий ризик прогресування, нещодавня інвалідизуюча загострення, зниження когнітивних здібностей) спостерігається зворотна ситуація. Однак хороший стан хворого на ранніх етапах розвитку хвороби не свідчить про відсутність її прогресування, що в разі некоректного обрання лікування чи відмови пацієнта від призначень лікаря може мати незворотні наслідки. Як приклад Тетяна Іванівна наводить клінічний випадок.

Клінічний випадок 2

Пацієнтка Г., 32 роки. Анамнез: РРРС, бал за EDSS: 1. Лікування: спочатку хворій призначили глатирамеру ацетат, який, за її словами, через 4 міс виявився неефективним, через що

було вирішено змінити його на диметилфумарат, який пацієнтка приймала протягом 6 міс, але згодом припинила вживати препарат через алергічну реакцію у вигляді висипу. Після цього його було замінено на натализумаб, який жінка отримувала 3 міс. Протягом лікування пацієнтка не була критичною до свого стану, очікувала на негайний результат за відсутності зусиль і бажання зі свого боку прийти до лікарні та регулярно приймати лікування. Результат: перехід РРРС у ВІРРС, підвищення інвалідизації пацієнтки. Через 3 роки бал за EDSS зріс до 8,5.

Фактори, що впливають на терапевтичну інерцію з боку пацієнта:

- демографічні (в т. ч. вік);
- неправильна інтерпретація клінічної активності (наприклад, загострення без настання інвалідизації);
- радіологічна активність (деколи описи радіологів можуть не зовсім чітко відображати реальну картину захворювання);
- антипатія до змін;
- супутні психічні захворювання (наприклад, депресія);
- побічні явища ХМТ;
- вузьке коло спілкування;
- недостатній рівень довіри лікарю.

Отже, досягнення критеріїв NEDA-3 відбувається не у всіх пацієнтів, які знаходяться навіть на високоефективній терапії. При лікуванні РС існує проблема в поліпшенні прихильності пацієнтів до терапії та в подальшому зниженні частоти загострень хвороби, що неможливо за терапевтичної інерції з боку лікаря чи пацієнта.

Препарати для лікування РС розподіляють на засоби високої та помірної ефективності, що продемонстровано на рисунку 2. Існують два основних методи терапії: ескалаційний та індукційний. Перший метод передбачає покорок застосування спочатку базисної терапії, а в разі її неефективності – високоефективних препаратів, тоді як індукційний метод полягає

у початковому призначенні потужної імуносупресивної терапії за ознак активного РС із постійним контролем активності хвороби та з подальшим переходом на підтримувальну терапію.

Оптимальним вибором для пацієнта є початок лікування за допомогою індукційної терапії. G. Szapsnik і співавт. виявили, що 50-70% фахівців вважають за краще не йти шляхом ескалаційної терапії навіть за умов існування причин для ескалації, зазначених у клінічних рекомендаціях, адже рання запальна стадія РС – це оптимальний час для впливу на периферичні імунні клітини за допомогою протизапального лікування. У цій стадії запалення в активних вогнищах спостерігається інфільтрація периферичних Т- і В-лімфоцитів, а ознаки нейродегенерації можуть бути непомітними та маскуватися механізмами компенсаторного відновлення. За даними J.J. Cserqeita і співавт., у хворих на РС кількість нейронів є на 39% меншою, ніж у людей без патології, проте ознаки когнітивних порушень можуть бути відсутні, а втрачений об'єм неможливо зафіксувати на МРТ, що зумовлює недооцінювання тяжкості стану хворого, прискорення прогресування атрофії мозку із часом, тоді як можливості регенераторного потенціалу поступово знижуються.

Окрім того, довгострокові дослідження пацієнтів на базових препаратах свідчать про високий ризик недосягнення терапевтичного ефекту, тоді як дані щодо засобів високої ефективності мають протилежні результати. Наприклад, M. James і співавт. виявили, що в 39% хворих, котрі протягом 13,6 року перебували на лікуванні глатирамеру ацетатом, а також у 19,7% пацієнтів, які приймали IFNβ-1a, спостерігали подальше прогресування хвороби порівняно з тими, хто одразу перейшов на високоефективну терапію. Водночас J.W. Brown і співавт. спостерігали зниження ризику переходу РРРС у ВІРРС на 34% на тлі прийому високоефективної терапії (порівняно із глатирамеру ацетатом або IFNβ-1a). У випробуванні аналізували дані 544 пацієнтів, з яких 277 розпочали високоефективну терапію протягом перших 2 років (група ранньої терапії), а 267 – у період 4-6 років лікування (група пізньої терапії). Учені виявили, що протягом подальших 6-10 років у групі раннього лікування загальний бал за шкалою EDSS був нижчим, ніж у групі пізнього лікування. Крім того, в групі раннього лікування значно менша частка пацієнтів мала довгострокові значення EDSS, які перевищували 6,0 бала (порівняно із групою пізнього лікування).

Наприкінці виступу Тетяна Іванівна підсумувала, що раннє терапевтичне втручання за РС має вирішальне значення, яке може істотно змінити перебіг хвороби та забезпечити профілактику її незворотного прогресування, тоді як терапевтична інерція сприяє лише погіршенню стану хворого. Для пацієнтів із РС варіантом вибору є початок лікування препаратами високої ефективності. З огляду на те, що перебіг патології на ранніх стадіях складно спрогнозувати, а вплив ушкодження мозку на стан пацієнта часто недооцінюється, своєчасний вплив щодо запобігання або уповільнення ушкодження мозку може мати вирішальне значення для хворого.

Підготував Євгеній Ботаневич

Депресія та тривога після COVID-19: як припинити емоційні «гойдалки»?

«Злюся через дрібниці», «вибухаю після необережно кинутого слова», «не радують ні смаколики, ні відпустка, ні шопінг», «побутові дрібниці спричиняють потік сліз і жалість до себе», «з'явилися прогалини в пам'яті – плутаю та забуваю фрази, послідовність дій, куди й навіщо йду»... На жаль, почути такі скарги від осіб, котрі перехворіли на COVID-19, – звична річ.



О.С. Чабан

Наразі перед лікарями, котрі лише набувають досвіду ведення пацієнтів із постковідним синдромом (ПКС), вивчають ускладнення тяжкого перебігу хвороби, озвучують гіпотези стосовно ймовірних віддалених наслідків, постав новий виклик – попередження і корекція тривожно-депресивних розладів.

«Психоемоційні порушення посідають важливе місце в структурі проявів ПКС. Окрім того, науковці припускають, що в подальшому спостерігатиметься парадокс. Незважаючи на досягнення контролю над поширенням вірусу, частота психічних порушень у загальній популяції, а також серед осіб, які перехворіли на COVID-19, зростатиме», – зазначив завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан.

Під час науково-практичної конференції «Відголоски катастрофи: що ми знаємо про постковідний синдром?», організованої Школою інноваційної медицини (14-15 вересня, м. Київ), Олег Созонтович виступив із тематичною доповіддю, в якій сфокусував увагу на клініці та корекції тривожно-депресивних порушень.

У дослідженні Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), до складу якого входять 38 держав із високим рівнем розвитку, зроблено висновок, що пандемія відкинула досягнення в психічному здоров'ї економічно розвинених країн щонайменше на 20 років у минуле.

Протягом останніх двох десятиліть рівень психічних порушень у розвинених державах залишався сталим – 18%, однак у 2020 р. показник різко погіршився. Частота виявлення таких станів, як стурбованість, тривожність, суїцидальні думки, подвоїлася.

Вихід із кризи в контексті відновлення психічного здоров'я населення, ймовірно, виявиться досить тривалим. Думки експертів про те, що після завершення пандемії кількість випадків самогубств збільшуватиметься, непоодинокі; вони ґрунтуються на попередньому досвіді пандемій: зокрема, після припинення поширення іспанського грипу в США рівень самогубств зріс майже в 10 разів.

До спостереження, проведеного науковцями Університету Оксфорда (Taquet M. et al., 2021), результати якого опубліковані в журналі *Lancet Psychiatry*, було залучено ≈236 тис. осіб, які перенесли COVID-19. Через 6 міс після хвороби тривожні розлади спостерігалися в 17% пацієнтів, інші афективні розлади (соціальні фобії, посттравматичні стресові розлади тощо) – в 14%, психоактивними речовинами (ПАР) зловживали 7%, страждали від безсоння – 5% опитаних. Отримані дані підтвердили існування в пацієнтів із ПКС «шлейфа» у вигляді психічних порушень. М. Taquet і співавт. підкреслили, що в 20% хворих, котрі перенесли COVID-19, психічні порушення зберігаються ≥90 днів. Зазвичай це проявляється тривогою, депресією і безсонням.

Результати зарубіжних колег, а також свої власні спостереження зі щоденної практики є зіставними. Не минає жодного робочого дня, коли б по допомогу не зверталися пацієнти зі скаргами на тривожно-депресивні розлади, які з'явилися одразу чи впродовж 6 міс після перенесеного COVID-19.



Рис. 1. Клінічні прояви тривожно-депресивних розладів у пацієнтів із ПКС

R. Tandon і співавт. (2020) припускають ймовірність «цунамі» психічних постковідних розладів із довгостроковим впливом на психічне здоров'я, яке, що варто зауважити, спостерігатиметься й після завершення пандемії. Не останню роль у цьому відіграють обмежувальні заходи (соціальне дистанціювання, карантин), а також соціально-економічні наслідки пандемії (Galea S. et al., 2020).

«Далі один від одного – ближче до психічних порушень». Саме так можна описати наслідки соціального дистанціювання. Наразі підтверджено, що перебування на карантині ≥10 днів – потужна психологічна травма та чинник-провокатор агресії у сім'ї.

На які симптоми звернути увагу лікарю, щоб запідозрити та вчасно розпізнати психічні порушення в пацієнтів із ПКС? Спектр клінічних проявів досить різноманітний; він містить афективні, когнітивно-мнестичні та соматичні (фізичні) симптоми (рис. 1; DSM-IV-TR, Washington D.C., 2000).

На мою думку (а також відповідно до основних діагностичних систем), ключова ознака, за наявності якої слід припустити психоемоційні порушення, – втрата задоволення від життя. Відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) як основні симптоми депресивного розладу (ДР) розглядаються пригнічений настрій, втрата цікавості та відчуття задоволення, підвищена втомлюваність, дефіцит енергії, зниження активності; до додаткових симптомів належать зниження самооцінки, невпевненість у собі, зниження концентрації уваги, ідеї винуватості та неповноцінності, загальмованість (апатія), порушення сну, втрата апетиту, суїцидальні думки і спроби.

Існує т. зв. правило трьох двійок, яке дозволяє розрізнити епізодичну гіпернавантаженість робочими моментами чи сімейними проблемами і ДР.

Депресія як розлад = щонайменше 2 основні + 2 додаткові симптоми протягом щонайменше останніх 2 тиж

Якщо пацієнт страждає на ДР, покращення його фізичного стану стає практично нездійсненою місією. Такий хворий сприймає події у темних тонах, а світ ототожнює з «Чорним квадратом» Казимира Малевича.

Діагностичні критерії великого ДР згідно із DSM-5

Діагноз встановлюють за наявності щонайменше 5 симптомів (зокрема, ≥1 із 2 перших), які спостерігаються майже щодня та більшу частину доби протягом щонайменше 2 тиж:

- ✓ пригнічений настрій;
- ✓ зниження зацікавленості щодо майже всіх видів діяльності та/або зменшення / втрата відчуття задоволення від них (ангедонія);
- ✓ посилення / пригнічення апетиту чи значне зменшення (не пов'язане з дієтою) або збільшення маси тіла (≥5% упродовж 1 міс);
- ✓ безсоння / надмірна сонливість;
- ✓ психомоторне збудження / загальмованість;
- ✓ відчуття втоми або втрати енергії;
- ✓ відчуття власної нікчемності чи безпідставне відчуття провини;
- ✓ зниження гостроти мислення, труднощі з концентрацією уваги чи прийняттям рішення;
- ✓ повторювані думки про смерть, повторювані суїцидальні думки без окресленого плану / спроби самогубства чи наявність плану його здійснення.

Про наявність ДР у пацієнта можуть свідчити:

- добові коливання соматичного стану та настрою (вранці стан гірший);
- скарги на постійну безпричинну втому;
- відсутність задоволення від будь-чого;
- відсутність апетиту чи споживання мінімальної кількості їжі;
- тривалі паузи в розмові (ніби «зависає» й обдумує щось);

- надмірна напругливість під час озвучування соматичних проблем;
- періодичні тяжкі зітхання;
- сумний і спустошений вираз обличчя (але не сльози);
- уникання розмов про майбутнє та ствердження, що він його «не бачить»;
- скарги на незрозумілі неприємні відчуття, які складно описати та передметити;
- зміна голосу на тихий і сиплий;
- односкладні відповіді («так», «ні», «не знаю» тощо);
- відсутність зорового контакту (уникнення погляду в очі);
- опис домашніх проблем як «катастрофа» й «безвихідь» («прийшла платіжка за газ – як жити, де брати гроші?» тощо);
- відсутність жартів і реакції на них (і навіть звинувачення лікаря в «недоречних зауваженнях»);
- поява ідей провини та гріха, пошук їхнього «зв'язку» з поганим самопочуттям;
- часті роздуми про суть, труднощі та цільність життя, про смерть;
- песимізм, нігілізм як риса характеру;
- відчуття докладання надмірних зусиль при виконанні робочої діяльності;
- часте лікування в різних спеціалістів, проте без помітного ефекту;
- наявність хронічного больового розладу;

- звернення по допомогу, але з незрозумілим формулюванням, чого саме він хоче;
- пошук любові та підтримки (більшою мірою, ніж інші люди);
- невідповідність скарг, а також даних досліджень;
- незрозумілі порушення сну (якісні та кількісні);
- невідповідність динаміки психомоторних реакцій соматичному стану;
- емоційні порушення в анамнезі (страх, паніка, нав'язливі думки, тривога);
- вживання ПАР;
- порушений режим харчування, відсутній апетит;
- алкогольна залежність, збільшення частоти куріння;
- складність під час вербалізації власних переживань;
- «прив'язування» соматичних проявів до емоційного стану;
- наповняння на додаткових втручаннях (обстеження, реабілітація, санаторне лікування, навіть у разі ефективності лікування.

Якщо на спільну з пацієнтом витрачається надто багато вашого робочого часу, якщо періодично з'являються такі думки: «Вже все спробували. Як ще можна допомогти?», якщо хворий «розтягує» у часі процес лікування і не хоче його завершувати (навіть тоді, коли показники всіх об'єктивних обстежень нормалізувалися), найімовірніше, він страждає на ДР.

Виокремлюють т. зв. стан передхвороби, або, як ще можна висловитися, «за хвилину до...».

Ознаки, притаманні цьому стану:

- фізіологічні (безсоння / надмірна сонливість; постійна втома, швидка втомлюваність або гіперактивність / надлишок енергії; зміна апетиту – недоїдання або переїдання; проблеми з боку травної системи; больові синдроми – головний біль, біль у ділянці серця, м'язів тощо; збільшення / зниження сексуального бажання; рухова загальмованість або різке збільшення рухової активності);

➤ емоційно-когнітивні (пригнічений або піднесений настрій; відчуття тривоги чи безпідставна тривожність; дратівливість, прояви злості стосовно себе чи оточуючих; повторювані негативні думки про себе, оточуючих, майбутнє; зниження концентрації уваги; апатія);

➤ соціальні (відсутність бажання спілкуватися з людьми, труднощі з функціонуванням у колективі; надмірна соціальна активність у реальному житті / соціальних мережах; труднощі в комунікаціях; зловживання ПАР; проблеми в навчанні / роботі під час виконання завдань; відсутність життєвих інтересів, мотивації).

Не слід ігнорувати й додаткові фактори ризику: обтяжений сімейний анамнез, генетична схильність до ДР, гормональний дисбаланс, знижена стресостійкість, особливості характеру та виховання, травматичні події у минулому.

Фенотипи депресії надзвичайно гетерогенні. Якщо врахувати лише 9 критеріїв, що містить DSM-5, можливі 227 різних клінічних профілів великого ДР. Коли взяти до уваги всі субсимптоми, цифра сягає 16 400. E.I. Fried і R.M. Nesse (2015) оцінили профілі великого ДР у 3703 амбулаторних пацієнтів і з'ясували, що частота найпоширенішого становила лише 1,8%, що свідчить про надзвичайну варіабельність клінічних проявів. У рекомендаціях CANMAT (Yatham L.N. et al., 2018) автори виокремили узагальновальні симптоми великого ДР: настрій, втома, безсоння, біль, вживання ПАР, функціональність, ангедонія.

Спробуємо описати «портрет» типового пацієнта з великим ДР. Найімовірніше, що це жінка (в жінок великий ДР діагностують удвічі частіше). Фактори ризику – вік 20-40 років, втрата роботи, зниження соціального класу (для чоловіків), розлучення (для жінок). Сімейний анамнез пацієнта може бути обтяженим щодо суїцидів, у минулому (у віці після 11 років) наявний епізод втрати родичів. Характеру притаманні риси тривожності (актуальніші для жінок), старанність і совісність (для чоловіків). Інші фактори ризику, властиві жінкам: потужна стресова подія в недалекому минулому; проблема сексуального задоволення; післяпологовий період; самотність; тривалий перегляд телевізора; схильність до депресивного мислення, песимізм; для чоловіків: гомосексуальна орієнтація. Незалежно від статі появу депресивних порушень провокують культивування в сім'ї безпорадності в період стресу, цинізм, песимізм, втрата соціальних контактів.

Як зручні діагностичні інструменти рекомендуємо опитувальник PHQ-9, який пацієнт заповнює самостійно (рис. 2), Госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS, рис. 3), опитувальник щодо генералізованої тривоги GAD-7.

Незалежно від патогенезу ДР типовими його симптомами є ангедонія, порушений сон, психомоторне загальмування, емоційне зниження, когнітивні порушення, відсутність апетиту.

Який перший крок повинні зробити клініцисти при веденні пацієнта із тривожно-депресивними порушеннями внаслідок COVID-19? Зберігайте спокій і призначайте дієві засоби для відновлення його нормального психічного стану.

Оптимальною терапевтичною тактикою я вважаю застосування препаратів, здатних вплинути і на депресію, і на тривогу, і на безсоння. Таким антидепресантом є тразодон (Триттіко). За даними нового дослідження, висока ефективність у нормалізації сну при прийомі тразодону, крім раніше відомих властивостей, здійснюється за рахунок підвищення рівня ендогенного мелатоніну в організмі пацієнтів із депресією та безсонням на тлі лікування цим препаратом. Також високу ефективність у нормалізації сну забезпечує поєднане застосування тразодону та L-триптофану (Veasey S., Fenik P., 1999).

У 2019 р. Європейською колегією нейропсихіофармакології (ECNP) розроблено нову класифікацію психотропних препаратів на основі механізму дії. Профіль тразодону визначено як мультимодальний, оскільки він здатний впливати на ≥2 фармакологічні мішені та має декілька механізмів дії.



Рис. 2. QR-код для завантаження опитувальника PHQ-9



Рис. 3. QR-код для завантаження Госпітальної шкали тривоги та депресії

Тразодон (Триттіко) демонструє дозозалежний ефект:

- 50-150 мг – відновлення сну;
- 150-300 мг – редукція тривоги;
- 300-600 мг – редукція депресії.

Тразодон (Триттіко) – інгібітор зворотного захоплення серотоніну й антагоніст 5-HT₂-рецепторів; впливає одразу на 3 мішені – депресію, тривогу й безсоння, призначається при ДР, тривожних розладах, поєднанні депресії та тривоги, порушень сну.

Лікування розладів сну препаратом Триттіко є безпечнішим порівняно з використанням амітриптиліну, міансерину, зопіклону. Наразі тразодон внесено до рекомендацій Southern Health NHS Foundation Trust з управління депресією; має переваги у віковій групі >65 років. Люди, котрі перехворіли на COVID-19, свій нестабільний психоемоційний стан часто описують як «вірус лізе в голову».

Завдання лікаря – вчасно розпізнати перші прояви тривожних і ДР у пацієнтів і, користуючись дієвими лікарськими препаратами (наприклад, Триттіко), «зачинити двері» для прогресування психічних порушень.

Підготувала **Олександра Марченко**



ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРОФЕСІЙНОГО ТА ОСОБИСТОГО ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕПРЕСІЄЮ, ТРИВОГОЮ ТА БЕЗСОННЯМ²

- Швидке усунення ключових симптомів депресії^{3,4,9}
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й агітацію^{5,6}
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок^{2,7}
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті^{2,8}

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним тразодолідину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріунте Ангеліні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Віа Веккіо Дел Пінокіо, 22 — 60100 Анкона (Ан), Італія.

Р/п МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194.

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

04119, м. Київ, вул. Ю. Ілленка, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

dileo-farma.com.ua

Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи

30 вересня відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування захворювань нервової системи», присвячена 180-річчю Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, під час якої лікарі мали змогу ознайомитися із сучасними досягненнями в неврології та обмінятися цінним досвідом. До уваги читачів пропонуємо огляд доповідей, де проаналізовано особливості діагностики та лікування найактуальніших на сьогодні патологій.

Неврологічні розлади, асоційовані з COVID-19



Професор кафедри неврології Національного медичного університету (НМУ) ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Володимир Степанович Мельник нагадав основні неврологічні прояви, які можуть з'являтися в пацієнта внаслідок інфектування SARS-CoV-2.

Існує все більше доказів щодо атипичних симптомів коронавірусної хвороби: головного болю, запаморочення, судом, анормій, порушення свідомості. Вченими було виявлено, що в м. Ухань (поселення, в якому вперше зареєстровано інфектування SARS-CoV-2) 36,4% пацієнтів мали симптоми ураження центральної нервової системи, 8,9% – периферичної нервової системи, а в 10,7% хворих спостерігалися симптоми захворювань скелетних м'язів.

Систематичний аналіз, що охопив дані 49 великих досліджень, до яких було залучено загалом 6335 пацієнтів, виявив, що 18% хворих з COVID-19 скаргилися на міалгію, 12% – на головний біль. У 9,1% випадків інфекція супроводжувалася запамороченням, у 7,5% – нудотою, в 5,6% – нудотою та блюванням, а в 4,0% хворих діагностовано сплутаність свідомості.

Не варто забувати про ускладнення з боку нервової системи, зумовлені SARS-CoV-2. Наприклад, Лі та співавт. виявили, що в 33,3% випадків інфекція спричиняла розвиток гострого мозкового інфаркту, а в 3% пацієнтів COVID-19 ускладнювалося внутрішньомозковим крововиливом, венозним тромбозом мозкового синусу чи гострою некролізованою енцефалопатією. Натомість останні дослідження повідомляють про можливий розвиток у хворих енцефаліти, парезу окорухового нерва, анормій та полінейропатій, але вони зустрічаються вкрай рідко.

Особливу увагу Володимир Степанович приділив інсультам, які з'являються в 1,5% пацієнтів. Звісно, найвищий ризик захворювання спостерігався за його тяжкого перебігу та наявності факторів ризику, але водночас збільшилася частка хворих молодого віку й жіночої статі. Структура ішемічного інсульту (ІІ) також відрізнялася від такої у хворих без COVID-19: частіше з'являлися криптогенний та кардіоміобільний підтипи хвороби. Це пов'язано з тим, що в більшості випадків ішемія з'являлася через оклюзію великих артерій та розвиток множинних інфарктів, зумовлених посиленням тромбоутворення. Не меншу роль у розвитку ІІ при коронавірусній інфекції має ендотеліальна дисфункція, яка спричиняє посилення симпатичної активності, втрату авторегуляції артеріального тиску та звуження судин з розвитком подальшої ішемії.

Клінічно ізольований синдром (КІС): прогностичні маркери трансформації у розсіяний склероз (РС) і початок хворобомодифікуючої терапії



Лікарі, які в своїй практиці мають справу з демієлінізуючими захворюваннями, часто встановлюють діагноз КІС. Однак, незважаючи на проведені лікування, відбувається його трансформація в РС, що зумовлює прогресування інвалідації пацієнта. Саме тому актуальним є питання прогностичних маркерів трансформації КІС, на якому в своїй доповіді детально

зі зупинилася професор кафедри неврології НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Олена Анатоліївна М'яловицька.

КІС – це гострий або підгострий неврологічний синдром, який розвивається протягом ≥ 24 год і дозволяє припустити в пацієнта наявність демієлінізуючого захворювання.

Основними клінічними варіантами КІС є:

- однобічний ретробульбарний неврит;
- поперечний мієліт;
- симптоми ураження стовбура мозку (диплопія, ністагм, вертиго тощо).

Які клінічні варіанти КІС мають найбільший ризик для переходу в РС? Це залежить від тривалості захворювання і змін на МРТ. Наприклад, через 10 років спостереження за хворим, а також за наявності в нього ретробульбарного невриту з 4-5 вогнищами на МРТ ризик розвитку клінічно достовірного РС (КДРС) складає $\approx 56\%$, а при відсутності вогнищ – 22%. Ураження головного мозку за повного поперечного мієліту підвищує ризик трансформації КІС до 90%, за часткового – 71%. У пацієнтів з ураженням стовбура мозку та тривалістю захворювання протягом 11-15 міс ризик складає $\approx 35\%$.

Виявлено, що із часом можливість трансформації КІС зростає на $\approx 5-6\%$ за рік, тому основним завданням для лікаря є своєчасна діагностика переходу та призначення ефективного лікування. Важливе значення для прогнозу пацієнта має проведення МРТ головного та спинного мозку (з подальшою оцінкою вогнищ, їхніх локалізацій та активності демієлінізуючого процесу).

Які препарати варто використовувати? Результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження CHAMPS продемонстрували, що ймовірність розвитку КДРС на тлі терапії ІФБ-1а в дозі 30 мг в/м 1 р/тиж знижувалася на 44%, тому саме він є препаратом вибору для попередження прогресування захворювання. Також ефективні імуномодулювальні препарати. Дослідження TOPIC, в якому взяли участь 618 пацієнтів, виявило, що призначення тифлуноміду в дозі 14 мг знижувало ризик розвитку КДРС на 43% (порівняно із плацебо), а дослідження ENSEMBLE продемонструвало, що значному відтермінуванню переходу КІС у РС сприяє призначення окреліумабу в дозі 600 мг кожні 24 тиж протягом року.

Прогресування РС: роль пригнічення В-клітин

Професор, доктор медичних наук Marias Meurer зацентрував увагу на лікуванні РС, зокрема, на особливостях призначення хворобомодифікуючої терапії у пацієнтів із РС та необхідності впливу на пул В-лімфоцитів.

Раніше панувала думка, що основним чинником, який сприяє інвалідації пацієнтів, є рецидив РС, однак на сьогодні доведено, що фактори, котрі не залежать від рецидиву РС, можуть мати більший вплив на стан хворого. Випробування OPERA I та II виявили, що в пацієнтів, які отримували окреліумабу, майже 90% ускладнень РС спричинялися чинниками, не пов'язаними з рецидивами захворювання.

Фактори, які погіршують перебіг РС, незалежно від його рецидивів:

- демієлінізація;
- активація мікроглії;
- проникнення В-клітин до мозкових оболонок;
- хронічний оксидативний стрес;
- акумуляція мітохондріальних ушкоджень;
- вікові зміни мозку;
- енергетичний дефіцит.

Дослідження ОРЕА також продемонструвало, що завдяки виснаженню пулу В-клітин дається досить меншого прогресування РС. Учені виявили, що високі дози окреліумабу сприяли значно меншій активності захворювання (порівняно із групою плацебо), що свідчить про можливість впливу препарату на пул В-клітин, і цей вплив є дозозалежним: найкращий ефект спостерігався за підвищення дози препарату до 23 мг/мл.

Наукова робота відбувалася в два етапи: спочатку проводилося подвійне сліпе рандомізоване дослідження, під час якого пацієнтам призначали окреліумабу ІФБ-1а протягом 96 тиж (2 роки), а на другому етапі хворі отримували лише окреліумабу. Вчені виявили, що в пацієнтів, котрим із самого початку лікування призначали окреліумабу, ризик прогресування РС був на 68% нижчим, ніж у групі, що

отримувала ІФБ-1а, а через 6,5 року ризик прогресування знизився на 46%, тобто за 6,5 року хворі з РС, які розпочали терапію окреліумабом на 2 роки раніше, мали нижчий ризик прогресування інвалідації, ніж ті, котрі отримували ІФБ-1а.

Крім раннього призначення хворобомодифікуючої терапії, професор рекомендує зменшувати час введення препарату. В дослідженні ENSEMBLE була доведена ідентичність реакції пацієнтів на введення окреліумабу як протягом 2 год, так і впродовж рекомендованих 3-5 год. Менший час інфузії дозволяє економити час лікаря, що особливо актуально в умовах пандемії.

Хворобомодифікуюча терапія РС в умовах нових реалій



Вплив пандемії COVID-19 на сферу медицини складно переоцінити; за час свого існування вона зачепила і галузь неврології, зокрема аутоімунні захворювання. Сучасні реалії диктують нові правила і в лікарів часто з'являються сумніви щодо призначення хворобомодифікуючої терапії пацієнтам із РС, розв'язати які в своїй доповіді мала змогу завідувачка кафедри неврології

НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Лариса Іванівна Соколова.

На початку пандемії ширилася думка, що пацієнти із РС мають підвищений ризик розвитку інфекції за рахунок лімфопенії, але сучасні дані свідчать про те, що тяжкість коронавірусної інфекції не залежить від рівня лімфоцитів або прийому хворобомодифікуючої терапії; натомість певні фактори асоціювалися з більшою схильністю до тяжкого перебігу COVID-19:

- прогресувальні форми РС;
- вік ≥ 60 років;
- чоловіча стать;
- расова приналежність (негроїдна та монголоїдна раси);
- бал за EDSS ≥ 6 ;
- коморбідні стани: ожиріння, цукровий діабет, респіраторні та/або серцево-судинні захворювання.

Чи вплинула пандемія на перебіг і лікування РС? У червні 2021 року була адаптована міжнародна консенсусна заява експертів щодо лікування РС під час пандемії та в період постпандемії.

Основні нововведення:

- рішення про початок або продовження хворобомодифікуючої терапії потрібно приймати індивідуально (залежно від епідеміологічної ситуації та стану пацієнта);
- велике значення надається ранньому розпізнаванню та корекції будь-яких наслідків інфекції SARS-CoV-2, які можуть становити додаткове навантаження на пацієнтів;
- існують дані, що COVID-19 сприяє загостренню РС; єдина можливість протидії цьому – вакцинація.

У рекомендаціях 2021 року щодо використання препаратів для хворобомодифікуючої терапії у хворих із РС під час пандемії зазначено, що найбезпечнішим є застосування препаратів першої лінії. Можливе також призначення наталіумабу, кладрибіну, алемтуумабу й антитіл до CD20 (окреліумабу, ритуксимабу) після попередньої оцінки стану пацієнта, але під час гострої фази інфекції наступну дозу краще відтермінувати залежно від розкладу прийому препаратів. Натомість небезпечним є проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин і призначення мітоксантрону.

Лариса Іванівна наголосила, що всі пацієнти із РС мають бути вакциновані, адже ризики захворювання на COVID-19 значно перевищують потенційні ризики від вакцини, а доказів щодо частішого розвитку поствакцинальних ускладнень залежно від наявності множинного склерозу чи прийому хворобомодифікуючої терапії немає. Крім того, вчені виявили, що імунна відповідь у пацієнтів із РС, щеплених вакциною Pfizer, була зіставною з такою в здорових осіб.

Чи слід призупиняти хворобомодифікуючу терапію через вакцинацію проти COVID-19? За останніми даними, не рекомендовано припиняти чи відтермінувати лікування через вакцинацію, але в разі лікування S1P-модуляторами чи анти-CD20-антитілами бажано повністю вакцинувати пацієнтів за 2-4 тиж до початку терапії. Винятками є мітоксантрон та трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, щеплення після якої рекомендоване лише через 3 міс.

Клініко-нейрофізіологічний спектр хронічних запальних демієлінізуювальних полінейропатій (ХЗДП): типові й атипові форми

Особливе місце в структурі нейропатій посідають ХЗДП, оскільки при недостатньо ефективному лікуванні в >50% випадків вони зумовлюють утворення вираженого функціонального дефекту. Особливості діагностики та лікування ХЗДП у своїй доповіді висвітлив професор кафедри неврології Державного університету медицини та фармації ім. Миколи Тестеміцану Віталій Лісник (Молдова).

Типові форми ХЗДП зустрічаються в ≈51% пацієнтів, тоді як поширеність атипових форм залежить від конкретної нозології:

- сенсорна полінейропатія: 4-35%;
- дистальна набута демієлінізуювальна симетрична полінейропатія: 2-17%;
- синдром Л'юїса – Самнера / мультифокальна набута демієлінізуювальна сенсорна та моторна полінейропатія: 6-15%;
- хронічна імунна сенсорна полірадикулопатія: 5-12%;
- гострий початок ХЗДП: 2-16%;
- моторна полінейропатія: 4-10%;
- фокальна: 1%.

Дуже рідко зустрічаються комбіновані форми захворювання, які з'являються через перехресну аутоімунну реакцію на білки центральної та периферичної нервової системи.

Класична форма ХЗДП характеризується прогресивною слабкістю кінцівок, онімінням у ногах та/або руках, що рідко може супроводжуватися больовим синдромом. Об'єктивно визначаються симетрична проксимальна чи дистальна слабкість рук або ніг, зниження чи відсутність рефлексів. Рідко захворювання проявляється парезом лицьового нерва й ураженням стовбура мозку.

Характерними проявами сенсорної полінейропатії є сенсорна атаксія без вираженої слабкості в кінцівках, тоді як моторна полінейропатія проявляється ураженням винятково моторних нервів, через що останню легко сплутати з боковим аміотрофічним склерозом. На користь діагнозу моторної полінейропатії свідчитимуть підвищення рівня білка в спинномозковій рідині (СМР) і блокада проведення імпульсу в кінцівках при оцінці провідності нервових волокон.

Синдром Л'юїса – Самнера проявляється асиметричним сенсорним та/або моторним дефіцитом і зазвичай добре відповідає на лікування кортикостероїдами й імуноглобулінами.

Основними методами для підтвердження діагнозу ХЗДП є електроміографія, аналіз СМР і біопсія нервів, однак останні дві методики варто призначати лише за нагальної потреби через їхню інвазивність. Натомість

все більшого поширення набуває визначення сироваткового парепротину, який рекомендується визначати в кожного пацієнта.

Перша лінія для лікування ХЗДП – кортикостероїди, плазмаферез та інфузії імуноглобулінів; за їхньої неефективності рекомендується призначати азатиоприн у початковій дозі 50 мг/д пер ос з поступовим її збільшенням до 3 мг/кг/д, циклофосфамід 1-2 мг/кг (500-1000 мг/м²) в/в або метотрексат у стартовій дозі 5 мг/тиж з її збільшенням до 10-20 мг/тиж.

Рекомендації EFNS/PNS щодо лікування ХЗДП:

- тактиці спостереження підлягають пацієнти з легким ступенем тяжкості патології за відсутності її впливу на щоденну активність хворого;
- при обмеженні фізичних можливостей пацієнта внаслідок хвороби необхідно призначити препарати першої лінії;
- за моторної полінейропатії лікування слід розпочинати з імуноглобулінів в/в;
- при переході ХЗДП у середній ступінь тяжкості, а також за наявності мультифокального ураження призначають кортикостероїди;
- пацієнти з тяжким перебігом хвороби підлягають терапії імуноглобулінами в/в.

Досвід лікування хворих на ішемічний інсульт



Досвідом щодо призначення нейропротекторів пацієнтам з інсультном поділилася доцент кафедри неврології НМУ ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук **Марія Мирославівна Прокопів**.

У рекомендаціях АНА/ASA (2018) зазначено, що концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування і може використовуватися в пацієнтів з інсультном.

У період з 2006 по 2009 рік проведено багатоцентрове дослідження щодо вивчення ефективності призначення препарату з групи флавоноїдів у ранній відновний період після ІІ. Результати показали, що терапія сприяла значному зменшенню неврологічного дефіциту у хворих на 30-й день після інсульту, покращенню їхньої функціональної спроможності, когнітивної та мнестичної функції, а також нормалізації даних ЕЕГ. Такий позитивний вплив пояснюється низкою фармакотерапевтичних ефектів флавоноїдів, зокрема стабілізацією мембран клітин, антиоксидантними властивостями, протизапальною, антиапоптозною й антиагрегантною дією.

Комбінована нейропротекція в ангіоневрології: поліпрагмація чи мультимодальна стратегія?



Керівник відділу інформаційного аналізу та міжнародних наукових програм ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», національний експерт у галузі клінічної нейро- та психофармакології, кандидат медичних наук **Сергій Георгійович Бурчинський** зазначив, що найважливіший компонент ішемічного каскаду – порушення функцій нейрональних мембран, яке з'являється за рахунок оксидативного стресу в зоні інфаркту мозку. Після руйнування клітина «викидає» назовні свої ферменти та продукти обміну, що лише посилює вільнорадикальне окислення й нейрозапалення в осередку інфаркту та погіршення прогнозу пацієнта. Отже, застосування спрямованої та специфічної нейропротекції неможливе без мембранопротекторів.

Вікові особливості лікування ішемічного інсульту



На думку завідувачки відділу судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук, професора **Світлани Михайлівни Кузнецової**, під час побудови стратегії нейропротекції насамперед слід зважати на вік пацієнтів, адже вікові зміни мозку безпосередньо впливають на ефективність профілактики інсульту. Наприклад, із 45 років знижуються рівень холіну, дофаміну та ГАМК, активність і синтез основних ферментів, необхідних для синаптичної передачі та роботи нейронів, тому для літніх пацієнтів краще обирати комбінацію препаратів, що підвищують рівень нейромедіаторів і енергозабезпечення мозку. Водночас у пацієнтів середнього віку більше порушень з'являється з боку серцево-судинної системи. Було виявлено, що хворі цієї вікової групи мають агресивніший (порівняно з літніми людьми) перебіг атеросклерозу, тому таким пацієнтам необхідно призначати комбінацію вазоактивних речовин для покращення перфузії мозку. Не менш актуальною є проблема повторних інсультів, що з'являються в ≈32,1% хворих (незалежно від віку пацієнта). В основі повторного інсульту лежить енергетичний дефіцит, який доцільно компенсувати відповідними лікарськими препаратами.

Підготував **Євгеній Ботаневич**

НОВИНИ МОЗ

Міжнародний тиждень тестування на ВІЛ та гепатити – чудова нагода пройти безоплатну перевірку свого здоров'я

В останній тиждень осені відзначається Міжнародний тиждень тестування на ВІЛ та вірусні гепатити. Цьогоріч він проходить одночасно на п'яти континентах у понад 40 країнах світу, в тому числі в Україні.

«Вірусні гепатити і ВІЛ не є вироком, якщо своєчасно розпочати лікування. Сучасні та ефективні лікарські засоби для людей із вірусними гепатитами та антиретровірусну терапію для пацієнтів із ВІЛ закупають коштом державного бюджету, – говорить Ірина Руденко, генеральна директорка Директорату громадського здоров'я та профілактики захворюваності МОЗ України. – Усі, хто потребує лікування, отримують його безоплатно. Проте надважливо виявляти ці захворювання якомога раніше».

В Україні тестування на ВІЛ і гепатити є доступним. Пройти швидкий тест на вірусні гепатити та ВІЛ можна безоплатно у свого сімейного лікаря. Скористатися опцією швидкого тестування можна також на базі громадських організацій.

Найбільша пацієнтська організація БО «100% Життя» разом із Центром громадського здоров'я розробила карту пунктів тестування на гепатит. У цих медичних закладах можна пройти безкоштовне тестування на ВІЛ та гепатит.

Також можна замовити оральний тест на ВІЛ додому. Пройти скринінг, тобто визначити власні ризики інфікування ВІЛ, та замовити безкоштовний оральний тест на ВІЛ можна, скориставшись опцією «Хочу обстежитися» на сайті prozdorovia.in.ua.

Цьогоріч Міжнародний і Європейський тижні тестування проходять одночасно. Це дозволяє привернути більшу увагу до проблеми епідемії ВІЛ та вірусних гепатитів. Через пандемію COVID-19 ми бачимо суттєве зменшення обсягів тестування. Це знижує рівень виявлення ВІЛ та вірусних гепатитів і відтерміновує доступ до профілактичних послуг та лікування, – зазначає Лариса Гетьман, завідувачка відділу управління та протидії ВІЛ-інфекції Центру громадського здоров'я МОЗ України.

«Хочемо звернути увагу, що цьогоріч прийнято оновлені Стандарти з діагностики та лікування вірусних гепатитів, які наголошують, що кожен громадянин має хоча б раз у житті пройти тестування на вірусні гепатити й регулярно проходити повторне тестування у випадку наявності факторів ризику інфікування», – повідомляє Ірина Іванчук, начальниця відділу вірусних гепатитів та опіоїдної залежності Центру громадського здоров'я МОЗ України.

За оцінками даними, в Україні близько 1 млн осіб не знають про наявний у них гепатит С. Кожен третій ВІЛ-позитивний українець не знає про свій статус.

«Це сумно усвідомлювати, особливо коли ми розуміємо, що ці хвороби піддаються контролю. Гепатит виліковний більш ніж у 90% випадків. ВІЛ є хронічною хворобою, і завдяки лікуванню можна жити без втрати якості життя. Я можу це стверджувати як людина, яка поборолася гепатит і контролює ВІЛ, – говорить Дмитро Шерембей, голова БО «100% Життя». – Вчасне тестування життєво важливе для початку лікування та зупинення передачі захворювання».

Дані про забезпеченість лікарень засобами для боротьби з COVID-19 доступні тепер у режимі реального часу

ДП «Медичні закупівлі України» зробило дашборд з інформацією про забезпеченість лікарень засобами для боротьби з COVID-19. Під час пандемії підприємство збирає відповідні дані через власну систему MedData. Ці дані передаються до Міністерства охорони здоров'я України, Кабінету Міністрів України та Ради національної безпеки і оборони України.

Тепер актуальну інформацію про наявність ресурсів для боротьби з коронавірусом у закладах охорони здоров'я, що входять до першої та другої хвилі, можна побачити на інформаційній ДП МЗУ – <https://bi.medzakupivli.com>.

На сайті можна знайти інформацію, зокрема, про:

- наявність засобів індивідуального захисту;
- ліжковий фонд;
- кількість пацієнтів, хворих на COVID-19;
- медичний персонал, що задіяний або може бути задіяний для роботи з пацієнтами, хворими на COVID-19;
- наявність ліків для хворих на COVID-19;
- обладнання для пацієнтів із COVID-19.

Функціонал дашборду дозволяє шукати інформацію в розрізі області, міста або конкретного закладу охорони здоров'я. Дані оновлюються щодня на основі звітів, які лікарні подають до інформаційно-аналітичної системи MedData ДП «Медичні закупівлі України».

Для тих, хто бажає використовувати ці дані на власних ресурсах, IT-фахівці ДП МЗУ розробили прикладний програмний інтерфейс (API) – https://api.medzakupivli.com/covid19/api_v2/api.html/covid19.

З його допомогою кожен розробник може інтегрувати ці дані у свої сервіси, обробляти їх та візуалізовувати. Доступні набори даних про кількість медичних товарів, персоналу, ліжок та пацієнтів у лікарнях, в яких надають допомогу хворим на COVID-19.

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

КЕТАНОВ®

кеторолаку трометамін

ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ ПРЕПАРАТ³



10



8



6



4

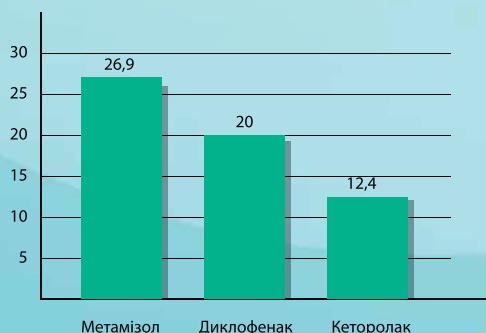


2



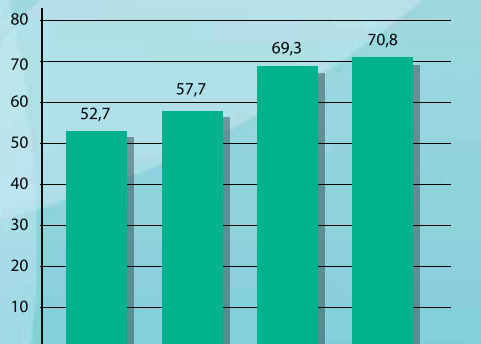
0

ШВИДКІСТЬ ДІЇ



Час розвитку суттєвого знеболюючого ефекту після внутрішньом'язового введення препаратів, хв.¹

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЇ



Динаміка інтенсивності больового синдрому через 20 хвилин після введення різних НПЗЗ при використанні ВАШ (середня різниця показників)²

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу³

Склад: діюча речовина: ketorolac tromethamine; 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кеторолаку трометаміну 10 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрите оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B15. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Знеболювальний засіб кеторолаку трометаміну – ненаркотичний анагетик. Це нестероїдний протизапальний засіб, що проявляє сильну анагетичну, протизапальну та слабку жарознижувальну активність. Він не має відомого впливу на опіатні рецептори. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Короткочасне лікування болі помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. Максимальна тривалість лікування – 5 днів. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки бажано приймати під час або після їди. Побічні реакції можна мінімізувати, використовуючи найнижчу ефективну дозу за найкоротший період, необхідний для контролю симптомів. Загальна тривалість лікування (парентеральне введення з подальшим пероральним прийомом) не повинна перевищувати 5 днів. **Дорослі.** Звичайна рекомендована доза становить 10 мг кожні 4 або 6 годин. Не рекомендується вводити кількість, що перевищує 40 мг на добу. Для пацієнтів, які отримували кеторолак парентерально, а потім застосовували пероральний прийом, комбінована доза кеторолаку не повинна перевищувати 90 мг у дорослих та 60 мг у літніх пацієнтів з порушеннями функції нирок та пацієнтів із вагою нижче 50 кг. Пацієнтам необхідно повідомляти про пероральне застосування препарату якомога раніше. **Діти.** Не застосовувати дітям віком до 16 років. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: печітання, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту у животі, спазм або печіння в епігастричній ділянці, блювання з домішками крові, гастрит, езофагіт, діарея, відражка, запор, метеоризм, відчуття переповнення шлунка, мелена, ректальна кровотеча, стоматит, виразковий стоматит, блювання, крововиливи, перфорація, панкреатит, загострення коліту та хвороби Крона. З боку системи крові та лімфатичної системи: пурпура, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія, еозинофілія. З боку імунної системи (гіперчутливість): повідомлялося про розвиток реакцій підвищеної чутливості, що включають неспецифічні алергічні реакції та анафілактичні реакції, такі як анафілаксія, реактивність респіраторного тракту, включаючи астму, погіршення перебігу астми, бронхоспазм, набряк гортані або задиху, а також різні порушення з боку шкіри, що включають висипання різних типів, свербіж, кропив'янку, приливи, пурпуру, ангіоневротичний набряк, гіпотензію та у поодиноких випадках – експлозивний та бульозний дерматит (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему). Такі реакції можуть спостерігатися у пацієнтів з або без відомої гіперчутливості до кеторолаку або до інших нестероїдних протизапальних засобів. Вони також можуть спостерігатися в осіб, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк, бронхоспазматична реактивність (наприклад, астма та поліпи в носі).

Література:
1. Каша В.П., Легенький О.Г. Оптимізація анагетичної і протизапальної терапії в амбулаторній травматологічній практиці/Бол. Сустава. Позвоночник. - (05)2012.
2. Вертині А.Л., Топольський А.В., Вовк Е.М., Наумов А.В. Место кеторолака в терапії острих больових синдромів на догоспітальному етапі // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 2.
3. Інструкція для медичного використання препарату Кетанов ін'єкції.



Анафілактичні реакції можуть мати летальний наслідок. Метаболічні порушення та розлади харчування: гіпонатріємія, гіперкаліємія, анемія. З боку центральної нервової системи та психіатричні розлади: запаморочення, головний біль, гіперкінезія, нервозність, парестезія, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судороги, нездатність сконцентруватися, безсоння, нудота, тривожність, сонливість, підвищена втомлюваність, збудження, незвичайні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, дисгевзія, асептичний менінгіт з відповідною симптоматикою (ригідність м'язів шиї, головний біль, нудота, блювання, лихоманка або дезорієнтація), психотичні реакції, порушення мислення. З боку органів зору: порушення зору, нечіткість зорового сприйняття, неврит зорового нерва. З боку органів слуху: втрата слуху, дзвін у вухах, вертиго. З боку серцево-судинної системи: приливи жару, брадикардія, блідість, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, пальпітація, біль у грудній клітці, виникнення набряків, серцева недостатність. Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та тривалий час, може бути асоційоване з підвищенням ризику розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда або інсульт). Хоча при застосуванні кеторолаку такі реакції не спостерігалися, проте, неможливо виключити ризик їх виникнення. З боку органів дихання: задихання, астма, набряк легень. З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця та печінкова недостатність, гепатомегалія, порушення функціональних лабораторних показників. З боку шкіри: свербіж, кропив'янку, пітливість, фоточутливість шкіри, синдром Лайєлла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко), експлозивний дерматит, макулопалузозні висипання. **Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини:** міалгія, функціональні розлади. З боку сечовидільної системи: підвищена частота сечовипускання, олгурія, гостра ниркова недостатність, гемолітичний уремичний синдром, біль у боці (без гематурії), підвищений вміст сечовини та креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, нефротичний синдром, ниркова недостатність. З боку репродуктивної системи: жіноче безпліддя. Інші: післяопераційна кровотеча з рани, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі, астенія, нудота, анемія, збільшення маси тіла, набряки, підвищення температури тіла, підвищена, посилена спрага. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** КК Терапія АТ, Румунія. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Бул. Фабриці, 124, 400632, м. Клуж-Напока, округ Клуж, Румунія.

Р.П. № UA/2596/01/01 (Наказ МОЗ України від 25.03.2020 р. № 707). Відпускається за рецептом. Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25° С, у недоступному для дітей місці.

Не є рекламою. Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Увага!** Є протипоказання та побічні ефекти. Рекомендується ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату та проконсультуватися з лікарем!

Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел. в Україні: +38 (044) 3717721 (вартість дзвінків – відповідно до тарифів Вашого оператора).

ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна»
(група компаній «САН ФАРМА».)
02121, м. Київ, Харківське шосе, 175, оф. 14

Алгоритм знеболення при гострому та хронічному болю

Біль – це проблема, з якою стикається багато людей, тому завжди актуальним є питання наявності доказових засобів, які зможуть забезпечити знеболення при гострому болю та больовому синдромі.

У вересні в режимі онлайн відбулася фахова школа «Академія сімейного лікаря». Завідувачка кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко виступила з доповіддю під назвою «Гострий і хронічний біль у практиці сімейного лікаря: чим допоможуть НПЗП».

Серед засобів, які використовують для зменшення болю як амбулаторно, так і в стаціонарі, найпопулярнішими є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Засоби цієї фармакологічної групи отримують близько 20% стаціонарних хворих, адже їх застосування передбачає лікування 85% захворювань. За статистикою, НПЗП щодня приймають понад 30 млн людей у світі, причому 40% цих пацієнтів віком понад 60 років. У 2001 р. в Україні було продано близько 10 млн упаковок НПЗП, у 2006 р. – понад 15 млн, а у 2020 р. – більш як 22 млн.

Особливістю сучасних НПЗП є різноманітність лікарських форм, у тому числі для місцевого застосування у вигляді мазей, гелів, спреїв, а також супозиторіїв, трансдермальних терапевтичних систем і препаратів для парентерального введення.

Найефективнішими НПЗП є при усуненні ноцицептивного болю, пов'язаного з ушкодженням тканин і активацією периферичних больових рецепторів (спортивні та побутові травми, оперативні втручання, остеоартрит, висцеральні болі, головний біль напруження, менструальний біль тощо). Частково ефективні НПЗП у разі змішаного болю з ноцицептивним і нейропатичним компонентами (радикулопатія, онкологічні болі (особливо при метастазуванні), тунельні синдроми тощо). Неefективними НПЗП вважаються за невротичного болю, який виникає при первинному пошкодженні або дисфункції периферичної чи центральної нервової системи (синдром невдало оперованого хребта, діабетична поліневропатія, постгерпетична та тригемінальна невралгія, мігрень, постінсультний і фантомний біль, вібраційна хвороба).

За частотою виникнення побічних ефектів НПЗП посідають друге місце після антибактеріальних препаратів і випереджають багато інших фармакологічних груп, тому треба відповідально ставитися до визначення необхідності для пацієнта дози й уважно спостерігати за його станом у ході лікування. До побічних ефектів НПЗП належать гастроінтестинальні порушення слизових оболонок, респіраторні ураження, тромбоемболії, ускладнення, ураження печінки, нирок тощо.

Класичним варіантом ноцицептивного болю є больовий синдром, спричинений запаленням. Запалення – це захисна реакція організму, що виникає як відповідь на пошкодження будь-якого генезу та пов'язана з дією медіаторів (простагландини, брадікінін, гістамін тощо).

У здорових тканинах існують дві ізоформи циклооксигенази: ЦОГ-1 (конститутивна), яка відповідає за утворення фізіологічних/гомеостатичних простагландинів – регуляторів тканинних гомеостатичних функцій (захист шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і сечостатевої системи, агрегація тромбоцитів, диференціація макрофагів), і ЦОГ-2 (індуцибельна/прозапальна), яка активується при пошкодженні протягом приблизно 3 діб, коли бракує ефективності ЦОГ-1.

Механізм дії НПЗП пов'язаний з інгібуванням ферментів ЦОГ-1 та ЦОГ-2 і пригніченням синтезу медіаторів запалення (болю, лихоманки). Фармакологічними ефектами цього процесу є протизапальний, жарознижувальний, анагетичний, антиагрегаційний (стосується тільки інгібіторів ЦОГ-1).

Прикладом НПЗП із вираженою здатністю пригнічувати ЦОГ-2 (85% фармакологічної дії) є целекоксиб. Цей препарат має високий потенціал керування прозапальними медіаторами в період хронічного запалення. При цьому він зовсім незначно (15% дії) впливає на ЦОГ-1.

Варто враховувати, що від ступеня селективності до ЦОГ-2 залежить підвищення кардіоваскулярних ризиків. Наприклад, він дуже високий у луміракоксибу, рофекоксибу, еторікоксибу. Водночас у целекоксибу він відносно низький.

Прикладом НПЗП з високою ЦОГ-1 селективністю є препарат кеторолак. Він є потужним знеболювальним засобом, особливо активним у період гострого запалення.

Для препаратів цієї підгрупи характерний низький рівень кардіоваскулярних ризиків, водночас висока селективність ЦОГ-1 підвищує гастроінтестинальний ризик. Ці закономірності треба враховувати при виборі знеболювальних засобів з урахуванням оптимального балансу між ефективністю та безпекою.

Отже, підходи до лікування гострого та хронічного болю відрізняються. У разі гострого болю перевагу мають інгібітори ЦОГ-1, адже потрібні висока швидкість настання та вираженість знеболювального ефекту, а також бажано, щоб це був ін'єкційний препарат для короткого курсу лікування. За хронічного болю доцільно призначати інгібітори ЦОГ-2, оскільки важливішими в цьому випадку є добрі переносимість і безпека, вираженість протизапального й анагетичного ефектів, відсутність негативного впливу на серцево-судинну систему, слизові оболонки, суглобовий хрящ.

На сьогоднішнє проведено численні клінічні та доклінічні дослідження, котрі свідчать про те, що кеторолак є одним із найпотужніших неопіоїдних анагетиків, які можуть конкурувати за рівнем анагетичної активності за умови ноцицептивного болю навіть з опіоїдами, а також добре поєднуються з іншими лікарськими засобами для знеболювання.

Водночас кеторолак досить безпечний і рідко спричиняє побічні ефекти. Проспективне рандомізоване багатодієчне контрольоване клінічне дослідження в 49 європейських лікарнях, у якому брали участь 11 245 пацієнтів, показало, що за умов дотримання разових і добових доз переносимість лікування цим препаратом досить хороша (Forrest B. et al., 2002).

Публікації в анестезіологічних журналах підтверджують безпеку кеторолаку для знеболення після обширних хірургічних операцій. Спостереження показали, що кеторолак не збільшує ризику виникнення післяопераційних кровотеч. Було продемонстровано, що післяопераційне введення кеторолаку безпечно й ефективно в здорових пацієнтів і особливо корисне як опіоїдозберігальний засіб для вразливих груп пацієнтів.

У певних хірургічних і медичних контекстах правильний вибір пацієнтів, заснований на багато-профільній співпраці між періопераційними клініцистами, оптимізує безпеку пацієнтів і результати лікування болю.

Показання до призначення кеторолаку (препарат Кетанов) у практиці сімейного лікаря:

- зубний біль у разі неможливості швидко отримати стоматологічну допомогу;
- гінекологічний біль за наявності точного діагнозу (альгодисменорея, ендометріоз);
- мігрень;
- травми, опіки;
- онкологічні захворювання;



Г.В. Зайченко

- короткочасна терапія гострого болю при ракулітах, міалгії, артралгії;
- кольки (печінкова, ниркова) – разом зі спазмолітиками.

Показання до призначення препарату Кетанов у стоматології:

- помірний і виражений больовий синдром у разі пульпіту;
- перикороніт;
- періодонтит;
- больовий синдром після оперативних втручання і травматичних стоматологічних маніпуляцій;
- імплантація.

Використовуючи Кетанов, слід пам'ятати, що існують певні ризики, які насамперед пов'язані з високими гастроінтестинальними побічними ефектами. До них належать літній вік, пептична виразка чи шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі, призначення інших НПЗП, супутній прийом глюкокортикоїдів або антикоагулянтів, коморбідність. До ймовірних ризиків належать інфекція *Helicobacter pylori*, куріння та вживання алкоголю.

Особливістю препарату Кетанов є доведена анагетична дія при гострому болю, котра зіставна з такою морфіну (Yee J.R. et al., 1986). Препарат випускається в ін'єкційних і таблетованих лікарських формах. При цьому, на відміну від опіоїдів та комбінованих анагетичних засобів, Кетанов не впливає на рівень свідомості (Lassen K. et al., 1992); не сприяє залежності. Проте необхідним є захист ШКТ, навіть за умови короткочасного застосування. Також слід пам'ятати, що Кетанов використовують тільки в дорослих і підлітків від 16 років.

Що стосується умов безпечного використання препарату Кетанов (таблетки, ін'єкції) при невідкладних станах, то його призначають для усунення помірного й сильного післяопераційного болю короткими курсами (до 5 днів) і обов'язково в поєднанні з інгібіторами протонної помпи. Також засіб доцільно призначати з метою профілактики ноцицептивного болю (передопераційне та періопераційне знеболювання). Особливу увагу треба приділяти пацієнтам високого ризику (віком понад 65 років, із захворюваннями ШКТ).

Слід пам'ятати, що профіль безпеки залежить від тривалості лікування: найсприятливіший – у разі короткого курсу. За потреби надалі потрібно скасовувати Кетанов і переходити на інгібітори ЦОГ-2 з низьким ризиком розвитку ускладнень із боку ШКТ, як-от целекоксиб. За тривалого використання цей препарат також має менший ризик серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда й інсульту порівняно з іншими НПЗП.

Також доведено, що комбіноване застосування ацетилсаліцилової кислоти з целекоксибом є доцільнішим, аніж використання аналогічної комбінації з іншими НПЗП, стосовно ризику розвитку як кардіоваскулярної патології, так і розладів ШКТ. В Україні препаратом із підтвердженою за результатами рандомізованого дослідження біоеквівалентністю оригінальному целекоксибу є Ранселекс.

Отже, можливим є застосування такої схеми знеболювання:

- гострий біль (1-3 дні) – кеторолак (Кетанов);
- хронічний біль (понад 3 дні) – целекоксиб (препарат Ранселекс).

Підготував Олександр Соловійов



Капсикам®

Моя сила у русі!



- Комплексний ефект 5 активних компонентів^{1, 2, 3}
- Зменшує біль у м'язах і суглобах^{1, 2, 3}
- Не містить НПЗЗ¹



НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Капсикам®. 2. Рачин А. П. Капсаициноиды в терапии боли: мишени патогенетической терапии / А. П. Рачин, М. Н. Шаров, С. Н. Выговская и др. // РМЖ. — 2017. — № 24. — С. 1800–1804. 3. Шишкова В. Современный взгляд на выбор безопасной терапии при болях в суставах и спине у пациента с коморбидной патологией / В. Шишкова // Врач. — 2018. — № 5. — С. 72–80.

Grindex

Скорочена інформація про лікарський засіб Капсикам®.

Склад: діючі речовини: диметилсульфоксид, камфора рацемічна, олія терпентинна, бензилнікотинат, нонивамід; 1 г мазі містить 50 мг диметилсульфоксиду, 30 мг камфори рацемічної, 30 мг олії терпентинної, 20 мг бензилнікотинату, 2 мг нониваміду. **Лікарська форма.** Мазь. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються місцево при болю у суглобах та м'язах. **Показання.** Препарат застосовувати при м'язовому та суглобовому болю: як розігрівальний засіб у спортивній медицині. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; схильність до судом, бронхоспазму; виразки або шкірні захворювання. **Побічні реакції.** При підвищеній чутливості шкіри до компонентів мазі можуть виникати свербіж, набряк або кропив'янка, можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, подразнення, відчуття печіння, почервоніння та ін. **Спосіб застосування та дози.** При м'язовому та суглобовому болю на уражену ділянку наносити за допомогою аплікатора 1-3 г мазі 2-3 рази на добу залежно від інтенсивності болю та накладати пов'язку, щоб збільшити тепловий ефект. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АТ «Гріндекс», вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія. та АТ Таллінський фармацевтичний завод, вул. Тонді 33, 11316 Таллінн, Естонія.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах на медичну тематику. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією. Р.П. № UA/6191/01/01 від 12.04.2017 (термін дії необмежений).

За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «АС «Гріндекс»:
03040, м. Київ, вул. Красилівська 11, оф. 3. Тел. (044) 498-42-32.
E-mail: info@grindex.ua, <https://www.grindex.ua>, <https://kapsikam.ua>

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

Нобелівська премія за відкриття рецепторів TRPV та медичні перспективи похідних гострого перцю

4 жовтня стало відомо, хто отримає Нобелівську премію з фізіології та медицини – 2021. Нобелівський комітет ухвалив рішення про нагородження фізіолога Девіда Джуліуса з Каліфорнійського університету (США) та невролога Ардема Патапутяна з Центру дослідження Скриппса в Ла Жоллі, Каліфорнія, за відкриття рецепторів температури та дотику. Дослідження в цьому напрямі велися ще в 1990-х роках, і ось для науковців настала мить заслуженої слави [1, 2].

Раніше було відомо, що капсаїцин, який міститься в гострому перці чилі, активує нервові клітини, викликаючи болісне відчуття печіння. Проте залишалося загадкою, як ця хімічна сполука чинить свій незвичайний ефект. Джуліус і його колеги використали капсаїцин як тригерну речовину для ідентифікації окремого іонного каналу, що активується високою температурою. Науковці створили бібліотеку з мільйонів фрагментів ДНК, що відповідають генам, які експресуються в сенсорних нейронах, і можуть реагувати на біль, тепло та дотик. Учені висунули гіпотезу, що бібліотека включатиме і фрагмент ДНК, який кодує білок іонного каналу, здатний реагувати на температуру. Упродовж кількох років вони експресували окремі гени з цієї колекції в культивованих клітинах, які звичайно не реагують на капсаїцин. Після копітких пошуків було виявлено єдиний ген, який робив клітини чутливими до капсаїцину. Подальші експерименти показали, що цей ген кодує новий білок Ca^{2+} -іонних каналів, який згодом було названо TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1), або ванілоїдний рецептор 1 типу. Цей термочутливий рецептор активується за температури, що сприймається людиною як болісна, – вище 43°C.

Згодом Джуліус і Патапутян незалежно один від одного використали ментол для ідентифікації рецептора TRPM8, який активується холодом. Подібним чином було ідентифіковано інші іонні канали сімейства TRPV, які реагують на різні значення температури та відповідають за весь спектр температурної чутливості людини. Ардем Патапутян, окрім того, був номінований на Нобелівську премію за відкриття рецепторів тиску сімейства Piezo.

«Фундаментальні відкриття каналів TRPV1, TRPM8 і Piezo допомогли нам зрозуміти, як тепло, холод і механічна сила можуть ініціювати нервові імпульси, які дають змогу сприймати й адаптуватися до навколишнього світу», – зазначається в пресрелізі Нобелівського комітету. Для медицини важливо, що ці відкриття вказали на нові мішені для засобів лікування болю, адже теплові рецептори беруть активну участь у генерації болювого відчуття [2].

Як біль полегшує біль

Капсаїцин і його аналоги широко використовуються для локального знеболювання, а також для лікування нейропатичного болю. Механізм дії полягає в селективній активації каналів TRPV1, які у великій кількості розташовуються в ноцицептивних нервових закінченнях [3, 4]. Активація TRPV1 забезпечує приплив іонів Na^+ та Ca^{2+} , що, своєю чергою, викликає деполаризацію мембрани та виникнення потенціалу дії в ноцицептивних волокнах. Саме цей механізм сприяє появі відчуття печіння при нанесенні капсаїцину на шкіру чи при контакті зі слизовими оболонками. Та найцікавіше те, як це боліве подразнення зрештою застосовується для терапії болю. Річ у тім, що за фазою подразнення слідує пролонгована рефрактерність – фаза зниженої відповіді рецепторів на болюві стимули. Зв'язування капсаїцину з TRPV1 відкриває іонний канал, але в умовах постійної активації рецептор втрачає чутливість і канал стає непроникним для іонів кальцію.

Із рецепторами TRPV1 пов'язані два типи десенситизації: функціональна та фармакологічна. Функціональна десенситизація забезпечує короткочасне зниження чутливості сенсорних нейронів до інших стимулів при одноразовому використанні капсаїцину. Фармакологічна десенситизація полягає в поступовому зниженні відповіді на стимуляцію після повторного застосування речовини. Нервові волокна, що виділили у відповідь на вплив капсаїцином значну кількість центральних нейротрансмітерів, стають «хімічно денервованими» й деякий час не відповідають на подразник [3, 4].

Дослідження ролі сімейства TRPV та їхніх лігандів у патогенезі болю тривають у XXI столітті. Встановлено, що активація TRPV1 у ноцицептивних нейронах сприяє вивільненню нейропептидів і трансмітерів, які призводять до генерації

потенціалів дії, що спрямовуються на вищі рівні центральної нервової системи, де сприймаються як біль. Крім того, активація TRPV1 викликає периферичне вивільнення прозапальних сполук, які можуть сенсibilізувати інші нейрони до фізичних, термічних або хімічних подразників. Інакше кажучи, цей рецептор здатний запустити ланцюгову реакцію болювого відчуття. Наявні докази того, що множинні міжклітинні сигнали, які походять від запальних процесів, конвертують (сходяться) на активації TRPV1 у сенсорних нейронах, що має кінцевим наслідком сприйняття болю. З активацією TRPV1 так чи інакше пов'язані нейропептиди запалення, як-от субстанція Р, пептид, пов'язаний із геном кальцитоніну (CGRP), нейропептид Y, а також інші молекули, що діють як проалгетичні, прозапальні медіатори, – фактор росту нервів (NGF), аденозинтрифосфат, гістамін, цитокіни та хемокіни. Численні дослідницькі групи вважають, що активація TRPV1 може зумовлювати патогенез різних захворювань, як-от запальні захворювання кишечника, гастроентерогастральна рефлюксна хвороба, синдром подразненого кишечника, вузликовий свербіж (*prurigo nodularis*) і алодинія вульви.

Через це, а також тому, що безперервна активація TRPV1, наприклад, викликає аналгезію, цей рецептор став однією з головних мішеней для фармакотерапії в лікуванні болю [3]. Як терапевтичні фармакологічні засоби вивчають антагоністи, агоністи й модулятори TRPV1. Найбільш дослідженим агоністом TRPV1 є капсаїцин. Численні клінічні дослідження показали, що місцеве застосування капсаїциновмісних засобів низької концентрації є досить ефективним у лікуванні болю. Тому вони здобули широку популярність і навіть увійшли до деяких клінічних настанов [3, 4].

Незалежні від TRPV1 механізми дії капсаїцину

Протягом багатьох років капсаїцин розглядали лише як агоніст TRPV1. Проте що глибше вивчали цю сполуку, то більше переконувалися, що капсаїцин може чинити різноманітні ефекти на клітині, діючи на певні органели та сприяючи різним реакціям. Деякі дослідження вказують на те, що капсаїцин може діяти незалежно від каналу TRPV1, здатний змінювати плинність клітинної мембрани, потоки іонів і рівень активних форм кисню в клітинах. Зокрема, R. Yang і співавтори описали вплив капсаїцину на потенціалозалежні калієві канали (VGPC). Ці канали беруть участь у механізмах сприйняття ноцицепторних імпульсів. Капсаїцин виявив інгібувальний ефект на VGPC, і цей механізм не залежить від TRPV1, що було показано на мишах із відсутнім геном TRPV1. У цьому контексті капсаїцин вивчають як терапевтичну альтернативу для лікування захворювань, пов'язаних із болем і запаленням [5].

Нонівамід

Із червоного та чорного перцю виділено три активні сполуки, що спричиняють відчуття печіння або поколювання, – це гострий t-пелітонин, гострий капсаїцин і менш гострий нонівамід. Нонівамід – ваніліламід пеларгонової кислоти – має подібний до капсаїцину та t-пелітонину протизапальний потенціал. T. Weiser і співавтори виконали дослідження на культурі клітин з експресованими рецепторами TRPV1. При додаванні ноніваміду та капсаїцину за допомогою методу фіксації потенціалу було виявлено, що на рецепторному рівні криві концентрація – ефект, кінетика активації струму, а також пригнічення конкурентним антагоністом капсаїцином значущо не відрізнялися між двома капсаїциноїдами [6].

В іншому експерименті первинні мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) і макрофаги лінії U-937 піддавали впливу ліпосомалізованого *Escherichia coli* (EC-LPS) для індукції запалення. Нонівамід ослабляв вивільнення EC-LPS, індуктованого інтерлейкіном-6 і фактором некрозу пухлини-α



О.Є. Коваленко

в PBMC і макрофагах U-937. Цей протизапальний механізм був незалежним від шляху ядерного фактора κB, але може працювати через шлях протеїнкінази, активованої мітогеном (MAPK). У підсумку автори зазначили, що нонівамід чинить протизапальну дію шляхом інгібування індуктованої EC-LPS й активації шляху MAPK. Крім того, активація каналів TRP відіграє роль у протизапальній здатності капсаїцину та ноніваміду [7].

Капсикам®

Доки тривають наукові дослідження механізмів дії сполук перцю, на ринку вже доступні лікарські засоби на основі капсаїцину та його аналогів. Зокрема, нонівамід входить до складу комбінованого засобу місцевого застосування – мазі Капсикам®. Це зручний препарат для полегшення м'язового та суглобового болю, який відпускається без рецепта. М'язова дія мазі Капсикам® полегшує м'язовий і суглобовий біль, знижує м'язове напруження та болюче відчуття при люмбагії, зменшує запальні явища в суглобах, а покращення кровообігу чинить благотворний вплив при ревматичних станах. У спортивній медицині Капсикам® доцільно використовувати для енергійного розігрівання м'язів, на які припадають максимальні навантаження при тренуванні.

Крім ноніваміду, у складі Капсикаму міститься комплекс речовин, які чинять ад'ювантну подразнювальну та знеболювальну дію. Загалом 1 г мазі Капсикам® містить 50 мг диметилсульфоксиду, 30 мг камфори рацемічної, 30 мг олії терпентинної, 20 мг бензилнікотинату, 2 мг ноніваміду. Нові дані дають підстави вважати, що така комбінація діючих речовин має необхідні синергічні властивості для полегшення болю різного походження. Зокрема, в камфорі також виявлено TRPV-залежні ефекти.

Камфора

Камфору виділяють із деревини камфорного лавра (*Cinnamomum camphora*) та здавна використовують як назальний деконгестант і засіб від кашлю. Камфору також звичайно наносять на шкіру для того, щоб отримати протисвербіжну, знеболювальну дію, та для лікування подразнень. Донедавна молекулярні механізми камфори не були описані, й лише на початку 2000-х років паралельно з вивченням сімейства рецепторів TRP відкривалися таємниці цієї речовини. Виявилося, що камфора активує та сильно десенсibilізує TRPV1 за механізмом, який не залежить від ванілоїду, тобто місце зв'язування з рецептором у камфорі інше, ніж у капсаїцину. Нещодавно було показано, що камфора активує TRPV3, а також гетерологічно експресований TRPV1, хоча у вищих концентраціях, ніж капсаїцин. Активація посилювалася в присутності стимуляції рецепторів, пов'язаної з фосфоліпазою C, що імітує запальні стани. Ху та співавтори виявили: хоча камфора активує TRPV1 менш ефективно, її застосування десенсibilізує TRPV1 швидше та повніше, ніж капсаїцин. Крім того, камфора інгібує кілька інших споріднених до TRP іонних каналів, включаючи анкіринповторюваний TRP1 (TRPA1). Спричинена камфорою десенсibilізація TRPV1 і блок TRPA1 можуть лежати в основі аналгетичного ефекту цієї субстанції [8].

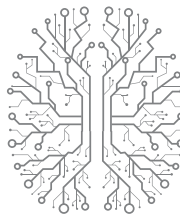
Підсумки

Нобелівські лауреати Девід Джуліус і Ардем Патапутян своїми дослідженнями рецепторів TRPV відкрили шлях до нових перспективних методів терапії болю. Наразі не всі механізми агоністів і антагоністів TRPV отримали пояснення, клінічне значення сигнальних шляхів TRPV ще належить встановити. Крім того, ще мають бути додатково вивчені й охарактеризовані TRPV-незалежні ефекти капсаїцину та споріднених сполук. Однак беззаперечним є значення капсаїцину як терапевтичного засобу. Поки тривають дослідження, в клінічній практиці вже успішно застосовуються місцеві засоби на основі капсаїциноїдів, зокрема мазь Капсикам®.

Список літератури знаходиться в редакції.

АГНЕСТІ®

Agomelatine



Фармак

*- Як тобі не сором! - сказала собі Аліса. - Щоб така велика дівчинка отак розпустила рюмси! Зараз же перестань, чуєш? Л.-Керрол, "Аліса в Країні Чудес"*⁸



Агнесті – мелатонінергічний антидепресант:

- Ресинхронізує циркадні ритми, відновлює фазність сну та сприяє секреції мелатоніну¹
- Ефективний у пацієнтів з тривогою, анергією та ангедонією²
- Немає потреби у поступовому зниженні дози при припиненні лікування¹

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АГНЕСТІ®: Склад діюча речовина: агомелатин; 1 таблетка містить сокристалу агомелатину та лимонної кислоти – 44,739 мг (в перерахуванні на агомелатин – 25 мг); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна силікатизована, маніт (Е 421), повідон 30, кремнію діоксид колоїдний безводний, крошпівідон (тип А), натрію стеарилфумарат, магнію стеарат, кислота стеаринова 50, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза) 2910/5, поліетиленгліколь (макрогол) 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172). Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: Похмоаналептики. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X22. Показання: Лікування великих депресивних епізодів у дорослих. Спосіб застосування: Для перорального застосування. Дозування: Рекомендована доза становить 25мг 1 раз на добу, перед сном. Протипоказання: Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Порушення функції печінки (цироз печінки або активна фаза захворювання печінки) або підвищення рівня трансаміназ більше ніж у 3 рази від верхньої межі показників норми. Застосування у комбінації з сильнودیючими інгібіторами СYP1A2 (флувоксамін, ципрофлоксацин). Застосування у період вагітності та годування груддю. Бажано уникати застосування лікарського засобу Агнесті® у період вагітності та годування груддю. Діти. Не рекомендується призначати препарат Агнесті® для лікування депресії в дітей, оскільки безпека та ефективність агомелатину не були встановлені в цій групі пацієнтів. Побічні реакції. Побічні реакції зазвичай виникали під час перших 2 тижнів лікування та були слабо або помірно виражені. Найчастішими побічними реакціями були головний біль, нудота та запаморочення. Ці побічні реакції зазвичай мали тимчасовий характер і, як правило, не призводили до припинення терапії. Особливості застосування. Агнесті® слід призначати з обережністю та ретельно наглядати за всіма пацієнтами протягом періоду лікування, особливо при наявності факторів ризику порушення функції печінки або в разі одночасного застосування лікарських засобів, що можуть зумовити виникнення порушень функції печінки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Не потребує температурних обмежень. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 14 таблеток у блистері. По 2 блистери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Фармак» (вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника МЕДІС Інтернешнл А.С., завод (виробниче підприємство) у м. Болатіце, Чеська Республіка та фірми-виробника Зентіва К.С., Чеська Республіка). Місцезнаходження, Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату АГНЕСТІ®. 1. Інструкція; 2. Stephen M. Stahl's Essential Psychopharmacology, The Prescriber's Guide 6th edition, 2017 р.8. 8. Л.Керрол, Аліса в Країні Чудес. 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. РЛ № UA/18245/01/01; [Наказ МОЗ України від 11.08.2020р. № 1843] УКР/ПРОМО/01/2021/АГ/ДМ/001. 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

С.Г. Бурчинський, к.м.н., керівник відділу інформаційного аналізу та міжнародних наукових програм,
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Біологічні ритми, афективні розлади та COVID-19: можливості патогенетичної фармакотерапії



С.Г. Бурчинський

Питання фізіології та патофізіології біологічних ритмів, аналізу їхньої ролі в патогенезі різноманітних захворювань (як і значення хронобіології та хрономедицини загалом) – сьогодні одними з найактуальніших у клінічній практиці для лікарів усіх спеціальностей – від неврологів і ендокринологів до сімейних лікарів. Це пояснюється тим, що дослідження механізмів циклічності процесів життєдіяльності організму від молекулярного до системного рівнів дозволили наблизитися до розуміння можливостей їхньої спрямованої фармакологічної регуляції при різних формах патології, пов'язаних насамперед із порушеннями функцій центральної нервової системи (ЦНС).

Порушення циклу «сон – неспання», подальші зміни в секреції гормонів і нейромедіаторів сьогодні розглядаються як важливий фактор старіння мозку, розвитку стрес-індукованих реакцій та вагомий компонент патогенезу різних психоневрологічних, а також терапевтичних захворювань, але насамперед афективних розладів (дистимії, депресії), тривоги [2, 5, 21].

Особливо значимою сьогодні є проблема порушень біологічних ритмів в умовах пандемії COVID-19.

Одним з найочевидніших наслідків пандемії стало різке збільшення частоти психоемоційних розладів (насамперед дистимії та депресії) у населення земної кулі загалом. Так, порівняно із частотою виявлення депресивних розладів у глобальній популяції у 2017 р., що дорівнювала 3,44%, аналогічна оцінка, отримана на основі проведеного великого метааналізу даних із різних країн на кінець 2020 р., склала в середньому 25%, тобто зазначений показник за неповний рік пандемії зріс у 7 (!) разів [22]. Приблизно аналогічний показник – 20–30% (за різними авторами) отримано і для тривожних розладів [9]. Важливо зауважити, що в 75–80% випадків виявлялися поєднані тривожно-депресивні розлади [19] з переважанням у кожному конкретному випадку тієї чи іншої симптоматики, при цьому особи з афективними розладами та тривогою можуть розглядатися як група ризику щодо захворюваності на COVID-19 у зв'язку зі зниженням у них показником звертання по медичну допомогу чи частим ігноруванням карантинних норм. Отже, стратегія виявлення, профілактики та терапії осіб із дистимічними та тривожними розладами на тлі пандемії COVID-19 набуває особливого значення.

Що стосується значення психоемоційних розладів на тлі захворюваності на COVID-19 з погляду лікаря загальної практики / сімейної медицини (як в осіб, котрі перенесли COVID-19, так і в популяції загалом), то необхідно виокремити групу афективних розладів (дистимії).

Чому саме дистимія є однією з найактуальніших проблем для сімейного лікаря в епоху пандемії? Насамперед тому, що вони сьогодні – дуже часта супутня скарга при багатьох видах соматичної патології (не кажучи вже про COVID-19). І саме сімейний лікар повинен обрати оптимальну стратегію лікування зазначених розладів з точки зору попередження подальшого розвитку вже класичних депресивних станів, коли фармакотерапія стає надбавкою складнішою і тривалішою.

Дистимія – це стани психоемоційної сфери, що характеризуються мінливою настрою або переважанням зниженого психоемоційного фону, відчуттям пригніченості, байдужості, які не є стабільними та періодично змінюються «нормальним» сприйняттям себе й оточення. Такі стани, які не є депресіями в жорсткому нозологічному сенсі цього терміна, можуть бути попередником депресивного розладу, а можуть бути відносно стабільними впродовж тривалого часу. Зокрема, дистимія, окрім COVID-19, – досить типова ознака сезонного афективного розладу, кліматеричного синдрому, передменструального дисфоричного синдрому, різних станів, пов'язаних із хронічним стресом («синдром менеджера», синдром хронічної втоми), вегетативної дисфункції та різних форм психосоматичної патології.

Хоча на сьогодні ще не проводилися масштабні популяційні дослідження частоти дистимії в умовах пандемії COVID-19, немає сумніву, що вона суттєво перевершує частоту клінічно значимих депресивних розладів і становить окрему проблему (надзвичайно важливу як у медичному, так і в соціальному сенсі).

Величезну роль у патогенезі всіх форм афективних розладів мають порушення біологічних ритмів і сну зокрема, що є одним із найповніших їхніх клінічних проявів, а також одночасно суттєвим патогенетичним чинником розвитку дистимії та депресії [1]. Порушення сну при афективних розладах – одна з найтипівіших діагностичних ознак цієї патології [16], яка спостерігається, наприклад, у 80–90% депресивних пацієнтів [8]; до них належать порушення засинання і пробудження, дезорганізація структури сну, що поєднуються зі зниженням секреції мелатоніну [1, 5, 12]. В більшості випадків спостерігається чітка кореляція між вираженістю афективного компонента та тяжкістю інсомнії [6], при цьому порушення сну можуть передувати, супроводжувати чи погіршувати перебіг патологічного процесу. Особливо слід підкреслити те, що зазначені порушення розвиваються паралельно зі зниженням секреції мелатоніну. В результаті утворюється хибне коло: зменшення біосинтезу

мелатоніну зумовлює прогресування нейромедіаторного дисбалансу, який, своєю чергою, є фундаментом подальшого пригнічення утворення мелатоніну. На ранніх стадіях зазначеного процесу формується клінічна картина дистимії, а при вираженіших патофізіологічних порушеннях – депресивних розладів, причому майже завжди на тлі тих або інших проявів інсомнії. Хибне коло спостерігається і в клінічній практиці: розвиток афективних розладів переважно супроводжується порушеннями сну, які ще більше посилюють депресивну симптоматику, сприяють наростанню супутньої тривожності, розвитку психосоматичної патології тощо. Зокрема, афективні розлади погіршують прогноз і перебіг інфекційних захворювань та можуть розглядатися як один із предикторів летального ризику при COVID-19, а в рамках постковідного синдрому – як фактор тривалої десоціалізації пацієнтів [4].

Наразі з'являється необхідність застосування в пацієнтів з афективними розладами (насамперед із дистиміями) відповідної патогенетичної фармакотерапії, спрямованої на корекцію порушень біологічних ритмів і пов'язаної з цим клінічної симптоматики як у пацієнтів, котрі перенесли COVID-19, так і в популяції загалом. Особливу увагу слід звернути саме на частоту дистимії, отже, й на можливість лікарських засобів, які можуть бути як ефективними тимостабілізаторами, так і (в тяжких випадках) «спрацювати» як антидепресанти.

Необхідно зазначити, що найпростіший (на перший погляд) шлях – спроби екзогенного введення мелатоніну як потенційного тимостабілізатора й антидепресанта не виправдали покладених на нього надій. Екзогенно введений мелатонін у деяких випадках (переважно в осіб віком >55 років із легкими формами інсомнії) міг бути ефективним снодійним засобом, але не проявляв певного клінічно значимого тимостабілізаторного чи антидепресивного ефекту, причому як в умовах експериментальних моделей депресії, так і в клінічній практиці [13]. Саме тому єдиним засобом з унікальною хронобіологічною, тимостабілізаторною, антидепресивною і анкіолітичною дією сьогодні є агомелатин.

Агомелатин (на відміну від мелатоніну) здатен впливати як на специфічні рецептори мелатоніну (MT-1, MT-2), стимулюючи їх суттєво потужніше за ендогенний мелатонін [10], так і на певний підтип серотонінових рецепторів (5-HT_{2C}), блокуючи їхню надмірну активність при дистиміях і депресіях [16]. Отже, агомелатин поєднує специфічні можливості стабілізатора нейромедіаторного дисбалансу, характерного для афективних розладів, і своєрідного «гармонізатора» фізіологічних функцій організму, що реалізуються через вплив на мелатонінергічні рецептори, зокрема забезпечує нормалізацію біологічних ритмів. Клінічно це виражається в наявності значимого тимостабілізаторного ефекту на тлі зменшення супутньої тривожності та порушень сну [11]. Особливо слід підкреслити одну з головних практичних переваг агомелатину – швидкіє настання позитивного ефекту щодо афективної симптоматики. Зазначений ефект був клінічно значимим уже на 2-му тижні лікування, тоді як у традиційних антидепресантів (трициклічних – ТЦА, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – СІЗС) клінічна дія проявляється лише наприкінці 3-го – на початку 4-го тижня лікування [14]. Така властивість агомелатину має неабияку цінність з погляду досягнення компенсації та підвищення прихильності пацієнтів до лікування.

Також відомо, що однією з характерних ознак афективних розладів після перенесеного COVID-19 є синдром ангедонії – втрата цікавості до всіх попередніх пріоритетів у житті, байдужість до всього оточуючого, песимістичні погляди на майбутнє тощо [18]. Прояви ангедонії дуже складно корегувати навіть найпотужнішими антидепресантами (не кажучи вже про тимостабілізатори). Варто зазначити про виявлену ефективність агомелатину саме при цьому синдромі, причому вже наприкінці 1-го – на початку 2-го тижня лікування [3, 15].

З погляду широти фармакологічного впливу агомелатину на організм слід зауважити, що в клініко-фізіологічних дослідженнях агомелатину, крім тимостабілізаторного й анкіолітичного ефектів, спостерігається їхня кореляція з нормалізацією циркадних ритмів, структури сну та показників ЕЕГ, а також температури тіла, секреції кортизолу, гормона росту та тиреотропного гормону, порушення якої відіграє суттєву роль у розладах настрою [8]. Саме завдяки цьому можна говорити про значно ширший вплив агомелатину на організм

загалом і циркадні ритми й афективні розлади зокрема (ніж просто наявність тимоаналептичного ефекту, притаманна більшості «класичних» антидепресантів).

Отже, основними клінічними перевагами агомелатину можна назвати:

- 1) максимально широкий серед відомих тимостабілізаторів і антидепресантів спектр клініко-фармакологічних ефектів (стабілізація біологічних ритмів, тимостабілізаторна й антидепресивна дія, нормалізація сну, гормонального балансу тощо), що є надзвичайно важливим у постковідних пацієнтів;
- 2) максимально швидкий початок проявів клініко-фармакологічних ефектів;
- 3) високий ступінь безпеки.

На останньому слід зупинитися окремо.

Як відомо, проблеми клінічного застосування мелатоніну, крім недостатньої ефективності як тимостабілізатора й антидепресанта, певною мірою можуть бути пов'язані з його неспецифічною дією на різноманітні рецепторні структури в ЦНС. Загалом добре відомою є класична аксіома фармакології: що селективніше діє той чи інший лікарський препарат на ту чи іншу рецепторну систему, то безпечнішим він є з погляду ризику розвитку побічних ефектів. У цьому сенсі заслуговує на увагу вплив агомелатину на серотонінергічну систему мозку, зокрема, як уже зазначалося, блокада тільки 5-HT_{2C}-рецепторів, із гіперактивністю яких значною мірою пов'язаний розвиток афективних розладів. Однак, на відміну від інших антидепресантів (зокрема, ТЦА та СІЗС) агомелатин не впливає на інший тип серотонінових рецепторів – 5-HT_{1A}, із блокадою яких пов'язують розвиток побічних ефектів у зазначених препаратах, у т. ч. сексуальної дисфункції, шлунково-кишкових ускладнень, порушень сну. Крім того, в агомелатину відсутній властивий ТЦА, СІЗС та іншим антидепресантам синдром відміни (вельми типовий, наприклад, для пароксетину, флувоксаміну, флуоксетину) при різкому припиненні прийому препарату [17].

Побічні ефекти за прийому зазначеного засобу не належать до категорії серйозних і можуть проявлятися у вигляді головного болю, нудоти, запаморочення, які не потребують відміни препарату. Хибна думка про гепатотоксичність агомелатину з'явилася внаслідок казуїстичних спостережень підвищення рівня сироваткових трансаміназ у деяких хворих (≈0,1%), але, по-перше, цей ефект є досить непоширеним, по-друге, при лікуванні агомелатином пацієнтів із клінічно значимими порушеннями функцій печінки слід зменшити дозу препарату та забезпечити постійний контроль за станом гепатобіліарної системи.

Важливим клінічним критерієм обрання агомелатину, тісно пов'язаним з його безпекою та комплаєнсом, є простота дозового режиму в процесі лікування. Стартува (і водночас підтримувальна) терапевтична доза – 25 мг/добу (одноразово ввечері перед сном), яка лише в деяких випадках може бути підвищена до 50 мг/добу (зазвичай у психіатричній практиці). Прийом агомелатину не потребує застосування складної процедури титрування дози, типової для більшості «класичних» антидепресантів. Тривалість лікування зазвичай складає 6 міс із подальшою оцінкою ефективності препарату та необхідності консультації психіатра.

Отже, саме агомелатин з огляду на поєднання високої ефективності та безпеки можна вважати препаратом вибору для лікування порушень біологічних ритмів у пацієнтів після перенесеного COVID-19 і тісно пов'язаних із цим клінічних синдромів, як-от дистимія, інсомнія, тривожність тощо.

На фармацевтичному ринку України єдиний генеричний препарат агомелатину – Агнесті виробництва компанії «Фармак», що містить 25 мг агомелатину в 1 таблетці. Агнесті є повністю біоеквівалентним оригінальному препарату агомелатину, а також найдоцільнішим агомелатином в Україні, що з огляду на необхідність тривалого багатомісячного лікування депресії заслуговує на особливу увагу.

Слід наголосити, що проблема афективних розладів в умовах пандемії COVID-19 потребує застосування лікарських засобів із максимальною широтою клініко-фармакологічної дії та максимально селективним впливом на конкретні ланки розвитку зазначених порушень у ЦНС. Цю надзвичайно складну задачу можливо вирішити за допомогою застосування препаратів «нової генерації», що поєднують властивості тимостабілізаторів, антидепресантів, анкіолітиків, снодійних та центральних адаптогенів у широкому розумінні цього терміна. Саме агомелатин (Агнесті) в цьому сенсі заслуговує на особливу увагу та подальші дослідження своїх клінічних можливостей у «ковідну еру».

Мистецтво використання антикоагулянтів після гострого інсульту

Проблема гострого мозкового інсульту (ГМІ) в Україні є одним з основних тягарів у системі охорони здоров'я, яка щороку завдає значних збитків у соціальній та економічній сферах. Ризик розвитку ГМІ в людини протягом життя в Україні – один з найвищих і становить 32%, тоді як середній показник у світі складає 25%. Згідно з оцінками Глобального тягара хвороб (Global Burden of Disease, 2019), в Україні зареєстровано 127,5 тис. інсультів, з яких 88 тис. – ішемічні, 94 тис. летальних випадків унаслідок захворювання (≈13% від загального показника смертності в Україні), 1,85 млн втрачених років життя через смерть або інвалідність. Дані медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України свідчать про те, що за 2020 рік загальна кількість інсультів становила 124,7 тис., з яких 101,8 тис. – ішемічні, тоді як внутрішньолікарняна летальність унаслідок патології дорівнювала 19,8%. Для зниження смертності від ГМІ та ризику появи повторного нападу необхідною є вчасна й ефективна вторинна профілактика. Саме тому до уваги читачів пропонуємо огляд доповіді експерта Міністерства охорони здоров'я України з неврології та інсульту, завідувача інсультного центру МЦ «Універсальна клініка «Оберіг» (м. Київ), кандидата медичних наук Юрія Володимировича Фломін, представлену на конференції Summer Stroke Summit.



Ю.В. Фломін

Нова стратегія вторинної профілактики ГМІ полягає у відмові від розподілу пацієнтів на групи низького, помірного та високого ризику, адже найчастіше повторні інфаркти мозку з'являються якраз у перших двох групах унаслідок недостатньої уваги лікарів до цих пацієнтів, а також низької ефективності рекомендованих профілактичних заходів. У сучасних настановах наполегливо рекомендований всебічний підхід, який дозволить надавати належну допомогу всім постінсультним пацієнтам незалежно від їхнього стану з акцентом на популяційних стратегіях (ліквідація факторів ризику) й індивідуальних медикаментозних, а також немедикаментозних заходах.

За даними дослідження INTERSTROKE, для успішного запобігання розвитку інсульту в пацієнтів Центральної та Східної Європи лікарю варто звертати увагу на 10 основних факторів ризику, продемонстрованих у таблиці.

Таблиця. Основні фактори ризику появи інсульту в Центральній та Східній Європі (за даними дослідження INTERSTROKE)		
Фактори ризику	ВШ	АПР
1. Гіпертензія (АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст.)	2,20	42%
2. Куріння	1,86	13%
3. Високе співвідношення об'ємів талії та стегон	1,16	3%
4. Здорове харчування	0,53	26%
5. Достатня фізична активність (≥ 4 год/тиж)	0,79	18%
6. Діагноз ЦД або НbA _{1c} $\geq 6,5\%$	1,20	6%
7. Алкоголь (надмірне споживання або запої)	2,17	2%
8. Психосоціальні чинники	1,72	15%
9. Хвороби серця	3,18	20%
10. Високе співвідношення АроВ/АроА	2,73	50%

Примітка: ВШ – відношення шансів; АПР – атрибуційний популяційний ризик.

Юрій Володимирович детальніше зупинився на пацієнтах із фібриляцією передсердь (ФП). Справа в тому, що в хворих із ФП та інсультом / транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі не рекомендується використовувати антитромбоцитарні засоби для вторинної профілактики будь-яких ускладнень як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами. Натомість рекомендовано призначення прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК).

У настанові Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) рекомендовано підходити до профілактики інсульту в пацієнтів із ФП за методом ABC:

● **A – антикоагуляція / профілактика інсульту:** визначення ризику появи інсульту в пацієнтів за шкалою CHA₂DS₂-VASc і прийняття рішення про призначення ПОАК або антагоністів вітаміну К із добре контрольованим часом у терапевтичному діапазоні при отриманні результатів за шкалою ≥ 1 бал у чоловіків чи ≥ 2 бали в жінок (з урахуванням ризику кровотечі в хворих);

● **B – кращий контроль симптомів ФП:** оптимізація частоти серцевих скорочень пацієнта, врахування його побажань щодо лікування та розгляд стратегії контролю ритму завдяки кардіоверсії, абляції, призначенню аритмічних засобів тощо (за потреби);

● **C – супутні захворювання / управління факторами серцево-судинного ризику:** модифікація способу життя, дієта тощо.

Безумовно, необхідно зважати на ризик кровотеч при призначенні ПОАК, використовуючи певні шкали для визначення ризику їхньої появи, однак відсутність абсолютних протипоказань для лікування ПОАК за будь-якого ризику кровотечі не має впливати на рішення лікаря щодо їхнього призначення з метою профілактики інсульту. Клінічний патерн ФП (уперше виявлена, пароксизмальна, персистуюча чи постійна) також не має впливати на визначення показань для тромбопрофілактики.

Коли слід розпочинати антикоагулянтну терапію після гострого інсульту?

Над цією проблемою думають майже 40 років. Уже тоді R.G. Hart і співавт. повідомили, що без профілактики інсульту в ранньому періоді 12% пацієнтів мали повторну тромбоемболічну подію. Нещодавно доведено, що без антикоагулянтів ризик повторного інсульту в пацієнтів із ФП становить від 0,5 до 1,3%. З іншого боку, геморагічна трансформація спостерігається в ≈10% випадків, тоді як фактори ризику є спільними: ФП і велике вогнище інфаркту. Саме тому важливе питання для лікаря – оптимальний час для призначення ПОАК.

На сьогодні не можна чітко рекомендувати оптимальний термін призначення антикоагулянтів за інсульту та ТІА, а в сучасних рекомендаціях зазначено про різні терміни для їхнього введення. Зазвичай у разі підтвердження ішемічного інсульту вторинну профілактику розпочинають з антиагрегантів, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти в дозі 150–300 мг/добу, з подальшим призначенням пероральних антикоагулянтів із 3–14-го дня після інсульту залежно від стану пацієнта.

У клінічній практиці популярним є такий підхід: при ТІА призначати антикоагулянти варто в межах одного дня за відсутності в пацієнта неврологічного дефіциту. За наявності легкого інсульту без клінічного погіршення рекомендується призначати препарати через 3–4 дні, а при помірного ступеня тяжкості – через 6–8 днів. Якщо хворий переніс тяжкий ГМІ з великим вогнищем і діагностованою геморагічною трансформацією, антикоагулянти призначають лише через 12–14 днів і за умови попереднього виключення геморагічної трансформації за останні 24 год (на КТ або МРТ мозку).

G.M. Marchis і співавт. виявили таке: незважаючи на невідомий на сьогодні оптимальний термін для початку лікування антикоагулянтами, їхній прийом зазвичай розпочинають між 5 і 11-м днем від початку ГМІ. Крім того, використання нефракціонованого гепарину чи низькомолекулярних гепаринів (еноксапарин, надропарин) перед призначенням ПОАК збільшує ризик появи внутрішньомозкового крововилив (ВМК) і не зменшує ризику розвитку повторного інсульту, тому в практиці ці препарати не слід комбінувати в постінсультних пацієнтів. Також небезпечною практикою є призначення низької дози прямих ПОАК, що може мати незворотні наслідки.

У рекомендаціях Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту (AHA/ASA) зазначено, що для більшості пацієнтів з гострим ішемічним інсультом

на тлі ФП доцільним є початок лікування ПОАК у проміжку між 4-м і 14-м днем після появи неврологічних симптомів. У канадських настановах також зазначено, що для профілактики варто віддавати перевагу ПОАК замість будь-яких інших антитромботичних засобів. Однак оптимальний термін для початку фармакотерапії має визначатися індивідуально з урахуванням клінічної ситуації, тяжкості інсульту, розміру інфаркту мозку, результатів нейровізуалізації, ризику повторного інсульту, геморагічної трансформації, віку пацієнта та супутніх захворювань. У канадських настановах рекомендовано призначати ПОАК у такі терміни:

- ТІА без ознак гострого інфаркту мозку чи ВМК – протягом перших 24 год;
- інсульт легкого ступеня тяжкості без ознак геморагічної трансформації – через 3 дні;
- ГМІ помірної тяжкості, інфаркт середніх розмірів без ознак ВМК – через 6–7 днів;
- тяжкий інсульт, великий інфаркт, але без ВМК – через 12–14 днів.

А як бути в разі ВМК?

Варто пам'ятати, що значна частка цих пацієнтів має ФП, тому спочатку необхідно провести дообстеження для виключення або підтвердження ФП, а після з'ясування причини крововилив слід вирішувати питання щодо подальшої тактики. У ¼ пацієнтів причиною ВМК є гіпертензія, тому призначати ПОАК дозволено через 4–8 тиж після досягнення цільового рівня артеріального тиску.

Як обирати серед прямих ПОАК?

У дослідженні пацієнтів, які перенесли ішемічний інсульт / ТІА, під час якого вивчалася ефективність ПОАК порівняно з варфарином, учені виявили, що основні препарати із групи пероральних антикоагулянтів нічим не поступаються за ефективністю дії варфарину; обидві групи препаратів знижували ризик повторного інсульту на 24%. Однак на відміну від варфарину та ривароксабану такі ПОАК, як апіксабан, едоксабан і дабігатран, значно знижували ризик геморагічної трансформації. Також у дослідженні ризику розвитку ВМК і смерті при лікуванні прямими ПОАК у 450 тис. пацієнтів виявили, що найнижчі ризики ВМК мали апіксабан і дабігатран (порівняно з варфарином та ривароксабаном).

Чи слід змінити ПОАК, якщо на тлі лікування трапився ішемічний інсульт?

Немає підстав змінювати препарат, адже, згідно із сучасними дослідженнями, ризик повторного інсульту від заміни лікарського засобу істотно не відрізнявся. Припинити призначення препарату варто лише за появи в пацієнта абсолютних протипоказань.

Які фактори збільшують ризик повторного ішемічного інсульту в пацієнтів із ФП, котрі отримують лікування прямими ПОАК?

У дослідженні RENO виявили, що незалежними факторами повторного ішемічного інсульту в пацієнтів із ФП є:

- призначення ПОАК без дотримання рекомендацій, зазначених в інструкції до препарату;
- збільшене ліве передсердя;
- гіперліпідемія;
- висока оцінка за CHA₂DS₂-VASc (≥ 1 бал у чоловіків і ≥ 2 бали в жінок).

Наприкінці доповіді Юрій Володимирович зауважив, що вчасне використання ПОАК дозволяє досягти значної ефективності вторинної профілактики в постінсультних пацієнтах, а застосування невіправданно низької дози ПОАК і нехтування іншими факторами ризику повторного ішемічного інсульту може спричинити тяжкі незворотні наслідки.

Підготував Євгеній Ботаневич

Інфекції сечовивідних шляхів: міцний оздоровчий вплив солідаго

Протягом свого існування людство зіткнулося з великою кількістю інфекційних захворювань, деякі з них уже стали історією, а деякі продовжують шкодити здоров'ю населення земної кулі. Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) багато років міцно утримують позиції найпоширеніших інфекційних захворювань: вони щорічно стають причиною страждань близько 150 млн людей (Flores-Mireles A. et al., 2015), а також провокують зростання захворюваності та смертності (Gandaglia G. et al., 2014).

Клінічні особливості

Гендерно-вікові особливості ІСШ добре відомі: зазначена патологія частіше трапляється в жінок, аніж у чоловіків, що пояснюють відносно короткою уретрою та більшою схильністю до колонізації бактерій (Czajkowski K. et al., 2021). Через ці анатомічні та фізіологічні особливості близько 50-70% жінок протягом життя мають принаймні один епізод сечової інфекції (Geerlings S. et al., 2016). Імовірність розвитку рецидиву ІСШ у цієї популяції становить 20-30% (Geerlings S. et al., 2016). Виникнення ІСШ в осіб жіночої статі спричиняють незахищені статеві акти, незадовільні соціальні умови, які обмежують доступ до гігієнічних процедур, особливо під час менструації, використання діафрагми із метою контрацепції (Lindh I. et al., 2020). Падіння рівня естрогенів та якісно-кількісні зміни вагінальної мікробіоти, пов'язані з гіпоестрогенією, створюють умови для розвитку ІСШ у постменопаузальних жінок (Jung C. et al., 2019). Особи похилого та старечого віку частіше страждають на ІСШ, що підтверджує факт зростання захворюваності на цю патологію зі збільшенням віку.

Іншими чинниками ризику ІСШ є використання сечових катетерів (Linsenmeyer T. et al., 2018), виконання радикальної цистектомії з приводу раку сечового міхура (Ghoreifi A. et al., 2020).

Етіологія

Домінуючим збудником ІСШ вважають уропатогенні штами *Escherichia coli*: майже у 80% випадків вони провокують розвиток захворювання як в амбулаторних умовах, так і в стаціонарах; інші патогени, як-от *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*, зазвичай асоційовані з рецидивним перебігом внутрішньолікарняних інфекцій, тяжкою супутньою соматичною патологією (Lupo F. et al., 2021).

E. coli колонізують сечовивідні шляхи висхідним шляхом, поширюючись з уретри до сечового міхура, сечоводів, нирок; вони здатні проникати всередину уретеріальних клітин і спричиняти появу клінічних ознак захворювання, а також утворювати внутрішньоклітинні бактеріальні резервуари, які згодом можуть призвести до рецидиву ІСШ (Lupo F. et al., 2021). Численні фактори вірулентності та спеціальні ефектори, що призначені для найефективнішого

порушення функції клітин-хазяїв, роблять *E. coli* надзвичайно агресивним уропатогеном (Pakbin B. et al., 2021). Вони здатні утворювати біоплівку, яка оточує спеціальним полісахаридним шаром патогени, що мешкають у її структурі. Біоплівка не тільки захищає уропатогенні штами *E. coli*, механічно вкриваючи їх, а також значно зменшує проникнення антибіотиків усередину бактеріального середовища (Pakbin B. et al., 2021). Крім того, патогенам, які мешкають у структурі біоплівки, притаманний дещо знижений рівень метаболізму; ця особливість дає можливість *E. coli* вижити під час антибіотикотерапії, оскільки більшість антибіотиків діє на клітини, що активно діляться (Pakbin B. et al., 2021).

Незважаючи на те, що структура збудників ІСШ не зазнала суттєвих змін протягом багатьох років, дедалі частіше виділяють антибіотикорезистентні штами різноманітних збудників. Це явище є результатом постійного (інколи надмірного) збільшення частоти антибіотикотерапії, що призводить до появи штамів, стійких до дії антибактеріальних препаратів.

Фармакотерапія

Сучасна фармакотерапія ІСШ базується на призначенні антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, які здатні блокувати процеси реплікації або пригнічувати синтез бактеріальних білків. На жаль, їх широке використання, як у медичних, так і в немедичних цілях, значно збільшує пул антибіотиків, присутніх у навколишньому середовищі, що спричиняє зростання антибіотикорезистентності та робить застосування цих ліків неефективним. Одним із способів подолання проблеми є застосування рослинних екстрактів, ефірних олій одночасно з антибіотиками або після завершення антибіотикотерапії, що дає змогу забезпечити вищу біологічну активність (Wojnicz D. et al., 2021). У такому випадку рослинний препарат із протимікробними властивостями підсилює активність синтетичного антибактеріального засобу, завдяки чому вони разом здатні ефективніше впливати на бактерії, навіть на деякі стійкі штами (Scazzocchio F. et al., 2017). Деякі дослідники наполегливо пропонують комбінувати антибіотики з рослинними сполуками, вважаючи, що це послабить здатність бактерій розвивати резистентність або вплине на бактеріальний геном (Lai P. et al., 2020; Scazzocchio F. et al., 2017).

Солідаго, або Міцне оздоровлення

Трава золотарника, латинська назва якого (*Solidago*) утворена з двох слів – *solidus*, тобто міцний, та *ago* – оздоровчий, є рослинним препаратом, рекомендованим як допоміжний засіб у лікуванні ІСШ. Протягом багатьох століть золотарник використовується в країнах Північної Америки (Канада, США), Європи (Німеччина, Греція, Польща, Україна, Болгарія, Молдова, Росія), Азії (Корея, Китай) у разі захворювань нирок, ІСШ, синдрому гіперактивного сечового міхура, патології передміхурової залози (Fursenco C. et al., 2020). Нині встановлено хімічний склад трави золотарника: доведено, що основними компонентами є флавоноїди (кверцетин, рутин, авікулярин,

кемпферол), глікозиди (віргаурезид, лейкокарпозид), аглікони (ванілова й галава кислоти), поліфенольні кислоти (кавова, хлорогенова, ферулова, синапінова, гомованілова), тритерпенові сапоніни, ефірні олії, що містять монотерпени (мірцен, лімонен, сабінен), сесквітерпени, полісахариди (Wojnicz D. et al., 2021). Зазначені активні інгредієнти наділяють золотарник проти-запальними, спазмолітичними та сечогінними властивостями (Apáti P. et al., 2004).

Упродовж останніх десятиліть проведено велику кількість досліджень, які підтвердили ширший спектр дії золотарника та наявність у нього протимікробних, антиоксидантних, протизапальних, анагетичних, протифунгальних, протипаразитарних властивостей, а також спазмолітичної, діуретичної, цитотоксичної, протипухлинної, протимутагенної активності (Fursenco C. et al., 2020; Woźniak D. et al., 2018). Протимікробна дія золотарника розповсюджується на штами *Staphylococcus aureus*, *S. faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Enterobacter faecalis*, *Bacillus subtilis* (Toiu A. et al., 2019; Fursenco C. et al., 2020). Доведено, що екстракт золотарника обмежує виживання як поодиноких бактерій, так і патогенів у складі біоплівки (Wojnicz D. et al., 2021). Антибактеріальна активність золотарника підтверджена за допомогою сучасних методів: тонкошарової хроматографії, мас-спектрометричного аналізу (Móricz Á. et al., 2016). Протигрибковий ефект золотарника поширюється на *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* (Toiu A. et al., 2019) і *Cryptococcus neoformans* (Fursenco C. et al., 2020). Протизапальну активність пов'язують зі здатністю золотарника інгібувати синтез прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-1 (Fursenco C. et al., 2020) і ключового ферменту PTGS2 в активованих моноцитах людини (Bonaterra G. et al., 2019). Нещодавно було наведено докази здатності фітохімічних речовин золотарника позитивно впливати на мікробіоту кишечника, сприяючи активації її метаболізму (Porowski D. et al., 2021). Зазначені властивості можуть мати додаткове значення при застосуванні антибіотиків, які негативно впливають на кишкову флору та спричиняють розвиток дисбіозу, антибіотикасоційованої діареї.

Цисто-аурин®

Сухий екстракт трави золотарника звичайного, або солідаго, є активною речовиною препарату Цисто-аурин® (Німеччина). Цьому засобу притаманні всі цілісні властивості золотарника: Цисто-аурин® чинить протизапальну, спазмолітичну, діуретичну дію; його протимікробна активність поширюється на *E. coli*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *B. subtilis*, а протигрибкова дія – на *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*. Цисто-аурин® запобігає каменеутворенню завдяки розбавленню сечі та зниженню концентрації в ній літогенних субстанцій (Компендіум, 2021). Цисто-аурин® застосовується з метою санації сечовивідних шляхів у складі комплексної терапії ІСШ, він показаний для профілактики та лікування каменеутворення в нирках. Основні клінічні ефекти препарату, а саме знеболювальний, спазмолітичний і авкаретичний, допомагають ефективно здолати хворобу та зменшити вартість терапії ІСШ.

Включення золотарника звичайного (Цисто-аурин®) у схеми комплексного лікування хворих на ІСШ є гарантією міцного оздоровчого впливу на сечовивідні шляхи.

Список літератури знаходиться в редакції.

ЦИСТО-АУРИН®
Екстракт ЗОЛОТАРНИКА 300 мг

Натуральна АЛЬТЕРНАТИВА
в лікуванні інфекцій сечової системи

ГОСТРИЙ ЦИСТИТ

ХОРОНИЧНИЙ ЦИСТИТ

ПОКРАЩУЄ
стан протягом перших днів лікування

ЗМЕНШУЄ
- частоту рецидивів
- рівень бактеріурії

ОЧИЩУЄ
сечу від епітелію та лейкоцитів

САНАЦІЯ
сечових шляхів

ПІЕЛОНЕФРИТ

1 таб. 4 р/добу

5 днів або **8 тиж.** і довше
при гострому циститі та хронічних станах

- БІЛЬ тамає
- СПАЗМ знімає
- ЗАПАЛЕННЯ усуває
- АНТИБАКТЕРІАЛЬНУ дію чинить

esparma

Топ-5 інфекційних захворювань у практиці сімейного лікаря

11-12 вересня на конференції професіоналів сімейної медицини Pro Family 2021 засновник МЦ Parasim, сімейний лікар, член European Respiratory Society, член української та південно-української академії педіатричних спеціальностей Костянтин Рогач висвітлює найчастіші інфекційні захворювання у практиці сімейного лікаря. Метою доповіді було розмежувати компетенції лікаря первинної ланки та лікаря вузького профілю, навести перелік необхідних кроків і призначень перед тим, як скерувати пацієнта на вторинний рівень медичної допомоги. Першу частину доповіді було опубліковано в номері 19 нашої газети. У цьому випуску публікуємо продовження.

Продовження. Початок у № 19.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) Гострий простий цистит у невагітних

Гострий простий цистит у жінок (окрім вагітних) характеризується дизурією, частим сечовипусканням, необхідністю термінового сечовипускання та надлобковим болем. Симптоми циститу складно оцінити в літніх або ослаблених жінок, котрі можуть мати низку неспецифічних симптомів сечовипускання, як-от хронічна дизурія або нетримання сечі, та імітувати цистит. Діагностика при класичних скаргах не проводиться. З атипичними проявами діагноз підтверджується за допомогою загального аналізу сечі (ЗАС) та/або посіву сечі для виявлення піурії та бактеріурії. Хронічна ніктурія, хронічне нетримання сечі, загальне нездужання, помутніння або неприємний запах сечі – неспецифічні ознаки, які не потребують рутинного ЗАС. Першою лінією препаратів для лікування жінок без факторів ризику є нітрофурантоїн, триметоприм/сульфаметоксозол, фосфоміцин; друга лінія – бета-лактами, фторхінолони. За наявності симптомів через 48-72 год або повторюваних симптомів протягом декількох тижнів лікування рекомендовано зробити культуральний посів сечі для визначення чутливості до антибіотиків. Також доречно УЗД, рентгенографія.

Гостра ускладнена ІСШ (пієлонефрит) у дорослих

Гостра ускладнена ІСШ (пієлонефрит) у дорослих клінічно проявляється лихоманкою (>37,9 °C) та іншими симптомами системних захворювань (озноб, зміна психічного стану), болем у боці, чутливістю костовертебрального кута. Діагностика базується на ЗАС (мікроскопія або швидкі тести), а також посіві з визначенням чутливості. УЗД, рентгенообстеження потрібні для тяжкохворих з підозрою на обструкцію сечовивідних шляхів, при постійних симптомах, незважаючи на прийом антибіотиків протягом 48-72 год або наявність періодичних симптомів. Лікування проводять амбулаторно із застосуванням фторхінолонів упродовж 5-7 діб. За наявності факторів ризику на резистентну флору призначають карбапенеми. В деяких випадках може бути використаний триметоприм/сульфаметоксозол.

Безсимптомна бактеріурія та ІСШ під час вагітності

Безсимптомна бактеріурія та ІСШ під час вагітності характеризується ознаками циститу – дизурією, часте сечовипускання, термінове сечовипускання та пієлонефриту – біль у боці, нудота/блювання, лихоманка >37,9 °C, чутливість костовертебрального кута (з типовими симптомами циститу чи без них). З метою діагностики призначають ЗАС, посів сечі з чутливістю до антибіотиків. Лікування безсимптомної бактеріурії: антибіотики

(бета-лактами, нітрофурантоїн, фосфоміцин) за результатами посіву для зменшення ризику подальшого пієлонефриту, покращення результатів вагітності. Після лікування здійснюється посів для підтвердження стерилізації сечі. За циститу варто призначати бета-лактами, нітрофурантоїн, фосфоміцин. Пеніциліни, цефалоспори, фосфоміцин безпечні під час вагітності. Через можливі асоціації з несприятливими наслідками пологів слід уникати прийому нітрофурантоїну, а також триметоприму/сульфаметоксозолу в І триместрі.

ІСШ у дітей

Лихоманка може бути єдиною ознакою ІСШ у немовлят і маленьких дітей. Діти старшого віку скаржаться на біль у животі, біль у боці, болючі та часті сечовипускання, нетримання сечі. Для діагностики використовують аналіз сечі (мікроскопію, швидкі тести), а також (за потреби) посів сечі для дівчаток і необрізаних хлопчиків із симптомами. Діагноз підтверджують на основі бактеріурії – $\geq 100\,000$ КУО/мл, $\geq 50\,000$ КУО/мл із катетеризованого зразка та ≥ 1000 КОЕ/мл із надлобкового аспірату, піурії – ≥ 5 лейкоцитів в п/з. Для лікування слід призначити цефалоспори при високій імовірності ураження нирок (температура тіла >39 °C, біль у спині чи без нього); цефалоспори ІІ (наприклад, цефуроксим) або ІІІ покоління (наприклад, цефтріаксим); для дітей з низьким ризиком ураження нирок (температура тіла ≤ 39 °C, без інтоксикації) – цефалоспори ІІ покоління (цефалексин). Курс лікування: 10 діб для дітей з лихоманкою, 3-5 діб – без неї.

Туберкульоз

➔ Підхід для встановлення діагнозу:

- анамнез (включаючи історію туберкульозних контактів і симптомів туберкульозу). Туберкульозний контакт – близький контакт із проживаючим у тому самому помешканні чи частий контакт із особою, в якій мазок мокротиння позитивний на туберкульоз;
- епідрозслідування.
- ➔ Легеневі форми та туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів є найчастішими в дітей.
- ➔ Загальні симптоми легеневого туберкульозу:

- кашель, що триває >2 тиж і не зменшується;
- підвищення температури тіла $>37,2$ °C протягом щонайменше 2 тиж (з виключенням інших причин);
- втрата маси тіла чи її недостатній набір (згідно з номограмами);
- підвищена втомлюваність та слабкість, біль у грудній клітці.

До позалегенових форм туберкульозу належать менінгіт, плеврит, проявами якого є продуктивний кашель, грудний біль (частіше односторонній), перикардит, туберкульоз черевної порожнини, лімфаденит, туберкульоз хребта, суглобів, шкіри, нирок, очей.

Діагностика туберкульозу

- 1 Скринінгове анкетування батьків дитини.
- 2 Туберкулінодіагностика (проба Манту).
- 3 Аналізи вивільнення інтерферону-гамма (IGRA).
- 4 Рентгенографія.
- 5 Комп'ютерна томографія.
- 6 Лабораторна діагностика:
 - ✓ мокротиння – мазок і культуральне дослідження;
 - ✓ шлунковий аспірат;
 - ✓ Xpert MTB/RIF (GeneXpert, молекулярна діагностика) – дозволяє упродовж 2-3 год виявити мікобактерію туберкульозу та визначити чутливість до рифампіцину.

Порядок проведення обов'язкових профілактичних медичних оглядів на туберкульоз

➔ Медичним оглядам підлягають:

- малолітні та неповнолітні особи – щороку;
- працівники окремих професій, виробництв та організацій, професійна діяльність котрих пов'язана з обслуговуванням населення та/або виконанням робіт, під час здійснення яких є високий ризик зараження збудником захворювання на туберкульоз інших осіб, – до прийняття на роботу та надалі щороку;
- студенти вищих навчальних закладів І-ІV рівнів акредитації – перед початком проходження виробничої практики, що передбачає виконання вищезазначених робіт;
- особи, щодо яких суд обрав запобіжний захід у вигляді взяття під варту, – протягом 1-ї доби з моменту взяття під варту;
- особи, котрі тримаються в установах виконання покарань, – під час прибуття до цих установ, надалі – не рідше 1 раз на рік і за 1 міс до звільнення, про що робиться відповідний запис у довідці про відбуття покарання;
- особи, звільнені з установ виконання покарань, – протягом 1 міс після прибуття до місця проживання чи перебування;
- особи, котрі належать до груп підвищеного ризику захворювання на туберкульоз, – щороку.
- ➔ Медичні огляди передбачають:
 - опитування особи або її законних представників, які звертаються по медичну допомогу;
 - фізикальне обстеження особи: огляд, перкусія, пальпація, аускультация, вимірювання маси тіла;
 - рентгеньське обстеження за результатами опитування та фізикального обстеження;
 - бактеріологічне дослідження мокротиння на наявність збудника туберкульозу за результатами опитування та фізикального обстеження;
 - обстеження дітей з використанням специфічних внутрішньоклітинних тестів за результатами опитування та фізикального обстеження.



К. Рогач

Лікування туберкульозу

Лікуванням хворих на туберкульоз займається фізіатр. Обов'язки сімейного лікаря – контроль прийому препаратів, вироблення прихильності в пацієнта до лікування. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 530 від 25.02.2020 р. «Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі» регламентує порядок діагностики, лікування та спостереження осіб із туберкульозною інфекцією.

Особливості туберкульозу в дітей

У дітей віком до 5 років туберкульоз часто швидко прогресує від латентної інфекції до хвороби. Загальні симптоми туберкульозу легень у дітей: кашель (хронічний, без поліпшення протягом >2-3 тиж), лихоманка (>37,2-38 °C протягом >2 тиж), втрата маси тіла чи її недостатній набір. Клінічна картина позалегенового туберкульозу залежить від місця ураження. Найпоширеніші форми позалегенового туберкульозу – туберкульоз поверхневих лімфатичних вузлів і центральної нервової системи. В немовлят найвищий ризик прогресування туберкульозу з поширенням (міліарний туберкульоз) та ураженням мозкових оболонок. У багатьох випадках лабораторне підтвердження ніколи не встановлюється (особливо серед дітей віком до 5 років).

Діагностика базується на наявності класичної тріади:

- ✓ нещодавній тісний контакт із хворим на туберкульоз;
- ✓ позитивний туберкуліновий шкірний тест (проба Манту) чи IGRA;
- ✓ патологічні зміни на рентгенограмі грудної клітки чи під час фізичного огляду.

Шлункова аспірація – основний метод отримання матеріалу для обстеження (включаючи мазок із кислотостійкими паличками, швидкі тести та посів) у маленьких дітей, оскільки в них недостатньо кашльової сили для отримання зразків мокротиння лише відхаркуванням. Альтернативні методи: індукція мокротиння або відхаркування застосовується для дітей старшого віку. Для діагностики позалегенового туберкульозу зразки культури слід збирати з будь-якого місця, де є підозра на зараження. Також необхідно провести тестування на ВІЛ.

Отже, поширеними інфекційними захворюваннями в практиці сімейного лікаря є інфекції очей, шкіри, м'яких тканин, сечових шляхів, кишечника та туберкульоз. Обов'язок лікаря первинної ланки медичної допомоги – діагностика та призначення адекватного лікування неускладнених випадків. Важливо своєчасно запідозрити тяжкий перебіг, наявність факторів ризику, обтяжений анамнез, щоб якнайраніше скерувати пацієнта до спеціаліста.

Підготувала Олена Андронік



Нові стратегії лікування COVID-19



Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) є загрозою для громадського здоров'я в усьому світі. Високі показники госпіталізації пов'язані з відсутністю специфічної противірусної терапії на ранніх етапах захворювання. Цьому й іншим питанням була присвячена науково-практична конференція з міжнародною участю «Нові стратегії лікування COVID-19», яка відбулася 29 жовтня під егідою АТ «Фармак».

Головний науковий консультант АТ «Фармак», доктор медичних наук Віктор Маргітич представив доповідь «Амізон – противірусний засіб широкого спектра дії». Клінічна практика показує, що Амізон, до якого пацієнти отримали доступ ще 1997 року, є ефективним засобом для лікування грипу, COVID-19 середньої тяжкості й інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Донедавна механізм противірусної дії препарату був невідомий; його діюча речовина – енісаміуму йодид – спершу була віднесена до ненаркотичних анагетиків. Цю сполуку розробили вчені ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». З часом член-кореспондент НАН і НАМН України, РАМН, доктор медичних наук, професор А.Ф. Фролов та інші науковці звернули увагу на високу клінічну ефективність Амізону при респіраторних вірусних інфекціях, зокрема при грипі. Позитивна динаміка проявлялася в зниженні ступеня тяжкості симптомів, тривалості захворювання та ризику розвитку ускладнень – синуситу, отиту, пневмонії. Згідно з рішенням Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України від вересня 2021 року Амізон® МАКС рекомендовано до застосування для лікування COVID-19 середньої тяжкості. Наразі повний цикл виробництва Амізон® МАКС в умовах cGMP здійснюється на потужностях АТ «Фармак».

Завдяки високому профілю безпеки та підтвердженій противірусній активності проти грипу та ГРВІ Всесвітня організація

охорони здоров'я (ВООЗ) присвоїла енісаміуму йодиду новий АТС-код – J05AX17, який імплементовано в індексі АТС/DDD. Це дало Амізон® МАКС змогу вийти на міжнародний ринок як засіб прямої противірусної дії. Результати випробувань в Оксфордському та Кембриджському університетах довели, що противірусна дія препарату реалізується завдяки пригніченню реплікації вірусів SARS-CoV-2 та грипу внаслідок інгібування їхньої РНК-залежної РНК-полімерази.

У дослідженнях продемонстровано, що за противірусну ефективність енісаміуму йодиду відповідає його активний метаболіт VR17-04. Отримані результати стали поштовхом для подальшого вивчення впливу препарату Амізон® МАКС у фазі III клінічних досліджень, а саме оцінки його безпеки й ефективності в лікуванні госпітальних пацієнтів із COVID-19 середньої тяжкості. Крім того, в численних міжнародних дослідженнях встановлено противірусну ефективність енісаміуму йодиду не лише проти SARS-CoV-2, а й проти сезонного штаму коронавірусу NL63, респіраторно-синцитіального вірусу, вірусу денге, сезонних штамів грипу А (H1N1, H3N2) та В, вископатогенних вірусів грипу H5N1 та H7N9 тощо.

Доктор медичних наук Елена Говоркова (відділення інфекційних захворювань Дитячої науково-дослідної лікарні ім. Св. Юди, м. Мемфіс, США) зауважила, що метою амбулаторного

лікування є запобігання госпіталізації. На I етапі захворювання (вірусна фаза) високу ефективність проявляють противірусні препарати; на II (легенева фаза) та III (гіперзапалення) етапах, які характеризуються тяжким перебігом, застосування цих засобів не сприяє покращенню стану. Загалом існують дві групи противірусних препаратів для лікування COVID-19: ті, що впливають на реплікацію вірусу (моноклональні антитіла, плазма реконвалесцентів, низькомолекулярні сполуки), та засоби, які модулюють імунну відповідь. Україн важливо своєчасно, за ранніх симптомів призначати пацієнтам противірусні препарати, коли ці засоби справді зможуть проявити максимальну ефективність і запобігти прогресуванню.

На думку доктора філософії Інституту хімії та біохімії (м. Мілан, Італія) Стефано Еллі, завдяки відкриттю структури й життєвого циклу SARS-CoV-2 та вивченню механізму дії препарату Амізон® МАКС можна беззаперечно стверджувати, що його активний метаболіт здатний пригнічувати реплікацію вірусної РНК. За допомогою методу молекулярного докінгу визначено місце, де молекула препарату взаємодіє з вірусною РНК-полімеразою. Результати дослідження продемонстрували, що при збільшенні концентрації енісаміуму пропорційно зменшувалися процеси синтезу вірусної РНК. На основі цього розраховано концентрацію препарату, потрібну для зменшення реплікації на 50%. Отже, ще одним

аргументом на користь ефективності препарату Амізон® МАКС є відкриття механізму його прямого інгібування вірусної РНК-залежної РНК-полімерази за допомогою активного метаболіту VR17-04.

Представник ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» Павло Бабіч у своєму виступі «Дослідження III фази препарату Амізон® МАКС у пацієнтів із COVID-19 середнього ступеня тяжкості» навів переконливі дані щодо дієвості засобу.

Для підтвердження ефективності та безпеки препарату Амізон® МАКС у лікуванні хворих на COVID-19 було виконано багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, сплановане та проведене відповідно до принципів Належної клінічної практики (GCP). Випробування здійснювалося в 14 клінічних центрах різних регіонів України. Популяція ІТТ (intention-to-treat) налічувала 285 пацієнтів, серед яких 143 – у групі плацебо та 142 – у групі препарату Амізон® МАКС. У популяцію для аналізу безпеки включили 582 пацієнтів, які хоча б один раз прийняли досліджуваний лікарський засіб (289 – плацебо, 293 – Амізон® МАКС).

Висновок щодо ефективності препарату Амізон® МАКС було зроблено на підставі результатів за первинною кінцевою точкою для ІТТ-популяції (час від дня рандомізації до покращення стану пацієнта принаймні на 2 бали згідно з модифікованою шкалою тяжкості



стану ВООЗ). У процесі лікування ранговий критерій між групами препарату Амізон® МАКС і плацебо показав високу значущість ($p=0,00945$), що засвідчило вищу ефективність лікарського засобу Амізон® МАКС порівняно з плацебо. За допомогою кластерного аналізу було виділено групу пацієнтів, у котрих Амізон® МАКС виявляв найбільш виражений клінічний ефект, – це особи віком понад 50 років. Для них рівень значущості був майже у 2 рази вищим за такий у загальній групі ($p=0,00486$).

Медіана часу до настання покращення становила 13 днів для плацебо та 9 днів для препарату Амізон® МАКС (рівень значущості: $p=0,0051$) у пацієнтів, які протягом декількох днів після виникнення перших симптомів розпочинали лікування. До початку терапії всі пацієнти мали однакову оцінку тяжкості стану (4 бали) та потребували неінвазивної кисневої підтримки. Зниження на 1 бал за модифікованою шкалою тяжкості ВООЗ протягом періоду лікування було виявлено у 12 пацієнтів із групи плацебо (8,4%) та в 3 – із групи препарату Амізон® МАКС (2,1%). Ці відмінності є статистично значущими ($p=0,016$). Відношення ризику запобігання тяжкій дихальній недостатності й іншим ускладненням становило 4,244 ($p=0,014$), тобто шанси протидіяти погіршенню стану приблизно в 4 рази вищі для препарату Амізон® МАКС порівняно з плацебо.

У групі плацебо 1 хворий одужав на 25-й день, 2 – на 24-й, 1 – на 23-й, 3 померли, а 1 пацієнт не досяг первинної кінцевої точки, тобто не відбулося покращення за період дослідження впродовж 28 діб. Натомість у групі препарату Амізон® МАКС не зареєстровано жодного летального випадку й усі пацієнти видужали до 21-го дня.

На 15-й день дослідження в групі плацебо було виписано 85,7% пацієнтів, а в групі препарату

Амізон® МАКС – 94,4%. Різниця у 8,6% свідчить про вищу ефективність лікування в групі препарату Амізон® МАКС порівняно з групою плацебо ($p=0,0018$). Отже, Амізон® МАКС допомагає скорочувати термін настання одужання, запобігає розвитку легеневої недостатності, погіршенню стану пацієнтів протягом лікування й, відповідно, знижує смертність.

Окрім того, Амізон® МАКС ефективно усував прояви подразнення дихальних шляхів. На тлі його прийому спостерігали зменшення вираженості кашлю порівняно з плацебо вже на 3-5-й день лікування.

На основі отриманих даних можна зробити висновок, що препарат прискорює процес одужання, особливо при ранньому прийомі, зменшує вираженість кашлю, запобігає погіршенню стану й настанню летальних випадків. Особливо це стосується пацієнтів віком понад 50 років, у яких Амізон® МАКС виявляє найбільш виражений терапевтичний ефект.

Завідувачка відділу вірусних інфекцій ДУ «Інститут епідеміології ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Алла Мироненко продемонструвала організацію вірусологічної підтримки вищевказаного клінічного дослідження. Для його проведення виконано значну підготовчу роботу, всі лабораторії сертифіковано ДП «Укрметрестандарт», здійснено зовнішній контроль якості методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) грипу та SARS-CoV-2, проведено аудит лабораторії на наявність підготовлених кадрів, каліброваного обладнання, відповідних протоколів тощо. Для надійного збереження інформації здійснювали подвійний облік (паперовий та електронний), результати вірусологічного дослідження методом

ПЛР в електронному вигляді було передано контрактній дослідній організації, експерти якої змогли порівняти дані, отримані в групах препарату Амізон® МАКС і плацебо. Кропітка підготовча робота забезпечила успішне виконання вірусологічної частини клінічного випробування з повністю виключеним суб'єктивним компонентом при отриманні результатів.

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Голубовська розповіла про результати клінічного дослідження препарату Амізон® МАКС у разі COVID-19.

З огляду на стрімкий дебют і тяжкість клінічної симптоматики правильною стратегією превентивного лікування тяжких випадків є якомога раннє призначення противірусних препаратів. Рекомендується застосування засобів місцевої чи системної дії для зниження вірусного навантаження. Яскравим прикладом препарату, який доцільно застосувати з цією метою, є Амізон® МАКС. Результати його більш раннього клінічного застосування

продemonстрували достовірне зменшення на 5 днів часу до покращення загального стану, вираженості кашлю; відзначалося скорочення тривалості періоду підвищення температури на 1,1 дня, а також запобігання погіршенню стану та розвитку легеневої недостатності. Отримані результати фази III клінічного дослідження в госпітальних пацієнтів указують на доцільність раннього застосування цього лікарського засобу після виникнення перших симптомів захворювання.

У людей літнього віку, які найбільш сприйнятливі до інфікування SARS-CoV-2, Амізон® МАКС виявив максимальну терапевтичну активність. Він є одним із противірусних препаратів із доведеним етіотропним впливом на різні РНК-віруси: грипу типів А та В, респіраторно-синцитіальний, коронавірус людини NL-63, SARS-CoV-2 тощо. Терапія з використанням лікарського засобу Амізон® МАКС пришвидшує одужання хворих на COVID-19, грип та інші ГРВІ; запобігає погіршенню стану та прогресуванню легеневої недостатності, сприяє зменшенню вираженості кашлю. Водночас Амізон® МАКС характеризується сприятливим профілем безпеки.

Під час обговорення доповідей учасники підтримали думку про важливість вивчення закономірностей інфекційного процесу для максимального впливу на патогенний агент за допомогою етіотропної терапії. З цією метою доцільним є призначення вітчизняного препарату Амізон® МАКС, який ефективно зупиняє реплікацію вірусів в організмі, суттєво прискорюючи процес одужання, зменшуючи вираженість кашлю, запобігаючи погіршенню стану та зберігаючи життя пацієнтам.

Підготувала **Олеся Андронік**

S SCHONEN

- ▶ **АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ – ВІД 2 РОКІВ**
- ▶ **ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ – ВІД 12 РОКІВ**
- ▶ **НАЗАЛЬНІ ПОЛІПИ – ВІД 18 РОКІВ¹**

Флікс^{Flix}

спрей назальний, суспензія
мометазону фуurato 50 мкг



Потужна протизапальна дія
Протиалергічний ефект²
Відсутність системної дії³



1. Вікові рекомендації для застосування, згідно інструкції для медичного застосування лікарського засобу: від 2 років – при лікуванні алергічного риніту; від 12 років – при лікуванні риносинуситу; від 18 років – при лікуванні назальних поліпів. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.
3. Локальна протизапальна дія виявляється при застосуванні доз, що не чинять системних ефектів.
Флікс – спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) • Склад: діюча речовина: мометазону фуurato; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуurato моно-фурату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуurato. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія. Фармакологічна група. Протинайзміє і інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях верхніх шляхів дихання. Кортикостероїди. Код АТХ R01A 009. Фармакологічна властивість. Мометазону фуurato – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Локальна протизапальна дія мометазону фуurato виявляється при застосуванні доз, що не спричиняють системних ефектів. Протинайзміє. Порушення чутливості до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу. Побічні реакції. Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, висипки в носі, головний біль, подразнення гортані, біль у животі, діарея, нудота, та ін. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться в інструкції до застосування. Увага! Зберігати та термін придатності. Зберігати при температурі не вище 25°C в недоступному для дітей місці. Не заморозувати. Термін придатності: для флаконів місткістю 9 г – 2 роки; для флаконів місткістю 18 г – 3 роки. Умови відпуску. За рецептом. Інформація про лікарський засіб Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1. Виробник: «АБДІ ІБРАХІМ Іач» Sanai ve Tıkkaret A. Şh., Туреччина. Заліценз: «Дельта Медікал Промоушн АГ», Філіп/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товари знає «Дельта Медікал Промоушн АГ», Р.П. МОЗ України: №УА/13463/01/01. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Філіп/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товари знає «Дельта Медікал Промоушн АГ». Представництво «Дельта Медікал Промоушн АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вінниця, Київська обл., 08152. Тел. (044) 585-00-41 • DMEA.Flix.20.09.01.



COVID-19 і порушення нюху: роль топічних кортикостероїдів

Нюхова дисфункція є одним із найчастіших і ранніх симптомів нової коронавірусної хвороби: за різними повідомленнями, вона розвивається у 20-85% пацієнтів із COVID-19, з однаковою частотою в жінок і чоловіків (Khiali et al., 2021). Гіпо- чи аносмія призводить до порушення біологічної ролі нюхових сигналів (атрактантів, репелентів, феромонів), унеможливорює виконання пахучими речовинами сигнальних функцій (харчової, статевої, охоронної, орієнтувальної); при цьому значно знижується якість життя, збільшуються ризики під час використання газових приладів, а для людей деяких спеціальностей зниження нюху може означати втрату роботи та соціальну дезадаптацію.

Порушення нюху при COVID-19

COVID-асоційовану аносмію здебільшого виявляють у людей молодого та середнього віку із відносно легким перебігом інфекції. Від типової поствірусної нюхової дисфункції при грипі й інших ГРВІ аносмія при COVID-19 відрізняється тим, що в більшості випадків розвивається за відсутності синопнальних симптомів, як-от закладеність носа, ринорея та постназальне затікання (Desai et al., 2021). Крім того, при COVID-19 порушення нюху є тяжчим, часто супроводжується супутнім порушенням смаку і може зберігатися тривалий час після одужання. Цікаво, що COVID-асоційована аносмія значно частіше спостерігалася в європейців і жителів Північної Америки (51-54%) порівняно з азіатами (31%) чи австралійцями (10,7%) (Riestra-Ayora et al., 2021).

У низці досліджень повідомлялося, що приблизно в 9-25% пацієнтів із COVID-19 суб'єктивні порушення нюху та смаку зберігаються через 1-2 міс від появи симптомів (Amer et al., 2020; Lechien et al., 2021; Printza et al., 2020; Seo et al., 2021). Нещодавнє зрізове дослідження серед медичних працівників, які перехворіли на COVID-19, показало, що на порушення нюху скаргалася 52% пацієнтів через 3-7 міс після одужання (Rashid et al., 2021). Описані випадки, коли аносмія зберігається навіть через 12 міс після перенесеної коронавірусної хвороби (Renaud et al., 2021).

У дослідженні Elkholi та співавт. (2021) було продемонстровано, що втрата нюху внаслідок COVID-19 супроводжується високодостовірним ($p < 0,001$) погіршенням практично всіх аспектів якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, і негативно впливає на здатність займатися повсякденними справами.

Механізми порушення нюху і смаку при інфекції SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 може зумовлювати транзиторну або стійку нюхову дисфункцію за участю прямих й опосередкованих механізмів (рис. 1).

Коронавірус має нейротропні й нейроінвазивні властивості, через що може пошкоджувати нюхові сенсорні нейрони. В середину клітин SARS-CoV-2 потрапляє шляхом зв'язування шипового білка з ангіотензинперетворювальним ферментом 2 типу (АПФ2) із подальшим його праймуванням серином протеазою TMPRSS2; клітини, які експресують ці білки, є мішенями для вірусу. В респіраторній ділянці носової порожнини АПФ2 і TMPRSS2 експресуються війчастими та келихоподібними клітинами, що робить останні уразливими до SARS-CoV-2 і підтверджує, що ніс є одним із шляхів для вірусної інфекції. АПФ2 й інші асоційовані білки також експресують ненейрональні клітини нюхової цибулини, зокрема підтримувальні клітини й перидити. Ці клітини є необхідними для збереження цілісності та функціональності нюхових сенсорних нейронів, і їхнє пошкодження може спричинити аносмію.

На думку вчених, інвазія вірусу SARS-CoV-2 через нюхові сенсорні нейрони в центральну нервову систему (ЦНС) може призводити до таких пізніх ускладнень, як зниження когнітивних функцій, нервовий дефіцит, параліч, судомні напади, хвороби Паркінсона та Альцгеймера (Anwar et al., 2020).

Порушення нюху також можуть зумовлювати або посилювати препарати, які часто використовуються для лікування коронавірусної інфекції й супутніх захворювань. 3-поміж

протимікробних засобів макродічний антибіотик азитроміцин асоціюється з агевзією, дизгевзією, аносмією та паросмією. Фторхінолони можуть викликати постійну втрату нюху, що наразі розслідується Європейським агентством із лікарських засобів (EMA). Крім того, з порушенням нюху та смаку пов'язане застосування локальних анестетиків, інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II, пероральних цукрознижувальних препаратів тощо.

Останні дослідження свідчать, що порушення нюху при інфекції SARS-CoV-2 пов'язане з мутацією D614G (von Bartheld et al., 2021). Це міссенс-мутація шипового білка (заміна аспарагінової кислоти на гліцин у позиції 614), присутня у високотрансмісивних варіантах вірусу – альфа, бета, гамма й, особливо, дельта.

Лікування порушення нюху

Систематичний огляд досліджень за участю пацієнтів із поствірусною нюховою дисфункцією, включно з хворими на COVID-19, продемонстрував, що найкраще відновлення нюхової функції досягається в разі застосування терапії кортикостероїдами в поєднанні з класичним ольфакторним тренуванням (Le Bon et al., 2021). Останнє представляє собою вдихання (протягом приблизно 5 с) чотирьох різних запахів, зазвичай фенілетилового спирту (запах троянди), евкаліпту (запах евкаліпту), цитронелу (запах лимону) та еугенулу (запах гвоздики). Метод є простим для виконання і безпечним, проте для відчутної ефективності має застосовуватися тривало (щодня протягом >12 тиж) і відрізняється низьким комплаєнсом пацієнтів. Кортикостероїди пригнічують локальну запальну відповідь у носовій порожнині, яка розвивається при COVID-19, а також можуть

безпосередньо покращувати нюхову функцію шляхом модулювання натрій-калієвої аденосинтрифосфатази (Na-K-АТФази) ольфакторних нейронів.

Між часом початку терапії кортикостероїдами та вірогідністю відновлення нюху при вірусних інфекціях існує сильний взаємозв'язок: що раніше призначено лікування, то кращим є результат (Yuan et al., 2021).

У проспективному подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні Kasir і співавт. (2021) вивчали ефективність і безпеку назального спрею мометазону фуруату в лікуванні порушення нюху при COVID-19. У дослідження включали дорослих пацієнтів із підтвердженою коронавірусною інфекцією, які лікувалися вдома і мали порушення нюху тривалістю щонайменше 2 тиж. Середній вік учасників становив 32 роки; крім порушень нюху, найчастішими симптомами хвороби були лихоманка, біль у м'язах, агевзія та головний біль.

Пацієнти основної групи протягом 4 тиж отримували мометазону фуруат (0,05% назальний спрей) по 2 впорскування двічі на день; хворі контрольної групи в такому ж режимі використовували спрей із фізіологічним розчином. В обох групах топічне лікування доповнювали ольфакторним тренуванням.

Нюхову функцію пацієнтів оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) від 0 до 10 (де 0 відповідає повній втраті нюху, а 10 – нормальним нюховим відчуттям) до початку лікування і потім щотижня. Крім того, на початку та в кінці лікування використовували більш стандартизований метод – тест UPSIT, який складається з 24 знайомих запахів 8 різних категорій.

До початку лікування середня оцінка нюхової функції за ВАШ становила 2,75 бала без суттєвої різниці між групами. Вже після тижня терапії цей показник значно покращувався в основній групі порівняно з контрольною (1-й тиждень – 6 vs 3 бали, 2-й тиждень – 8 vs 5 балів, 3-й тиждень – 9 vs 6 балів, 4-й тиждень – 9 vs 7 балів; в усіх випадках $p < 0,001$). Після завершення лікування пацієнтів із повністю відновленим нюхом або лише незначним його порушенням було значно більше в основній групі (рис. 2).

Топічне лікування кортикостероїдом добре переносилося, жодних побічних ефектів не зафіксовано.

Отже, проведене дослідження свідчить, що 4-тижневий курс інтраназальної терапії мометазону фуруатом значно прискорює відновлення нюхової функції і є цілком безпечним.

Примітно, що в іншому подібному дослідженні в пацієнтів із COVID-19 і порушенням нюху краплі для носа з бетаметазоном за ефективністю не відрізнялися від ізотонічного розчину NaCl (Rashid et al., 2021). Призначення перорального метилпреднізолону (32 мг/добу) було ефективним, але супроводжувалося системними побічними ефектами (Le Bon et al., 2021).

Порушення нюху є раннім і поширеним проявом COVID-19, який може тривало зберігатися і значно погіршувати якість життя пацієнтів. Для швидшого відновлення нюхової функції доцільними є проведення ольфакторного тренування та раннє призначення топічних кортикостероїдів, зокрема мометазону фуруату.

Добре відомим для українських лікарів і пацієнтів препаратом мометазону фуруату є назальний спрей Флікс (фармацевтична компанія «Дельта Медікал Промоушнз АГ»), який випускається у формі дозованого водного аерозолу по 70 і 140 доз (кожна доза містить 50 мкг активної речовини). Беззаперечними перевагами Фліксу є доведена біоеквівалентність оригінальному препарату та водночас доступна ціна.

Підготував Олексій Терещенко

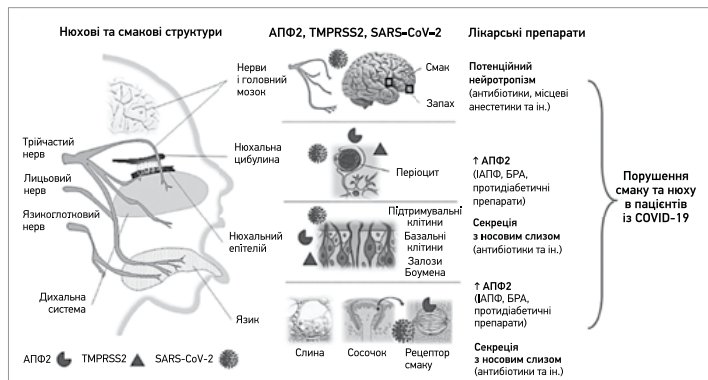


Рис. 1. Механізми порушення нюху і смаку при інфекції SARS-CoV-2

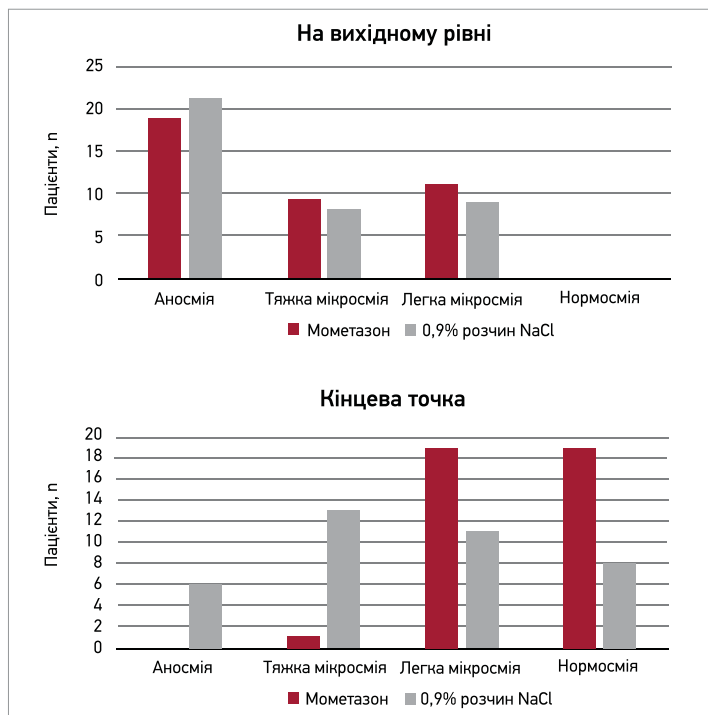


Рис. 2. Порушення нюху до початку та після лікування мометазоном назальним спреєм або ізотонічним сольовим розчином



Четверта хвиля COVID-19: удосконалені алгоритми ведення хворих

У жовтні відбувся захід з міжнародною участю «2-й Трансатлантичний круглий стіл COVID-19: нові штам. Тактика лікаря від виявлення до лікування», в якому взяли участь провідні спеціалісти США, Франції, Росії та України. Спікери ділилися досвідом і обговорювали актуальні питання ведення хворих з COVID-19 в умовах появи нових штамів.



Завідувач кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олег Олександрович Тарабрін виступив з доповіддю «Патофізіологічні маркери і діагностика ендотеліальної дисфункції при COVID-19».

Свій виступ професор розпочав із розгляду такого питання: що в патогенезі COVID-19 є первинним – запалення чи тромбоз? Вважають, що вірус SARS-CoV-2 лежить в основі пневмонії; зазвичай COVID-19 лікують як пневмонію. Однак досвід доводить, що пневмонія є вторинною і розвивається пізніше, крім того, не завжди. Насправді (з погляду патофізіології) первинним є ушкодження клітин крові та запалення стінок судин, що зумовлює т. зв. гемолітичний мікротромбоз. Ігнорування важкого ушкодження ендотелію судин може невідомо сприяти патологічним реакціям (наприклад, посиленню набряку легень) та ятрогенному ушкодженню.

COVID-19 спричиняє порушення кровотоку в мікросудинах та розвиток тромбозів у великих і дрібних судинах, причому не лише в легенях, а й у серці, головному мозку, шкірі, нирках. На жаль, сьогодні чимало лікарів сприймають ці патологічні зміни як ускладнення інфекції.

Проникнення вірусу та його реплікація з прямим ушкоджувальним впливом на клітину супроводжується вивільненням прозапальних факторів, прозапальних цитокінів та активацією лейкоцитів. Механізм ушкодження легень насамперед пояснюється ендотеліальним ушкодженням альвеолярних капілярів, що зумовлює прогресуючий ендотеліальний легеневи синдром із мікросудинним тромбозом.

Отже, тяжка SARS-CoV-2 вірусна інфекція запускає лавиноподібний викид прозапальних цитокінів із розвитком цитокінового шторму – генералізованої гіперзапальної реакції, що супроводжується стрімким універсальним ушкодженням ендотелію.

Нові дані свідчать про те, що компонент і викид великої кількості нейтрофілів сприяють дезадаптивній імунній відповіді, яка, своєю чергою, зумовлює гіперзапалення та тромботичну мікроангіопатію (т. зв. імунотромбоз), тим самим збільшуючи смертність від COVID-19.

Останнім часом з'явилося безліч дослідницьких та клінічних робіт, у яких висувуються припущення, що ендотеліальна дисфункція, яка з'являється в результаті прямої вірусної інвазії, лежить в основі мікросудинного ушкодження та мікроциркуляторного тромбозу, що спричиняє появу системних проявів інфекції та поліорганної недостатності.

Дані стосовно 12 пацієнтів, котрі зазнали померлого дослідження в Гамбурзі (вік від 52 до 87 років, 10 померли стаціонарно, 2 – амбулаторно), продемонстрували, що масивна легенева емболія як основна причина летального результату була виявлена в 4 (33%) випадках та супроводжувалася верифікованим тромбозом глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок. Ще у 3 (25%) випадках виявили ознаки ТГВ без явищ легеневої емболії. Тромбоз парастатичних вен був виявлений у 6 з 9 померлих чоловіків (67%). Отже, венозні тромбоемболії ускладнення були зареєстровані в 7 із 12 (58%) пацієнтів. Під час мікроскопічного дослідження ознаки дифузного альвеолярного ушкодження та раннього гострого респіраторного дистрес-синдрому виявлено у 8 випадках (67%).

Максимальне вірусне навантаження, за даними ПЛР, було виявлено в легенях і тканинах глотки. Водночас вірусну РНК знайдено в печінці, нирках та серці, що зайвий раз підкреслює системний характер ураження.

Часто перед клініцистами постає таке запитання: які параметри діагностики системи гемостазу слід вважати найзначимішими в пацієнтів з COVID-19?

Велике прогностичне значення має використання інструментальних методів діагностики, які допомагають у реальному часі бачити всю кінетику тромбоутворення від початкового згущення крові до лізису згустків.

Наразі продовжують вивчати клінічне значення низькочастотної п'єзотромбоеластографії (НПТЕГ), яку, як доводить практика, слід використовувати рутинно (якнайчастіше) при веденні пацієнтів. Якщо немає можливості використовувати НПТЕГ, необхідно моніторувати кількість тромбоцитів, протромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час, D-димер, фібриноген.

Не менш важливим є питання цінності приліжкових тестів. Слід пам'ятати, що застосування традиційної тромбоеластографії уже в перші хвилини надходження пацієнта дозволяє запідозрити високий рівень гіперкоагуляції, що є дуже важливим для своєчасного призначення дезагрегантів.

Спостерігається високий рівень кореляції між щільністю згустку (максимальна амплітуда) при тромбоеластографії та показниками традиційних біохімічних коагуляційних тестів. Максимальна амплітуда НПТЕГ тісно пов'язана із фібриногеном, тромбоцитами та лейкоцитами. Високий ступінь кореляції між використанням інструментальних методів дослідження та традиційних біохімічних тестів свідчить про те, що дані тестів мають велике прогностичне значення.

Під час пандемії спостерігається величезне зростання кількості тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) в пацієнтів із COVID-19. Що це – поширений ТГВ і ТЕЛА чи гіперкоагуляція й місцевий артеріальний та венозний тромбоз?

Патофізіологічний механізм входження і реплікації вірусу SARS-CoV-2, що супроводжується викидом значної кількості нейтрофілів та інтерлейкінів, зумовлює розвиток ендотеліальної дисфункції, а також тромбоз; водночас здійснюється вплив на фібринолітичний компонент системи гемостазу, знижуючи інтенсивність переходу із плазміногена в плазмін і сприяючи гіпофібринолізу.



Завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська виступила з доповіддю «Особливості клінічного перебігу та підходи до терапії COVID-19, викликаного варіантом SARS-CoV-2 дельта. Погляд інфекціоніста».

На думку Ольги Анатоліївни, COVID-19, спричинений варіантом дельта, слід розглядати як окреме захворювання, а тому варто шукати й нові методи лікування.

До кінця 37-го тиж 2021 року (19 вересня 2021 року) показник реєстрації випадків зараження вірусом SARS-CoV-2 дельта за 14 днів склав 157 на 100 тис. населення, а показник смертності за 14 днів становив 16 смертей на 1 млн населення.

Загальна епідеміологічна ситуація в ЄС характеризувалася повільним зниженням реєстрації випадків і низьким стабільним рівнем смертності. Найвищі показники захворюваності спостерігалися серед осіб віком від 15 до 24 років. Водночас рівень випадків у цій віковій групі в країнах ЄС із 30-го тиж 2021 року почав знижуватися, а зростання, що спостерігалось в липні-серпні 2021 року серед дітей віком до 15 років, почало стабілізуватися.

Показники госпіталізації зростали у всіх вікових групах, але абсолютні показники госпіталізації залишалися дуже низькими в молодих вікових групах. Однак на молодшій віковій групі припадала більшість госпіталізацій, що пов'язано з низькою частотою госпіталізацій у старших вікових групах у зв'язку з вакцинацією.

За даними епідеміологічного нагляду, немає жодних вказівок на зростання летальності від COVID-19 серед осіб, котрі мають вік <25 років. На 37-му тиж епідеміологічна ситуація в ЄС/ЄЕЗ загалом належить до категорії низького рівня занепокоєння.

Штам дельта вперше виявлений у вересні 2020 року в Індії. На сьогодні він поширений у 143 країнах і домінує над іншими варіантами в світі. Дельта є більш контагіозним – майже вдвічі заразнішим, ніж інші варіанти SARS-CoV-2.

У дослідженнях, проведених у Шотландії та Англії, варіант дельта асоційований із 2-кратним збільшенням ризику госпіталізації та надання невідкладної допомоги порівняно з варіантом альфа, хоча аналогічне випробування в Норвегії не виявило різниці в таких ризиках.

Системний огляд 11 ключових досліджень в Ірландії продемонстрував, що ризик повторного зараження невисокий (абсолютний рівень 0-1,1%), при цьому захист зберігається щонайменше протягом 10 міс після первинного зараження. Однак критичним обмеженням цих випробувань є те, що періоди спостережень обмежилися часом до появи та подальшого поширення варіанта дельта в ЄС/ЄЕЗ.

Попередній аналіз даних національного епідеміологічного нагляду у Великій Британії доводить, що люди, котрі одужали, мають підвищений ризик повторного зараження дельта порівняно з варіантом альфа, який домінував раніше.

У контексті дуже високого охоплення вакцинацією населення (навіть за наявності високоефективної вакцини) очікується, що більшість випадків захворювання, госпіталізації та смертей відбудеться у вакцинованих осіб, адже вакцинована частина населення є більшою, ніж невакцинована.

Захворювання, спричинене SARS-CoV-2 дельта, має такі клінічні особливості:

- у дебюті температура тіла часто становить >38,5 °C;
- характерні головні болі, біль у горлі та нежить;
- нечасто спостерігаються аносмія та агевзія (або дисгевзія);
- у будь-який період хвороби може розвиватися діарейний синдром;
- перебіг захворювання має схильність до прогресування;
- загальний стан різко погіршується;
- у період розпаду частіше приєднується бактеріальна суперінфекція;
- частіше трапляються тромбози.

Крім того, захворювання, спричинене SARS-CoV-2 дельта, пов'язане з більш високим ризиком потреби в кисні, госпіталізації до відділення інтенсивної терапії або смерті.

Також варіант дельта пов'язаний з нижчими значеннями порогової кількості циклів ПЛР, а отже, з більшою тривалістю періоду контагіозності.

Лікування пацієнтів з інфекцією, зумовленою варіантом дельта, має низку особливостей. По-перше, деякі препарати моноклональних антитіл, включаючи бамланівімаб, втрачають здатність зв'язуватися із S-білком і нейтралізувати варіант дельта. По-друге, варіант дельта менш чутливий до сироватки природно імунізованих осіб. Згідно з попередніми даними, пероральний противірусний препарат молнупіравір активний проти всіх варіантів SARS-CoV-2, включаючи варіант дельта, та знижує ризик госпіталізації або смерті пацієнтів груп ризику важкого перебігу на 50%.

Для постконтактної профілактики можуть застосовуватися моноклональні антитіла. Так, одноразова підшкірна ін'єкція REGN-COV2 (комбінація казиривімабу й імдевімабу) знижує ризик симптоматичної інфекції COVID-19 в осіб із близькими контактами на 92,6% (від 7,8 до 1,5%); рекомендується людям з високим ризиком важкого перебігу (особам віком >65 років, таким, що страждають на ожиріння, вагітним, пацієнтам із хронічним захворюванням нирок, цукровим діабетом, імунodefіцитом, ішемічною хворобою серця тощо).

Регіональний керівник системи охорони здоров'я «Кайзер Перманенте» Олександр Ракул (Окленд, США) виступив з доповіддю «Особливості динаміки четвертої хвилі COVID-19, прогноз і підготовка до зимового сезону вірусних інфекцій».

Свою доповідь доктор Ракул розпочав із порівняння епідемічної ситуації на двох прилеглих територіях:

- Сан-Франциско та Кремнієва долина – вакциновано $\approx 85\%$, населення в переважній більшості носить маски, дотримується дистанції та особистої гігієни (миття рук після контакту тощо);
- декілька округів на схід від вищезазначеної території (Сан-Хоакін, Станісло тощо) – вакциновано $\approx 60\%$, маскового режиму та дистанціювання дотримуються менше.

Графічне порівняння захворюваності на COVID-19 на цих територіях демонструє, що хвилі захворюваності серед населення, яке проживає на першій території, є помітно нижчими.

Центри контролю та профілактики захворювань США (CDC) на підставі даних клінічних спостережень у 14 штатах опублікували 22 жовтня 2021 року попередження про особливості перебігу захворювання, зумовленого SARS-CoV-2 дельта (на відміну від альфа), при цьому було зазначено таке: хоча захворювання і не перебігає тяжче, кількість хворих віком від 18 до 49 років є значно вищою, ніж при зараженні варіантом альфа. Практичне значення цього спостереження полягає у такому: якщо літні пацієнти, які були госпіталізовані у зв'язку із зараженням варіантом альфа, помирали в короткі терміни, молоді пацієнти з інфекцією SARS-CoV-2 дельта перебувають у відділенні значно довше, а це зумовлює переповнення лікувальних закладів. Аналіз демонструє, що основним фактором збільшення термінів госпіталізації є велика кількість невакцинованих молодих пацієнтів.

Якщо зіставити графіки хвиль захворюваності COVID-19 в Україні, можна дійти висновку, що порівняно із США в Україні сплеск захворюваності настає на ≈ 1 -1,5 міс пізніше. З огляду на аналіз і низький рівень вакцинації в Україні можна припустити, що зростання захворюваності на COVID-19 спостерігатиметься ще від 2 тиж до 1 міс (до грудня 2021 року).

Якщо порівняти графіки госпіталізації та смертності від COVID-19 серед невакцинованих та вакцинованих пацієнтів, опубліковані CDC, можна побачити, що рівень госпіталізації у першій групі – 83,6 на 100 тис. населення, тоді як у другій групі – лише 4,5 на 100 тис. населення. Смертність серед невакцинованих пацієнтів є у 11 разів вищою, ніж серед вакцинованих. Найефективніші вакцини – Moderna та Pfizer, на третьому місці – Johnson & Johnson.



Заступник головного лікаря з анестезіології та реанімації міської клінічної лікарні № 52 (м. Москва), професор факультету фундаментальної медицини Московського державного університету ім. Ломоносова, доктор медичних наук Сергій Васильович Паренко виступив з доповіддю «Імуносупресори у сучасній реанімації. Зміна парадигми».

Ще в 2019 році загальні уявлення про лікування вірусних респіраторних інфекцій були такими:

- етіотропного лікування ГРВІ практично не існує (виняток – слабоефективний озелтамівір та його аналоги при грипі);
 - внаслідок вірусної інвазії імунітет слабшає, тому доцільне «прикриття» антибіотиками.
- Водночас було прийнято дотримуватися таких правил:
- на початку захворювання призначати антибіотики, що впливають на грампозитивну флору;
 - на 5-й день перебування в стаціонарі призначати антибіотики проти нозокomialних інфекцій.

Основою лікування вважалася підтримувальна терапія. Досвід лікування пацієнтів із COVID-19 змінив ставлення до цієї тактики. Виявилося, що насправді етіотропне лікування існує. До ефективних антивірусних препаратів належать моноклональні антивірусні антитіла, ремдесівір і фавіпіравір. Також стало зрозуміло, що внаслідок вірусної інвазії імунітет посилюється, при цьому для лікування вірусних інфекцій антибіотики часто бувають не лише непотрібними, а й небезпечними. Основою лікування наразі є агресивна імуносупресивна терапія. Правильність такої тактики довів клінічний досвід.

Чому не слід призначати антибіотики в пацієнтів із COVID-19, які не потребують штучної вентиляції легень? По-перше, вони неефективні ні щодо попередження прогресії вірусних уражень легень, ні для «прикриття». По-друге, антибіотики створюють хибне відчуття ефективного лікування, а насправді це непотрібна та небезпечна втрата часу для прийняття рятівних рішень про проведення імуносупресії. По-третє, антибіотики збільшують імовірність нарощування підвищеної резистентності внутрішньолікарняної мікрофлори (значне зростання клостридіальних колітів).

Основний напрям імуносупресивної терапії – використання антицитокінових препаратів; їх слід призначати максимально рано (без очікування на погіршення) в максимально можливих дозах для якнайшвидшого зниження температури тіла та рівня С-реактивного білка. Тоцилізамаб і схожі препарати першими в подібних ситуаціях стали застосовувати китайські фахівці. Російська практика підтвердила ефективність методики.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує застосовувати препарати-інгібітори інтерлейкіну-6 тим пацієнтам, які перебувають у критичному стані. Однак досвід демонструє, що доцільно робити це набагато раніше.

Доповнювати таку терапію слід кортикостероїдами. Варто пам'ятати, що кортикостероїди в $\approx 20\%$ хворих на їхнє застосування створюють відчуття хибної позитивної динаміки (зниження температури, рівня С-реактивного білка при очевидному погіршенні рентгенографічної картини пневмонії, а також за розвитку дихальної недостатності).

Клінічний досвід свідчить, що перебіг COVID-19 став агресивнішим; причина – зміна структури вірусу, тому існує необхідність підвищення дози препаратів, зокрема моноклональних антитіл.

Професор підкреслив доцільність використання цитостатиків, адже це економічно обґрунтовано за рахунок зниження тривалості госпіталізації та невисокої вартості препарату. Крім того, терапія цитостатиками є безпечною та ефективною. Кількість бактеріальних інфекцій не зростає навіть у пацієнтів, яких довелося перевести на ШВЛ: летальність із застосуванням цитостатиків – 60-70%, без цитостатиків – 80%.



Завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня Дніпропетровської обласної ради», доктор медичних наук Денис Миколайович Сурков виступив з доповіддю «Постковід у дітей».

MIS-C-синдром (multisystem inflammatory syndrome in children) – це дитячий мультисистемний запальний синдром, що часто розвивається через декілька днів/тижнів після перенесеного COVID-19. У багатьох дітей спостерігаються симптоми, котрі нагадують синдром токсичного шоку чи хворобу Кавасаки. В деяких дітей є ознаки надмірного згортання крові: шлунково-кишкові симптоми, ушкодження нирок, неврологічні симптоми чи запалення серця з порушенням його функції.

Симптомами MIS-C-синдрому є:

- висока температура тіла;
- сильна втома, знемога;
- біль у животі;
- пронос;
- нудота;
- шкірний висип (часто геморагічний);
- кон'юнктивіт (червоні, наліті кров'ю, очі);
- біль у шії.

Рекомендації щодо лікування MIS-C-синдрому, які дійшли на сьогодні:

- антикоагулянти;
- високі дози нормального імуноглобуліну G;
- кортикостероїди;
- в тяжких випадках – препарати, що пригнічують IL-1 та IL-6;
- синдромальна терапія.

Частота зареєстрованих випадків MIS-C-синдрому в пацієнтів віком < 21 року складає 2 на 100 тис., що є значно меншим за захворюваність на SARS-CoV-2 (відповідно 322 на 100 тис.), але більшість дослідників припускають, що реальна частота набагато вища.

MIS-C-синдром може уражати будь-які органи та системи, в т. ч. асоціюючись із тромботичними ускладненнями.

На відміну від звичайної ТЕЛА така під час SARS-CoV-2 часто з'являється in situ та не пов'язана із ТГВ. Застосування прямих антикоагулянтів є порівняно ефективним (якщо зіставляти із низькомолекулярним гепарином).

Завідувач відділення анестезіології та хірургічної реанімації університетської лікарні Тенон (м. Париж, Франція), доктор медицини, професор Євген Дмитрович Чумаченко виступив з доповіддю «Післяопераційні респіраторні ускладнення у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2».

За словами професора, коронавірусна інфекція змінила життя сучасного людства, в т. ч. професійну щоденну практику лікаря-клініциста. Незважаючи на те що у Франції система охорони здоров'я є однією з кращих, вона, як і багато інших, виявилася не готовою до нинішньої пандемії.

До кінця березня 2020 року, коли почався наплив пацієнтів із COVID-19, виявилось таке: в зв'язку з тим, що карта французької системи охорони здоров'я за останні 10-15 років зазнала значних змін, старі лікарні павільйонного типу ліквідовані та побудовані нові будівлі у вигляді блоків, сьогодні немає можливості повноцінно ізолювати пацієнтів із COVID-19. Саме тому Франція досі не може адаптуватися до цієї ситуації.

У зв'язку з епідемією в період із 20 лютого по 20 квітня 2020 року в університетській лікарні із 1014 планових операцій 302 були відтерміновані чи скасовані, при цьому в 48 прооперованих пацієнтів (6,8%) у післяопераційному періоді виявлені клінічні ознаки COVID-19, а саме захворювання підтвердилося лише в 9 осіб (1,3%). Крім того, спостереження продемонструвало, що в післяопераційному періоді вірус SARS-CoV-2 не чинить істотного впливу на стан пацієнта.

Після оголошення ВООЗ початку пандемії COVID-19 санітарні й організаційні заходи із традиційної госпіталізації були переглянуті, а проведення планових операцій припинено, що зумовило необхідність адаптації анестезіологічної практики. В березні 2020 року у Франції був створений Національний реєстр пацієнтів із COVID-19 або з підозрою на нього, які перенесли анестезію. Цей реєстр створено в рамках проспективного багатоцентрового дослідження історій хвороби, метою якого стало виявлення розвитку післяопераційного респіраторного дистресу в пацієнтів із COVID-19 у перші 7 днів, визначення ступеня тяжкості хворого перед операцією, особливостей пері- та післяопераційної підтримки, а також вплив хірургічного втручання на післяопераційний перебіг у пацієнтів із COVID-19.

У зв'язку з неможливістю відтермінувати деякі операції (екстрені, онкологічні тощо) принципово важливим є виявлення критеріїв оцінки «перевага / ризик» оперативного втручання в пацієнтів у період пандемії COVID-19.

Існують 3 основні складові такої оцінки:

- з боку пацієнта (оцінка загального стану за шкалою ASA, наявність ожиріння > 35 кг/м², вік > 65 років, оцінка за шкалою клінічної слабкості (Abraham et al., 2019), наявність легеневої або серцево-судинної патології, апное уві сні, цукровий діабет, імуносупресія, перенесена інфекція SARS-CoV-2 < 7 тиж тому);
- з боку патології (можливі терапевтичні альтернативи, втрата шансів при відмові від операції);
- з боку проведеної процедури (тривалість втручання та госпіталізації, потреба в гемотрансфузії, кількість необхідної при операції персоналу, метод анестезії, зона операції).

Виокремлюють 3 категорії ризику тяжкої форми та летальності при інфікуванні SARS-CoV-2: помірний ризик (вік – 60-69 років, чоловіча стать, ожиріння > 35 кг/м², наявність злоякісних пухлин (до 5 років), хіміотерапія в анамнезі, ревматоїдний артрит тощо), високий ризик (цукровий діабет 1 типу, дрепаноцитоз, тяжкий імунodefіцит, тяжка ниркова недостатність) і дуже високий ризик (вік > 70 років, синдром Дауна, пересада стовбурових клітин, хіміотерапія в стадії С, трансплантація нирок, деменція).

Підготував **Олександр Соловійов**

Діагностика та лікування медикаментозної алергії

Реакції гіперчутливості до лікарських засобів (ЛЗ) – поширений вид ускладнення медикаментозної терапії, що зустрічається в клінічній практиці, тому питання діагностики, лікування та профілактики медикаментозної алергії турбують багатьох лікарів. 10-11 вересня в рамках проєкту «Життя без алергії. International» відбулася міжнародна науково-практична онлайн-конференція Міністерства охорони здоров'я України «Харчова та медикаментозна алергія: виявити, врятувати, попередити» за участю провідних світових і вітчизняних експертів. Президент Асоціації алергологів України, професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Вікторович Зайков виступив з доповіддю «Пацієнт з медикаментозною алергією: нюанси діагностики та лікування».



С.В. Зайков

Поширеність медикаментозної алергії

Стан пацієнта та побічна дія ЛЗ – це дві важливі проблеми, які об'єднують лікарів різного фаху. Зокрема, вкрай важливим і актуальним є питання медикаментозної алергії. З огляду на це професор навів такі факти:

- ✓ реакції гіперчутливості до ЛЗ складають майже 15% усіх побічних реакцій (ПР) на ЛЗ і реєструються в 2-7% населення країн світу;
- ✓ до 1/3 всіх ПР (0,32% фатальних) реєструються в госпіталізованих пацієнтів;
- ✓ 93% ліків можуть містити потенційні алергени (більшість ЛЗ, котрі призначаються лікарями *per os*, містять щонайменше один інгредієнт, здатний зумовити алергічну реакцію);
- ✓ частота помилок діагностики при визначенні реакцій гіперчутливості до ліків сягає 30%.

Система фармакологічного нагляду України (на жаль, до її роботи залучилося лише 7% лікарів) передбачає розподіл ПР на ЛЗ на 4 типи – А, В, С і D.

До типу А належать ПР на ЛЗ, що залежать від дози (надлишковий терапевтичний ефект; фармакологічний побічний ефект; токсичний ефект; вторинний ефект); тип В – це ПР на ЛЗ, які не залежать від дози (імунноалергічний ефект; генетично детермінований ефект; невідомий механізм); тип С – ПР на ЛЗ, котрі з'являються в результаті тривалої терапії (толерантність; залежність; синдром відміни; кумулятивні ефекти; ефекти пригнічення вироблення гормонів); тип D – відтерміновані ПР (мутагенність; канцерогенність; тератогенність).

Класифікація алергічних реакцій

За медичним прогнозом ПР на ЛЗ можна розподілити на прогнозовані (передбачувані, тип А – 70-80%) і непередбачувані (непередбачувані, тип В – 15-30%).

До прогнозованих реакцій належать токсичні (дозозалежні) ефекти ЛЗ, побічні ефекти та взаємодія між різними ЛЗ; до непередбачуваних – псевдоалергії (викид гістаміну базофілами, спричинений іодовмісними контрастними препаратами, опіатами чи анестетиками); брадикардічний кашель і набряки, зумовлені інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту; зміна метаболізму арахідонової (вплив аспірину, інших нестероїдних протизапальних препаратів); бронхоспазм (вплив бета-блокаторів, діоксиду сірки) та медикаментозна алергія (кропив'янка, набряк Квінке, анафілаксія, гостра токсико-алергічна реакція).

Залежно від механізму дії гіперчутливості на ЛЗ (тип В) можна розподілити на 3 варіанти розвитку: імунноалергічний, псевдоалергія і такий, за якого ЛЗ зв'язуються безпосередньо з імунними рецепторами.

Імунноалергічний варіант супроводжується формуванням нового антигена та являє собою класичну форму

реакції гіперчутливості на ЛЗ; він пов'язаний з накопиченням IgE (анафілаксія, кропив'янка), Т-лімфоцитів (макулопапульозна екзантема) й IgG (гемолітична анемія, хвороби імунного комплексу).

На відміну від алергічних реакцій, опосередкованих IgE, у випадку псевдоалергії відбувається прямий вплив лікарського засобу на мастоцити, що призводить до вивільнення гістаміну.

Ефект варіанту, за якого ЛЗ зв'язуються безпосередньо з імунними рецепторами, пов'язаний з накопиченням Т-лімфоцитів (макулопапульозна екзантема, DRESS-синдром, гепатити тощо).

Патогенез клінічної гіперчутливості може бути представлений як реакцією гіперчутливості негайного типу IgE, G4, так й іншими реакціями гіперчутливості (цитотоксичного, імунотоксичного, уповільненого, змішаного типу) IgG, IgM, комплементу, Т-клітин, IL-4, IL-5, Th-1, Th-2. За першого типу час настання реакції складає 1-6 год; клінічними проявами можуть бути гостра кропив'янка, набряк Квінке, анафілаксія, риніт, кон'юнктивіт, бронхоспазм, шлунково-кишкові прояви (блювання, діарея тощо). В разі другого типу час настання реакції перевищує 6 год; наприклад, реакція може відбутися через 5-7 і навіть 30 днів (коли пацієнт, можливо, вже й забув, що приймав ліки); до клінічних проявів реакцій цього типу належать макулопапульозний (кіроподібний) висип, алергічний контактний дерматит, фіксована еритема, гостра токсико-алергічна реакція тощо.

Діагностика медикаментозної алергії

Діагностичний підхід до ознак реакції гіперчутливості до ЛЗ має складатися з 3 етапів:

- 1 збір клініко-анамнестичних даних;
- 2 проведення шкірних (*in vivo*) та провокаційних тестів;
- 3 проведення лабораторних тестів (*in vitro*).

Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 916 від 30.12.2015 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при медикаментозній алергії, включаючи анафілаксію» регламентує алгоритм діагностики медикаментозної алергії («Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги, включаючи анафілаксію»), згідно з яким первинна ланка діагностики – збір анамнезу (перший крок до точного діагнозу).

У разі підозри на медикаментозну алергію лікар надає пацієнту для заповнення затверджену анкету-опитувальник.

До анамнестичних даних, які має з'ясувати лікар, належать:

- на який саме препарат розвинулася реакція (або які препарати хворий приймав на момент її розвитку);
- на який день прийому ЛЗ розвинулася реакція;

- шлях введення препарату;
- через який проміжок часу після прийому ЛЗ розвинулася реакція;
- в якій дозі застосовувався препарат;
- клінічні прояви реакції;
- чим усувалися прояви реакції;
- з приводу чого застосовувався препарат;
- чи спостерігалися раніше реакції на ЛЗ;
- чи отримував пацієнт після реакції препарат із цієї групи;
- які препарати хворий приймав і добре переносив;
- сімейний та особистий анамнез щодо алергії;
- супутня патологія (вірусні, бактеріальні, грибкові інфекції, патології шлунково-кишкового тракту, печінки, ендокринної системи тощо).

Після заповнення цієї анкети пацієнт обов'язково ставить свій підпис. Лікар аналізує анкету та за потреби і при наявності симптомів гострої алергічної реакції на ЛЗ заповнює карту реєстрації медикаментозної алергічної реакції (додаток до наказу № 916 від 30.12.2015 р.), згодом скеровує хворого на консультацію до лікаря-алерголога.

Клініко-лабораторний огляд пацієнта передбачає фізикальне обстеження (наявності набряків; зміни стану шкіри та слизових; стан верхніх, нижніх дихальних шляхів, серцево-судинної системи; системні прояви хвороби); пальпацію; аускультацию; вимірювання артеріального тиску на обох руках, частоти серцевих скорочень, пульсу, температури тіла; рентгенографію органів грудної клітки (за потреби); лабораторні обстеження (загальний аналіз крові з визначенням еозинофілів, швидкості осідання еритроцитів, біохімічний аналіз крові, глюкоза крові, при анафілаксії – визначення базового рівня триптази).

Характерні ознаки гіперчутливості до лікарських засобів

Під час діагностики слід мати на увазі, що критеріями гіперчутливості до ЛЗ є такі ознаки:

- медикаментозна алергія не нагадує фармакологічну дію ліків;
- з'являється від мінімальної кількості препарату (іноді це навіть сліди ЛЗ) за будь-якого способу його введення;
- після першого контакту із ЛЗ має минути період сенсibiлізації (3-5 днів), оскільки існує імовірність того, що вона є прихованою;
- медикаментозна алергія з'являється у вигляді класичних симптомів алергії;
- алергічні симптоми повторюються при послідовних введеннях ліків-алергенів або схожих на них за структурою;
- можлива еозинофілія крові та/або тканина еозинофілія;
- відміна препарату спричиняє регрес реакції.

Ступінь імовірності розвитку медикаментозної алергії на ЛЗ визначається

з огляду на низку фактів. Наприклад, якщо ЛЗ раніше не вживався, розвиток медикаментозної алергії можливий не раніше 3-7-ї доби від початку його прийому. Реакція гіперчутливості на ЛЗ можлива при його повторному використанні. Якщо ЛЗ добре переноситься ≥ 1 міс, розвиток медикаментозної алергії вважається малоймовірним. Також малоймовірно є медикаментозна алергія на ЛЗ із ≥ 3 різних груп. Іноді спостерігається неалергічна гіперчутливість на перший прийом ЛЗ.

Окрім того, при діагностиці варто пам'ятати, що не існує методів прогнозування імунотензії потенціалу ЛЗ. Також не рекомендовано проведення тестів без обтяженого медикаментозного анамнезу: діагностика *in vivo* та *in vitro* має лише додаткове значення, а основним методом є клініко-анамнестичний.

Серед клінічних проявів медикаментозної алергії найчастіше зустрічаються шкірні (50-70%), гематологічні (20-35%), респіраторні (10-15%) та вісцеральні (7-10%).

Специфічні методи діагностики медикаментозної алергії

У багатьох випадках доцільним є проведення специфічних методів діагностики медикаментозної алергії, до яких належать шкірні проби із ЛЗ і провокаційні тести, що проводяться лише лікарем-алергологом. Однак на сьогоднішній день різних авторів до діагностичної цінності шкірних проб досить різнобічно: одні категорично заперечують їхнє призначення, обґрунтовуючи це тим, що нанесення на шкіру навіть найменших доз ліків у сенсibiлізованих хворих може зумовити швидку анафілаксію, а інші автори вважають їх основним методом діагностики медикаментозної алергії.

Під час проведення шкірних проб завжди слід пам'ятати таке: позитивні проби свідчать про сенсibiлізацію до ЛЗ, негативні – не гарантують відсутності алергії. Достовірний діагноз може бути встановлений лише при зіставленні результатів шкірних проб з анамнезом і клінічною картиною. Крім того, результати шкірних проб мають бути взятими до уваги протягом 72 год від моменту постановки проб.

Водночас слід керуватися протоколом, який регламентує таке: шкірні проби не слід застосовувати для виявлення медикаментозної алергії за відсутності клінічного анамнезу, що припускає IgE-опосередковану медикаментозну алергію.

Шкірні проби на ЛЗ проводяться лише в умовах стаціонару за письмовою згодою пацієнта та під наглядом лікаря за технологією, описаною в протоколі. При спостереженні реакції спільного типу використовуються патч-тести.

Також під час специфічної діагностики не варто забувати, що існують такі ЛЗ, для яких значимість шкірних проб не була достатньою доведеною; до них належать антигіпертензивні засоби; біологічні препарати, за винятком препаратів проти фактора некрозу пухлин та омалізумабу (моноклональні антитіла до IgE); гормони (кортикостероїди, інсуліни); антибіотики, крім бета-лактамічних; антинеопластичні ЛЗ, які не містять платини; нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби, за винятком похідних піразолону для алергічних реакцій негайного типу; опіоїди; сироватка, імуноглобуліни та вакцини.

Можливим і в багатьох випадках доцільним при специфічній діагностиці медикаментозної алергії на ЛЗ є провокаційний тест його має проводити лише досвідчений алерголог в умовах стаціонару; при цьому слід мати на увазі, що провокаційна проба з бета-лактамами проводиться лише після шкірних проб, а також (за можливості) після визначення рівня специфічних IgE. Якщо результати шкірних проб позитивні та/або виявлено діагностичні рівні специфічних IgE, існує клінічне підтвердження причинного препарату, провокаційні проби не проводяться внаслідок їхньої потенційної безпеки.

Провокаційний тест є золотим стандартом для ідентифікації чи виключення гіперчутливості до ЛЗ або визначення переносимості альтернативного препарату; особливо важливий він для нестероїдних протизапальних засобів, локальних анестетиків і не бета-лактамічних антибіотиків.

Останній етап діагностики медикаментозної алергії – лабораторна діагностика, при цьому рекомендовано сфокусуватися на триптазному тесті, який на сьогодні є єдиним маркером гострої алергічної реакції та дозволяє відрізнити анафілаксію від деяких схожих станів (міокардіальний, септичний шок, вазовагальні реакції). При базальному рівні триптази >10 мкг/л існує висока ймовірність ризику гіперчутливих реакцій, однак більшість тестів, які наразі використовуються в Україні, на жаль, не є валідованими, тому звертати увагу на їхню високу інформативність неможливо.

Обов'язковими показаннями для попереднього лабораторного обстеження хворих на переносимість ліків є:

- » шок, тяжкі тахидермії в анамнезі на невідомий препарат і необхідність фармакотерапії;
- » для обстеження дітей раннього віку та дорослих з непереносимістю ЛЗ, коли шкірні проби не демонструють чітких негативних на гістамін;

- » при великих ураженнях шкіри (тяжкі тахидермії) та необхідності обрання препаратів (антибіотиків тощо), які переносяться;
- » на тлі прийому антимедіаторних засобів; за необхідності – введення потенційно небезпечних ЛЗ.

Специфічні методи алергодіагностики спрямовані на виявлення вільних антитіл у сироватці крові та секретатах, а також антитіл, зв'язаних з лейкоцитами (базофілами, нейтрофілами, тромбоцитами тощо). Також діагностичне значення може мати визначення Т-лімфоцитів, сенсibilізованих до алергену.

Що стосується тестів *in vitro*, то їхніми основними перевагами є безпечність, відсутність протипоказань та можливість дистанційного обстеження пацієнта. Однак інформативність цих методів для виявлення гіперчутливості до ЛЗ, на жаль, є досить низькою. Переважна кількість стандартизованих лабораторних тестів в Україні недоступна. Також слід пам'ятати, що обрання лабораторного тесту залежить від фази реакції та від її передбачуваного механізму (негайна чи сповільнена).

Отже, слід мати на увазі, що негативні результати тестів *in vitro* не виключають алергічної реакції у подальшому, а позитивні – не завжди свідчать про неї.

Іноді при проведенні тестів *in vitro* та *in vivo* можуть допускатися помилки. Варіантами некоректного проведення й інтерпретації додаткових методів діагностики ІПР на ЛЗ можуть бути:

- *in vitro* – порушення технологій, використання невалідизованих методів; некоректна інтерпретація результатів досліджень медичними працівниками (без урахування анамнезу, клінічних проявів);
- *in vivo* – порушення технологій проведення шкірних проб (без тест-контрольної рідини, розчину гістаміну, в/ш >0,15 мл, скарифікація голкою); некоректна інтерпретація результатів шкірних проб медичними працівниками.

Результатом цих порушень і помилок є гіпердіагностика гіперчутливості в структурі ІПР. Сьогодні в Україні склалася ситуація, коли регіональні лабораторії (у низці випадків і центральні) на підставі таких тестів прирікають пацієнтів на діагноз медикаментозної алергії, що не може не зумовлювати занепокоєння.

Отже, для остаточної верифікації прихованої, істинної, специфічної алергії на ЛЗ проводиться динамічне визначення триптази в сироватці крові; шкірні прик-тести та внутрішньошкірні тести; визначення в крові рівнів специфічних IgE на певні ЛЗ або їхні компоненти; провокаційні тести

з конкретними ЛЗ в умовах стаціонару з наявним реанімаційним обладнанням.

У медичній документації медикаментозна алергія фіксується так (приклад): «Медикаментозна алергія на препарат (назва препарату) із клінічними проявами кропив'янки, набряку Квінке, багатформної еритеми, токсичного епідермального некролізу, синдрому Стівенса – Джонсона, анафілаксії тощо (обрати необхідне); ступінь тяжкості, характер перебігу тощо».

Під час установлення діагнозу медикаментозної алергії слід розуміти, що він залишається супутнім діагнозом на все життя.

Тактика ведення пацієнта з медикаментозною алергією

Тактика лікування і ведення пацієнта з медикаментозною алергією складається з таких кроків:

- надання невідкладної допомоги при анафілаксії;
- елімінація ЛЗ-алергенів (відміна всіх ЛЗ, за винятком життєво необхідних);
- лабораторне тестування з ЛЗ;
- призначення засобів (найменш імовірних щодо причин медикаментозної алергії) з урахуванням їхніх можливих перекресних властивостей;
- мінімізація впливу інших алергенів (гіпоалергенна дієта, безлактозна середовище тощо).
- обов'язкова фіксація даних про розвиток алергії у медичній документації.

Що стосується алгоритму надання медичної допомоги при анафілаксії, то першою лінією є введення адреналіну, другою – внутрішньовенна інфузія колоїдних та кристалічних розчинів, третьою – використання антигістамінних препаратів і системних глюкокортикоїдів.

Швидкою допомогою при гострих проявах алергії може бути препарат Супрастин (хлоропірамін) у формі ін'єкцій (третя лінія надання допомоги) чи в таблетках; його використання доцільне при системних анафілактичних реакціях та наявності ангіоневротичного набряку. Дорослим Супрастин призначають в дозі 1,0-2,0 мл (1-2 ампула) або по 1 таблетці 3-4 р/добу; дітям віком 6-14 років – 0,5-1 мл (½-1 ампула) чи по ½ таблетки 2-3 р/добу. Дозу можна підвищувати залежно від реакції пацієнта. Добова доза не має перевищувати 2 мг/кг маси тіла, максимальна добова доза – 100 мг.

Також за всіх типів медикаментозних алергічних реакцій доцільним є використання дексаметазону (8-20 мг парентерально), при тривалих IgE-залежних реакціях – неседативних антигістамінних препаратів (від 14 до 90 днів).

Інші заходи:

- ✓ інгаляційна терапія кортикостероїдами й бета-2-агоністами при бронхообструкції;
- ✓ ендоназальні кортикостероїди при загостренні алергічного риніту;
- ✓ антагоністи лейкотрієнів (5-10 мг) за показаннями;
- ✓ циклоспорин (за обмеженими показаннями – 3 мг/кг);
- ✓ топічна терапія уражених ділянок шкіри та слизових оболонок;
- ✓ у разі алергічних реакцій, котрі розвиваються здебільшого за III типом (наприклад, сироваткова хвороба), показані тривалі прийом кортикостероїдів, інгібіторів протеаз, гемосорбція, ентросорбція.

Серед антигістамінних неседативних препаратів другої генерації добре зарекомендував себе Алерзин (левоцетиризин), який застосовується в лікуванні дорослих і дітей (з 2-річного віку); впливає практично на всі симптоми алергії. Дорослим і дітям віком >6 років призначають по 1 таблетці чи 20 крапель (5 мг) 1 р/добу, дітям від 2 до 6 років – по 5 крапель (1,25 мг) 2 р/добу. Антиалергічна дія левоцетиризину розпочинається швидко (через 12 хв у 50% пацієнтів, через 30-60 хв у 95% хворих) і триває до 24 год. Левоцетиризин не зумовлює седативної дії та не впливає на повсякденну активність, практично не має взаємодії з іншими ліками та їжею. Препарат є безпечним; його можна приймати 12 міс без перерви.

Основні висновки та рекомендації

- За підозри на медикаментозну алергію необхідним є обов'язкове ведення документації на всіх етапах курації пацієнта.
- Хворим на бронхіальну астму, atopічний дерматит не слід призначати препарати пеніцилінового ряду, оскільки реакції гіперчутливості в них перебігають складніше.
- Оптимальне рішення для лікаря за наявності в анамнезі алергічної реакції – призначення альтернативного препарату з аналогічними фармакологічними властивостями, але іншою хімічною структурою.
- Не можна встановлювати діагноз медикаментозної алергії лише на підставі тестів *in vitro* та прирікати пацієнтів на довічний ярлик такого діагнозу.
- Тести на ЛЗ не слід проводити заради задоволення цікавості пацієнта та «на майбутнє».

Підготував Олександр Соловій



Алерзин
левоцетиризин

ВІДЧУВАЙ БАРВИ ЖИТТЯ

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. РП. № ІА/9862/02/01. № ІА/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепту. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакологічна група: Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі сезонного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової діючої лікарської форми або до будь-якого подібного лікарського засобу. Також форма зривочної мимовільної недостатності (хвороба Крепітіну) < 10 мкг/л; Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференції, симпозіуми, симпозиуми з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакт: представники виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Г. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

Супровідна терапія в гематології: анемії

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на анемію хворіють близько 24,8% населення планети. Під час науково-практичної конференції «Сучасні питання сімейної медицини», що відбулася 30 вересня, керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку КЛ «Феофанія» ДУС, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного інституту охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Клименко висвітлює механізми розвитку, основні принципи діагностики та лікування анемії.



С.В. Клименко

За механізмом розвитку анемії можна поділити на два класи: пов'язані зі зниженням продукції гемоглобіну та підвищеною втратою/деструкцією. Перша група виникає внаслідок дефіциту нутрієнтів – заліза, ціанокобаламіну, фолієвої кислоти, порушення гемопоєзу. Гіпо- і апластичні процеси зумовлені впливом радіації, медикаментів або розвитком пухлинних захворювань. Втрата крові пов'язана з кровотечами, гемолізом еритроцитів внаслідок аутоімунних процесів, механічних впливів, дії препаратів або паразитів.

Показники крові

У нормі показник гемоглобіну становить 150±2,5 г/л для чоловіків і 140±2,5 г/л для жінок, гематокрит – 0,47±0,07 та 0,42±0,05 відповідно, вміст еритроцитів – 5,5±1 та 4,8±1х10¹²/л. Для анемії характерним є зниження гемоглобіну та кількості еритроцитів. Ключовим параметром для диференційної діагностики є розмір еритроцита. На цьому показнику базується алгоритм подальших обстежень, його визначення дає змогу придивитися встановлення діагнозу, запобігти виконанню неінформативних тестів. У нормі розмір еритроцита – 85±8 фл. За макроцитозу середній об'єм еритроцита збільшений, завдяки чому можна запідозрити дефіцит фолієвої кислоти та вітаміну В₁₂. У разі виявлення низьких рівнів цих нутрієнтів у сироватці крові можна діагностувати мегалобластну В₁₂-фолієводефіцитну анемію. Нормальний вміст фолієвої кислоти і вітаміну В₁₂ дає змогу запідозрити гемолітичну анемію або анемію хронічного захворювання. За мікроцитозу розмір еритроцита зменшений. Така патологічна зміна притаманна для залізодефіцитної анемії (ЗДА), підтвердити яку допоможе лабораторне визначення рівня феритину, загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові. Якщо рівень заліза в нормі, то наперше треба запідозрити анемію хронічного захворювання або вроджену патологію. За нормоцитозу розмір еритроцита звичайний. Це зменшує вірогідність гемолізу, кровотрати, недостатності кісткового мозку або анемії хронічного захворювання. Такий алгоритм спрощує диференційну діагностику дефіциту гемоглобіну залежно від етіології.

Міжнародна статистика свідчить, що найрозповсюдженішою є анемія хронічного захворювання, рідше трапляється анемія внаслідок кровотрати, яка надалі трансформується в залізодефіцитну. При залізодефіцитних станах кістковий мозок працює ефективно, тобто продукує нормальну кількість еритроцитів, але зменшеного розміру через недостатність заліза – основного компонента гемоглобіну.

Основні причини розвитку дефіциту заліза

Організм добре утримує баланс між надходженням і втратою заліза. Щодня з їжею ми отримуємо від 1 до 2 г заліза і таку саму кількість втрачаємо разом із десквамуванням епітеліуму шкіри та слизових оболонок, менструацією, незначними кровотратами. Баланс дуже чіткий, і будь-які зміни призводять до дефіциту заліза внаслідок недостатнього надходження або надмірної втрати. Критичним пунктом є утилізація залишків клітин, які загинули внаслідок природних причин або при патологічних процесах. Їхні залишки, що містять залізо, захоплюються ретикулоендотеліальними макрофагами, які надалі повертають цей мікроелемент в обіг, але на певному етапі може існувати брак через анемію хронічного захворювання. У такому разі мікроелемента достатньо, але макрофаги накопичують його в собі та не вивільняють.

За деяких фізіологічних процесів організм потребує більшої кількості заліза (пубертатний вік, вагітність, лактація). У жінок із рясними менструаціями втрата заліза може становити 2,5-3 г/добу, що значно перевищує рівень надходження. Розвиток дефіциту заліза в таких випадках незворотний і стримується тільки тим, що в організмі міститься певна кількість депонованого заліза, який поволі компенсуватиме дисбаланс між надходженням і втратою. Порушення засвоєння спостерігається за імунного гастриту, при цьому паралельно відбуваються процеси, які погіршують усмоктування вітаміну В₁₂ через зниження синтезу парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка внутрішнього фактора Касла. Тому можливий комбінований дефіцит, який потрібно довести за допомогою лабораторних показників – зниження вмісту заліза та ціанокобаламіну.

Розвиток дефіциту заліза відбувається поступово. На певних етапах в організмі достатньо цього мікроелемента в депо, щоб компенсувати

Таблиця. Ступінь тяжкості анемії залежно від рівня гемоглобіну (г/л)

Вікова група	Норма	Легкий	Середній	Тяжкий
Діти віком 6-9 років	≥110	100-109	70-99	<70
Діти віком 10-11 років	≥115	110-114	80-109	<80
Діти віком 12-14 років	≥120	110-119	80-109	<80
Невагітні жінки (віком понад 15 років)	≥120	110-119	80-109	<80
Чоловіки	≥130	110-129	80-109	<80

дисбаланс між надходженням і втратою. Спочатку розвивається прелатентний дефіцит, а згодом латентний, за якого показники феритину, залізов'язувальної здатності крові знижені, але для синтезу гемоглобіну й утворення еритроцитів заліза ще вистачає. Лікування має пройти зворотний шлях: спочатку насичення залізом еритроцитів, а потім відновлення його вмісту в транспортному депо та депо тривалого використання (в печінці).

Клінічна картина ЗДА

Скргри при ЗДА класифікують на анемічні та сидеропенічні. Анемічний синдром зумовлений гемічною гіпоксією органів і тканин і проявляється немотивованою слабкістю, швидкою втомлюваністю, запамороченням, синкопальними та пресинкопальними станами, задишкою при незначному фізичному навантаженні, зниженою толерантністю до фізичного навантаження, підвищеною дратівливістю, плаксивістю, блідістю шкіри та видимою слизовою оболонкою, тенденцією до зниженого артеріального тиску, тахікардією, функціональним систолічним шумом над верхівкою серця. Сидеропенічний синдром зумовлений тканинним дефіцитом заліза та призводить до зниження активності ферментів, до складу яких входить цей мікроелемент (цитохромоксидази, пероксидази, сукцинатдегідрогенази тощо). Його проявами є спотворення смаку та нюху, зниження м'язової сили у зв'язку з дефіцитом міоглобіну й ферментів тканинного дихання, сухість шкіри, стоншення, ламкість і поява поперечної смугастості нігтів, койлоніхії, сухість і ламкість волосся, ангулярний стоматит, глосит («лакований язик»), атрофічні зміни слизової оболонки стравоходу з порушенням ковтання (сидеропенічна дисфагія, або синдром Платмера – Вінсона), шлунка та кишечника (атрофічний гастрит), ентрит із диспепсичними розладами й порушенням випорожнень. У мазку крові виявляють гіпохромні мікроцитарні еритроцити.

Діагностичні критерії ЗДА

- Гіпохромна анемія з низьким колірним показником.
- Мікроцитоз, пойкилоцитоз (різноманітність форми).
- Кількість ретикулоцитів нормальна (до 2%) або дещо підвищена.
- Тенденція до зниження лейкоцитів (за рахунок нейтрофілів).
- Зменшення кількості сидеробластів (еритрокаріоцитів, які містять гранули заліза).
- Збільшення залізов'язувальної здатності сироватки крові (норма – 50,2±4 ммоль/л).
- Зниження вмісту феритину в сироватці крові (норма для жінок – 62±4,1 мкг/л, для чоловіків – 106±21,5 мкг/л).

Якщо діагноз ЗДА не підтверджується, можливе визначення сатурації залізом трансферину або залізов'язувальної здатності сироватки.

Зниження вмісту заліза – ненадійний показник, який не має враховуватися під час верифікації діагнозу. Це пов'язано з тим, що вміст заліза в сироватці значно зменшується при інфекції та лихоманці, тобто дуже часто є зниженим у стаціонарних хворих. Якщо орієнтуватися тільки на цей тест, то багатьом пацієнтам необхідне призначення препаратів заліза й ретельне обстеження шлунково-кишкового тракту. За коронавірусної інфекції часто підвищується рівень феритину, що також є необґрунтованим діагностичним показником у людей, які насправді мають дефіцит заліза.

Загальні принципи лікування

Насамперед потрібно виявити можливі причини дефіциту заліза: жінок спрямовувати на обстеження до гінеколога, за наявності оцінити кровотрату зі шлунково-кишкового тракту. Обстеження слід починати з найменш інвазивних. Фіброгастродуоденоскопія та колоноскопія – методи для найточнішої верифікації шлунково-кишкових кровотеч. Важливо також ретельно зібрати анамнез на наявність новосих геморагій, геморою, великої кількості абортів або пологів.

Таблетовані препарати призначають пацієнтам, які не мають нагальної потреби в підвищенні гемоглобіну та ризику розвитку серцево-судинної недостатності. Парентеральне введення рекомендоване пацієнтам, що мають індивідуальні реакції через непереносимість перорального прийому заліза та яким необхідна швидка нормалізація рівня гемоглобіну. Правильним підходом є призначення спочатку таблетованих форм. Препарати заліза варто приймати тривало – протягом 3 міс, за потреби терапію доцільно продовжити до 6 міс. У разі непереносимості препаратів заліза прийом медикаментів потрібно здійснювати через день. Це дає змогу вирішити проблему пацієнтів, які іноді скаржаться на розвиток проносів або закрепів.

Якщо в пацієнта виникла непереносимість до певних ліків, рекомендовано приймати питний препарат Тотема, який ефективно усуває прояви ЗДА. Цей лікарський засіб істотно підвищує гемоглобін, насичує депо заліза та зменшує прояви гастроентерологічних розладів, що є вкрай оптимістичною ознакою в терапії. Крім того, препарат містить мідь і марганець – есенціальні синергісти заліза, що необхідні для підтримки гемоєстази. Наявність таких мікроелементів збільшує біодоступність заліза, нормалізує його засвоєння тканинами та блокує утворення вільних радикалів. В 1 ампулі препарату Тотема міститься 50 мг заліза глюконату. Для лікування ЗДА препарат призначається перорально 2-3 р/добу.

Ключовою в діагностиці анемії є диференціація між залізодефіцитною й анемією хронічного захворювання. У разі другого варіанта препарати заліза не показані, оскільки в основі патогенезу лежить пряме пригнічення прозапальними цитокінами кісткомозкового кровотворення, інгібування вироблення еритропоєтину, вплив на макрофаги, коли заліза достатньо, але воно не повністю проходить цикл і не надходить до кровотворної системи.

Метами профілактики ЗДА для хворих на серцеву недостатність є раціональне харчування з достатнім вмістом м'ясних продуктів, усунення причин хронічних кровотрат.

Отже, для діагностики виду анемії важливими показниками є рівні гемоглобіну, еритроцитів, середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах. ЗДА має бути доведена до початку лікування тестами на кількість феритину, залізов'язувальну здатність сироватки та сатурацію трансферину. Препарат Тотема є ефективним у разі ЗДА, оскільки значно підвищує рівень гемоглобіну, насичує депо заліза, зменшує диспепсичні прояви, блокує утворення вільних радикалів.

Підготувала Олена Андронік



ТОТЕМА. Склад: 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг. **Лікарська форма.** Розчин пероральний. **Фармакотерапевтична група.** Протіанемічні засоби. **Препарати заліза, різні комбінації.** Код АТХ B03A E10. **Показання.** Залізодефіцитна анемія. Профілактика та лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками із дефіцитом заліза, при недостатній кількості заліза у раціоні. **Протипоказання.** Надлишок заліза в організмі, особливо на тлі нормо- або гіперсидеремічної анемії, наприклад при таласемії, залізофрактерній анемії, анемії, пов'язаній із недостатністю медулярного кровотворення або внаслідок загального процесу; регулярні гемотрансфузії; одночасне застосування парентеральних форм заліза; кишкова непрохідність; гіперчутливість до компонентів препарату; спадкова непереносимість фруктози. **Спосіб застосування та дози.** Вміст ампули слід розчинити у простій чи підсопленій воді або в будь-якому іншому напої, крім чаю, кави, молока та напоїв, що містять алкоголь. Для перорального застосування. Перед вживанням збовтувати! Ампулу відкривати руками, надламуючи з обох боків (це можна зробити без застосування пилочки). Ампулу слід відкривати безпосередньо над ємністю з напоєм. **Лікування залізодефіциту та залізодефіцитної анемії.** Дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату в день. Дітям віком від 1 місяця препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. **Профілактика залізодефіциту у вагітних жінок.** Для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають із розрахунку 50 мг елементарного заліза (тобто 1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності (або починаючи з 4-го місяця вагітності). **Тривалість курсу лікування.** Залізодефіцитна анемія: курс лікування – від 3 до 6 місяців (залежно від дефіциту запасів заліза, який визначається рівнем феритину). За необхідності курс лікування може бути продовжений, якщо не була усунена причина анемії. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту. Нечасті: нудота, блювання, печія, запор, діарея, біль у животі, знебарвлення випорожнень або випорожнення чорного кольору, забарвлення зубної емали (у коричневий або чорний колір, є винятковим і зникає після закінчення лікування). Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині (можна використовувати трубочку), після прийому ретельно почистити зуби. **З боку імунної системи.** Можливі алергічні реакції (свербіж, висип, кропив'янка, анафілактична реакція). **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шуві, Франція/Innothera Chouzy, France. Реєстраційне посвідчення № UA/7854/01/01. Наказ МОЗ України 16.08.18 № 1504. Зміни внесено: Наказ МОЗ України 15.07.2021 № 1452. **Представництво** «Лабтораторія Іннотек Інтернаціональ» в Україні, 01001, м. Київ, вул. Мала Житомирська/Михайлівська, буд. 6/5.

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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



Вітамін D + магній: розумний дуєт для здоров'я кісткової тканини і не тільки

Про вкрай важливу роль, яку відіграють вітамін D і кальцій (Ca) у підтримці нормального стану кісткової тканини, мабуть, уже знають практично всі. Однак у назві цієї статті немає жодної помилки: дійсно, йтиметься про ще один макроелемент, про значимість якого у збереженні здоров'я кісткової тканини та організму загалом, на жаль, все ще часто забувають, – магній (Mg). Насправді метаболізм вітаміну D, Ca та Mg є тісно взаємопов'язаним. Чому оптимальний баланс Mg і вітаміну D не менш важливий для формування кісткової тканини та профілактики остеопорозу, ніж баланс вітаміну D й Ca?

Магній

Mg – другий найпоширеніший (після калію) внутрішньоклітинний катіон (Erem S. et al., 2019); міститься в більшості цільних продуктів, як-от зелені листові овочі, цільні зерна, картопля, горіхи та бобові (Saris N.E. et al., 2000; Volpe S.L., 2013), а також є кофактором або активатором >600 ферментів (Razzaque M.S., 2018; Caspi R. et al., 2012). Mg необхідний для реалізації сотень клітинних процесів, у т. ч. виробництво енергії, синтез ДНК, РНК і білків, а також контроль клітинного циклу, тому є важливим фактором для проліферації та виживаності клітин; він бере участь в обміні іонів Ca і калію через клітинні мембрани, що важливо для реалізації нейронної активності та м'язових скорочень. Дефіцит Mg знижує рівні 1,25-дигідроксивітаміну D₃ (1,25(OH)₂D₃), що відіграє роль при Mg-залежному вітаміні D-резистентному рахіті (Swaminathan R., 2003). У цьому разі додаткового введення в організм лише одного вітаміну D може бути недостатньо для усунення дефектів мінералізації кісток; для отримання позитивного впливу на гомеостаз кісткової тканини може знадобитися прийом Mg.

Mg – фізіологічний антагоніст Ca в клітинах, оскільки ці метали є двовалентними катіонами, а співвідношення Mg/Ca впливає на активність Ca-залежних АТФаз і білків, що транспортують Ca (Iseri L.T., French J.H., 1984). Саме тому невеликі зміни концентрації Mg можуть порушувати кальцеві сигнальні шляхи чи індукувати токсичність Ca (Erem S. et al., 2019). Mg (як і Ca) усмоктується в тонкій та товстій кишці й накопичується в кістках (Jahnen-Dechent W., Ketteler M., 2012), вбудовуючись у кістковий матрикс і сприяючи підтриманню міцності кісток (Tucker K.L., 2009). Вміст Mg в кістках становить ~60% від його загального вмісту в організмі, а в сироватці крові – <1% (Zofkova I. et al., 2013; Razzaque M.S., 2018). Сироваткова концентрація Mg насправді не відображає загального вмісту Mg в організмі та є ненадійним предиктором внутрішньоклітинного й кісткового вмісту Mg (Uwitonze A.M., Razzaque M.S., 2018). Надлишок Mg та неабсорбований у кишечнику Mg виводиться із сечею або калом (рис. 1).

Слід зазначити, що абсорбція Mg не є пропорційною його споживанню; вона відображає рівні Mg в тонкій кишці: коли рівень Mg в тонкій кишці низький, активний транспорт посилює абсорбцію в кишечнику (de Baaij J.H. et al., 2012). Однак рівень Mg в сироватці крові здебільшого залежить від його екскреції з сечею. В ниркових клубочках відбувається реабсорбція 95% сироваткового Mg; 3-5% секретується в сечу та з нею виводиться з організму. Ці процеси (реабсорбція та секретація) можуть значно змінюватися у випадках дефіциту Mg та його надмірного споживання (Jahnen-Dechent W., Ketteler M., 2012).

Вітамін D

Вітамін D – загальна назва групи секостероїдів, які містяться в таких продуктах, як молоко, яєчні жовтки, печінка, м'ясо

та риба. Як відомо, вітамін D може утворюватися в шкірі під впливом сонячних променів і має вирішальне значення для засвоєння організмом Ca, оптимальний баланс якого життєво важливий для виживання клітин, а також для здоров'я кісткової тканини. Дослідження, проведені протягом останніх 20 років, продемонстрували взаємозв'язок між вищими концентраціями 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у крові та кращим прогнозом при низькій хронічних захворювань (Pludowski P. et al., 2018; Hightower J.M. et al., 2017). Згідно з рекомендаціями, для підтримання здоров'я кісткової тканини оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові має становити щонайменше 20 нг/мл (Ross A. C. et al., 2011), а щоденна доза вітаміну D – 400-800 МО залежно від віку (Pludowski P. et al., 2018).

Однак для максимальної реалізації плейотропних ефектів вітаміну D (особливо в осіб із груп високого ризику розвитку його дефіциту) рекомендована концентрація в сироватці крові має складати ≥30 нг/мл (Holick M.F. et al., 2011), а щоденні дози – від 400 до 2000 МО/добу залежно від віку, маси тіла та стану здоров'я конкретної людини (Pludowski P. et al., 2018).

Транспортування вітаміну D в організмі здійснюється за допомогою вітаміну D-зв'язувального протеїну (VDP). У печінці фермент CYP2R1 гідроксильє вітамін D до 25(OH)D; 25(OH)D є основною циркулювальною формою вітаміну D; саме він вимірюється в сироватці крові як індикатор забезпеченості організму конкретної людини вітаміном D (Veldurthy V. et al., 2016). Згодом за допомогою VDP 25(OH)D переноситься в нирки, де за участю ферменту CYP27B1 гідроксильє до форми 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)₂D₃), яка являє собою біологічно активну форму вітаміну D.

Дефіцит вітаміну D, котрий через його високу поширеність наразі визнано глобальною проблемою охорони здоров'я (Roth D.E. et al., 2020; Cashman K.D., 2020), насамперед негативно позначається на кальцієво-фосфорному обміні та мінеральній щільності кісткової тканини (МЩКТ). Оскільки в нормі вітамін D підвищує усмоктування Ca в кишечнику, його нестача спричиняє підвищення рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), котрий підтримує нормальний рівень Ca в крові за рахунок його мобілізації з кісток скелета. ПТГ підвищує активність остеокластів і в такий спосіб зумовлює зниження МЩКТ, розвиток остеопенії

та остеопорозу. Мутації гена, що кодує фермент CYP27B1, можуть спричиняти дефіцит вітаміну D, оскільки активна форма вітаміну не може утворитися. Дефіцит біологічно активного вітаміну D може бути причиною такої патології, як рахіт 1 типу (Veldurthy V. et al., 2016). Дефіцит вітаміну D також може стати причиною розвитку міопатії, яка проявляється м'язовою слабкістю та схильністю до падінь, що, своєю чергою, закономірно збільшує ризик переломів.

Вітамін D, Mg та здоров'я кісткової тканини

Mg вважається одним з остеопротекторних макроелементів, адже є кофактором ферментів, які регулюють метаболізм Ca, а також чинить позитивний вплив на утворення кристалів гідроксипатиту, регулює продукцію 1,25-дигідроксивітаміну D (1,25(OH)₂D₃) і ПТГ. Дефіцит Mg може спричинити зниження рівнів 1,25(OH)₂D₃, деяке підвищення рівня інтактного ПТГ і підвищення активності остеокластів на тлі зниження кількості остеобластів. У сукупності наслідками дефіциту Mg в організмі можуть стати прискорена втрата кісткової маси, зменшення об'єму трабекулярної кісткової тканини та порушення мікроархітектури кістки (Zofkova I. et al., 2013).

Серед хворих з остеопорозом відзначається більша частота дефіциту Mg в осіб з недостатнім рівнем вітаміну D порівняно з особами з нормальним його рівнем (Sahota O. et al., 2006). Дефіцит Mg особливо впливає на рівні вітаміну D в осіб з високим ризиком його недостатності, зокрема в жінок, людей з ожирінням або осіб з максимальними рівнями циркулювального ПТГ (Deng X. et al., 2013). Ці результати свідчать про взаємодію між рівнями вітаміну D і Mg, особливо в осіб похилого віку та пацієнтів з остеопорозом, що може чинити значний вплив на їхнє здоров'я.

Mg необхідний для активації вітаміну D, адже більшість ферментів, котрі беруть участь у його метаболізмі, потребують Mg як кофактора (Uwitonze A.M., Razzaque M.S., 2018). Зокрема, вітамін D перетворюється в свою біологічно активну форму – 1,25(OH)₂D₃ – в печінці та нирках шляхом гідроксилювання до 25(OH)D ферментом 25-гідроксилазою, а 25(OH)D у подальшому перетворюється на 1,25(OH)₂D₃ (рис. 2) (Dusso A.S., 2014).

Обидва ферменти (печінкова 25-гідроксилаза та ниркова 1α-гідроксилаза) потребують Mg для реалізації власної активності. Як було зазначено вище, дефіцит Mg знижує рівні 1,25(OH)₂D₃, що відіграє роль у патогенезі Mg-залежного вітаміну D-резистентного рахіту (Swaminathan R., 2003). Крім того, продемонстровано, що сироваткові рівні 1,25(OH)₂D₃ вдалося істотно підвищити за рахунок одночасного додаткового прийому Mg, а також вітаміну D порівняно

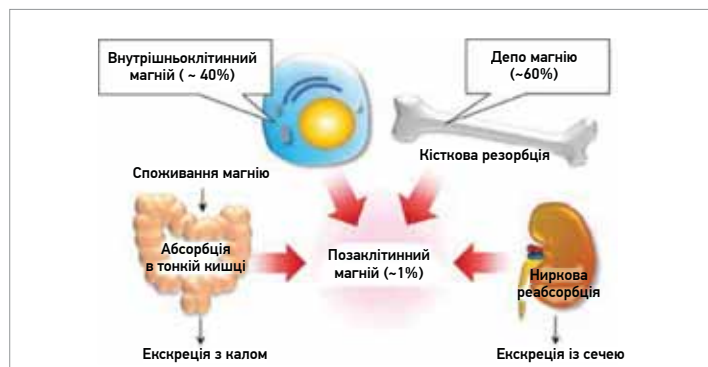
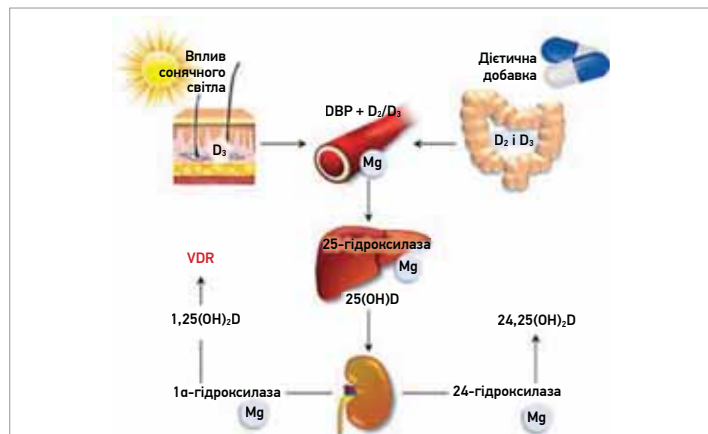


Рис. 1. Загальний гомеостаз магнію в організмі (адаптовано за Uwitonze A.M., Razzaque M.S., 2018; Erem S. et al., 2019)



зі споживанням лише вітаміну D або тільки Mg (Fuss M. et al., 1989).

Вітамін D переноситься в крові завдяки білкам-переносникам, для належного функціонування яких також потрібен Mg (Uwitonze A.M., Razaque M.S., 2018). Дані доступних на сьогодні досліджень свідчать, що Mg – есенціальний кофактор для синтезу вітаміну D; активований вітамін D, своєю чергою, може збільшувати абсорбцію Mg в тонкій кишці та в такий спосіб формувати систему регулювання його гомеостазу (Deng X. et al., 2013; Uwitonze A.M., Razaque M.S., 2018; Pontillart A. et al., 1995) (рис. 3).

У дослідженнях за участю людей продемонстровано, що високе споживання Mg асоційоване зі зменшенням вираженості дефіциту вітаміну D (Deng X. et al., 2013). Високі рівні Mg можуть підвищувати рівні $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ шляхом не лише підвищення рівнів 25-гідроксилази та катаболітів D, а й завдяки полегшенню перенесення вітаміну D до тканин-мішеней за допомогою VDR. Це пояснення підтримано даними досліджень, за результатами яких доведено, що додатковий прийом Mg може зумовити зворотний розвиток резистентності до лікування вітаміном D у пацієнтів з дефіцитом Mg. Однак слід зазначити таке: тоді як прийом Mg асоціюється з вищими рівнями вітаміну D (Deng X. et al., 2013), споживання добавок із вмістом лише Mg не може повністю усунути дефіцит вітаміну D (Fuss M. et al., 1989). Ці дані свідчать про існування складної взаємодії між вітаміном D і Mg, яка потребує подальшого вивчення.

Взаємодія між Mg і Ca

Безперечно, Ca має вирішальне значення для здоров'я кісток; його метаболізм відіграє значиму роль у ремоделюванні кісткової тканини, а дефіцит Ca та вітаміну D зумовлює його порушення. Компенсація нестачі Ca та вітаміну D у клінічних дослідженнях за участю осіб похилого віку може зменшити резорбцію кісткової тканини, збільшити МЩКТ, знизити частоту переломів і ризик падінь (Lips P., 2001). Однак нестача й інших мінералів, як-от Mg, також відіграє роль у віковій втраті МЩКТ.

Споживання Mg може сповільнити пов'язане з віком зниження скелетної м'язової маси, яке є фактором ризику остеопорозу, падінь, переломів та смертності (Welch A.A. et al., 2016). Адекватний вміст Mg у плазмі крові необхідний для нормальної секреції ПТГ (Allgrove J., Shaw N.J., 2015). Як відомо, ПТГ секретується в паращитоподібних залозах і регулює кальцевий обмін, підвищуючи рівень Ca в плазмі крові та знижуючи його вміст у кістковій тканині, тобто підвищення рівня ПТГ спричиняє підвищення резорбції кісткової тканини, забезпечуючи достатні рівні Ca в крові.

Кальцитонін – гормон, що виробляється щитоподібною залозою, діє протилежно до ПТГ – шляхом збільшення накопичення кісткової маси та зниження рівнів іонізованого Ca в сироватці крові, проте його роль при остеопорозі, ймовірно, не така домінуюча, як у ПТГ (Raisz L.G., 2005). Mg також може зменшувати секрецію ПТГ при низьких концентраціях Ca (Rodriguez-Ortiz M.E. et al., 2014).

До знайомої формули D + Ca варто додати й Mg!

Високе споживання Ca ускладнює засвоєння Mg, а низькі рівні Mg можуть зумовити надмірну екскрецію Ca. Оптиміальне співвідношення Ca/Mg становить 2-2,8, проте на тлі надмірного споживання Ca цей показник може підвищуватися.

Неконтрольоване збільшення споживання вітаміну D та/або Ca за допомогою прийому відповідних добавок без одночасного збільшення споживання Mg може мати непередбачувані шкідливі наслідки (Erem S. et al., 2019).

Висновки

В осіб похилого віку особливо актуальною проблемою є остеопороз, оскільки при недостатньому споживанні Mg відбувається надмірне вивільнення Ca з кісткової тканини, що згодом посилює ламкість кісток і підвищує ризик переломів та падінь (Erem S. et al., 2019). Низькі рівні вітаміну D також асоційовані з низкою хронічних захворювань, при цьому Mg безпосередньо взаємодіє з ферментами, які беруть участь у синтезі, транспорті й активації вітаміну D.

Саме тому сьогодні слід повною мірою усвідомлювати значимість проблеми недостатнього споживання Mg, особливо серед осіб похилого віку, в групах громадян з низьким рівнем доходів, а також серед людей, у щоденному харчуванні яких переважають кулінарно оброблені продукти, солодощі («пусті калорії»), а споживання свіжих фруктів та овочів і білків є недостатнім (Tucker K.L., 2009; Erem S. et al., 2019). Вони входять до пріоритетних груп ризику виникнення низки проблем зі здоров'ям, які можуть бути пов'язані з дефіцитом Mg. При цьому варто зазначити, що раціон більшості сучасних людей, котрі живуть у ритмі великих міст, насправді далекий від адекватного та повністю збалансованого. Чи кожен з нас щодня отримує з їжею необхідну кількість вітаміну D та Mg? Мабуть, це питання є риторичним. І якщо встановити наявність у людини дефіциту вітаміну D загалом можна за допомогою лабораторних методів обстеження, визначення вмісту Mg в плазмі крові (99% якого, нагадаємо, в організмі знаходиться в кістках і внутрішньоклітинних депо), на жаль, не дає можливості надійно оцінити реальну забезпеченість організму цим важливим макроелементом. В умовах високої поширеності дефіциту вітаміну D у популяціях країн з низьким і середнім рівнем доходів населення (Roth D.E. et al., 2020), до яких належить й Україна, в жодному разі не можна нехтувати профілактичними заходами – насамперед додатковим споживанням вітаміну D.

Щоб разом із вітаміном D одночасно забезпечити й надходження до організму Mg, в нагоді стане Вітагама® D₃ Дуо. Кожна таблетка Вітагама® D₃ Дуо містить 1000 МО вітаміну D₃ (холекальциферолу) і 150 мг Mg. Оскільки, як було докладно описано вище, і вітамін D, і Mg відіграють важливу роль у різних метаболічних процесах та функціях організму (зокрема, в підтримці нормального стану кісткової тканини й роботи м'язів), їхній одночасний профілактичний прийом у вигляді лише 1 таблетки Вітагама® D₃ Дуо на добу є цілком доцільним та обґрунтованим.

Підготувала **Вікторія Новікова**

Вітамін D та магній для нормального стану кісток та м'язів*

* «Magnesium status and supplementation influence vitamin D status and metabolism: results from a randomized trial» Qi Dai, Xiangzhu Zhu, JoAnn E Manson. Am J Ther. Jan/Feb 2019.

** Інформація з використання для споживача Вітагама® D₃ Дуо

СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА® D₃ ДУО. Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 1000 міжнародних одиниць ІО (MU) вітаміну D₃ (холекальциферолу) та 150 мг (мг) магнію. 50 таблеток. **Склад:** 1 таблетка містить магнію 150 мг (мг), вітаміну D₃ (холекальциферолу) 25 мкг (мкг) (=1000 ІО (MU)). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело магнію та вітаміну D₃. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергійній реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не застосовується при гіпермагніємії, гіперкальціємії та при гіпервітамінозі D₃. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза:** дорослим: приймати 1 таблетку раз на добу під час їжання (їжі). Тривалість прийому залежить від рівня вітаміну D₃ (магнію) у крові. Не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання. Дієтичні добавки не слід використовувати як замінюючий раціону харчування. Ватні жіночі або жіночі, які годують груддю, люди похилого віку або будь-яка особа з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні проконсультуватися з лікарем. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.



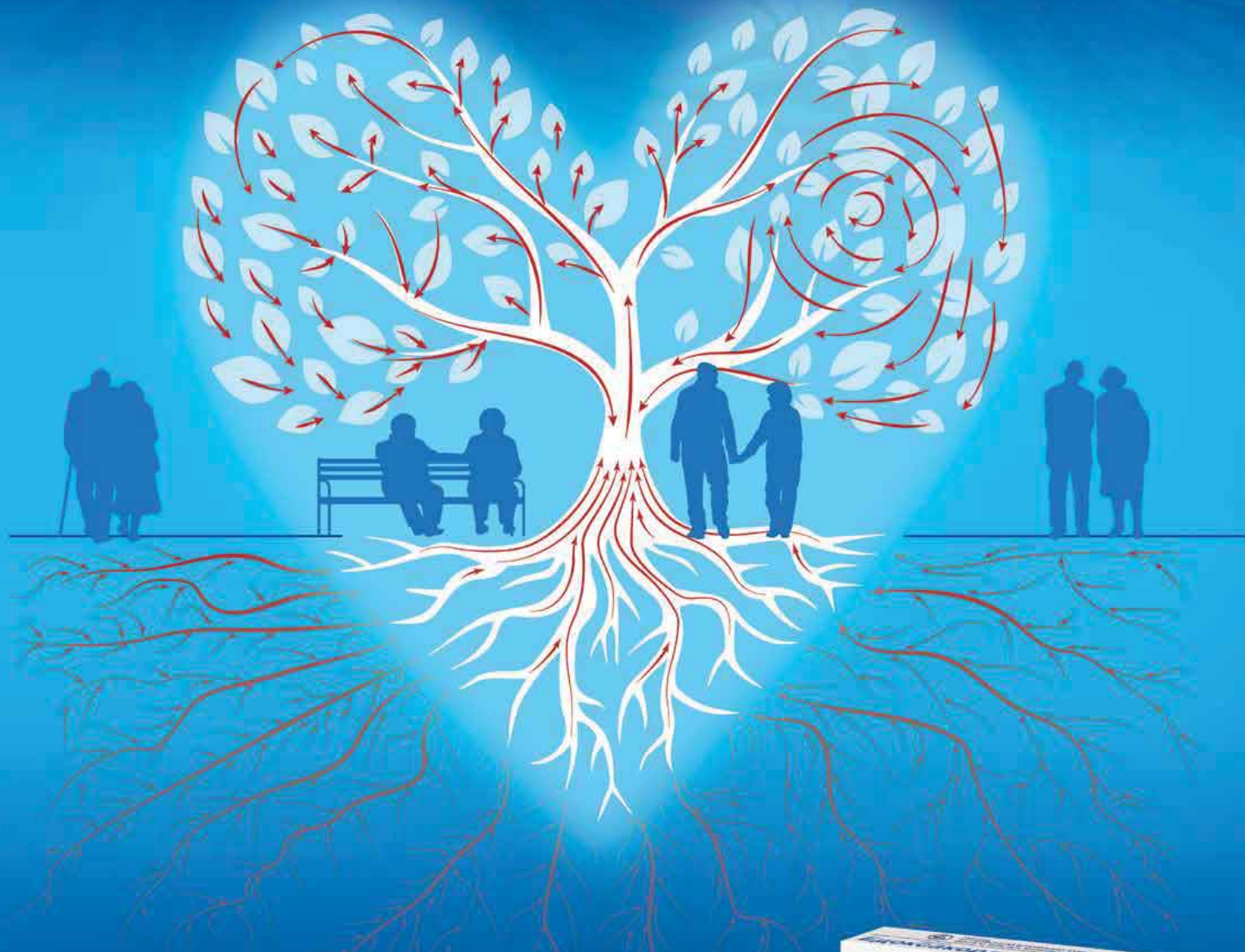
Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмБХ і Ко.КГ», Німеччина: 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua



Едоксакорд

ПЕРШИЙ ЕДОКСАБАН В УКРАЇНІ

15, 30 та 60 мг



ВІЛЬНИЙ РУХ

"рідини життя"



Регістраційне посвідчення МОЗ України
№UA/19020/01/01, UA/19020/01/02 та UA/19020/01/03
від 20.10.2021. Інформація про лікарський засіб, призначена для
розповсюдження серед медичних і фармацевтичних
працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях,
симпозіумах з медичної тематики.
Виробник: АТ «Київський вітамінний завод». Місцезнаходження:
Україна, 04073, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!