



Доктор медичних наук
Олександр Кальбус

Еволюція
неврологічних проявів
у разі COVID-19

Читайте на сторінці 11



Доктор медичних наук, професор
Ірина Князькова

Суглобовий синдром
в осіб старшого віку

Читайте на сторінці 20



Кандидат медичних наук
Денис Миргородський

Вогнепальні поранення:
тактика надання допомоги
та профілактика
тромботичних ускладнень

Читайте на сторінці 28



НИКСАР®

Біластин — неседативний антигістамінний препарат для усунення симптомів сезонного та цілорічного алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки^{1,+,2,++}

Тепер доступний
у таблетках,
що диспергуються
в ротовій порожнині¹



6 – 11 років^{1, +}

10
МГ
НА ДОБУ¹

20
МГ
НА ДОБУ²

Біластин однократно на добу
для дітей (10 мг^{1, +}), підлітків та дорослих (20 мг^{2, ++})

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я, Ніксар®. Склад. 1 таблетка містить біластин 20 мг. **Фармакологічна група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Дорослі та діти віком від 12 років. **Протипоказання.** Падіння чутливості до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** У ході клінічних досліджень у пацієнтів, які страждали від алергічного ринокон'юнктивіту або хронічного цілорічного кропив'янки, побічні дії на тлі застосування біластину в дозі 20 мг виникали приблизно з такою ж частотою, як і на тлі застосування плацебо (12,7% та 12,8% відповідно). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти віком від 12 років. 20 мг біластину (1 таблетка) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнти із серйозним або тяжким порушенням функції нирок біластин однократно з ніфедипіном застосовувати не слід. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** Менаріні-Фон Хейден ГмбХ, А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезаходження.** Лейпцігер штрассе 7-13, 04109 Дрезден, Німеччина. Взаємодія. Взаємодія з біластином та Ніксаром® не вивчалися. **Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар®.** 10 мг. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. **Фармакологічна група.** Антигістамінні засоби для системного застосування. Біластин. Код АТХ R06A X29. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічного ринокон'юнктивіту (сезонного та цілорічного) та кропив'янки. Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. **Протипоказання.** Падіння чутливості до діючої речовини (біластин) або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у складі. **Побічні реакції.** Відомі побічні дії (2-11 років), у яких спостерігалися побічні реакції після лікування алергічного ринокон'юнктивіту або хронічного цілорічного кропив'янки біластином в дозі 10 мг протягом 12-тижневого контрольованого клінічного дослідження, були порівнянні з відсотком пацієнтів, які отримували плацебо (68,5% проти 67,5%). Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Діти віком від 6 до 11 років із масою тіла не менше 20 кг. 10 мг біластину (1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині) 1 раз на добу. Особливості застосування. Пацієнти із порушенням або тяжким порушенням функції нирок слід уникати однократного застосування біластину та ніфедипіну. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарський засіб та ознайомтеся з повним переліком протипоказань, побічних реакцій, способів та особливостей застосування препарату. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. **Місцезаходження.** Взаємодія. Взаємодія з біластином та Ніксаром® не вивчалися. **Інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування препарату Ніксар®.** 10 мг. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. 1. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® 10 мг. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 10 мг. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Ніксар® 20 мг. 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить біластин 20 мг. **UA_NIX-003-2022-Print.** Затверджено 21.05.2022.

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

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Рекомендований графік вакцинації в Україні

	Варітні ⁵	1-ша доба	48 год – 5-та доба	6 тиж	2 міс	4 міс	6 міс	8 міс	9 міс	12 міс	14 міс	18 міс	2 роки	6 років	9+ років	14 років	16 років	Дорослі ⁶
Гепатит В ¹																		
Туберкульоз ⁹																		
Кір, паротит, краснуха																		
Дифтерія, правець																		
Кашлюк ²																		
Поліомієліт ³																		
Хіб-інфекція ⁴																		
Менінгококова інфекція ⁸																		
Грип ⁷																		
Пневмококова інфекція																		
Ротавірусна інфекція																		
Вітряна віспа																		
Гепатит А																		
ВПЛ																		
Жовта лихоманка																		
Черевний тиф																		
Кліщовий енцефаліт																		

Графік вакцинації з Резолюції наради експертів 30.10.2021 р.



Вакцинація згідно з існуючим календарем вакцинації



Рекомендований графік вакцинації у випадку застосування комбінованих вакцин



Рекомендований вік для вакцинації



Вакцинація проводиться в окремих випадках

sanofi

Інформація для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Адреса компанії ТОВ «Санофі-Авентіс Україна»: м. Київ, вул. Жилианська, 48-50А; тел.: +38 (044) 354 20 00; факс: +38 (044) 354 20 01.

MAT-UA-2200247

Дата першого застосування: 15.05.2022

Рекомендований графік вакцинації в Україні

Резолюція Експертної ради

Дата проведення: 30 жовтня 2021 р.

Місце проведення: м. Київ

Модератор

**Лапій Федір Іванович**

К.м.н., доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Учасники

**Маєнко Марина Євгенівна**

Д.м.н., професор, декан педіатричного факультету Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

**Колеснікова Ірина Павлівна**

Д.м.н., професор, завідувачка кафедри епідеміології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

**Волоха Алла Петрівна**

Д.м.н., професор, завідувачка кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

**Степанський Дмитро Олександрович**

Д.м.н., професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології, імунології та епідеміології Дніпровського державного медичного університету

**Колісник Наталія Станіславівна**

К.м.н., доцент кафедри внутрішньої медицини 2 і фізотерапії Дніпровського державного медичного університету

**Волошина Ірина Миколаївна**

Д.м.н., професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО Запорізького державного медичного університету

**Сем'янчук Віра Богданівна**

К.м.н., доцент кафедри дитячих хвороб ПО Івано-Франківського національного медичного університету

**Романишин Ярина Юріївна**

Дитячий імунолог Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру

**Степановський Юрій Степанович**

К.м.н., доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

**Мазулов Олександр Васильович**

К.м.н., доцент кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

**Гільфанова Анна Михайлівна**

К.м.н., асистентка кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

**Височина Ірина Леонідівна**

Д.м.н., професор, завідувачка кафедри сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету

**Самойленко Людмила Іванівна**

Завідувачка обласного центру клінічної імунології Одеської обласної дитячої клінічної лікарні

**Маврутенков Віктор Володимирович**

Д.м.н., професор кафедри інфекційних хвороб Дніпровського державного медичного університету

**Костюченко Лариса Василівна**

Д.м.н., професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, завідувачка педіатричного відділення Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру

Мета Експертної ради

- 1 Обговорення чинного Національного календаря щеплень в Україні (надалі – Календар).
- 2 Створення пропозицій щодо внесення змін до чинного Календаря з розробкою рекомендованого календаря щеплень, який включає всі зареєстровані антигени в Україні.
- 3 Визначення чіткого профілю осіб для вакцинації антигенами, зареєстрованими в Україні.
- 4 Подання рекомендованого календаря щеплень, що ухвалений Експертною радою, до Національної технічної групи експертів із питань імунопрофілактики (НТГЕІ) з метою його розгляду й урахування при оновленні Календаря.

Рада експертів постановила

- 1 Ухвалити пропозиції щодо внесення змін до чинного Календаря, графіку вакцинації, який включає всі зареєстровані антигени в Україні.
- 2 Подати пропозиції щодо оновлення Календаря до НТГЕІ для їх розгляду й ухвалення.
- 3 Створити рекомендації щодо вакцинації осіб, які не проживають постійно в Україні.
- 4 Внести пропозиції щодо коректив у розділі «Щеплення, що проводяться на ендемічних й ензоотичних територіях і за епідемічними показаннями», «Щеплення за станом здоров'я», «Рекомендації щодо вакцинації пацієнтів після ало-/автотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин» Наказу № 551 МОЗ України від 11.08.2014.
- 5 Внести пропозиції до Наказу № 551 МОЗ України від 11.08.2014 у Розділі II «Порядок проведення щеплень» пункти 2 «Щеплення дітей із порушенням Календаря» щодо вакцинації проти поліомієліту, а саме прибрати наявний віковий ліміт вакцинації від поліомієліту (до 18 років).
- 6 Внести пропозиції щодо створення окремого пункту «Вакцинація вагітних», «Вакцинація недоношених дітей» і «Вакцинація подорожніх» у розділі «Рекомендовані щеплення» Наказу № 551 МОЗ України від 11.08.2014.
- 7 Внести пропозиції до розділу «Вакцинація у разі трансплантації органів» Наказу № 2070 МОЗ України.
- 8 Внести пропозиції зі створення рекомендацій стосовно вакцинації хворих з орфанними захворюваннями.
- 9 Внести пропозиції зі створення рекомендацій стосовно щеплення осіб із невідомим або невизначеним статусом вакцинації.

Рекомендований графік вакцинації в Україні

Вакцина	1 рік	1 рік 6 місяців	2 роки	3 роки	4 роки	5 років	6 років	7 років	8 років	9 років	10 років	11 років	12 років	13 років	14 років	15 років	16 років	17 років	18 років	Дорослі
Гепатит В*																				
Туберкульоз*																				
Кір, паротит, краснуха																				
Дифтерія, правець*																				
Кашлюк*																				
Поліомієліт*																				
КіБ-інфекція*																				
Мeningokokova інфекція*																				
Грип*																				
Пневмококкова інфекція																				
Ротавірусна інфекція																				
Вітряна віспа																				
Гепатит А																				
ВПЛ																				
Жовта лихоманка																				
Черевний тиф																				
Кішечний енцефалит																				

- Вакцинація згідно з існуючим календарем вакцинації
- Рекомендований графік вакцинації у випадку застосування комбінованих вакцин
- Рекомендований вік для вакцинації
- Вакцинація проводиться в окремих випадках

Продовження на стор. 8.

Порівняльне рандомізоване клінічне дослідження з оцінки ефективності та безпеки біластину, фексофенадину й левоцетиризину в стандартних і підвищених дозах у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою

Хронічна спонтанна кропив'янка (ХСК) є відносно поширеним захворюванням шкіри, що спостерігається переважно в жінок молодого та середнього віку. Препаратами першого ряду для лікування ХСК є антигістамінні препарати (АГП) II покоління, проте близько 50% пацієнтів недостатньо реагують на них. У такому випадку рекомендується підвищити дозу АГП II покоління або додати ще один АГП II покоління. Наскільки ефективні та безпечні такі стратегії? Відповіді на ці запитання дають результати нещодавно опублікованого дослідження, котрі докладно розглядаються в цій статті.

Відповідно до чинних рекомендацій Європейської академії з алергії та клінічної імунології (EAACI), Глобальної європейської мережі з алергії й астми (GA²LEN), Європейського дерматологічного форуму (EDF), АГП II покоління є першою лінією симптоматичного лікування ХСК, оскільки діють на H₁-рецептори гістаміну, через які опосередковуються симптоми цього захворювання. Такі АГП II покоління, як біластин, фексофенадин, левоцетиризин і дезлоратадин, мають тривалий період напіввиведення та сприятливий профіль безпеки завдяки відсутності кардіотоксичності, холінергічних побічних ефектів і незначному ризику виникнення седатції.

Тривалий і успішний досвід використання перелічених препаратів у контрольованих клінічних дослідженнях і реальній клінічній практиці довів їхню безпеку й ефективність. Утім, контролю ХСК вдається досягти далеко не в усіх пацієнтів, які отримують стандартні дози АГП II покоління.

У разі відсутності ефекту від призначення перелічених препаратів у звичайних дозах можливі дві стратегії подальшого лікування: збільшити дозу того самого лікарського засобу вище стандартної або застосувати комбінацію АГП. За даними A.P. Kaplan (2012), АГП у високих дозах ефективні в 45-60% пацієнтів із ХСК. Водночас близько 30% пацієнтів стійкі до АГП незалежно від дози.

Іншим важливим питанням є доцільність поєднання АГП різних поколінь. Із цієї дилемою стикаються багато клініцистів, але наразі немає переконливих доказів ефективності комбінованої терапії. Багато лікарів практикують призначення АГП II покоління вранці й АГП I покоління ввечері, що забезпечує седативний ефект перед сном.

➤ МЕТА ТА ДИЗАЙН

Метою дослідження було визначити ефективність і переносимість подвійної дози біластину та фексофенадину; комбінації різних АГП II покоління; комбінації левоцетиризину й АГП I покоління (гідроксизину) в пацієнтів із ХСК.

Це було рандомізоване порівняльне відкрите одноцентрове дослідження в трьох групах. До нього залучили пацієнтів у віковій групі 18-60 років із клінічною історією ХСК протягом щонайменше 6 тижнів упродовж останніх 3 міс без ідентифікованої причини захворювання, а також із показником активності кропив'янки за шкалою UAS7 (Urticaria Activity Score) ≥ 7 балів.

Із дослідження були виключені хворі на ХСК, пов'язану з фізичними чинниками, застосуванням медикаментів, уртикарним васкулітом; особи з будь-яким іншим дерматологічним станом, який супроводжується проявами свербіж; вагітні або жінки, що годують груддю; хворі з відомою гіперчутливістю до досліджуваних препаратів; пацієнти з імуносупресивними захворюваннями або такі, що приймали імуносупресивні препарати; з клінічно значущими захворюваннями серця,

органів дихання, шлунково-кишкового тракту, нирок.

Дані збирали за допомогою стандартизованих форм звітів: під час скринінгу; на вихідному рівні; на 2-му та 4-му тижнях. Основні результати включали покращення симптомів кропив'янки, сонливості та якості життя.

Під час огляду лікар клінічно оцінював пацієнтів, зважаючи на анкетні дані. Дискомфорт, пов'язаний із кропив'янкою, визначали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ)

за такими критеріями, як пов'язана з прийомом препарату сонливість і задоволеність препаратом за шкалою Лайкерта. Активність кропив'янки та якість життя визначали за опитувальниками UAS (добова оцінка активності кропив'янки з огляду на свербіння та висип) і CU-Q2oL (якість життя за 6 доменами: свербіж, набряк, вплив на повсякденну активність, сон, обмеження та зовнішній вигляд – загалом 23 запитання; мінімальний бал – 23, максимальний – 115). Вважалося, що зростання показника CU-Q2oL хоча би на 25% свідчить про покращення якості життя.

Період вимивання становив 3 дні (як препарат порятунку дозволялося використовувати преднізолон у дозі 30 мг). У цей час пацієнти вели щоденник, де реєстрували показники за шкалою UAS (від 0 – відсутність свербіння та припухлості; до 3 – нестерпний свербіж із множними висипами), випадки набряку обличчя, прийом будь-яких інших ліків і побічні явища.

Під час другого візиту, тобто через 3 дні, в пацієнтів була проведена така сама суб'єктивна й об'єктивна оцінка. Хворих рандомізували на прийом біластину, фексофенадину або левоцетиризину в стандартних дозах протягом наступних 2 тиж. Пацієнти з балом UAS7 ≤ 6 вважалися чутливими до препарату. Їх виключили з дослідження, надавши рекомендації продовжити розпочате лікування. Пацієнтам, у яких не спостерігалось покращення, призначили подвійну дозу препаратів (біластин 20 мг двічі на день і фексофенадин 180 мг двічі на день) вранці й увечері протягом 3 і 4 тиж, а в групі левоцетиризину гідроксизин 25 мг додавали на ніч протягом 2 тиж. Під час четвертого візиту оцінювали всі попередні показники активності ХСК і реєстрували всі небажані явища.

➤ КІНЦЕВІ ТОЧКИ

Як первинну кінцеву точку ефективності лікування обрали частку пацієнтів, які досягли доброго контролю кропив'янки згідно з опитувальником UAS7 у кожній групі на 2-му та 4-му тижнях. Вторинні кінцеві точки включали кількість пацієнтів із відсутністю симптомів ХСК, середнє зниження показника UAS7, покращення якості життя пацієнтів за опитувальником CU-Q2oL, зменшення дискомфорту від кропив'янки та сонливості за ВАШ на 2-му й 4-му тижнях. Безпека кожного режиму лікування була проаналізована шляхом оцінки частки пацієнтів, у яких виявлено ≥ 1 побічний ефект протягом періоду дослідження.

➤ РЕЗУЛЬТАТИ

Загалом 120 пацієнтів були рандомізовані на прийом біластину, фексофенадину або левоцетиризину. Зі 120 первинно залучених пацієнтів із ХСК 10 вивели з дослідження та не були включені до аналізу. Відповідно, остаточно

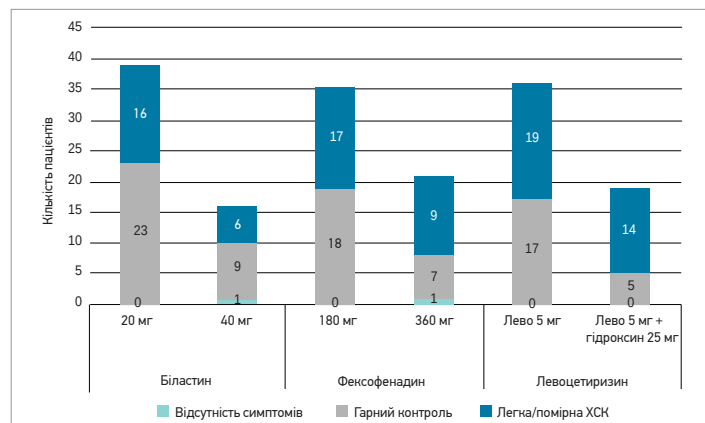


Рис. 1. Кількість пацієнтів із покращенням кропив'янки на 2-му та 4-му тижнях лікування

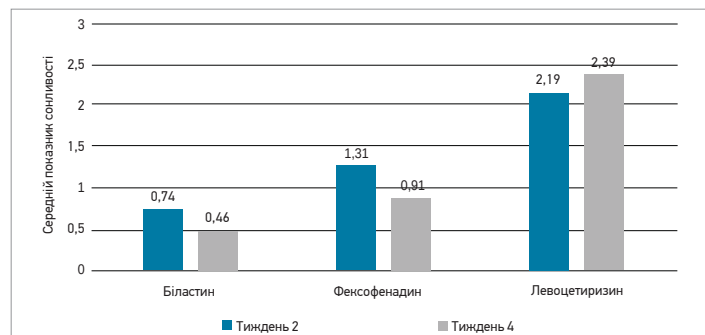


Рис. 2. Сонливість від препарату, оцінена за ВАШ

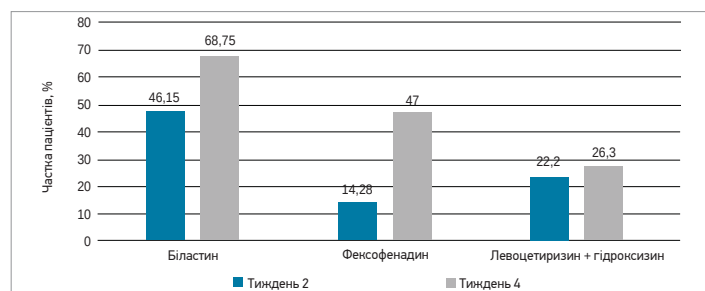


Рис. 3. Покращення якості життя за опитувальником CU-Q2oL

Таблиця. Зареєстровані в дослідженні побічні явища

	Біластин	Фексофенадин	Левоецетиризин + гідроксизин	Загалом
Седация	3	5	11	19
Головний біль	1	2	2	5
Нудота	2	2	2	6
Втома	1	1	1	3
Загалом побічних ефектів	7	10	16	33
Загальна кількість пацієнтів	5	7	13	25

кількість пацієнтів становила 110 (39 у групі біластину, 35 – фексофенадину та 36 – левоцетиризину). Зі 110 пацієнтів 34 мали легку кропив'янку (30,9%), решта 76 – помірну кропив'янку (69,1%). Пацієнти в усіх трьох групах мали подібний вихідний показник UAS7.

Об'єктивні симптоми

На 2-му тижні в групі біластину 23 пацієнти досягли доброго контролю кропив'янки, тоді як у групах фексофенадину та левоетиризину – 18 і 17 пацієнтів відповідно. Не було жодної статистичної різниці між групами на 2-му тижні лікування. Наприкінці лікування в групі біластину добрий контроль кропив'янки мали 9 із 16 хворих, у групі фексофенадину – 7 із 17, у групі левоетиризину та гідроксизину – 5 із 19 (рис. 1).

Серед трьох груп лікування в усіх пацієнтів зберігалися симптоми захворювання на 2-му тижні. По 1 пацієнту з груп біластину та фексофенадин не мали симптомів на 4-му тижні лікування. Жоден із пацієнтів у групі, яка отримувала левоцетиризин, не позбувся симптомів. Достовірно статистична різниця у вираженості симптомів між групами біластину та левоцетиризину ($p < 0,05$) на 4-му тижні свідчить про те, що збільшення дози АГП II покоління є кращою стратегією лікування, ніж застосування комбінації АГП I та II поколінь. Статистичної різниці між біластином і фексофенадином ($p = 0,4$) а також фексофенадином і левоцетиризином ($p = 0,3$) не відзначалося.

Середній бал за опитувальником UAS7 у групі біластину знизився із 17,63±3,99 до 7,85±4,56 (на 55,4%), у групі фексофенадину – з 18,43±3,78 до 7,80±3,76 (на 57,6%), у групі левоцетиризину – із 17,98±5,09 до 9,47±1,398 (на 47,3%) на 2-му тижні лікування.

Показник UAS7 при застосуванні біластину в підвищеній дозі знизився з 12,56±3,08 до 5,25±3,09 (на 58,6%), фексофенадину – з 11,06±2,49 до 5,65±2,64 (на 48,9%), у разі додавання гідроксизину до левоцетиризину – з 13,68±3,9 до 8,0±3,14 (на 41,5%) на 4-му тиждні лікування.

Сонливість

Головною проблемою при підвищенні доз H_1 -АГП є сонливість. Сонливість під час застосування препарату оцінювалася за допомогою ВАШ. Левоцетиризин мав вищий середній бал за ВАШ, який збільшувався при додаванні гідроксизину. На 14-й день фексофенадин мав нижчу оцінку, ніж левоцетиризин, але вищу, ніж біластин. Показник сонливості в групах біластину та фексофенадину не підвищувався при збільшенні дози цих препаратів. Біластин виявився достовірно кращим ($p < 0,05$) як неседативний АГП порівняно з фексофенадином і левоцетиризином (рис. 2).

Якість життя

Показник якості життя оцінювали за допомогою опитувальника CU-Q2oL. Отримані результати продемонстрували, що з трьох груп максимальне покращення якості життя

спостерігалось при застосуванні біластину на 2-му та 4-му тижнях. На 2-му тижні 17 із 39 пацієнтів у групі біластину, 6 із 35 пацієнтів у групі фексофенадину та 7 із 36 пацієнтів у групі левоцетиризину показали покращення якості життя більш ніж на 25%. На 4-му тижні покращення цього показника відзначали в 13 із 16 пацієнтів у групі біластину, 7 із 17 пацієнтів у групі фексофенадину та 4 із 19 пацієнтів у групі левоцетиризину (рис. 3). Отже, біластин статистично значущо покращував якість життя за опитувальником CU-2QoL порівняно з обома іншими групами ($p<0,05$).

Безпека

Загалом було отримано 33 повідомлення про побічні явища (седатива, головний біль, нудота, втомлюваність), що надійшли від 25 пацієнтів протягом участі в дослідженні (табл.). Із них 5 осіб приймали біластин, 7 – фексофенадин і 13 – левоецетиризин. Із погляду частоти побічних ефектів достовірна різниця була між групами біластину та левоецетиризину ($p<0,05$), що могло бути зумовлено додаванням гідроксизину до левоецетиризину. Різниця між частотою побічних ефектів у групах біластину та фексофенадину була незначною й не досягла статистичної значущості ($p=0,53$). Інших серйозних побічних ефектів зареєстровано не було.

➤ ОБГОВОРЕННЯ

У цьому дослідженні порівнювали ефективність і переносимість біластину, фексофенадину та левоветиризину в стандартній дозі протягом 2 тиж із подальшим підвищенням дози біластину й фексофенадину та додаванням гідроксизину до левоветиризину в пацієнтів із ХСК протягом ще 2 тиж. Наскільки нам відомо, раніше не проводилося досліджень, які порівнювали б ефективність підвищення дози АГП II покоління з комбінацією АГП I та II поколінь.

Міжнародні настанови з лікування ХСК рекомендують застосовувати АГП II покоління. Проте деякі пацієнти недостатньо реагують на ці препарати. За даними F. Humphreys, близько 40% пацієнтів із ХСК можуть не досягти полегшення симптомів за допомогою антигістамінної терапії. Японське дослідження показало, що лише 36,6% пацієнтів, які отримували стандартні дози АГП, досягли покращення (Hiragun M. et al., 2013). У представленому дослідженні 59% пацієнтів добре реагували на біластин, 51% – на фексофенадін і 47% – на левотирозин у стандартній дозі.

Чинні рекомендації вказують на необхідність збільшувати дозу АГП II покоління в пацієнтів із ХСК, які не реагують на стандартні дози, що дає змогу покращити контроль захворювання. У низці публікацій, які оцінювали різні АГП II покоління в підвищених дозах, було чітко показано, що більшість пацієнтів із раніше неконтрольованою ХСК демонструють значне полегшення симптомів.

У представленому дослідженні збільшення дози біластину (20 мг двічі на добу) дало змогу досягти позитивної

відповіді на лікування. При цьому 56,25% пацієнтів добре реагували на біластину у дозі 20 мг двічі на добу, а 47% – на фексофенадин у дозі 180 мг двічі на добу. Це узгоджується з іншими дослідженнями біластину та фексофенадину. Зокрема, Weller і співавт. вказують, що збільшення дозування (подвоєння стандартної дози) біластину виявилось ефективним підходом для більшості пацієнтів із ХСК. Збільшення дози фексофенадину було менш ефективним. Наприклад, K. V. Godse та співавт. продемонстрували, що застосування фексофенадину в дозі 360 мг на добу дає змогу покращити контроль захворювання в 32% пацієнтів. Загалом підвищення дози АГП II покоління вважається ефективною стратегією контролю ХСК.

Добре відомо, що сонливість є одним із найпоширеніших небажаних ефектів АГП. У цьому дослідженні пацієнти, які приймали біластин, не відчували

ВИСНОВКИ

Дослідження переконливо демонструє, що підвищення дози біластину є ефективним, краще переноситься та спричиняє менш виражену сечацію, ніж збільшення дози фексофенадину або комбінування АГП II та I покілоліну (левоцетиризину + гідроксизину) у пацієнтів із ХСК. Збільшення добової дози біластину забезпечило полегшення симптомів кропив'янки та покращило якість життя в більшості пацієнтів, не спричиняючи серйозних чи інших побічних ефектів. Отже, збільшення дози біластину є кращою альтернативою, ніж комбінація АГП II та I покілоліну. Отримані клінічні дані зможуть допомогти лікарям у виборі відповідного лікування пацієнтів із ХСК.

Shah B., Dhoot D., Choudhary A., et al. A comparative, three-arm, randomized clinical trial to evaluate the effectiveness and tolerability of bilastine vs fexofenadine vs levocetirizine at the standard dose and bilastine vs fexofenadine at higher than the standard dose (up-dosing) vs levocetirizine and hydroxyzine (in combination) in patients with chronic spontaneous urticaria. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2022; 15: 261-270.

Адаптований переклад з англ. **В'ячеслава Килимчука**

[illegible]

ВІСНИК online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]
Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009
Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор
Випусковий редактор
Менеджер із реклами

В'ячеслав Килимчук
Галина Терхун
Зоя Маймескул

Літературне редактування / коректура:
Анастасія Божко
Ірина Колесник
Дизайн/верстка:
Юлія Фітснова
Олена Дудко
Наталія Дехтяр-Дігузова

Контактні телефони

Редакція **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу **+380 (44) 521-86-93**

Відділ передплати **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листування
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянec»
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку травень 2022.
Замовлення № 300522. Тираж 28 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише за дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

Тираж із 10.05.2022 та 10 000 електронних адрес (дато держреєстрації з 02.01.2012).

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Рекомендований графік вакцинації в Україні **3, 8-9**
Резолюція Експертної ради

Новини світової медицини **9, 17**

Лікарський засіб виробництва Asino в Україні
вперше зареєстрований у Європейському Союзі **10**

АЛЕРГОЛОГІЯ

Порівняльне рандомізоване клінічне дослідження
з оцінки ефективності та безпеки біластину, фексофенадину
й левоцетиризину в стандартних і підвищених дозах
у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою
B. Shah, D. Dhoot, A. Choudhary та ін. **4-5**

НЕВРОЛОГІЯ

Еволюція неврологічних проявів у разі COVID-19
O.I. Кальбус **11, 17**

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

Молнупіравір для перорального лікування
амбулаторних пацієнтів із COVID-19
A.Й. Берналь, М.М. Гомес да Сільва, Д.Б. Мусунгайе та ін. **12-13**

РЕВМАТОЛОГІЯ

Нові можливості підвищення безпеки лікування хворих
на остеоартрит і ревматоїдний артрит
в умовах пандемії COVID-19 **18-19**

Суглобовий синдром в осіб старшого віку
O.M. Біловол, I.I. Князькова **20-21**

ВІЙСЬКОВА МЕДИЦИНА

Вогнепальні поранення:
тактика надання допомоги та профілактика
тромботичних ускладнень
Д.С. Миргородський **28-29**

КАРДІОЛОГІЯ

Профіль артеріального тиску non-dipper:
клінічні наслідки та можливості моксонідину
Ю.С. Рудик **23**

Кардіопротекторний ефект донатора оксиду азоту
в пацієнтів з артеріальною гіпертензією
В.К. Ташук **26-27**

Можливості застосування фіксованої комбінації левокарнітину
та L-аргініну при хронічній ішемічній хворобі серця
M.I. Швед **30-31**

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

Больовий синдром у неврології: ефективний старт терапії
В.А. Гриб **32**

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

Тромбоз глибоких вен і легенева емболія: схожі, але різні.
Специфічність проявів за COVID-19
O.O. Мельник **14-16**

Рекомендований графік вакцинації в Україні

Резолюція Експертної ради

Продовження. Початок на стор. 3.

1 Чотиридозовий графік вакцинації від гепатиту В У разі використання комбінованих вакцин рекомендована схема щеплення від гепатиту В – 2-4-6-18 місяців.

• Якщо мати новонародженого HBsAg «-» (негативна), що документально підтверджено, вакцинацію дитини можливо розпочати протягом перших місяців життя або одночасно зі щепленням проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту. У разі поєднання імунізації зі щепленням проти кашлюка, дифтерії, правця, поліомієліту рекомендується схема: 2-4-6-18 місяців життя (Наказ МОЗ України № 947 від 18.05.2018).

<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-18052018-947-pro-vnesennja-zmin-do-kalendarja-profilaktichnih-sheplen-v-ukraini>

• Один із можливих графіків вакцинації від гепатиту В згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) – чотиридозовий графік: однавалентна доза після народження та 3 (однавалентна чи комбінована) вакцини, зазвичай уводяться разом з іншими вакцинами для немовлят; додаткова доза не завдає будь-якої шкоди.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization-schedules/immunization-routine-table1.pdf?sfvrsn=c7de0e97_4&download=true

• Згідно з рекомендаціями Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC) дозволено введення 4 доз, якщо після першої (родової) дози використовується комбінована вакцина, що містить гепатит В.

https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html? CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fschedules%2Fhcp%2Fchild-adolescent.html#note-hib

2 Бустерна вакцинація від кашлюка в 6 років

Рекомендовано бустерну вакцинацію від кашлюка в 6 років.

• Відповідно до настанови CDC рекомендовано п'ятидозовий графік вакцинації від кашлюка – у 2, 4, 6, 15-18 місяців і 4-6 років.

https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html? CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fschedules%2Fhcp%2Fchild-adolescent.html#note-hib

• Згідно з рекомендаціями ВООЗ рекомендовано 3 дози для первинної вакцинації від кашлюка та 2 бустерні дози – першу бажано застосувати на другому році життя, а другу, наприклад, перед школою в 6 років.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization-schedules/immunization-routine-table1.pdf?sfvrsn=c7de0e97_4&download=true

• Використання ацелюлярних комбінованих вакцин сприяє зменшенню ін'єкційного навантаження на організм дитини.

3 Імунізація від поліомієліту за допомогою інактивованої поліомієлітної вакцини (ІПВ)

Враховуючи переваги ІПВ, рекомендовано виконувати щеплення від поліомієліту за допомогою ІПВ у разі використання комбінованих вакцин.

• ІПВ може бути застосована для 3-6-го щеплень як окремо, так і в складі комбінованих вакцин. Дітям, які перебувають у сімейному оточенні, дитячих закладах закритого типу з ВІЛ-інфікованими або з особами, котрим протипоказано введення оральної поліомієлітної вакцини, щеплення проводяться виключно ІПВ.

<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-18052018-947-pro-vnesennja-zmin-do-kalendarja-profilaktichnih-sheplen-v-ukraini>

• При застосуванні комбінованої вакцини, що містить ІПВ, до 4 років можна вводити 4 або більше доз ІПВ. Утім, рекомендується введення додаткових доз у віці від 4 років або після та принаймні через 6 місяців після введення попередньої дози.

https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html? CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fschedules%2Fhcp%2Fchild-adolescent.html#note-polio

• У разі застосування комбінованої вакцини, що містить ІПВ, щеплення в 14 років може бути змінене на 16 років.

• Переваги ІПВ – адекватний захист від трьох типів поліовірусів, безпечність, низька реактогенність, відсутність ризику вакцинасоціованого паралітичного поліомієліту, виникнення циркулювальних вакциноспорідних вірусів поліомієліту (цВСПВ), безпечність у контексті контейменту поліовірусів, можливість застосування у складі комбінованих вакцин, можливість застосування в дітей і дорослих.

4 Вакцинація від Ніб-інфекції

У разі використання комбінованих вакцин рекомендована схема вакцинації від Ніб-інфекції – 2-4-6-18 місяців.

• ВООЗ рекомендує дотримуватися будь-якого з таких графіків імунізації проти Ніб: 3 первинні дози без бустерної; 2 первинні дози плюс бустер; 3 первинні дози плюс бустер.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization-schedules/immunization-routine-table1.pdf?sfvrsn=c7de0e97_4&download=true

• Один із рекомендованих графіків вакцинації відповідно до позиції CDC: 4 дози при застосуванні комбінованих вакцин. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html? CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fschedules%2Fhcp%2Fchild-adolescent.html#note-hib

• Можливе також щеплення дітей після 5 років у разі застосування комбінованих вакцин.

• Діти, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19), є групою ризику та потребують вакцинації від Ніб-інфекції.

5 Вакцинація вагітних

Рекомендовано вакцинацію вагітних від правця, дифтерії та кашлюка. Вагітні є групою найвищого пріоритету для вакцинації від грипу. Комбіновані вакцини (АаКДП-М зі зменшеним умістом антигенів), що містять ІПВ, є безпечними та можуть бути використані під час вагітності.

• Вагітні, які отримали останню дозу вакцини, що містить правцевий анатоксин, більш ніж 10 років тому, мають бути щеплені проти правця та дифтерії під час вагітності. Вакцинація під час вагітності забезпечує формування відповідного імунітету до правця в матері та запобігав захворюванню як у матері, так і в дитини. Якщо є лабораторні підтвердження захисту від правця, введення дози АДП-М може бути відтерміновано.

<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1182-19#Text>

• Найчастіше кашлюк, пов'язаний з ним ускладнення та більшість смертей, асоційованих із кашлюком, трапляються в дітей, які за віком не підлягають щепленню за календарем (у віці менш ніж 2 місяці) або були не повністю імунізовані (у віці більш ніж 6 місяців). Немовлята, які за віком не можуть отримувати первинну серію вакцинації проти дифтерії, правця та кашлюка, залежать від пасивно набутих материнських антитіл для захисту від кашлюка.

• Саме тому CDC рекомендують введення 1 дози АаКДП-М (дифтерія, правець, ацелюлярна кашльова вакцина зі зменшеним умістом антигенів) під час кожної вагітності, бажано на 27-36-му тижні.

<https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>

• ВООЗ також рекомендує вакцинацію вагітних за допомогою АаКДП-М переважно в другому або третьому триместрі й бажано принаймні за 15 днів до закінчення вагітності. Але вакцина може бути введена в будь-який термін вагітності.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization-schedules/immunization-routine-table1.pdf?sfvrsn=c7de0e97_4&download=true

• Вагітні мають підвищений ризик важкого перебігу гестації, госпіталізації внаслідок грипу та смерті під час вагітності. Щеплення проводиться інактивованими вакцинами проти грипу. Вакцинація вважається безпечною та рекомендується всім жінкам, які перебувають у стані вагітності (в будь-якому триместрі) або планують вагітність протягом сезону грипу.

<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1182-19#Text>

<https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/vacc-during-after.html>

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization-schedules/immunization-routine-table1.pdf?sfvrsn=c7de0e97_4&download=true

<https://vaccine-safety-training.org/immunization-and-pregnancy.html>

• Відповідно до рекомендацій Національного консультативного комітету з імунізації Канади (NACI) комбінована вакцина, що містить ІПВ, може вводитися вагітним (в ідеалі це слід робити під час третього триместру вагітності).

National Advisory Committee on Immunization (NACI). Update on Immunization in Pregnancy with Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Reduced Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine [cited 2018 Mar 11]. Public Health Agency of Canada. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-immunization-pregnancy-tdap-vaccine.html>

• Щеплення вагітних комбінованою вакциною, що містить ІПВ для пасивної імунізації проти кашлюка в немовлят, була оцінена в опублікованих дослідженнях і не показала жодного негативного впливу на вагітну або плід і є безпечною.

Munoz F.M., Bond N.H., Maccato M., et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. JAMA. 2014; 311: 1760-1769

Hoang H.T.T., Leuridan E., et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: results of a randomized controlled trial. Vaccine. 2016; 34: 151-159

Villarreal Perez J.Z., Ramirez Aranda J.M., et al. Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women. Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2017; 13 (1): 128-135

Halperin S.A., Langley J.M., Ye L., et al. A randomized, controlled trial of the safety and immunogenicity of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine (Tdap) immunization during pregnancy and subsequent infant immune response. Clinical Infectious Diseases. 2018; 67: 1063-1071

Perry J., Towers C.V., Weitz B., Wolfe L. Patient reaction to Tdap vaccination in pregnancy. Vaccine. 2017; 35: 3064-3066

Donegan K., King B., Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. BMJ. 2014; 349: g4219

Kharbanda E.O., Vazquez-Benitez G., Lipkind H.S., et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. JAMA. 2014; 312: 1897-1904

Morgan J.L., Baggari S.R., McIntire D.D., Sheffield J.S. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. Obstetrics and Gynecology. 2015; 125: 1433-1438

Kharbanda E.O., Vazquez-Benitez G., Lipkind H.S., et al. Maternal Tdap vaccination: coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink. 2007-2013. Vaccine. 2016; 34: 968-973

DeSilva M., Vazquez-Benitez G., Nordin J.D., et al. Maternal Tdap vaccination and risks of infant morbidity. Vaccine. 2017; 35: 3655-3660

• CDC стверджують, що ІПВ можна вводити відповідно до рекомендованих графіків для дорослих, якщо вагітна має підвищений ризик зараження та потребує захисту від поліомієліту. Ситуації, які можуть потребувати захисту під час вагітності, включають можливий професійний вплив або подорож до райони ендемічного поліомієліту.

<https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html>

6 Вакцинація дорослих

Рекомендовано ревакцинацію дорослих за допомогою комбінованих вакцин кожні 10 років від дифтерії, правця, кашлюка та поліомієліту. Вакцинація від грипу рекомендована дорослим щороку.

• Експерти CDC рекомендують рутинну ревакцинацію дорослих кожні 10 років за допомогою АаКДП-М (дифтерія, правець, ацелюлярна кашльова вакцина зі зменшеним умістом антигенів).

<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-18052018-947-pro-vnesennja-zmin-do-kalendarja-profilaktichnih-sheplen-v-ukraini>

• ВООЗ виокремлює медичних працівників як пріоритетну групу для отримання вакцини від кашлюка кожні 10 років.

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization-schedules/immunization-routine-table1.pdf?sfvrsn=c7de0e97_4&download=true

• Першу планову ревакцинацію дорослих за віком та епідемічними показаннями, які раніше були щеплені, проводять АДП-М у віці 26 років із подальшою плановою ревакцинацією АДП-М кожні 10 років або за Календарем (26, 36 і т. д.), але не раніше ніж 1 рік для вагітних і 5 років для інших осіб.

<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-18052018-947-pro-vnesennja-zmin-do-kalendarja-profilaktichnih-sheplen-v-ukraini>

• Рекомендовано вакцинацію від кашлюка вагітних (під час кожної вагітності) та дорослих, які контактують із вагітною й новонародженим (за стратегією «кокона»).

• Рекомендовано вакцинацію від кашлюка вихователів дитячих садочків, учителів шкіл і викладачів університетів кожні 10 років.

• Вакцинація від грипу рекомендована всім дорослим щороку.

<https://z-l.com/upload/moz%20docs/551.pdf>

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/flu/index.html>

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization-schedules/immunization-routine-table1.pdf?sfvrsn=c7de0e97_4&download=true

• Вакцинація від поліомієліту дорослих передбачена в таких країнах Єврозою, як Австрія (Тдар-ІПВ кожні 10 років до 60; після 60 – якщо пропущені попередні дози), Бельгія (додаткова ревакцинація проти поліомієліту є обов'язковою (або настійно рекомендується відповідно до країни) для мандрівників будь-якого віку, котрі перебувають понад 4 тижні у країнах, інфікованих диким поліовірусом або цВСПВ із потенційним ризиком міжнародного поширення. Ці рекомендації відповідають заяві Комітету з надзвичайних ситуацій відповідно до Міжнародних медичних правил (2005) щодо міжнародного поширення поліовірусу і регулярно пристосовуються до цієї заяви. Ревакцинація складається з 1 дози вакцини, введеної між 4 тижнями та 12 місяцями до того, як мандрівник покине зацікавлені країни, Хорватія (19 років – якщо пропущені попередні дози), Франція (25 років – Тдар-ІПВ або дТТ-ІПВ, якщо остання доза Тдар-ІПВ отримана за останні 5 років; 45 років; дТТ-ІПВ кожні 10 років і 65), Німеччина (наздоганяти тих, хто не щеплений), Греція (бустер ТД кожні 10 років; одну з бустерних доз слід застосовувати за допомогою Тдар або Тдар-ІПВ).

<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDisease=4&SelectedCountryIdByDisease=-1>

• Вакцинація від поліомієліту рекомендована всім дорослим незалежно від попереднього статусу вакцинації в разі зафіксованих

спалахів інфекції в країні (зафіксований випадок дикого поліовірусу або ЦВСПВ).

7 Вакцинація від грипу

• Рекомендовано вакцинацію від грипу впродовж усього сезону грипу (з жовтня по травень).

• Якщо особа перехворіла на грип, рекомендовано вакцинацію від грипу в цьому ж сезоні грипу.

• Вакцинація від грипу рекомендована щороку особам віком від 6 місяців.

• Групи осіб, яким рекомендовано щеплення від грипу: діти з 6-місячного віку; особи похилого віку (після 60 років); трудові колективи підприємств, установ, організацій; медичні працівники; вагітні; жінки, які планують вагітність; військовослужбовці, будівельники, працівники Державної автомобільної інспекції МВС України; особи, які доглядають хворих на грип удома. Група найвищого пріоритету для вакцинації від грипу – вагітні.

• Групи високого ризику виникнення ускладнень і тяжкого перебігу грипу: пацієнти з цукровим діабетом, первинними імунodefіцитами, бронхіальною астмою, хронічними захворюваннями печінки, легень, серцево-судинної системи, ураженнями нирок, ВІЛ-інфіковані, пацієнти з функціональною чи анатомічною асплеінією та трансплантацією кісткового мозку, лімфома, множинною мієломою, лейкомією й такі, що тривало отримують ацетилсаліцилову кислоту; пацієнти з неврологічними захворюваннями; люди з ожирінням (індекс маси тіла ≥ 40); пацієнти з ослабленою імунною системою через хвороби (наприклад, ВІЛ або СНІД, деякі види раку, як-от лейкомія) або ліки (наприклад, хіміотерапія чи променева терапія раку, постійний прийом кортикостероїдів або інших препаратів, що пригнічують імунну систему); особи, які перенесли інсульт.

<https://z-l.com.ua/upload/moz%20docs/551.pdf>

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/fu/index.html>

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/immunization-schedules/immunization-routine-table1.pdf?sfvrsn=c7de0e97_4&download=true

• Рекомендовано вакцинацію від грипу хворих на активний туберкульоз та осіб із залишковими змінами після туберкульозу.

• При створенні ТЗ потрібно віддавати перевагу чотири-валентним вакцинам від грипу.

8 Вакцинація від менінгококової інфекції

• Рекомендована дітям і дорослим для профілактики менінгококової інфекції.

<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1237-14#Text>

• Пріоритетні групи для вакцинації від менінгококової інфекції – діти віком до 2 років; діти, які йдуть до школи (6 років); підлітки (11-18 років); студенти (особливо ті, які проживають у гуртожитках); військовослужбовці.

• Групи ризику за станом здоров'я – особи з функціональною чи анатомічною асплеінією (в тому числі серпоподібноклітинною анемією); особи з дефіцитом комплементу C1, C2, C3, C4, C5-C9, пропердину, фактора В; пацієнти, котрі приймають інгібітори комплементу, як-от екулумаб і равуліумаб, для лікування атипового гемолітико-уремічного синдрому, пароксизмальної нічної гемоглобінурії, генералізованої міастенії, ВІЛ-інфіковані, пацієнти з гіпоагмаглобулінемією та дефіцитом підкласу IgG2.

<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1237-14#Text>

9 Вакцинація від туберкульозу

• Вакцинацію БЦЖ рекомендовано проводити з 48 годин після народження.

• При народженні дітей від ВІЛ-позитивних матерів рекомендовано проводити їм вакцинацію БЦЖ із 48 годин після народження за відсутності в них симптомів ВІЛ-інфекції.

• Вакцинацію дітей після 2 місяців потрібно проводити після негативної проби Манту.

• Вакцину БЦЖ можна поєднувати з іншими щепленнями в один день або вводити з будь-яким інтервалом.

10 Вакцинація недоношених дітей

• Діти, що народилися раніше 34-го тижня гестації, не мають отримувати щеплення БЦЖ, поки не настане 34-й тиждень гестації. Щеплення БЦЖ щойно народжених дітей із низькою масою тіла проводиться після досягнення дитиною маси тіла 2000 г. При народженні недоношеної дитини вагою менш як 2000 г вакцинація проти туберкульозу здійснюється після досягнення дитиною маси тіла 2000 г і обов'язково до виписки з лікарні.

• Рекомендовано не відкладати вакцинацію у зв'язку з недоношеністю та виконувати щеплення згідно з Календарем. Рекомендовано застосовувати 3 дози АаКДП/АКДП, Ніб, поліомієліт, гепатит В починаючи від віку 6 тижнів (у своєму хронологічному віці без корекції недоношеності). Перевага віддається комбінованій ацелюлярній кашлюковій вакцині у зв'язку з меншою реактогенністю та меншим ін'єкційним навантаженням. Для щеплення проти поліомієліту на час перебування дитини в стаціонарі використовується лише ІПВ. У разі використання комбінованих вакцин рекомендована схема вакцинації – 2-4-6-

18 місяців незалежно від уведеної дози вакцини від гепатиту В у перші 12 годин життя.

• Перша доза вакцини проти гепатиту В вводиться в перші 12 годин життя дитини незалежно від маси тіла. Новонародженим із масою тіла до 2000 г вакцинація проти гепатиту В проводиться незалежно від статусу матері щодо гепатиту В. У такому разі доза вакцини проти гепатиту В, що введена новонародженій дитині з масою тіла менш ніж 2000 г, не зараховується як доза первинної імунізації. Якщо мати новонародженого HBsAg «+» (позитивна), вакцинація проти гепатиту В проводиться в перші 12 годин життя дитини незалежно від маси тіла. Разом із вакцинацією, але не пізніше першого тижня життя, в іншу ділянку тіла рекомендовано ввести специфічний імуноглобулін проти гепатиту В із розрахунку 40 МО/кг маси тіла та не менш як 100 МО. Дитині, яка народилася в матері з невідомим статусом щодо HBsAg, щеплення проводиться обов'язково в перші 12 годин життя з одночасним дослідженням статусу матері за HBsAg. У разі отримання позитивного результату в матері для профілактики гепатиту В дитині вводиться специфічний імуноглобулін проти гепатиту В відповідно до його використання в дитини, народженої від HBsAg «+» (позитивної) матері. Після досягнення дитиною хронологічного віку 1 місяць вакцинація має бути проведена серією щонайменше з трьох уведень вакцин. У разі використання комбінованих вакцин рекомендована схема вакцинації від гепатиту В – 2-4-6-18 місяців незалежно від уведеної дози в перші 12 годин життя.

• Усім недоношеним дітям, народженим на терміні вагітності <32 тижнів, рекомендується отримувати 4 дози 13vPCV (13-валентна пневмококова кон'югована вакцина) за схемою 3+1. Додатково – 2 дози 23vPPV (23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина за можливості доступу до неї у віці 2 роки та через 5 років після першої дози 13vPCV).

• Недоношені діти мають високий рівень основних захворювань, які збільшують ризик розвитку ускладнень грипу, що можуть включати респіраторні, серцеві та неврологічні стани. Недоношені діти повинні отримувати щеплення від грипу щороку, починаючи з 6-місячного віку. Немовлята повинні отримувати 2 дози вакцини з інтервалом не менш як 4 тижні, потім 1 дозу щороку.

• Недоношені діти можуть отримати вакцину проти ротавірусу у своєму хронологічному віці без корекції недоношеності. Це включає госпіталізованих немовлят, які мають стабільний стан здоров'я.



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Перша у світі жінка позбулася вірусу імунодефіциту людини після трансплантації стовбурових клітин

Пацієнтка з лейкомією із США стала першою жінкою і третьою на сьогодні людиною, яка вилікувалася від вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) після пересадки стовбурових клітин від донора, який має природну стійкість до вірусу, що викликає синдром набутого імунодефіциту (СНІД).

З моменту отримання пуповинної крові для лікування гострого мієлоїдного лейкозу жінка середнього віку змішаної раси перебувала в стані ремісії та позбавилася вірусу протягом 14 місяців без застосування антиретровірусної терапії. Цей випадок є частиною великого дослідження, проведеного за підтримки США під керівництвом доктора Івонн Брайсон із Каліфорнійського університету (м. Лос-Анджелес, США) та доктора Дебори Персо з Університету Джона Гопкінса (м. Балтимор, США). Дослідження спрямоване на спостереження за 25 особами з ВІЛ, яким пересадили стовбурові клітини пуповинної крові для лікування раку й інших серйозних патологічних станів.

Пацієнти у випробуванні спочатку проходять хіміотерапію, після чого їм трансплантують стовбурові клітини від донорів із певною генетичною мутацією, за якої відсутні рецептори, котрі використовує вірус для інфікування клітин.

За словами Шерон Левін, президента Міжнародного товариства боротьби зі СНІДом, це вже третє повідомлення про успішне вилікування від ВІЛ. Два попередні випадки описані в чоловіків (представника європейської раси та латиноамериканця), які отримали дорослі стовбурові клітини, що найчастіше використовуються при трансплантації кісткового мозку.

Трансплантація кісткового мозку не є ефективною стратегією лікування більшості людей, які живуть із ВІЛ. Але отримані результати підтверджують, що лікування від ВІЛ можливе, та підкреслюють значення генної терапії як життєздатної стратегії.

Поточне дослідження передбачає, що важливим елементом успіху є трансплантація стійких до ВІЛ клітин. Раніше вчені вважали, що роль у лікуванні відіграє загальний побічний ефект трансплантації стовбурових клітин «трансплантат проти господаря», при якому імунна система донора атакує імунну систему реципієнта. «Загалом ці три випадки позбавлення від ВІЛ після трансплантації стовбурових клітин допомогли виявити різні компоненти трансплантату, які були абсолютно ключовими для лікування», – підсумувала Ш. Левін.

Джерело: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/first-woman-reported-cured-hiv-after-bone-marrow-transplant-2022-02-15/>

COVID-19 пов'язана з підвищеним ризиком розладів психічного здоров'я

За результатами дослідження, опублікованого в The BMJ, COVID-19 пов'язана із підвищеним ризиком розладів психічного здоров'я, включно з тривогою, депресією, вживанням психоактивних речовин та розладами сну, протягом одного року після первинного інфікування.

Американські вчені провели комплексну оцінку проявів психічного здоров'я в людей із COVID-19 протягом року, використовуючи інформацію з національних баз даних охорони здоров'я Міністерства у справах ветеранів США. Вони зіставили дані 153 848 пацієнтів із позитивним ПЛР-тестом на коронавірус SARS-CoV-2 із двома контрольними групами осіб без COVID-19 (5 637 840 неінфікованих осіб під час пандемії та 5 859 251 особа до пандемії). Учасниками були переважно чоловіки європейської раси, середній вік яких дорівнював 63 роки.

Дослідники спостерігали за всіма трьома групами протягом року, щоб оцінити ризики заздалегідь визначених наслідків для психічного здоров'я, як-от тривога, депресія та стресові розлади, наслідки, пов'язані з вживанням психоактивних речовин, зниження нейрокогнітивних функцій і порушення сну.

Порівняно з неінфікованою контрольною групою, люди з COVID-19 продемонстрували на 60% вищий ризик будь-якого діагнозу щодо психічного здоров'я. Ризики були найвищими в осіб, госпіталізованих під час гострої фази COVID-19, проте були наявні навіть серед амбулаторних пацієнтів. Пацієнти з COVID-19 також демонстрували вищий ризик розладів психічного здоров'я, ніж люди із сезонним грипом.

Водночас зазначається, що дослідження включало переважно літніх чоловіків-європейців, через що його результати можуть не стосуватися інших популяційних груп.

У редакційній статті професор з Університету Шеффілда (Велика Британія) Скотт Вейч, спираючись на результати попередніх досліджень, пояснює, що для населення в цілому COVID-19 і карантин спричинили тимчасовий дистрес (пов'язаний із загрозою інфікування та потенційних тяжких наслідків), а люди, які заразилися COVID-19, мали помірно підвищений ризик тривоги та депресії протягом перших 6 місяців або й більше.

Джерело:

<https://www.worldpharmanews.com/research/5957-study-suggests-increased-risk-of-mental-health-disorders-after-covid-19-infection>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com

<https://health-ua.com>

ПРЕСРЕЛІЗ



Лікарський засіб
виробництва Acino
в Україні вперше
зареєстрований
у Європейському Союзі



Антипсихотичний лікарський засіб нового покоління Арипразол® виробництва фармацевтичного заводу Acino в Україні «Фарма Старт» успішно пройшов реєстрацію в Республіці Латвія.

Команда компанії працювала над цим майже три роки. Цьому передувало отримання заводом «Фарма Старт» GMP сертифіката Республіки Латвія наприкінці 2019 року, що підтвердило відповідність виробництва Acino в Україні принципам і правилам Належної виробничої практики щодо стандартів та високих регуляторних вимог ринку Європи.

«Стабільна робота фармацевтичного сектору та його розвиток – основа охорони здоров'я майбутніх поколінь і відбудови України. Розширення географії експорту Acino як другої компанії на вітчизняному фармацевтичному ринку¹ сприятиме підтримці економіки України, особливо в ці важкі часи. Адже обидва наші підприємства, які оперують на ринку, входять до реєстру великих платників податків². При цьому учасники цього реєстру, за останніми показниками, формують 60% усіх надходжень до держбюджету. Acino не планує відхилятися від своєї стратегії розвитку та продовжує працювати на благо нашої держави», – зазначив Євген Заїка, генеральний директор Acino в Україні, регіональний директор Acino в країнах СНД.



Лікарський засіб Арипразол® (арипіразол) виробляється на заводі «Фарма Старт» із 2017 року та є генеричним препаратом, який належить до групи атипичних нейролептиків, застосовується в дорослих пацієнтів для терапії шизофренії та біполярного афективного розладу (БАР), а також для симптоматичної терапії психічних розладів у дітей з розладами аутистичного спектра (РАС).

Арипразол® входить до всеукраїнської соціальної програми Acino в Україні «З турботою про співвітчизника», спрямованої на підтримку пацієнтів з хронічними захворюваннями серцево-судинної системи та хронічними психічними захворюваннями.

Від початку війни Acino в Україні направила як гуманітарну допомогу в гарячі точки країни понад 1000 упаковок лікарського засобу Арипразол® загальною вартістю 365 тис. грн.

У світі молекула арипіразолу залишається однією з найчастіше призначуваних серед антипсихотичних лікарських засобів завдяки доведеній ефективності та сприятливому профілю безпеки³. Acino експортує Арипразол® до Молдови, Азербайджану, Узбекистану, Грузії та Вірменії. У 2021 році вперше було здійснено відвантаження препарату Арипразол® до Кувейту в межах тендерних закупівель Міністерства охорони здоров'я Кувейту.

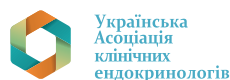
Про компанію Acino в Україні

Acino в Україні входить у швейцарську групу компаній Acino та є сучасною фармацевтичною компанією в галузі розробки та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів із додатковими властивостями, яка провадить діяльність на території України. Головні офіси Acino в Україні розташовані у м. Київ та виконують функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу Acino в країнах СНД. Виробничий завод Acino в Україні «Фарма Старт», який знаходиться у м. Київ, сертифікований відповідно до стандартів Належної виробничої практики ЄС (GMP EU) та оснащений науково-дослідною лабораторією з розробки генеричних препаратів. На сьогодні компанія налічує більше ніж 950 висококваліфікованих співробітників. Портфель лікарських препаратів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення Acino в Україні нараховує понад 80 продуктів як власного виробництва, так і на умовах дистрибуційних угод, що використовуються, зокрема, в неврології, психіатрії, кардіології, ендокринології, гастроентерології, педіатрії та терапії. Місія компанії – розробка, виробництво та просування лікарських засобів високої якості на благо пацієнтів. Саме тому компанія бере участь у програмах захисту охорони здоров'я України, що включає підтримку вітчизняних медичних закладів і благодійних проєктів, спрямованих на поліпшення якості життя нації. Докладніша інформація про Acino в Україні розміщена на вебсайті <http://www.acino.ua>.

¹ За даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку компанії Proxima Research за підсумками березня 2022 р. За обсягами продажу ЛЗ у грошовому вираженні.

² <https://opendatobot.ua/open/large-tax-payers?page=4>; <https://opendatobot.ua/open/large-tax-payers?page=8>

³ <https://psychcentral.com/blog/top-25-psychiatric-medications-for-2018#Most-Prescribed-Psychiatric-Drugs-for-2018>



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

Науково-освітній Проєкт

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

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

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2021:

– 24-27 лютого онлайн
– 14-17 квітня онлайн
– 10-12 червня м.Івано-Франківськ
– 16-18 вересня м.Львів
– 28-30 жовтня м.Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
[www.fb.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool)
www.endotime.com.ua
endschool@ukr.net



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

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

Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід.ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
Українська Гастроентерологічна Асоціація

Науковий симпозиум із міжнародною участю

XXIV Національна школа гастроентерологів, гепатологів України

1-4 червня онлайн

Участь безкоштовна

Наукова програма

- Особливості профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення в сучасних умовах
- Нові підходи у сфері гастроентерології та гепатології
- Практичні рекомендації Української Гастроентерологічної Асоціації та міжнародних асоціацій
- Проблемні питання сучасної гастроентерології та дієтології

Наукові керівники:

член-кореспондент НАМН України, професор Н.В. Харченко,
професор І.М. Скрипник, професор В.В. Харченко.

До участі запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей. Слухачі отримають сертифікат із післядипломної освіти.

Реєстрація: <https://www.gastroukr.org/>

Тел.: +380 67 209-69-07; +380 67 446-68-11.

ВСЕ БУДЕ УКРАЇНА!

Еволюція неврологічних проявів у разі COVID-19

Основними проявами коронавірусної хвороби (COVID-19) є респіраторні, але симптоматика обмежується не лише ними. Вірус SARS-CoV-2 характеризується полісистемністю ураження, включаючи судинні, шкірні прояви, токсичний вплив на печінку та нирки, пригнічення реактивності імунітету та кровотворення. Для COVID-19 мішенню ураження також є центральна та периферична нервові системи людини. 2-3 лютого в Дніпрі відбулася науково-практична конференція «COVID школа 2022», де розглядалися характерні прояви, а також нетипова симптоматика коронавірусної інфекції. Про особливості неврологічних симптомів у разі COVID-19 розповів завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук Олександр Іванович Кальбус.

На початку виступу доповідач представив дані щодо поширеності COVID-19. Перші поодинокі повідомлення про «незвичайний респіраторний синдром» в м. Ухані (КНР) з'явилися в листопаді 2019 року. Вже в грудні згідно з офіційними даними інфекція поширилася в КНР (зоонотична теорія походження вірусу – кажани). Інформація про перший лабораторно підтверджений випадок у Європі (Франція) пролунала 25 січня 2020 року. Перший офіційно підтверджений випадок на території США було зареєстровано 26 лютого 2020 року.

При проведенні ретроспективного аналізу незвичайних грипозоподібних симптомів у депонованих зразках зібраного мокротиння у Франції було виявлено, що в 14 з 58 пацієнтів, які мали респіраторне захворювання в період із 02.12.2019 по 16.01.2020, підтвердився діагноз COVID-19. Ретроспективний аналіз депонованого матеріалу в США показав, що вперше лабораторно підтверджена коронавірусна інфекція відзначалася 31.12.2019. Перші повідомлення щодо COVID-19 стосувалися респіраторних симптомів, і до початку травня 2020 року інформація про більш як 5 лабораторно підтверджених випадків надійшла з 203 країн.

COVID-19 – це мультидисциплінарна проблема, оскільки захворювання вражає якщо не всі, то майже всі органи. Раніше актуальною була інформація, що неврологічна симптоматика є характернішою для постковідного синдрому (ПКС), але сьогодні лікарі знають, що такі прояви досить часто передують маніфестації коронавірусної інфекції.

Перший найповніший систематичний огляд неврологічних проявів у разі COVID-19 був представлений у періодичному виданні Acta Neurologica Scandinavica. Автори описали найпоширеніші неврологічні порушення на момент публікації. Станом на червень 2020 року серед усіх проявів перше місце посідала аносмія/гіпосмія (5-85,6%), друге – агевзія/гіпогевзія (5-88%). Уперше було висвітлено, що такі симптоми з'являються до розвитку респіраторних і вважаються патогномонічними для ранньої діагностики COVID-19. Іншими неврологічними проявами були головний біль (13-90%), порушення свідомості (як потьмарення свідомості, так і деліріозний стан) (14,8-65%), запаморочення (13-17%), тяжкі неврологічні прояви, як-от тромбози, судоми, інсульты (6%).

Наступні повідомлення стосовно неврологічних розладів у разі COVID-19 було опубліковано в січні 2021 року. Контекст цього огляду значно відрізнявся від першої інформації. Дослідження викликало більше довіри, оскільки було досить правильно методологічно сформовано. До аналізу увійшли результати випробувань майже зі всіх країн. Загалом було враховано 350 досліджень і обстежено більш як 145 тис. осіб. Виявлено, що пацієнти з COVID-19 можуть мати понад 40 різноманітних неврологічних проявів. Окрім того, встановлено залежність від віку та клінічних проявів із боку нервової системи. З'ясовано, що близько 1/3 пацієнтів мали хоча б один із неврологічних проявів, а з кожних 50 хворих один навіть переніс інсульт.

Таблиця 1. Неврологічні прояви при COVID-19 залежно від віку	
≥60 років	≤18 років
Гостре порушення свідомості / делірій – 34%	Втомлюваність або міалгія – 17%
Втомлюваність – 20%	Порушення нюху та/або смаку – 13%
Міалгія – 11%	Головний біль – 9%
Запаморочення – 5%	Міалгія – 7%
Головний біль – 5%	Епідапади (корчі) – 4%

Таблиця 2. Неврологічні прояви COVID-19 і госпіталізація			
Симптом	Госпіталізовані	Негоспіталізовані	p
Головний біль	11%	30%	≤0,0001
Запаморочення	7%	3%	0,57
Порушення нюху	11%	50%	0,03
Порушення смаку	13%	44%	0,13
Міалгія	18%	31%	0,06
Втомлюваність	31%	21%	0,12
Міалгія або втома	30%	75%	0,002
Порушення нюху або смаку	13%	5%	0,14

Основні неврологічні діагнози при COVID-19

У структурі неврологічних проявів у разі COVID-19 у гострому періоді домінували: втомлюваність (32%), міалгія (20%), головний біль (13%), запаморочення (7%), порушення нюху (19%), порушення смаку (21%), делірій (11%), порушення свідомості (7%) й інші симптоми, як-от судоми, атаксія, порушення зору, слуху, когнітивні порушення, невралгії та розлади черепних нервів, ажитація (45%), паралічі.

Інсульты спостерігалися лише в 2% осіб (ішемічний або транзиторна ішемічна атака – 1%, геморагічний – 0,31%). Досить характерними для COVID-19 є тромбози, особливо мозковий венозний (тромбоз кавернозного синуса тощо), – 0,12%. Нейропсихіатричні діагнози становили 24%. Щодо уражень опорно-рухового апарату, то 5% припадало на ураження м'язів. Тяжкість наслідків і перебігу COVID-19 чітко асоціювалася з ранніми нейропсихічними проявами.

Залежно від віку структура неврологічної симптоматики значно відрізняється. Наприклад, якщо пацієнт віком понад 60 років, то в симптоматиці переважають гостре порушення свідомості / делірій (34%), а найрідше трапляється головний біль (5%). Якщо пацієнт молодше 18 років, домінуючими проявами є втомлюваність або міалгія – 17%, на противагу епідапам, які відзначалися в поодиноких випадках, – 4% (табл. 1).

Що стосується госпіталізації пацієнтів, то симптоматика теж значно відрізнялася. У структурі госпіталізованих і негоспіталізованих пацієнтів відмінності в симптоматиці та статистичних даних досягали значних значень (табл. 2). Наприклад, госпіталізовані особи, які страждали від головного болю, становили 11%, а негоспіталізовані – 3%. Таке явище можна пояснити тим, що в госпіталізованих осіб домінуючими є симптоми, які прямо загрожують життю. Міалгія або втомлюваність



O.I. Кальбус

у госпіталізованих хворих розвивалися в 31% випадків, а в негоспіталізованих – у 75%, і це було характерним проявом перед появою респіраторних симптомів.

Неврологічні прояви та смертність за COVID-19

Смертність у разі COVID-19 була вищою серед пацієнтів, що мали більш як 1 неврологічний прояв у дебюті захворювання, а також достовірно вищою в осіб віком понад 60 років, які мали неврологічні прояви в дебюті.

Найчастішим проявом із боку нервової системи є головний біль. При цьому слід виділити такі етіологічні варіанти цефалгії за COVID-19:

- цефалгії, зумовлені носінням засобів противірусного захисту, – як через фізичний дискомфорт, так і внаслідок гіпоксії при тривалому носінні масок і респіраторів;
- абзусні ятрогенні цефалгії на тлі прийому лікарських засобів;
- цефалгії через астенодепресивний стан в умовах обмежень;
- власне судинний і нейротропний впливи вірусу SARS-CoV-2.

COVID-19 і нейроімунологічні ускладнення

Нейроімунологічні ускладнення трапляються доволі рідко – 1-2%. Однак ці стани зазвичай зумовлюють незворотну інвалідизувальну якість життя в таких пацієнтів. Найчастіше відзначалися синдром Гієна – Барре, гострий розсіяний енцефаломієліт, загострення чи дебют розсіяного склерозу, натомість рідко реєстрували автоімунний енцефаліт, мієліт, хронічну запальну демієлінізувальну полінейропатію. Вартим уваги є й те, що частим ускладненням вакцинації проти COVID-19 був синдром Гієна – Барре. Для лікування нейроімунологічних захворювань широко використовують плазмаферез і внутрішньовенний імуноглобулін.

Розсіяний склероз – гетерогенне, хронічне, запальне й демієлінізувальне захворювання центральної нервової системи з ураженням білої речовини головного та спинного мозку. Простіше кажучи, це хвороба, що вражає головний мозок, зорові нерви, спинний мозок і призводить до серйозних фізичних змін і інвалідності. Вважається, що хвороба розвивається в людей, які генетично схильні до неї. У певний момент імунна система «неправильно» відповідає на зовнішній подразник (наприклад, інфекційну хворобу): замість того, щоб атакувати вірус, імунітет починає атакувати оболонки нервових волокон (мієлінові оболонки та клітини, що виробляють мієлін). Так виникає імунітопосередковане гостре, а пізніше й хронічне запалення. Симптоми розсіяного склерозу часто залишаються непоміченими на перших стадіях. Тому обов'язково зверніться до свого лікаря, якщо помітили такі ранні ознаки розсіяного склерозу: погіршення або втрата зору в одному оці, що супроводжується болем під час руху очного яблука; подвоєння в очах; прогресивні порушення чутливості та/або слабкість кінцівок; проблеми з підтриманням рівноваги, нестійкість або незграбність; патологічні відчуття, що поширюються спиною зверху вниз, іноді з переходом на кінцівки, при нахилі голови вперед (симптом Лермита).

Продовження на стор. 17.



А.Й.Берналь, М.М.Гомес да Сільва, Д.Б.Мусунгайе, Е.Ковальчук та ін., група дослідження MOVE-OUT

Молнупіравір для перорального лікування амбулаторних пацієнтів із COVID-19

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), зумовленої вірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2), спричинила майже 270 млн підтверджених випадків і понад 5,2 млн смертей в усьому світі. Госпіталізації потребують значна частина пацієнтів із COVID-19, переважно люди старшого віку й особи з хронічними захворюваннями, як-от ожиріння, цукровий діабет і тяжка серцева патологія. На сьогодні схвалено низку вакцин, високоєфективних у зниженні частоти госпіталізації та смертності; утім, охоплення вакцинацією залишається недостатнім. Отже, існує потреба в противірусній терапії, яка б знижувала ризик прогресування COVID-19. Дослідження засвідчили важливість якомога ранішого початку лікування після появи симптомів, тому в ідеалі ця терапія має бути легкодоступною і такою, що може вільно застосовуватися самими пацієнтами.

Молнупіравір – низькомолекулярні рибонуклеозидні проліки N-гідроксицитидину (N-ГЦ) – є активним проти SARS-CoV-2 й інших РНК-вірусів і має високу стійкість до розвитку резистентності. Після перорального застосування молнупіравіру N-ГЦ надходить у системний кровоток і фосфорилується всередині клітин з утворенням N-ГЦ-трифосфату, який вбудовується у вірусну РНК і порушує її реплікацію шляхом внесення помилок копіювання. Останні накопичуються у вірусному геномі та зрештою роблять вірус незаразним й унеможливають його реплікацію.

Молнупіравір оцінювали в низці досліджень I та II фази. На підставі отриманих результатів обрали добову дозу 800 мг для подальшого вивчення, зокрема в дослідженні III фази MOVE-OUT, у якому взяли участь амбулаторні дорослі пацієнти групи ризику з появою симптомів COVID-19 не раніше 5 днів до включення.

МЕТОДИ

MOVE-OUT, подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази з оцінки безпеки й ефективності молнупіравіру в амбулаторних дорослих хворих на COVID-19, розпочалося 6 травня 2021 р., коли перший пацієнт пройшов скринінг. На підставі позитивних результатів ефективності запланованого проміжного аналізу від 10 вересня 2021 р., коли отримали дані 29-денного спостереження 50% із 1550 пацієнтів (цільова вибірка), незалежний комітет із моніторингу рекомендував досконалий набір пацієнтів.

У дослідження залучали дорослих пацієнтів із COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості, які не потребували госпіталізації. Тяжкість хвороби встановлювали на основі визначень, адаптованих із настанов FDA та BOO3. Головними критеріями включення на момент рандомізації були інфекція SARS-CoV-2, лабораторно підтверджена протягом останніх 5 днів, принаймні 1 ознака або симптом COVID-19 та щонайменше 1 фактор ризику прогресування до важкої форми COVID-19 (вік >60 років; активний рак; хронічна хвороба нирок; хронічна обструктивна хвороба легень; ожиріння, визначене як індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²; серйозна патологія серця – серцева недостатність, ішемічна хвороба серця або кардіоміопатія; цукровий діабет). Основні критерії виключення: очікувана потреба в госпіталізації з приводу COVID-19 в останні 48 год, діаліз або розрахована швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м², вагітність, небажана потреба в контрацептивах протягом прийому досліджуваного лікування та щонайменше 4 днів після його завершення, тяжка нейтропенія (абсолютний вміст нейтрофілів <0,5×10⁹/л), вміст тромбоцитів <100×10⁹/л, вакцинація проти SARS-CoV-2. Стандартні лікувальні заходи, як-от антипіретика, протизапальні препарати, глюкокортикоїди та їхні комбінації, дозволялися. Натомість використання терапії, призначеної для лікування COVID-19 (включно з моноклональними антитілами й ремдесивіром) заборонялося до 29-го дня спостереження.

Пацієнтів, котрі відповідали зазначеним критеріям, рандомізували 1:1 для отримання молнупіравіру (добова доза 800 мг; капсули 200 мг 4 рази на день) або плацебо перорально протягом 5 днів.

Вихідну наявність антитіл проти нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2 визначали централізовано за допомогою імуноаналізу Elecsys (Roche Diagnostics). Ознаки та симптоми COVID-19 (відсутні, легкі, помірні або тяжкі) пацієнти оцінювали в щоденниках кожного дня – від рандомізації до 29-го дня спостереження.

Для кількісного визначення РНК SARS-CoV-2 у мазках із носоглотки застосовували полімеразну ланцюгову реакцію, генотипування виконували за допомогою секвенування наступного покоління.

Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою ефективності була частота госпіталізації з будь-яких причин (визначеної як ≥ 24 год невідкладної допомоги в лікарні або аналогічному закладі) чи смерті протягом 29 днів спостереження в модифікованій популяції ІТТ (від intention-to-treat), що складалася з усіх пацієнтів, котрі пройшли рандомізацію, отримали щонайменше 1 дозу молнупіравіру чи плацебо та не були госпіталізовані до прийому першої дози. Первинною кінцевою точкою безпеки визначили частоту небезпечних подій (НП). Показники безпеки, включно із частотою пацієнтів із НП, оцінювали в популяції, що складалася з усіх учасників, котрі пройшли рандомізацію та отримали щонайменше 1 дозу молнупіравіру чи плацебо.

Вторинні кінцеві точки ефективності й безпеки ґрунтувалися на 11-бальній шкалі клінічного прогресування BOO3 та суб'єктивних ознаках і симптомах COVID-19 протягом 29 днів спостереження. Покращення або прогресування ознак і симптомів COVID-19 визначали як будь-яке полегшення або погіршення відповідно, як порівняти з вихідною тяжкістю симптомів. Час до стійкого зникнення або полегшення симптомів визначали як кількість днів від рандомізації до першого з 3 послідовних днів відсутності або полегшення симптомів (без наступного погіршення до 29-го дня спостереження), час до прогресування ознак і симптомів – як кількість днів від рандомізації до першого з 2 послідовних днів погіршення. Пошукові кінцеві точки включали середні зміни вірусного навантаження SARS-CoV-2 порівняно з вихідним показником.

РЕЗУЛЬТАТИ

Запланований проміжний аналіз охопив 775 учасників (54,1% усіх рандомізованих пацієнтів), яких залучили в 78 клінічних центрах 15 країн. Фінальна вибірка складалася загалом із 1433 пацієнтів, залучених у 107 клінічних центрах 20 країн. За виключенням статі (в групі молнупіравіру було дещо більше жінок), вихідні демографічні й клінічні характеристики були в цілому подібними в обох групах на момент як проміжного аналізу, так й аналізу всієї рандомізованої вибірки.

Учасники дослідження були значною мірою репрезентативними реальній популяції хворих на COVID-19. Загалом 47,7% пацієнтів мали ознаки та симптоми ≤ 3 днів до рандомізації, в 44,5% хвороба мала помірно тяжкий характер. Найпоширенішими факторами ризику були ожиріння (73,7%), вік понад 60 років (17,2%) та цукровий діабет (15,9%). Вихідні антитіла до нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2, які свідчать про нещодавню або раніше перенесену інфекцію (не вакцинацію), були присутні в 19,8% учасників. Найчастішими варіантами SARS-CoV-2 були B.1.617.2 (дельта; 58,1%), B.1.621 (мю; 20,5%) та P.1 (гамма; 10,7%). Майже всі пацієнти (98,3%; 709 у групі молнупіравіру й 699 у групі плацебо) увійшли в модифіковану популяцію ІТТ. Серед учасників, котрі приймали молнупіравір або плацебо, більшість (95,2% та 94,7% відповідно) отримали щонайменше 9 доз.

Ефективність

На момент проміжного аналізу молнупіравір досяг попереднього встановленого критерію переваги; на 29-й день спостереження частка пацієнтів у модифікованій популяції ІТТ, котрі були госпіталізовані або померли, була значно меншою в групі молнупіравіру (7,3%), ніж у групі плацебо (14,1%), що відповідає абсолютній різниці між лікуванням –6,8% (95% довірчий інтервал – ДІ – від –11,3 до –2,4; $p=0,001$). У модифікованій ІТТ-популяції всіх рандомізованих пацієнтів учасники, котрі отримували молнупіравір, також мали значно нижчий ризик госпіталізації або смерті протягом 29 днів: 6,8% проти 9,7% у групі плацебо (абсолютна різниця –3,0%; 95% ДІ від –5,9 до 0,1). Запланований аналіз, який оцінював лише госпіталізації та смерті, пов'язані з COVID-19, показав, що таких випадків було 6,3% у групі молнупіравіру та 9,2% у групі плацебо (абсолютна різниця –2,8%; 95% ДІ від –5,7 до 0). Результати *post hoc* аналізу з поправкою на статі пацієнтів (єдиний вихідний фактор, потенційно незбалансований між групами) узгоджувалися з такими первинного аналізу: абсолютний ризик госпіталізації або

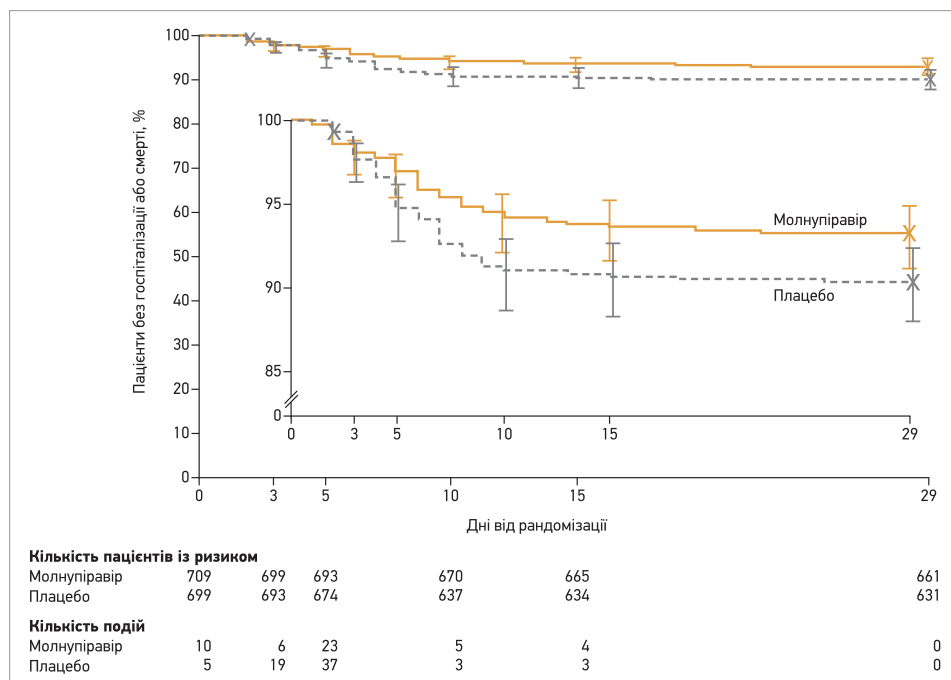


Рис. 1. Аналіз часу до події (госпіталізації або смерті) до 29-го дня в модифікованій популяції ІТТ

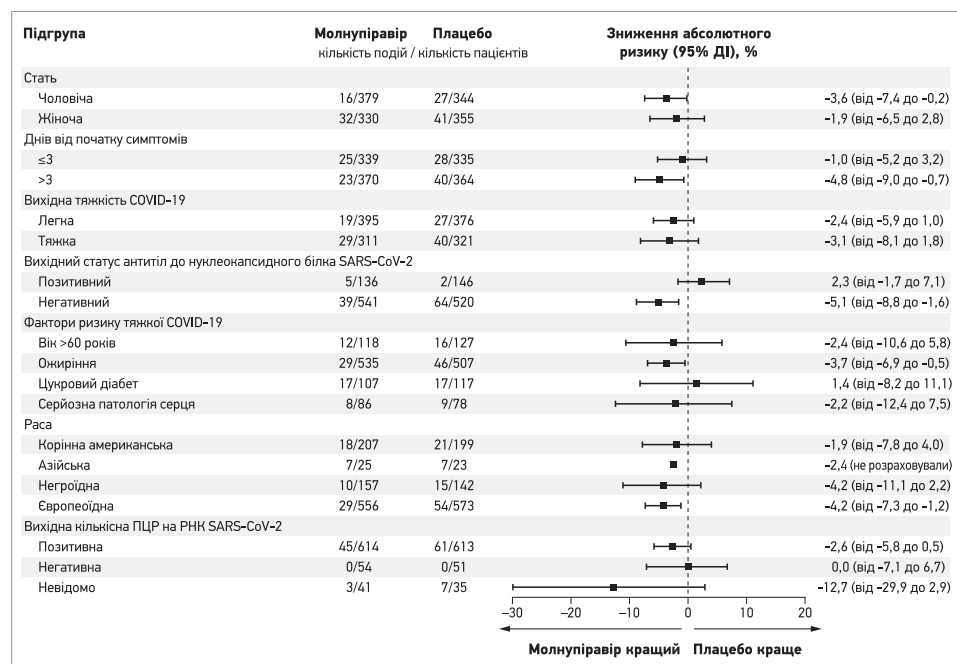


Рис. 2. Частота госпіталізації або смерті на 29-й день у модифікованій популяції ІТТ відповідно до підгруп

смерті до 29-го дня був на 2,8% нижчим (95% ДІ від -5,7 до 0,1) для молнупіравіру порівняно з плацебо. Первинним результатом також відповідали результати аналізу часу до події; частота госпіталізації або смерті протягом 29 днів була приблизно на 31% нижчою для молнупіравіру порівняно з плацебо (відносний ризик 0,69; 95% ДІ 0,48-1,01) (рис. 1). У групі молнупіравіру зафіксували лише 1 випадок смерті (29-денна загальна летальність 0,1%), натомість у групі плацебо померли 9 хворих (29-денна загальна летальність 1,3%), що відповідає на 89% (95% ДІ 14-99) нижчому ризику смерті для молнупіравіру проти плацебо. Усі 10 учасників були госпіталізовані перед тим, як померти, і всі летальні випадки були розцінені дослідниками як зумовлені COVID-19.

У більшості попередньо визначених підгруп частка пацієнтів, котрі були госпіталізовані або померли, була нижчою для молнупіравіру порівняно з плацебо, проте відповідні довірчі інтервали свідчать про значну невпевненість щодо ступеня цих ефектів (рис. 2). Імовірна різниця на користь плацебо спостерігалася лише в пацієнтів, які на момент включення мали антитіла до нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2, низьке вірусне навантаження або страждали на діабет, а також у хворих азійської, негроїдної, корінної американської або змішаної негроїдно-європеїдно-американської раси; утім, усі відповідні 95% довірчі інтервали включали нуль і були доволі широкими, зокрема через відносно невелику кількість пацієнтів у деяких із цих підгруп.

На підставі шкали прогресування BOO3 у групі молнупіравіру більше пацієнтів порівняно з групою плацебо відмітили покращення на 5-й день, водночас найбільшу різницю на користь молнупіравіру спостерігали на 10-й і 15-й день. Для більшості симптомів та ознак COVID-19 стійке зникнення або полегшення було більш імовірним, а прогресування – менш імовірним у групі молнупіравіру порівняно з групою плацебо.

На час проведення аналізу всіх рандомізованих пацієнтів 1093 з 1408 учасників (77,6%) у модифікованій популяції ІТТ мали кількісно визначену РНК, підтверджену в мазках

із носоглотки на момент включення; зразки 964 пацієнтів (88,2%) були протестовані на 5-й день. З огляду на пошуковий характер вірологічної кінцевої точки тестування продовжується. Наявні на сьогодні дані свідчать, що лікування молнупіравіром асоціювалося з більшим зниженням вірусного навантаження порівняно з плацебо на 3-й, 5-й та 10-й день спостереження. Результати для інших часових проміжків були однаковими у двох групах.

Безпека

Частка пацієнтів із щонайменше 1 НП була подібною у двох групах (30,4% у групі молнупіравіру та 33,0% у групі плацебо), так само як і частка пацієнтів із НП, розцінених дослідниками як такі, що пов'язані з призначенням лікуванням (8,0% vs 8,3% відповідно). Випадки смерті внаслідок НП, жодна з яких, за оцінкою дослідника, не була пов'язана з лікуванням, трапилися рідше в групі молнупіравіру, ніж у групі плацебо (табл.).

Найчастішими НП (такими, що спостерігалися у ≥2% пацієнтів однієї чи другої групи) були ківідна пневмонія (6,3% у групі молнупіравіру vs 9,6% у групі плацебо), діарея (2,3% vs 3,0%) та бактеріальна пневмонія (2,0% vs 3,0%); погіршення COVID-19 як НП відзначили в 7,9% vs 9,8% пацієнтів відповідно.

Найчастішими НП (такими, що спостерігалися в ≥1% пацієнтів однієї чи другої групи), розціненими як пов'язані з досліджуваним лікуванням, були діарея (1,7% у групі молнупіравіру vs 2,1% у групі плацебо), нудота (1,4% vs 0,7%) та запаморочення (1,0% vs 0,7%). Зниження рівня тромбоцитів <50×10⁹/л зафіксовано в 1 учасника кожної групи; в групі молнупіравіру низький рівень тромбоцитів спостерігався на 12-й день і не був пов'язаний із лікуванням.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження III фази MOVE-OUT за участю амбулаторних дорослих хворих на COVID-19 із факторами ризику свідчать, що лікування молнупіравіром, розпочате в межах 5 днів від появи симптомів,

знижує ризик госпіталізації з будь-яких причин або смерті протягом 29 днів. Популяція дослідження була репрезентативною реальній популяції хворих з одним або більшою кількістю відомих факторів ризику тяжкого перебігу COVID-19.

В опублікованих клінічних дослідженнях, у яких вивчали моноклональні антитіла в подібних популяціях амбулаторних хворих на COVID-19, частота госпіталізації або смерті в групах плацебо варіювала від 3% до 7%. Натомість в обговорюваному дослідженні цей показник становив 14% у проміжному аналізі та 10% в аналізі всіх рандомізованих пацієнтів; це свідчить, що учасники зазначеного дослідження мали вищий ризик прогресування хвороби.

Абсолютний ризик госпіталізації або смерті протягом 29 днів у групі молнупіравіру був на 6,8% нижчим порівняно з групою плацебо в проміжному аналізі та на 3,0% нижчим в аналізі всіх рандомізованих пацієнтів. Таке покращення є потенційно значимим для пацієнтів, систем охорони здоров'я та громадського здоров'я загалом. Ефективність молнупіравіру була послідовною в багатьох підгрупах, включно з пацієнтами, інфікованими варіантами SARS-CoV-2 дельта, гамма та мію.

Вторинні кінцеві точки, як-от зміни оцінки за шкалою клінічного прогресування BOO3 та суб'єктивних симптомів COVID-19, також свідчать про клінічну користь від застосування молнупіравіру порівняно з плацебо.

Як і в попередніх дослідженнях, не спостерігалося жодних побоювань стосовно безпеки молнупіравіру, зокрема щодо клінічно значимих відхилень лабораторних показників. Оскільки вагітність була критерієм виключення з участі в дослідженні, потенційний вплив молнупіравіру на розвиток плода невідомий.

Багато пацієнтів із COVID-19 одужують від гострої інфекції з мінімальним медичним втручанням або без такого. Утім, клінічне прогресування до тяжкої хвороби має суттєвий вплив на пацієнтів і системи охорони здоров'я, підвищуючи потребу в механічній вентиляції легень і ризик смерті та потенційно перекладаючи локальні й регіональні потужності лікарень під час спалахів COVID-19. Відтак, зменшення зумовлених COVID-19 госпіталізацій, а також потенційне зниження передачі вірусу завдяки швидшому одужанню є критично важливими.

Вакцинація залишається найважливішим наявним медичним втручанням для зниження ризиків госпіталізації та смерті від COVID-19, однак раннє, розпочате недовзі після появи перших симптомів, лікування також є ефективним. Для лікування амбулаторних пацієнтів із COVID-19 схвалені моноклональні антитіла бамланівімаб-етезівімаб, казіривімаб-імдевімаб та сотривімаб. Проте ці препарати призначаються шляхом інфузії або ін'єкції в умовах лікарні, тому пероральні засоби, як-от молнупіравір, який може застосовуватися пацієнтом у домашніх умовах незабаром після встановлення діагнозу, є більш практичним і дружнім до пацієнта лікуванням, якщо немає негайної потреби в госпіталізації. Отже, молнупіравір є цінним доповненням до наявного терапевтичного арсеналу при COVID-19.

Ще однією перевагою молнупіравіру порівняно з моноклональними антитілами, спрямованими проти S-білка SARS-CoV-2, є його ефективність щодо різних варіантів вірусу. Механізм дії препарату не залежить від мутацій S-білка, які можуть впливати на дієвість моноклональних антитіл.

У дослідження MOVE-OUT залучали тільки невакцинованих проти COVID-19 пацієнтів, щоб, по-перше, зосередитися на хворих, котрі найімовірніше потребують протівірусної терапії, а по-друге, для швидшої оцінки терапевтичної ефективності молнупіравіру. Відтак, потенційна користь препарату в лікуванні випадків COVID-19, що розвинулися попри вакцинацію, не оцінювалася; показники ефективності в серопозитивних на момент включення пацієнтів не можна використовувати для остаточних висновків, оскільки тест на антитіла до нуклеокапсидного білка SARS-CoV-2 відображає імунну відповідь на попередню або поточну інфекцію та не виявляє наявності створених вакциною нейтралізуючих анти-S антитіл.

Дослідження MOVE-OUT продемонструвало, що в амбулаторних невакцинованих дорослих хворих на COVID-19 із факторами ризику пероральне лікування молнупіравіром, розпочате в межах 5 днів від появи симптомів, є ефективним і безпечним.

Стаття друкуються у скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Bernal A.J., Gomes da Silva M.M., Musungaie D.B. et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022 Feb 10; 386 (6): 509-520.

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**

Тромбоз глибоких вен і легенева емболія: схожі, але різні. Специфічність проявів за COVID-19

Тромбоз глибоких вен (ТГВ) і легенева емболія (ЛЕ) є проявами одного захворювання під назвою венозна тромбоемболія (ВТЕ), яка становить серйозну проблему для охорони здоров'я й залишається предметом обговорення в клінічній медицині, що зачіпає лікарів усіх спеціальностей. Щорічна частота венозних тромбозів становить 0,1-0,3% на рік, у європейській популяції вони трапляються в 1-2 осіб на 1000 випадків [1-6]. Симптоматичну тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) має приблизно третина пацієнтів із венозним тромбозом [7].

ЛЕ – найсерйозніший прояв ТГВ, адже є тяжким і потенційно смертельним захворюванням. Вживання через 3 міс після випадку ЛЕ становить лише 62,8%, що набагато нижче, ніж після ТГВ (91,9%) [8]. Летальність протягом 30 днів у пацієнтів із ЛЕ вища за таку в пацієнтів із ТГВ (9,7% проти 4,6% відповідно). Найчастіше ЛЕ виникає як ускладнення вираженого клінічного прояву чи «тихого» ТГВ нижніх кінцівок. Епідеміологію ЛЕ важко визначити, бо вона може залишатися безсимптомною й бути діагностованою випадково.

Історичні аспекти

Давно було відомо, що кров людини може утворювати згустки, виходячи з кровоносного руслу. На це звертали увагу у своїх працях давньогрецький лікар і філософ Гіппократ (близько 460-377 рр. до н. е.) та давньоримський медик Клавдій Гален (130-200 рр. н. е.). У трактаті «Про частини тварин» геніальний давньогрецький філософ Аристотель (384-322 рр. до н. е.) вказує на елементи, з яких складаються тварини, зокрема на волокна, під якими мається на увазі фібрин, що утворюється при зсіданні крові. Основоположник патологічної анатомії Джованні Баттіста Моргані (1682-1771) у класичній праці «Про місцезнаходження та причини хвороб, виявлених анатомом» першим описав згустки крові, утворені всередині судини та припустив, що існує взаємозв'язок між легеневою патологією й ураженням. Подібні дослідження проводили шотландський хірург Джон Гантер (1728-1793), французький патологоанатом Жан Крювельє (1791-1874) й австрійський лікар Карл фон Роки-танський (1804-1878). У роботі видатного французького медика Рене Лаеннека (1781-1826) було описано геморагічний інфаркт легень та висловлено припущення, що тромби нижніх кінцівок є джерелом тромбоемболії в легеневій артерії. Це експериментально довів німецький учений Рудольф Вірхов (1821-1902). Тріадою Вірхова описуються чинники ризику ВТЕ. Припускають, що венозний тромбоз є результатом принаймні одного з трьох етіологічних чинників: гіперкоагуляції, гемодинамічних змін (застій, турбулентність), пошкодження/дисфункція ендотелію. Від 75 до 96% пацієнтів із ВТЕ мають хоча б один із цих чинників.

Захворюваність і смертність

Захворюваність на ВТЕ у світі становить близько 10 млн випадків на рік. Є дані, які показують: щорічно понад пів мільйона смертей у Європі та понад 300 тис. у США пов'язані з венозним тромбозом. Але є підстави вважати, що рівень захворюваності та загальна кількість випадків можуть бути значно вищими. ТГВ сам собою не часто призводить до смерті, що підтверджують звіти Національного центру статистики охорони здоров'я США, тоді як ЛЕ відповідальна за набагато більше смертей [9, 10]. ЛЕ часто не діагностується й тому справжня смертність, очевидно, суттєво вища. Дані епідеміологічних досліджень на рівні угруповань показують, що приблизно кожна п'ята людина помирає від ЛЕ практично відразу, а 40% – протягом 3 міс [11, 12]. Багато хто з пацієнтів, які вижили, страждатимуть усе життя з ризиком виникнення ще одного епізоду. У 30% тих, у кого було зафіксовано ТГВ,

є ймовірність повторення епізоду в найближчі 10 років із найбільшим ризиком у перші 2 роки [13, 14]. Рецидив ймовірніший, якщо початковий епізод був «спонтанним», тобто не спровокованим (часто разові події). Пацієнти із симптоматичною ЛЕ схильні до вищого ризику рецидиву ВТЕ порівняно з пацієнтами із симптомами лише ТГВ [15]. Із досі незрозумілих причин ризик рецидиву ВТЕ вищий у чоловіків, аніж у жінок.

Визначення понять

ТГВ передбачає утворення одного або кількох згустків крові (тромбів), що утворюються в одній із великих вен, найчастіше в нижніх кінцівках [16]. Згустки можуть спричинити часткове або повне припинення циркуляції у вені, що призводить до набряку, болю в ногах, зміни кольору або почервоніння ураженої ділянки, виразок [17-20]. Найсерйознішим ускладненням, яке виникає внаслідок ТГВ, є ТЕЛА, що трапляється більш ніж у третини пацієнтів [21]. Ембол – це будь-який сторонній матеріал у судинній системі, який може застрягти в судині та блокувати її просвіт. До них належать атероматозні бляшки, розростання на серцевих клапанах, фрагменти пухлини, навколоплідні води, повітря та жир. Понад 90% великих емболів походять із тромбів. Емболія виникає, коли ембол блокує кровообіг. Симптоми тромбозу й емболії можуть відрізнятися залежно від локалізації та типу закупорювання тромбом глибоких вен.

Утворення тромбів

Згусток крові утворюється тоді, коли клітини накопичуються на стінці пошкодженої кровоносної судини, щоб захистити її та зупинити кровотечу. У фізіологічних умовах після загоєння рани тромб розчиняється. В іншому випадку згусток може відірватися й порушити прохідність судини. Подеколи тромби утворюються випадково. Сформований тромб може відокремлюватися від місця свого утворення й переноситися током крові спочатку в нижню порожнисту вену, потім у праве передсердя, правий шлуночок і, нарешті, обтурувати структури артеріально-го руслу легень. Основним джерелом тромбів є система

нижньої порожнистої вени (близько 85%). Значно рідше тромби утворюються в системі верхньої порожнистої вени (1,3-1,7%). Найчастіше місцем утворення тромбу служать вени гомілки. Найбільшу небезпеку становлять так звані флотувальні (англ. floating – плавальні) тромби (рис. 1).

Поінформованість громадськості про ВТЕ залишається досить низькою. Деякі мають лише базові знання про її симптоми та чинники ризику порівняно з іншими основними судинними захворюваннями, як-от інфаркт міокарда й інсульт. Знання чинників, що спричиняють виникнення ВТЕ, дасть можливість надалі здійснювати цілеспрямовану профілактику та призначати адекватне лікування.

Чинники ризику ТГВ

- Тромбоз і тромбоемболія в анамнезі, тромбофілія: люди із сімейним анамнезом тромбоемболії можуть мати вищий ризик їх розвитку. Крім того, наявність одного тромбу збільшує ймовірність розвитку іншого.
- Травми: серйозне ушкодження глибокої кровоносної судини. Наприклад, після перелому кістки або автомобільної аварії.
- Імобілізація (у зв'язку з госпіталізацією, відновленням після травми, тривалого постільного режиму або паралічу): люди, які протягом довгого часу ведуть малорухливий спосіб життя, мають вищий ризик.
- Вагітність: вагітні вразливіші до утворення тромбів. Окрім того, дуже рідко може розвинути такий небезпечний для життя стан, як емболія навколоплідними водами. Ризик найвищий у III триместрі вагітності та через 6 тиж після пологів (у 60 разів вище через 3 міс після пологів, якщо порівнювати з невагітними). Екстракорпоральне запліднення збільшує ризик розвитку ВТЕ.
- Гормональна замісна терапія: в жінок у постменопаузі, які отримують замісну гормональну терапію.
- Рак: є добре відомим чинником ризику ВТЕ. Найвища ймовірність ВТЕ для онкогематології, раку легень, шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози, а також головного мозку. Загальний ризик ВТЕ в пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями в 4 рази вищий, аніж у популяції. Пацієнти, які отримують хіміотерапію, мають у 6 разів вищий ризик ВТЕ порівняно зі здоровою популяцією.
- Хірургія та пов'язані з нею стани: хірургічні процедури, особливо операції на стегні, тазі чи коліні, підвищують ризик утворення тромбу.
- Деякі лікарські препарати (протизапальні пігулки, замісна гормональна терапія, тамоксифен, еритропоєтин).
- Літній вік: особливо особи віком понад 65 років.
- Нефротичний синдром.
- Серцева недостатність.

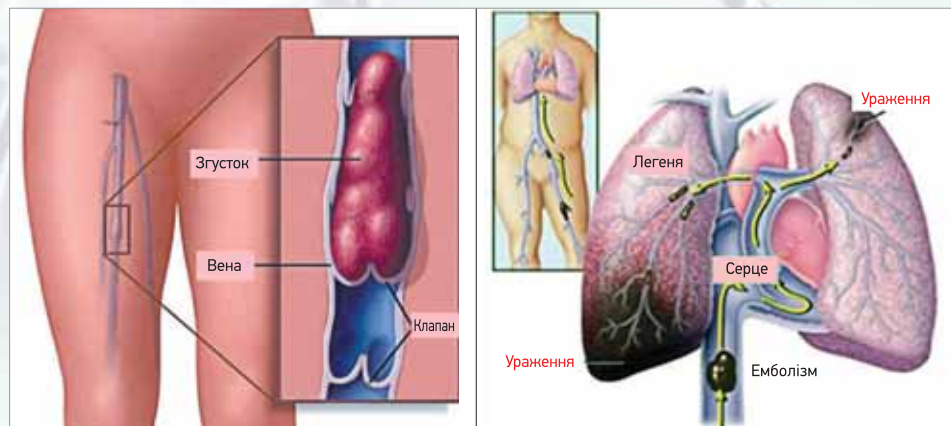


Рис. 1. Утворення тромбу у вені та його переміщення в серце та легені

- Попередні ТГВ чи ЛЕ.
- Ожиріння.
- Куріння.

Чинники ризику ЛЕ

● Повітря у вені: потрапляння повітря в кровоносну судину може спричинити утворення емболу.

● Сторонні предмети в організмі: будь-який сторонній предмет, наприклад уламок або куля, потенційно може потрапити в кровоносні судини та спричинити закупорювання.

● Інфекція: деякі інфекції можуть зумовлювати проникнення шкідливих патогенів і призводити до обтурації кровоносних судин.

● Септична емболія: септична емболія легеневого русла зазвичай пов'язана з ендокардитом у правих відділах серця. Чинники ризику включають внутрішньовенне введення препаратів та інфіковані катетери або електроди кардіостимуляторів. Інші причини включають септичні тромби з мигдалин, а також яремної, зубної й тазової ділянок.

● Жирова емболія: емболізація жировою тканиною відбувається практично в усіх пацієнтів із переломами таза чи трубчастих кісток. Окрім того, емболія може бути зумовлена інфузією ліпідних препаратів, жировою хворобою печінки, панкреатитом, ліпосакцією.

● Повітряна емболія: найчастіше це ускладнення маніпуляцій із центральними венозними та гемодіалітичними катетерами.

● Емболія амніотичної рідини: амніотична емболія – рідкісна, але дуже небезпечне ускладнення, унікальне для вагітності. Найімовірніший механізм полягає в тому, що при пологах амніотична рідина потрапляє у вени матки під тиском або коли плацента відшарована чи травмована втручанням. Наслідком цього є те, що легеневі судини закриваються клітинами й меконієм, спричиняючи запальну реакцію та виділення активних метаболітів. У більшості пацієнток розвиваються судоми. Відзначається висока смертність (близько 21%).

● Емболія тканиною пухлини: легеневі внутрішньосудинні пухлинні емболи виявляються у 26% автопсій пацієнтів із солідними новоутвореннями (діагноз рідко встановлюється прижиттєво). Найчастіші причини – рак простати, травневої системи, печінки та молочної залози. Хоча більшість ЛЕ відбувається у хворих на рак товстої кишки, легень і простати, найвищий відносний ризик ВТЕ при мієломній хворобі, раку головного мозку, підшлункової залози. У поодиноких випадках емболії створюються штучно, щоби зменшити приплив крові до ракової пухлини.

● Нетромботична ЛЕ: різні типи клітин, як-от адипоцити, гемопоетичні та пухлинні клітини, трофобласт, бактерії, гриби, паразити, чужорідні матеріали, газ.

Наслідки ЛЕ

● Масивна ЛЕ (зниження кровотоку >60%) – швидко призводить до смерті (раптова смерть). Зазвичай це довгі тромби, що потрапляють із вен ніг.

● Велика ЛЕ – ураження судин середнього розміру. Пацієнти із задишкою, кашлем, мокротинням із плямами крові, болем у грудях, запамороченням, непритомністю, шоком, колапсом.

● Мала ЛЕ – закупорювання дрібних периферичних легневих артерій. Безсимптомна чи незначна задишка. Рецидивні незначні ЛЕ призводять до легеневої гіпертензії. Можуть залишитися непоміченими.

Чинники ризику ВТЕ диференціюють на сильні, проміжні та слабкі [22] (табл. 1).

Основні відмінності тромбозу й емболії представлено в таблиці 2.

Тромбоемболія та COVID-19

Коронавірусна хвороба (COVID-19) залишається глобальною пандемією з 2019 року зі зростанням показників смертності та захворюваності. Кількість виявлених у світі осіб, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, за даними американського Університету Джонса Гопкінса, на середину січня 2022 року становила 335 424 530. При цьому зафіксовано 5 573 790 летальних випадків [23].

Таблиця 1. Чинники ризику ВТЕ

Сильні	Проміжні	Слабкі
Перелом (стегна чи ноги)	Артроскопічна хірургія коліна	Постільний режим (понад 3 дні)
Хірургічна операція на стегні чи коліні	Хіміотерапія	Нерухомість через сидіння (наприклад, поїздка автомобілем понад 8 год)
Загальна хірургія	Хронічна серцева та дихальна недостатність	Вік
Пошкодження спинного мозку	Гормональна терапія	Лапароскопічна хірургія
	Рак	Ожиріння (індекс маси тіла – понад 40 кг/м²)
	Інсульт	Варикозне розширення вен
	Вагітність / післяпологовий період	Вагітність / допологовий період
	Попередня ВТЕ	
	Тромбофілія	

Таблиця 2. Порівняння тромбозу й емболії

Параметр порівняння	Тромбоз	Емболія
Значення	Тромб – це згусток крові, що утворюється всередині системи кровообігу, який може перешкодити кровотоку. Тромбоз – це утворення тромбу в кровоносній судині, що призводить до блокування кровотоку. Тромбоз належить до утворення тромбів у ділянках, де тромби не потрібні з медичного погляду	Ембол – це згусток крові, жирові відкладення, пухирці повітря тощо, які переносяться кровотоком доти, доти не осідають у кровоносній судині. Емболія – це коли згусток крові (повний або його частина) відокремлюється від свого місця, що призводить до закупорювання іншої частини тіла. Емболія переважно належить до заблокованої кровоносної судини
Утворення	Згусток крові, який утворюється в системі кровообігу	Згусток крові, що переміщується кровоносними судинами. При емболії згусток проходить кровоносними судинами, перш ніж досягне судини меншого розміру
Кровообіг	У разі тромбозу кровообіг зникнений	У разі емболії кровообіг повністю перекривається
Розмір	Тромбоз має великий розмір	Емболія менша, бо це частина тромбозу
Причини	Завжди спричиняється компонентами крові, як-от тромбоцити, фібрин і клітинні елементи	Емболія переважно спричиняється тромбозом (90% відбувається через тромб). Іншими причинами можуть бути повітря, інфекційні частинки та ін.
Маса	При тромбозі маса нерухома	При емболії маса вільно плаває
Типи	Артеріальний і венозний тромбоз, ТГВ. Артеріальний тромбоз може спричинити нестабільну стенокардію, ішемію периферичних артерій кінцівок, ішемічний інсульт і серцевий напад. Венозний тромбоз призводить до набряку, болючості в голміці, почервоніння шкіри в задній частині ноги, а також відчуття тепла в шкірі	Залежно від локалізації може спостерігатися кілька типів емболії. Це тромбоемболія легеневої артерії, головного мозку та сітківки. ЛЕ – це закупорювання легеневої артерії емболом ТГВ. Емболія головного мозку може спричинити ішемічний інсульт або транзиторну ішемічну атаку в головному мозку. Емболія сітківки виникає через закупорювання артерій сітківки ока
Симптоми	Ускладне рух крові кровоносними судинами, зумовлюючи тромбоз. Закупорювання кровоносних судин тромбом може спричинити біль, почервоніння, набряк, нестабільну стенокардію, ішемію периферичних артерій кінцівок, ішемічний інсульт і серцевий напад	Емболії в кровоносних судинах головного мозку, серця чи легень можуть бути фатальними. Закупорювання кровоносної судини емболом може спричинити напад, задишку, надмірне потовиділення, нерегулярне серцебиття та біль у грудях



Рис. 2. Можливі патофізіологічні механізми, що лежать в основі порушення гемостазу в пацієнтів із COVID-19

Продовження на стор. 16.

Тромбоз глибоких вен і легенева емболія: схожі, але різні. Специфічність проявів за COVID-19

Продовження. Початок на стор. 14.

На початку пандемії пацієнти з COVID-19 (особливо у відділенні інтенсивної терапії) мали збільшення часу зсідання крові або тромбоз. Це проявлялось як ТГВ чи ТЕЛА. Крім венозних тромбів також було виявлено: в пацієнтів із COVID-19 відзначається тромбоз артерій головного мозку, що спричиняє інсульт й утворення тромбів у кровоносних судинах, які живлять серцевий м'яз. Тромбоемболічні ускладнення (ТГВ, ТЕЛА, тромбоз підшкірних вен) у період пандемії COVID-19 набули особливої актуальності не тільки як одні з ключових чинників тяжкого перебігу та несприятливого прогнозу у хворих, але й як новий чинник ризику ВТЕ після одужання. ВТЕ є найчастішим ускладненням COVID-асоційованої коагулопатії [24-27].

Механізми розвитку гіперкоагуляції при COVID-19

Виділяють два основні фенотипи пацієнтів із тромботичними ускладненнями при COVID-19:

- 1) пацієнти зі «звичайною» ВТЕ;
- 2) пацієнти з легеневою мікротромбозом, який може бути результатом локальної гіперкоагуляції. Механізми, що лежать в основі коагулопатії, індукованої COVID-19, можуть відрізнятися від тих, що спостерігаються в пацієнтів із гострим синдромом дисемінованого внутрішньосудинного зсідання (ДВЗ) крові та сепсисом (табл. 3).

Прямі та непрямі патологічні наслідки COVID-19, як-от тяжка гіпоксія, супутні захворювання та пов'язана з ними органна дисфункція, спричиняють порушення гемостазу [28]:

- 1) гіпоксія (збільшення в'язкості крові);
- 2) ендотеліальна дисфункція (підвищення рівня фактора фон Віллебранда, активація Toll-подібних рецепторів, тканинного фактора, комплементу, вивільнення цитокінів);
- 3) «цитокіновий шторм» зумовлює активацію зсідання крові, підвищуючи ризик внутрішньосудинного мікротромбозу та вторинної коагулопатії, що спричиняють виникнення тромбоемболій (рис. 2).

Існує кілька механізмів, за допомогою яких вірус SARS-CoV-2 може спричинити тромбоз мікро- та макросудин, включаючи цитокіновий шторм з активацією лейкоцитів, ендотелію та тромбоцитів. Унаслідок цього відбуваються активація тканинного фактора, утворення тромбіну та фібрину, порушення коагуляції з дисбалансом PAI-1, інгібітора шляху тканинного фактора й активованого протеїну С, які стимулюють утворення фібрину й обмежують фібриноліз (рис. 3) [29].

Таблиця 3. Відмінності в лабораторних і клінічних даних у пацієнтів із COVID-19, гострим ДВЗ-синдромом і сепсисом

Лабораторні та клінічні дані	Коагулопатія при COVID-19	Гострий ДВЗ-синдром	Сепсис-індукована коагулопатія
Кількість тромбоцитів	↔	↓↓↓	↓↓
Активований частковий тромбопластиновий час (співвідношення)	↔	↑↑↑	↑
Протромбіновий час (співвідношення)	↔	↑↑↑	↑↑
Фібриноген (концентрація)	↑↑↑	↓↓↓	↓↓
D-димер (концентрація)	↑↑↑	↑↑	↑↑
Епізоди кровотечі	Дуже рідко	Поширені, часто серйозні	Рідко
Епізоди мікротромбозів	Дуже поширені, особливо в мікроциркуляторному тракті легень	Поширені в початковій фазі до коагулопатії споживання	Поширені, призводять до гіпоксії й органної недостатності
Ураження органів	Зазвичай уражаються лише легені	Поліорганна недостатність	Поліорганна недостатність

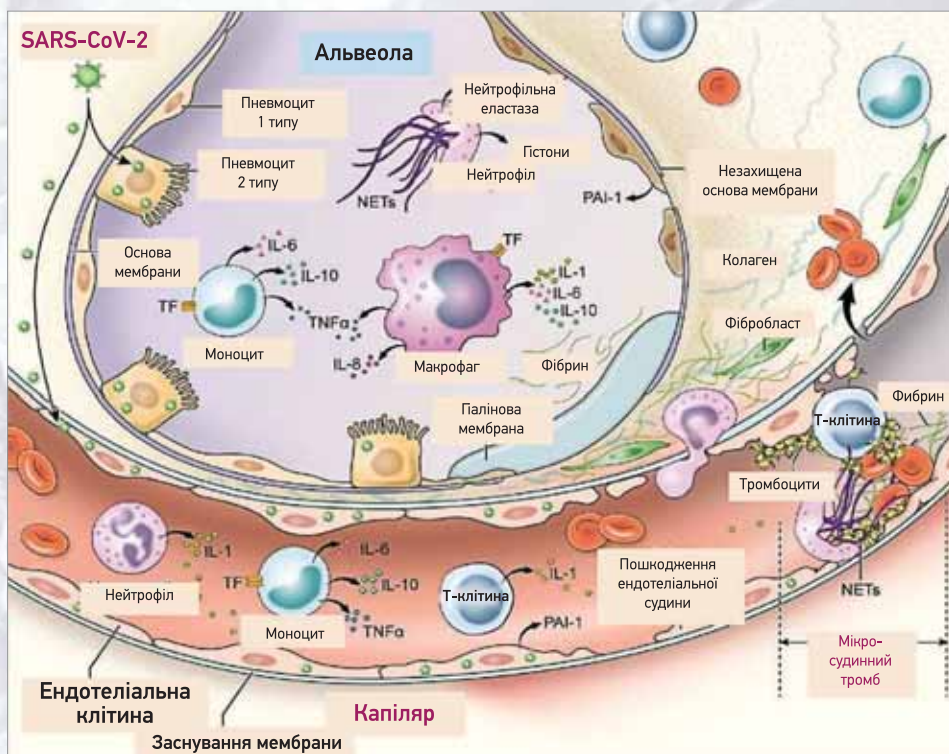


Рис. 3. Механізми коагулопатії й імунної активації при COVID-19

Висновки

- ➡ Схожість між тромбом та емболом:
 - 1) належать до згустків крові;
 - 2) виникають усередині кровоносної системи;
 - 3) можуть блокувати просвіт кровоносних судин.

- ➡ Основні відмінності між тромбозом та емболією:

- при тромбозі тромб утворюється в кровоносній судині, котра блокує кровообіг, тоді як у разі емболії або весь згусток крові, або його частина відокремлюється від фактичного місця, що призводить до закупорювання іншої частини тіла;
- тромбоз триває кілька днів, емболія триває кілька хвилин;
- симптоми тромбозу менш серйозні на відміну від емболії;
- при тромбозі кровообіг зменшується, натомість у разі емболії кровообіг повністю припиняється;
- тромбоз більший за розміром порівняно з емболією;
- при тромбозі тромб утворюється всередині системи кровообігу, тоді як у разі емболії згусток крові проходить кровоносними судинами.

COVID-19 супроводжується серйозними порушеннями зсідання крові, що реалізуються тромботичними епізодами в різних відділах судинного русла. Тромботичні ускладнення COVID-19 включають ВТЕ, мікрovasкулярні тромбози. Потенційний механізм полягає в пошкодженні ендотелію, гіперкоагуляції та запаленні. Тяжкий перебіг COVID-19 істотно збільшує ризик тромбозів порівняно з іншою патологією.

Список літератури знаходиться в редакції.

Еволюція неврологічних проявів у разі COVID-19

Продовження. Початок на стор. 11.

Гострий розсіяний енцефаломієліт – автоімунне гостре захворювання головного та спинного мозку. Суттєвстю ураження є пошкодження мієлінової ізоляції нервів, через що руйнується біла речовина мозку. Енцефаломієліт спричиняють вірусні інфекції, які запускають каскад автоімунних порушень. Також не виключається в окремих нечисленних випадках роль рідкісних вакцин для позапланової вакцинації. Рідкісно процес запускається після трансплантації органів. Прояви гострого розсіяного енцефаломієліту нагадують такі в розсіяного склерозу, через що захворювання класифікують як хворобу-попередник розсіяного склерозу. Прояви зазвичай починаються через 1-3 тиж після зараження вірусом, включають гарячку, головний біль, нудоту та блювання; перші ознаки часто включають різку енцефалопатію: зміну поведінки, сплутаність свідомості, порушення зору, сонливість, судомі та кому. Незважаючи на те що спочатку прояви невиражені, вони швидко прогресують упродовж декількох годин до днів, середній час до максимального розвитку становить близько 4,5 днів. Можливий розвиток геміпарезів, парепарезів і паралічів черепних нервів.

COVID-19 і порушення периферичної нервової системи

Найчастішим ускладненням коронавірусної інфекції з боку периферичної нервової системи є синдром Гієна – Барре (51,2%), тоді як синдром Міллера Фішера проявлявся рідко (9,3%).

Синдром Міллера Фішера є рідкісним гострим запальним автоімунним захворюванням з ураженням мієлінових оболонок нервів. Клінічна картина цього захворювання була описана вперше 1955 року канадським неврологом Міллером Фішером. Основними ознаками синдрому можна вважати таку триаду:

- офтальмоплегія – параліч очорухових м'язів, який виявляється подвійним в очах, опущенням повік, порушенням зору;
- мозочкова атаксія;
- гіпо- й арефлексія.

Рідше виявляють інші неврологічні симптоми, як-от бульбарні порушення, ураження черепних нервів, периферичні парези та паралічі кінцівок, поліневритичний тип розладу чутливості (на кшталт «шкарпеток» і «рукавичок»).

О.І. Кальбус наголошує на схожості синдромів Міллера Фішера та Гієна – Барре. Проте особливістю синдрому Міллера Фішера є низхідний параліч, тобто спочатку виникає очорохова симптоматика, а потім розвивається параліч кінцівок, тоді як у разі синдрому Гієна – Барре параліч має висхідний характер.

Асоціація синдрому Гієна – Барре та SARS-CoV-2 вперше була описана китайськими фахівцями Центрального шпиталю Цзінчжоу та Шанхайського медичного університету. Розповідається, що наприкінці лютого 2020 року 61-річна жінка звернулася до лікаря зі скаргами на раптову слабкість в обох нижніх кінцівках. При цьому на момент звернення не відзначалося таких симптомів, як лихоманка, кашель, біль у грудях або діарея, функціональні показники дихальної системи й аускультати легень не виявили ознак патології. При неврологічному обстеженні було виявлено симетричну слабкість і арефлексію в нижніх кінцівках; у динаміці приєднались слабкість у верхніх кінцівках і зниження чутливості в дистальних відділах кінцівок. Цікаво, що симптоми COVID-19 з'явилися в пацієнтки лише на 8-й день дебюту синдрому Гієна – Барре у вигляді сухого кашлю та лихоманки, на комп'ютерній томограмі виявлено симптоми «матового скла» в обох легенях, а в мазках із порожнини носа методом полімеразної ланцюгової реакції було виявлено РНК SARS-CoV-2.

«Мозковий туман»

На тлі COVID-19 трапляються й розлади когнітивної функції, виражена втомлюваність та ураження

центральної нервової системи. Британські вчені запропонували термін brain fog syndrome, тобто «синдром затуманеного мозку». Це визначення яскраво описує ранній постковідний період. Нервова система страждає від наслідків коронавірусної інфекції не менше, ніж дихальна чи травна. Багато пацієнтів (за різними оцінками) з тривалим перебігом COVID-19 скаржилися на втому, проблеми з пам'яттю та розлади концентрації. Цей комплекс симптомів серед лікарів відомий як «мозковий туман» (mental/brain fog), або легка форма сплутаності свідомості.

Крім того, схожі наслідки затяжної хвороби для нервової системи спостерігаються й під час інших вірусних захворювань. Наприклад, збудники атипової пневмонії SARS-CoV і MERS-CoV теж залишають після себе втому, зниження концентрації та синдром затуманеного мозку. Для схожих симптомів існує окремий термін – синдром поствірусної втоми.

Постковідний синдром

ПКС характеризується різкою втомлюваністю, аносмією, агевзією, «порушенням дихання», що не пояснюються іншими причинами. Такі прояви можуть зберігатися від 4 до 7 міс після перенесеної коронавірусної інфекції. Цікаво, що постковідні симптоми характерніші для жінок. Згідно з останніми даними зазначені прояви було зареєстровано в 11% пацієнтів, які перенесли легку форму COVID-19.

До чинників ризику ПКС належать жіноча стать, низькі титри загального IgG у плазмі, наявність аносмії чи діареї в дебюті COVID-19 і куріння. Лікування потребує міждисциплінарного підходу, симптоматичної терапії. Доведено ефективність фізичної реабілітації за умови досить агресивного перебігу захворювання або наявності грізних наслідків.

Підготувала Ольга Забрідська



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

Бєбтеловімаб отримав дозвіл на екстрене використання для лікування COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості

Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) видало дозвіл на екстрене використання бєбтеловімабу.

Бєбтеловімаб – це нейтралізуювальне моноклональне антитіло IgG1, спрямоване проти білка шипу коронавірусу SARS-CoV-2, яке підтримує зв'язувальну та нейтралізуювальну активність у відомих і зареєстрованих варіантах, що викликають занепокоєння, зокрема Омикрон та BA.2.

Відтепер бєбтеловімаб можна використовувати для лікування COVID-19 легкого та середнього ступеня тяжкості в дорослих і дітей віком від 12 років із позитивними результатами прямого тестування на вірус SARS-CoV-2, які мають високий ризик прогресування COVID-19 до тяжкої форми, включно з госпіталізацією або летальним наслідком, і для яких альтернативні варіанти лікування COVID-19, схвалені або дозволені FDA, недоступні чи клінічно недостатні. Дозволені доза бєбтеловімабу становить 175 мг, її вводять у вигляді внутрішньовенної ін'єкції протягом щонайменше 30 секунд.

«На початку 2021 року, до ідентифікації штаму Омикрон, наші вчені вже працювали над розробкою бєбтеловімабу як нейтралізуювального антитіла, котре можна використовувати для боротьби з високомотованими варіантами, якщо вони з'являться, – зазначив головний науковий і медичний директор компанії-розробника Деніел Скворонський. – З появою таких варіантів, як Омикрон, можливості лікування залишаються обмеженими. Компанія рада надати вид лікування, щоб допомогти задовольнити

поточні потреби пацієнтів і медичних працівників, які продовжують боротися із цією пандемією».

Джерело: <https://www.worldpharmanews.com/lilly/5947-lilly-s-bebtelovimab-receives-emergency-use-authorization-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-covid-19>

Замісна гормональна терапія може знизити ризик смерті від COVID-19

Результати загальнонаціонального дослідження в Швеції показують, що замісна терапія естрогеном пов'язана зі зниженням ризиком смерті від COVID-19 серед жінок у постменопаузі.

В обсерваційне дослідження вченими з Університету Умео (Швеція) було включено 14 685 жінок віком 50-80 років, з них 17,3% отримували замісну гормональну терапію (ЗГТ), 81,2% мали природний рівень естрогену без ЗГТ або ранку грудної залози (контрольна група), а в 1,5% рівень естрогену знизився через рак грудної залози та лікування антиестрогенами.

Група зі зниженим рівнем естрогену мала більш ніж удвічі вищий ризик смерті від COVID-19 порівняно з контрольною групою, але ця різниця перестала бути значимою після поправки на потенційні спотворювальні фактори (вік, матеріальне становище, рівень освіти, індекс морбідності Чарльсона). Утім, у групі з підвищеним рівнем естрогену ризик смерті від COVID-19 був нижчим як до, так і після коригування.

Частка пацієнток, які померли від COVID-19, становила 4,6% у контрольній групі, 10,1% у групі зі зниженим рівнем естрогену та 2,1% у групі з підвищеним рівнем естрогену.

«Це дослідження демонструє зв'язок між рівнем естрогену та смертністю від COVID-19. Отже, препарати,

які підвищують рівень естрогену, можуть відігравати роль у терапевтичних стратегіях щодо полегшення тяжкості COVID-19 у жінок у постменопаузі та мають бути вивчені в рандомізованих контрольованих дослідженнях», – зазначають автори дослідження в статті, опублікованій у журналі BMJ Open.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/968450?src>

Тривалі симптоми COVID-19 можуть бути пов'язані з впливом на блукаючий нерв

Згідно з результатами нових досліджень, кілька тривалих симптомів COVID-19 можуть бути пов'язані з впливом коронавірусу SARS-CoV-2 на блукаючий нерв (nervus vagus).

Дослідники з Університетської лікарні Тріаса та Пуїоля (дочірнього автономного університету Барселони, Іспанія) оцінили функціонування блукаючого нерва у хворих на COVID-19. Серед 348 пацієнтів приблизно 66% мали принаймні один симптом, який свідчив про дисфункцію блукаючого нерва.

Автори дослідження виявили, що перехворілі на COVID-19 люди з дисфункцією nervus vagus можуть зіткнутися з тривалими проблемами з голосом, утрудненням ковтання, запамороченням, високим пульсом, низьким кров'яним тиском та діареєю.

«Більшість суб'єктів із long COVID-19 та симптомами дисфункції блукаючого нерва мали низку суттєвих, клінічно значимих структурних та/або функціональних змін блукаючого нерва, включно з потовщенням нерва, проблемами з ковтанням та симптомами порушення дихання. Це вказує на дисфункцію nervus vagus як центральну патологічну ознаку тривалої COVID-19», – зазначають автори.

Джерело: <https://www.medscape.com/viewarticle/968537>

За матеріалами спеціалізованого медичного порталу Health-ua.com

<https://health-ua.com>

Нові можливості підвищення безпеки лікування хворих на остеоартрит і ревматоїдний артрит в умовах пандемії COVID-19

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) становлять першу лінію терапії запального ноцицептивного болю при різних клінічних станах, як-от міалгії, біль у спині, остеоартрит (ОА), ревматоїдний артрит (РА) та ін. Вибір препарату з усього різноманіття представлених на ринку НПЗП потребує враховувати чимало факторів (вік, супутні захворювання пацієнта й інші ліки, які він приймає), адже в цьому класі немає ідеальної молекули з нульовими ризиками серцево-судинних, шлунково-кишкових і ниркових побічних реакцій. У пацієнтів з ОА або РА, які захворіли на коронавірусну хворобу (COVID-19), питання безпеки виходять на перший план, оскільки при цій інфекції відбувається залучення практично всіх органів і систем.

У пацієнтів із COVID-19 часто спостерігається загострення вже наявного хронічного м'язового та суглобового болю, зокрема больового синдрому при ОА та РА. Крім того, ще від самого початку поширення вірусу SARS-CoV-2 пацієнти часто пред'являли скарги на виражені болі різної локалізації (головний біль, біль у спині, міалгії, артралгії), що відзначалися як у гострій фазі хвороби, так і в постковідному періоді.

Нерідко больові синдроми в пацієнтів із коронавірусною інфекцією омиваються увагою лікарів, основні зусилля котрих спрямовані на усунення патологічних процесів і запобігання серйозним ускладненням. Однак слід пам'ятати, що біль у пацієнтів із COVID-19 негативно впливає на якість життя, емоційний статус, якість сну та подальшу реабілітацію.

Як і за більшості вірусних інфекцій, скелетно-м'язові болі (міалгії, артралгії, біль у спині) та головний біль часто трапляються в пацієнтів із COVID-19. У дослідженні F. Karaarslan і співавт. (2021) 92,3% пацієнтів із лабораторно підтвердженою COVID-19 на момент госпіталізації мали щонайменше один симптом скелетно-м'язового болю. За результатами великого систематичного огляду та метааналізу, біль у спині як маніфестований симптом COVID-19 спостерігався в 10% випадків (Abdullahi A. et al., 2020). Найчастіше в гострому періоді COVID-19 пацієнти відзначають міалгії, артралгії, головний біль і біль у спині (переважно в попереку). Близько 92% пацієнтів із больовими синдромами в гострому періоді COVID-19 раніше не відзначали подібних симптомів.

Найпоширенішими больовими синдромами в дебюті COVID-19 є міалгії в нижніх кінцівках (36% випадків) і генералізований м'язовий біль (4-62% випадків) (Karaarslan F. et al., 2021). При цьому наявність міалгій на початку захворювання асоціювалася з підвищеним ризиком скелетно-м'язових болів у постковідному періоді.

Артралгії в пацієнтів із COVID-19 часто поєднуються з міалгіями, що ускладнює визначення їх загальної поширеності в гострому періоді. Найчастіше артралгії при COVID-19 виникають у колінних (41,4%), тазостегнових (27,6%), плечових (20,7%) і голеностопних (10,3%) суглобах. Часто артралгії в пацієнтів із COVID-19 є вираженішими порівняно з такими в пацієнтів з іншими захворюваннями опорно-рухового апарату та потребують інтенсивнішого знеболення (Vasiladis A.V. et al., 2021).

Останнім часом з'являється дедалі більше даних про так званий тривалий COVID (англ. long COVID), або постковідний синдром, під яким розуміють симптоми, що зберігаються понад 12 тиж і не можуть бути пояснені іншими причинами. У середньому частота міалгій і артралгій у постковідному періоді становить 16% (Siso-Almirall A. et al., 2021). Вважається, що основним механізмом

розвитку скелетно-м'язового болю при постковідному синдромі є «тілюче» запалення, пов'язане з можливим тривалим персистуванням вірусу SARS-CoV-2 в організмі, лімфопенією, а також підвищенням рівнів С-реактивного білка й інтерлейкіну-6 (Yong S.J. et al., 2021). Болі в постковідному періоді зазвичай розвиваються в одному або декількох м'язах, а також можуть супроводжуватися ураженням сухожиль, фасцій і зв'язок. Тривалість міалгій понад 4 тиж спостерігається в 15-21% пацієнтів, понад 8 тиж – у 6-13%, понад 12 тиж – у 16% [1, 17]. Під артралгією внаслідок COVID-19 мають на увазі біль, не пов'язаний з артритом (без ознак запалення), в одному або кількох суглобах. Артралгія часто поєднується з міалгією (артроміалгія). Болі в суглобах у 10-15% пацієнтів зберігаються понад 4 тиж, а в 16-27% – понад 8 тиж (Siso-Almirall A. et al., 2021; Karaarslan F. et al., 2021).

Для усунення болю в пацієнтів із COVID-19 рекомендується призначати НПЗП. Раніше лікарі побоювалися застосовувати препарати цього класу у зв'язку з їхнім можливим негативним впливом на перебіг коронавірусної інфекції. Утім, згідно з результатами останніх досліджень НПЗП продемонстрували відсутність впливу на підвищення смертності в пацієнтів із COVID-19 (Wong A.Y. et al., 2021). Чимало дослідників вважають, що прийом НПЗП може мати позитивний вплив у зв'язку з пригніченням системного запалення.

Перед призначенням НПЗП варто враховувати можливі варіанти ускладнень на тлі коронавірусної інфекції. Відомо, що вірус SARS-CoV-2 здатен уражати практично всі органи та системи. Проте одним із провідних механізмів патогенезу вважають ендотеліальну дисфункцію, що розвивається переважно внаслідок прямого впливу вірусу на ендотелій і спричиняє підвищення ризику розвитку тромботичних ускладнень (зокрема інфарктів та інсультів).

Часто відзначають залучення шлунково-кишкового тракту – ШКТ (нудота, блювання, діарея, втрата апетиту), ушкодження печінки (підвищення рівнів АЛТ й АСТ), особливо за тяжкого перебігу захворювання (Mao R. et al., 2020).

Рідше страждає сечовивідна система. За даними метааналізу X. Yang і співавт., частота розвитку гострої ниркової недостатності на тлі COVID-19 становила 12,3%. У зв'язку з тим що нирки є основним органом виведення НПЗП, перед призначенням препаратів цієї групи доцільно визначити рівень креатиніну та швидкість клубочкової фільтрації.

Отже, при виборі НПЗП для лікування болю на тлі COVID-19 питання безпеки виходить на перший план. Добре відомо, що всі НПЗП об'єднують здатність пригнічувати вироблення простагландинів і тромбоксану А через блокаду ізоферментів

циклооксигенази (ЦОГ). Традиційні НПЗП (тНПЗП), які різною мірою націлені на ізоферменти ЦОГ-1 і ЦОГ-2, відіграють важливу роль у симптоматичному лікуванні м'язово-скелетного болю, проте їх тривале застосування обмежується токсичністю, здебільшого серцево-судинною, шлунково-кишковою та нирковою. НПЗП, які переважно блокують ЦОГ-2 (коксиби), були впроваджені як безпечніша альтернатива тНПЗП з меншим токсичним впливом на шлунок, але їх застосування пов'язане з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (Mukherjee D. et al., 2001).

Фармакологи не раз робили спроби створити «покращені» НПЗП, що не чинять ушкоджувальної дії на ШКТ. До таких препаратів належать НПЗП у комбінації з гастропротекторами (мізопростол, H₂-блокатори, інгібітори протонної помпи), інгібітори ЦОГ-2/ліпооксигенази-2, ЦОГ-інгібівальні донатори оксиду азоту (CINOD). Усі ці препарати мають свої недоліки, деякі з них використовуються в практиці, інші залишилися на рівні наукових розробок або вже вийшли з клінічної практики.

Інтерес до оксиду азоту (NO) у зв'язку з призначенням НПЗП зумовлений фізіологічними властивостями цієї молекули, що має широкий спектр різноманітних ефектів на органи та тканини. Для слизової оболонки шлунка NO виступає як фундаментальний фактор захисту, який дублює протекторні властивості простагландинів і чинить з ними односпрямований ефект. NO стимулює секрецію слизу, регулює мікроциркуляцію, інгібує адгезію лейкоцитів до ендотелію. NO є найважливішим компонентом ендогенної системи слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої та тонкої кишки, адже захищає від ушкоджень, підтримуючи цілісність структури й функції ШКТ за допомогою збільшення утворення слизу, секреції бікарбонату, кровотоку та зниження прозапальної активації клітинного складу. Стимулювальний ефект NO на секрецію слизу є важливим процесом, що забезпечує відновлення слизової оболонки шлунка за розвитку пошкоджень її поверхні.

Один із підходів до покращення профілю шлунково-кишкової безпеки НПЗП пов'язаний зі створенням нового класового представника з оригінальним механізмом дії – амтолметину гуаїлу (АМГ). Ця молекула є результатом сполучення неселективного НПЗП толметину з гуаяколом та амінокислотою гліцином (Garg A. et al., 2016). Завдяки такому поєднанню АМГ, на відміну від інших НПЗП, не спричиняє ураження слизової оболонки шлунка, незважаючи на пригнічення обох ізоферментів ЦОГ – 1 та 2 типів. Наявність у молекулі препарату ванілінової групи сприяє активації репаративних процесів у слизовій оболонці шлунка. Метаболіт АМГ гуаякол шляхом пригнічення інгібіторів шлункової

синтази NO зумовлює підвищення рівня останнього. АМГ стимулює периферичні рецептори капсаїцину, що забезпечує місцеву знеболювальну дію, а також індукує синтез пептиду, який кодується геном кальцитоніну. Це допомагає підвищити вивільнення NO в слизовій оболонці ШКТ (Tubaro E. et al., 2000; Coruzzi G. et al., 2002).

Розробники препарату вважають основною відмінністю АМГ від тНПЗП його здатність підвищувати синтез NO в стінці ШКТ і пригнічувати перекисне окислення ліпідів, що сприяє прискоренню репаративних процесів у слизовій оболонці шлунка. Крім того, на відміну від інших НПЗП, АМГ має метал-хелатну активність (вираженішу, ніж у целококсибу), що позитивно впливає на метаболізм суглобового хряща (Kirkova M. et al., 2007).

За ефективністю АМГ не поступається іншим НПЗП (диклофенаку, піроксикаму, целококсибу), що підтверджено результатами клінічних досліджень (Bianchi P.G. et al., 1999; Montrone F. et al., 2000; Jajic Z. et al., 2005).

Шлунково-кишкова безпека АМГ

R. Marcolongo та співавт. провели метааналіз 18 рандомізованих контрольованих досліджень тривалістю від 1 до 6 міс, у яких вивчалася частота розвитку побічних ефектів у разі використання АМГ і тНПЗП (диклофенак, толметин, піроксикам, індометацин). Загалом ускладнення на тлі прийому АМГ виникали набагато рідше, ніж у контрольних групах: відношення шансів (ВШ) для їх розвитку становило 0,2 (0,1-0,3); ризик появи ускладнень із боку ШКТ був утричі меншим, ніж для інших НПЗП, – ВШ 0,3 (0,1-0,7). У трьох дослідженнях (n=92) безпеку застосування АМГ оцінювали за результатами ендоскопії верхніх відділів ШКТ. Препаратами порівняння були індометацин, толметин і диклофенак. Як з'ясувалося, лише в кількох хворих, які отримували АМГ, виникли незначні зміни слизової оболонки – поодинокі геморагії або ерозії, тоді як прийом тНПЗП зумовлював появу ерозій і виразок майже в половині учасників досліджень.

Печінкова безпека АМГ

У роботі M. Kirkova та співавт. (2007), присвяченій вивченню впливу АМГ на перекисне окислення ліпідів і антиоксидантну ферментну систему, експериментально було продемонстровано здатність АМГ, на відміну від індометацину, неюлювати ушкоджувальний вплив етанолу та 2,4,6-тринітробензолсульфонової кислоти на печінку та ШКТ. Авторі припустили, що гепатопротекторна активність АМГ зумовлена пригніченням вільнорадикального ушкодження, спричиненого етанолом або тринітробензолсульфоновою кислотою.

Ниркова безпека АМГ

Негативний вплив НПЗП на нирки зумовлений зниженням ниркового кровотоку (й, відповідно, синтезу простагландинів) через блокаду ЦОГ-2, яка в нормі наявна в нирках і бере участь у регуляції воднонатрієвого обміну й ниркової гемодинаміки. L. Niccoli та співавт. (2002) проаналізували ниркову функцію на тлі прийому АМГ,

диклофенаку та рофекоксибу. Згідно з отриманими результатами прийом диклофенаку призводив до значного зниження кліренсу креатиніну, підвищення креатинінемії, азотемії, каліємії. На тлі лікування рофекоксибом спостерігалися підвищення артеріального тиску та натріємії, пов'язані з істотним зниженням добового діурезу. Водночас у разі застосування АМГ не було зареєстровано жодних змін функції нирок.

Кардіоваскулярна безпека АМГ

На відміну від ЦОГ-2-селективних НПЗП, які не впливають на агрегацію тромбоцитів, АМГ властива антитромбоцитарна активність, зіставна з дією ацетилсаліцилової кислоти. Властивості гастропротекції разом із контролем запалення та агрегації тромбоцитів дозволяють рекомендувати амтолметин гуацил для лікування запальних та тромбоемболічних станів, коли потрібна тривала терапія болювого синдрому (Wilner K.D. et al., 2002; Tubaro E. et al., 2001).

Ефективність АМГ у разі ревматичних захворювань суглобів

Ефективність і безпеку тривалого застосування АМГ у пацієнтів із ревматичними захворюваннями вивчали А.Є. Каратеев та Є.Л. Насонов (2019). Це було відкрите обсерваційне дослідження, під час якого АМГ було призначено 442 хворим на ОА, 126 пацієнтам із РА та 73 – з анкілозним спонділітом (АС). Доза АМГ залежала від клінічної ситуації та визначалася лікарем: від 1800 до 600 мг на добу. Основним критерієм ефективності була динаміка болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Додатково для ОА здійснювали оцінку за шкалами WOMAC і HAQ, для РА – DAS28, для АС – BASDAI й ASDAS-CPB. Результат лікування оцінювали під час трьох послідовних візитів через кожні 3 міс (усього 9 міс спостереження).

На момент завершення спостереження АМГ продовжували приймати 65,2% хворих на ОА, 75,3% хворих на РА та 82,2% хворих на АС. Причини переривання терапії були значне зменшення або відсутність болю (70,3%), рішення пацієнта (26,6%) та/або несприятливі ефекти (3,1%). Наприкінці спостереження відзначалося значне зменшення інтенсивності болю проти вихідних значень: при ОА медіана болю за ВАШ знизилася з 5,6 до 3,4, при РА – з 5,8 до 3,4, при АС – із 5,8 до 3,1 ($p < 0,001$ у всіх групах). При ОА медіана болю за WOMAC знизилася зі 127 до 13,7 ($p < 0,001$), середнє значення HAQ – із 0,54±0,44 до 0,34±0,26 ($p < 0,001$). При РА середнє значення DAS28 знизилася з 4,81±1,18 до 4,30±1,24 ($p < 0,05$). Також достовірно знизилася показники ШОЕ та рівень С-реактивного білка. При АС медіана індексу BASDAI знизилася з 4,5 до 3,0 ($p < 0,001$). Частка хворих на АС із високою активністю за індексом ASDAS-CPB ($> 3,5$) знизилася із 76,9 до 25,8% ($p < 0,001$). Результатами лікування АМГ були задоволені 77,9% хворих на ОА, 77,0% хворих на РА та 74,5% хворих на АС.

Переносимість АМГ була доброю. У 15-25% пацієнтів відзначалася слабо виражена диспепсія. Небажані реакції, що стали причиною скасування терапії, мали лише 6 (0,93%) хворих. Розвитку чи погіршення артеріальної гіпертензії, а також інших кардіоваскулярних ускладнень не відзначалося.

О.С. Цветкова та співавт. (2016) вивчали ефективність і переносимість АМГ у пацієнтів з ОА колінного суглоба й ознаками диспепсії порівняно з попередньою терапією НПЗП. У дослідження включили 220 пацієнтів віком 30-65 років з ОА колінного суглоба й інтенсивним болем на тлі попереднього прийому НПЗП, що мали симптоми диспепсії за відсутності

протипоказань для прийому АМГ. Серед супутніх патологій переважали артеріальна гіпертензія (42%), варикозна хвороба вен нижніх кінцівок (6,4%) та цукровий діабет (6%).

Ефективність лікування оцінювали за використанням трьох шкал індексу WOMAC, ураховували також інтенсивність болю за ВАШ і загальну оцінку стану здоров'я. Для кількісної оцінки диспепсії використовували індекс SODA (The Severity of Dyspepsia Assessment).

Застосування АМГ продемонструвало виражену анальгетичну дію, підтверджену зменшенням вираженості болю (на $\geq 40\%$) у 72,5% пацієнтів. Про високу анальгетичну ефективність свідчать достовірне зниження індексу WOMAC (біль, скутість) і підвищення функціональної активності ($p < 0,001$).

Також було встановлено достовірне зменшення невеликих і великих ознак диспепсії, позитивну динаміку показників «загальна оцінка тяжкості диспепсії» ($p < 0,001$) та «задоволеність лікуванням».

І.З. Гайдукова та співавт. (2017) вивчали ефективність і безпеку трьох режимів застосування НПЗП у лікуванні хронічного болю в спині. У дослідження включили 100 пацієнтів віком від 18 років, період спостереження становив 12 тиж. Було показано, що деескалаційний режим терапії АМГ асоціювався з більшою ефективністю лікування хронічного болю в спині, ніж постійний прийом середніх доз АМГ або довільний прийом різних НПЗП. Довільний прийом НПЗП асоціювався з меншою, ніж прийом АМГ, шлунково-кишковою безпекою. Прийом максимальних доз АМГ асоціювався

з більшою ймовірністю дестабілізації артеріального тиску, ніж прийом середніх або мінімальних доз препарату, та потребував корекції антигіпертензивної терапії.

Отже, з огляду на гастропротекторні властивості, а також кардіоваскулярну й ренальну безпеку, позитивний вплив на метаболізм хряща АМГ слід розглядати як вдалу альтернативу тНПЗП для довготривалого лікування ОА та РА. Це має особливо велике значення в пацієнтів із супутніми чинниками ризику ураження серцево-судинної системи, нирок і печінки.

Підготував В'ячеслав Килимчук



НАЙЗИЛАТ

АМТОЛМЕТИН ГУАЦИЛ 600 МГ № 10

**Особливий
НПЗЗ:**

**амтолметин
допомагає
усунути біль,
захищає шлунок***



**Показання:
больовий та запальний синдром при
остеоартриті, ревматоїдному артриті¹**

**Найзилат – НПЗП
з гастропротективним
ефектом¹**



**Приймати
натщесерце
(до їди)¹**



**По 1 таблетці
1-2 раза на добу¹**

¹ Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Найзилат. Доступ за посиланням: http://www.drzh.com.ua/bp/lz_www.nsf/id/39399565CEB8BC22585D0040B63E5f1e/UA121590101_3DA2.mht. НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат.

*мається на увазі подання полегшення суглобового болю внаслідок дії амтолметину гуацилу з можливістю реалізації гастропротективної властивості. НПЗП – нестероїдний протизапальний засіб.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату Найзилат[®]

Склад: 1 таблетка містить амтолметин гуацил 600 мг. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби. Код АТХ M01A. Фармакологічні властивості. Амтолметин гуацил – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗП) із протизапальним, знеболювальним та жарознижувальним ефектом, що зумовлено пригніченням синтезу простагландинів за рахунок неселективного інгібування ензимів циклооксигенази (COX), але на відміну від традиційних НПЗП за рахунок своєї структури забезпечує гастропротекторний, антиекскреторний, антикоагулянтний ефекти. **Показання.** Больовий та запальний синдром при захворюваннях опорно-рухового апарату: при остеоартриті, ревматоїдному артриті; при протравматичному болю. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до амтолметину, толметину; поране або неоване пошкодження бронхіальної астми, рецидивуючого поліпозу носа або навіколового пазу; і переносимості ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів; ерозивно-виразковий зміни слизової оболонки шлунка і 12-палої кишки, активна шлунково-кишкова кровотеча; цереброваскулярні або інші кровотечі. Діти – протипоказано. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо натщесерце. Рекомендована доза препарату дорослим – по 1 таблетці 1-2 рази на добу. **Побічні реакції.** З боку травної системи: запідки гастропротекторним властивостям амтолметину гуацилу застосування препарату забезпечує мінімальний ризик проявів побічних реакцій у шлунково-кишковому тракті; дію пошкодження – нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль. Категорія відношення. За рецептом. КС ІЗ В/УА/121590101/1 Наказ МЗУ № 543 від 19.05.2017 р. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді» (Львівська область), Сторожинське шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923172.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування.

Dr.Reddy's

Суглобовий синдром в осіб старшого віку

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в період із 2020 по 2030 р. у структурі світового населення передбачається збільшення кількості людей віком від 60 років на 34%. У 2050 р. ≈65% людей похилого віку житимуть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Біль є звичайним джерелом страждання; до 40% звернень по первинну медико-санітарну допомогу в загальній популяції пов'язані з болем.



О.М. Біловол



І.І. Князькова

Лікування болу в людей похилого віку зумовлює серйозні труднощі через вікові фізіологічні зміни, збільшення частоти супутніх захворювань, відмінностей у ступені когнітивних порушень і збільшення частоти лікарської взаємодії. В основі ефективного лікування больового синдрому в зазначеній когорті пацієнтів передбачається полегшення страждання з урахуванням вікових змін з метою забезпечення безпеки втручання. Неефективне лікування болу в людей похилого віку спричиняє зменшення соціальних контактів і рухової активності, порушення сну, появу депресії та тривоги, а також збільшення витрат охорони здоров'я.

В епідеміологічних дослідженнях поширеність больового синдрому серед людей похилого віку (вік >65 років) становить >50%. Найчастішими локалізаціями хронічного больового синдрому в пацієнтів старших вікових груп є:

- суглоби;
- нижня частина спини;
- шийний відділ хребта.

При цьому в хворих старших вікових груп у 10-52% випадків виявляється нейропатичний біль. Також слід зазначити, що в низці випадків суглобовий синдром являє собою поєднаний біль, тобто ноцицептивний та нейропатичний. Хронічний біль збільшує летальність від усіх причин на 57% у популяції >60 років. Відзначено пряму залежність між тривалістю болу та збільшенням летальності.

Захворювання кістково-м'язової системи – найчастіша причина хронічного болу в пацієнтів похилого та старечого віку. В Гельсінському дослідженні проведено аналіз поширеності скелетно-м'язового болу та призначувананих знеболювальних препаратів у 5707 осіб віком 75-95 років. Тривалість спостереження становила 20 років. Зазначено, що 57-61% учасників дослідження повідомили про періодичні чи щоденні м'язово-скелетні болі. Відсоток пацієнтів, котрі щодня приймали знеболювальний препарат, збільшився з 9% у 1999 р. до 16% у 2019 р. Використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) знизилось з 1999 по 2019 р. а застосування парацетамолу збільшилося із 2 до 11%. Опіоїди приймали 2% у 1999 р. та 3% у 2019 р. З тих, хто повідомляв про щоденний скелетно-м'язовий біль, 20, 35 та 32% регулярно отримували знеболювальні у 1999, 2009 та 2019 рр. відповідно.

Пацієнти старших вікових груп із суглобовим синдромом зазвичай страждають на коморбідні захворювання та стани. До них належать:

- захворювання, асоційовані з атеросклерозом, ІХС, захворювання периферичних артерій тощо;
- хвороби сполучної тканини: остеоартрит, ревматоїдний артрит, подагра та псевдоподагра, ревматична поліміалгія, міофасціальний синдром, остеопороз, бурсит, тендит тощо;
- онкологічні захворювання;
- нейропатичний біль, індукований хіміотерапією;

► з боку нервової системи: головний біль, периферична нейропатія, пресорна нейропатія, радикулопатія, хвороба Паркінсона, постінсультний біль тощо.

У клінічній практиці зустрічаються різноманітні типи болу (табл. 1).

Фізіологічні зміни, пов'язані зі старінням, впливають на фармакологічне лікування болу в людей похилого віку. Люди похилого віку перебувають у віковій градації від >65 років. Деякі й надалі розподіляють цю категорію на «молдих людей похилого віку» (вік 65-74 роки), «літніх людей» (вік 75-84 роки) та «найстаріших людей» (вік >85 років). Із віком усмоктування у шлунково-кишковому тракту сповільнюється, загальна кількість води в організмі та м'язова маса зменшуються, а жирові відкладення збільшуються. Оскільки обсяг розподілу збільшується, зміни також відбуваються з концентрацією в плазмі та елімінацією ліків, оскільки нирковий і печінковий кліренс із віком знижується. Кожна із цих фізіологічних варіацій впливає на фармакологічну абсорбцію, розподіл, метаболізм та екскрецію.

Для розуміння формування хронічного больового синдрому слід знати, які вікові зміни кістково-м'язової системи провокують розвиток хронічного больового синдрому. Змін зазнають м'язи, суглоби та кісткова тканина. З віком відбуваються:

- ✓ **порушення процесу формування нових м'язових волокон.** В осіб віком >60 років м'язові волокна зменшуються в розмірах. Якщо в період від 20 до 50 років м'язова маса зменшується в середньому на 10%, то після 50 років її втрата за кожне десятиліття становить 10% від решти;
- ✓ **витончення синовальної оболонки суглобів,** гіалінізація, зменшення обсягу синовальної рідини;

✓ **розвиток дистрофічних змін суглобових хрящів,** субхондральний склероз; формуються субхондральні кістки, змінюється просторове відношення кісток, знижується ступінь конгруентності суглобових поверхонь. Велике значення мають хронічна мікротравматизація суглобів, дегенерація, деструкція суглобового хряща з подальшим запаленням і формуванням синовіту з осередковою гіпоксією й ішемією кістки, а це спричиняє розвиток і прогресування остеоартриту, отже, й прогресування больового синдрому;

- ✓ **зменшення кісткової маси,** резорбція кістки переважає над її утворенням, змінюється гомеостаз кальцію (знижується його всмоктування в кишечнику, сповільнюється конверсія вітаміну D в активний метаболіт), підвищується активність парацитоподібних залоз, збільшується дефіцит естрогенів з активним вимиванням кальцію з кісток. Висока активність остеокластів зумовлює перфорацію трабекул у місці резорбції, що спричиняє порушення мікроархітеконики кістки, зниження її щільності, розвиток остеопорозних змін;

✓ **розвиток і наростання синдрому гіпомобільності,** дегенеративно-дистрофічних та атрофічних змін кістково-м'язової системи, отже, наростання процесів, які спричиняють остеопороз, остеоартрит і саркопенію, що запускає механізм ge-entry й формує хибне коло, котре ініціює таргетний ланцюжок синдрому старечої астениї. Унаслідок цього не лише зменшується міцність кісткової тканини, що проявляється зниженням її толерантності до зовнішнього впливу, а й порушується функціонування кістково-м'язової системи (розвиток та наростання синдрому гіпомобільності).

Найчастіша патологія в пацієнтів старших вікових груп, яка є провідною причиною інвалідності серед людей похилого віку, – остеоартрит, котрий являє собою найпоширенішу форму артрити, що уражає 302 млн людей у всьому світі. Причому з віком поширеність остеоартриту збільшується. Так, у віці >60 років поширеність остеоартриту становить 55%, а у віці >75 років – 62%.

Рентгенологічні симптоми остеоартриту виявляють у >80% обстежених хворих віком від 60 років (щонайменше в одному суглобі). Остеоартрит є провідною причиною інвалідності серед людей похилого віку; за прогнозами, до 2030 р. він стане найпоширенішою причиною інвалідизації населення. До факторів, що впливають на розвиток і прогресування остеоартриту, належать:

- надлишкова маса тіла (адипозити вісцерального жиру продукують широкий спектр адіпокінів та цитокінів, що беруть участь у метаболізмі глюкози, ліпідів, а також впливають на метаболізм і функціональну активність різних органів та тканин);
- нефізіологічне навантаження на суглоб (високий індекс маси тіла, порушення всієї кінцівки (деформація нів, hallux valgus тощо), підйом важких речей, падіння);
- артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіперурикемія, гіпоксія – стани, що містять синтез усіх можливих медіаторів запалення, зумовлюють деструкцію хряща й кістки, а також спричиняють у пацієнтів посилення хронічного больового синдрому.

Крім того, старіння людини зумовлює появу в неї власних особливостей формування больового синдрому.

1. Старіння (процеси системного запалення, збільшення кількості прозапальних медіаторів та альгогенів).

2. Наявність геріатричних синдромів:

- саркопенія (вік-асоційована прогресувальна генералізована втрата маси та сили скелетних м'язів, пов'язана з підвищеною імовірністю несприятливих наслідків падіння, переломи, фізична непрацездатність і смертність);
- тривога та депресія;
- остеопороз;
- зневоднення та мальнутриція.

Так, за визначенням 2019 р., здорове старіння – це процес розвитку та підтримання функціональних здібностей, які забезпечують добробут у похилому віці. Підтримка здоров'я опорно-рухового апарату в процесі старіння є ключовим фактором, що визначає функціональні можливості організму. Виокремлюють триаду захворювань опорно-рухового апарату, пов'язаних зі старінням: саркопенія, остеопороз,

Таблиця 1. Типи болу	
Запальний тип	Механічний тип
Ревматоїдний артрит Реактивний артрит Артрити, асоційовані з інфекцією Псоріатичний артрит Анкилозуючий спонділіт Мікрористалічні артрити (подагра, псевдоподагра) Артрити при дифузних захворюваннях сполучної тканини Посттравматичні болі Інфекційні болі	Остеоартрит Остеопороз Остеохондропатії

Таблиця 2. «Червоні прапорці» при болях у спині та суглобах	
Вік	<18 >50 років
Анамнез	Нещодавня травма спини; зляканіс новоутворення (навіть у разі радикального видалення пухлини); поточне інфекційне чи системне запалення захворювання; тривале використання глюкокортикоїдів; наркоманія, ВІЛ-інфекція, імунодепресивний стан; нез'ясована втрата маси тіла, гарячка
Характер і локалізація болу	Прогресуючий із часом біль, який не полегшується в спокої («немеханічний біль»)

Таблиця 3. Оцінка больового синдрому в літніх людей з деменцією (Pain Assessment in Advanced Dementia – PAINAD)			
Поведінка	0	1	2
Дихання	Нормальне	Іноді утруднене дихання, нетривалий період гіпервентиляції	Гучне утруднене дихання, тривалий період гіпервентиляції, Чейн-Стокса
Негативна вокалізація	Немає	Поодинокі зітхання або стогін, тихий голос, негативний чи неспокійний зміст мовлення	Крики, що повторюються, гучні зітхання або стогін, плач
Вираз обличчя	Посмішка чи емоція, що нічого не виражає	Сумний, зляканий, похмурий	Морщить
Мова тіла	Розслаблена	Напружена, крутиться, малорухлива	Скута, стиснуті кулаки, зігнуті коліна, відштовхує того, хто перевіряє, б'ється
Можливість утішити	Не потребує втіхи	Відволікається чи заспокоюється на голос або дотик	Неможливо заспокоїти, відволікти чи підбадьорити

Таблиця 4. Нефармакологічна корекція (оновлені Американські рекомендації, 2019)		
Кисть	Коліно	Стегно
Фізичні вправи Програми із самоконтролю		
Жорсткі ортези	Зниження маси тіла Тай чи (Тайзіцзюань) Тростина	Жорсткий колінний бандаж
Тепло чи холод на ділянці суглоба		
Когнітивно-поведінкова терапія		
Акупунктура		
Кінезіотейпи		
	Вестибулярні тренування	
М'які ортези	М'який колінний бандаж	
Аплікації парафіну	Йога	
	Радіочастотна абляція	

остеоартрит, які роблять основний внесок до Глобального тягара хвороб та інвалідності у всьому світі.

Під час обстеження пацієнта необхідно звертати увагу на такі моменти:

- виключення серйозних захворювань («**червоні прапорці**»);
- виявлення підказок, які могли б допомогти в діагностиці;
- раннє виявлення психосоціальних факторів, які можуть сприяти хронізації («**жовті прапорці**»).

Діагностика болю в пацієнтів старших вікових груп має досить складний характер, оскільки вимагає виключення захворювань та станів, які потребують екстреного втручання. Насамперед слід виключити «червоні прапорці» – поточні клінічні особливості та попередні хвороби, які попереджають про можливу конкретну причину, яка може спричинити серйозні проблеми, якщо не лікувати негайно (табл. 2).

Безперечно, враховують результати лабораторних та інструментальних методів дослідження. За наявності «**червоних прапорців**» в аналізі крові, зокрема, анемії та прискорення ШОЕ, підвищення С-реактивного білка не має залишатися поза увагою фахівця.

Також дуже важливими є «**жовті прапорці**», оскільки саме вони можуть провокувати та пролонгувати хронічний больовий синдром, а також заважати його купувати.

«Жовті прапорці» – фактори, що сповіщають про високий ризик тривалого збереження больового синдрому:

- ✓ відсутність у хворого мотивації до активного лікування через побоювання серйозних ускладнень;
- ✓ пасивне очікування на результати лікування;
- ✓ поведінка, неадекватна характеру болю, уникнення фізичної активності;
- ✓ конфлікти на роботі та в родині;
- ✓ депресія, тривога, постстресові розлади, уникнення соціальної активності.

Під час оцінки болю в людей похилого віку необхідно пам'ятати про те, що когнітивні порушення (наприклад, деменція) можуть обмежувати здатність самостійно повідомляти про біль; це може змусити те, що лікар відзначить (неправильно) відсутність болю, а це спричинить недостатнє лікування больової патології. У пацієнтів старших вікових груп із больовим синдромом для оцінки інтенсивності болю з метою визначення тактики лікування та оцінки його ефективності рекомендується застосування або візуальної аналогової шкали (ВАШ), або цифрової рейтингової шкали болю (NRS), або шкали осіб.

Особливі труднощі – оцінка больового синдрому в пацієнтів із деменцією. З цією метою запропоновано шкалу оцінки больового синдрому в літніх людей з деменцією, відповідно до якої оцінюється низка параметрів, як-от дихання, негативна вокалізація, вираз обличчя, мова тіла та можливість втішити (табл. 3).

Крім того, в пацієнтів похилого та старечого віку слід оцінити ризик падіння з використанням опитувальника для самооцінки ризику падіння. Також у цієї категорії пацієнтів рекомендується оцінка 10-річного абсолютного ризику переломів FRAx з метою стратифікації щодо ризику переломів і вирішення питання про призначення анти-остеопоротичної терапії.

Основні орієнтири, на які повинен звернути увагу будь-який фахівець, особливо сімейний лікар, оскільки більшість пацієнтів із суглобовою патологією звертається саме до цього фахівця. Для визначення лікувальної стратегії ведення пацієнта (немедикаментозна, медикаментозна чи хірургічне лікування) слід сфокусувати увагу на таких показниках:

- статі, вік;
- коморбідність;
- наявність старечої астениї («крихкий» пацієнт);
- супутній прийом низьких доз аспірину, клопидогрелу, антикоагулянтів, глюкокортикоїдів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну;
- інфікованість *Helicobacter pylori*;
- наявність клініко-лабораторних та інструментальних ознак хронічної хвороби нирок і печінкової недостатності;
- наявність поліфармації.

Особливе місце має персоналізоване ведення пацієнтів старших вікових груп із хронічним больовим синдромом. У цьому контексті слід проводити корекції модифікованих факторів ризику пацієнта:

- при артеріальній гіпертензії – досягнення цільових значень артеріального тиску;
- за ожиріння – зниження маси тіла (у «крихких» пацієнтів не рекомендується зниження маси тіла через збільшення ризику падіння та переломів);
- в разі цукрового діабету – зниження гіперглікемії;
- корегування дисліпідемії;
- за гіперурикемії – зниження сечової кислоти.

У пацієнтів старших вікових груп основу лікувальної тактики становлять немедикаментозні заходи; саме вони виходять на перший план.

Рекомендації щодо харчування:

- збалансоване харчування з достатнім умістом білка – 1,2 г білка на 1 кг маси тіла;
- достатній прийом води (не менше 8 склянок на день);
- додавання до раціону харчування риби;
- вживання молочних, зернових продуктів – особливо овочів, що містять кальцій, ентеросорбенти (пептиди, геміцелюлоза), вітаміни (А, В, D, Е);

- додавання вітаміну D₃;
- обмеження солі, цукру, кави, чаю, солінь, копченостей, гострих страв. Рафіновані вуглеводи на тлі підвищеного споживання харчової солі – додатковий фактор ризику посилення болю.

Дієта сприяє покращенню чутливості судинних рецепторів, нормалізації судинного кровотоку, покращенню метаболізму хондроцитів.

Основна роль у веденні пацієнтів старших вікових груп при проведенні нефармакологічних заходів приділяється корекції фізичної активності.

Фізична активність – будь-який рух тіла, що робиться скелетними м'язами та потребує витрат енергії. Виконання фізичних вправ значно підвищує м'язову та кісткову масу, силу, знижує функціональні обмеження, запобігає падінням і переломам у літніх людей.

Для розуміння діяльності та функціонування скелетної мускулатури слід пам'ятати, що всі м'язові волокна не є ідентичними та розподіляються на 2 типи:

→ тип I – повільні волокна («червоні»), збагачені на міоглобін; у них синтезується повільна ізоформа міозину; цей тип волокон скорочується значно повільніше та робить менший внесок у м'язову силу, що розвивається, в розрахунок на одну використану молекулу АТФ;

→ тип II (+ підтипи А та В, що характеризуються меншою і більшою стомлюваністю відповідно) – швидкі волокна («білі»), котрі містять менше міоглобіну; за тривалістю час дозволяють м'язу розвинути максимальну силу.

За мірою старіння в скелетних м'язах зменшується площа поперечного перерізу та кількість м'язових волокон (найбільш схильні до старіння – м'язові волокна II типу); відбувається денервація м'язових волокон. При цьому м'язові волокна II типу найбільш схильні до старіння. Поєднання цих факторів зумовлює збільшення відсотка м'язових волокон I типу в людей похилого віку.

Встановлено, що різні зовнішні стимули можуть ініціювати перетворення одного типу м'язових волокон на інший. Таким стимулом може бути різне за обсягом і інтенсивністю навантаження.

В Американських рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з остеоартритом зазначено:

- тоді як пацієнти та постачальники медичних послуг шукають рекомендації щодо «найкращих» вправ й ідеального дозування (тривалості, інтенсивності, частоти), наявних даних недостатньо для того, щоб рекомендувати конкретні рецепти вправ;
- широкі рекомендації, що передбачають переважання однієї форми вправ над іншою, значною мірою засновані на думці експертів;
- значний обсяг літератури підтримує широкий спектр відповідних варіантів вправ і передбачає, що переважна більшість пацієнтів з остеоартритом можуть брати участь у тій чи іншій формі вправ й отримувати з них користь щодо болю і функцій;
- рекомендації щодо вправ для пацієнтів мають бути зосереджені на перевагах пацієнта та його доступі, які можуть бути важливими бар'єрами для участі.

Особливості немедикаментозної корекції в осіб старших вікових груп (табл. 4):

- клініцист не повинен обмежуватися лише рекомендаціями щодо розширення фізичної активності та необхідності виконання вправ;
- слід запропонувати конкретні комплекси вправ (для деяких пацієнтів потрібно візуалізувати методику вправ), обумовити тривалість та умови проведення тренувань (не зайвий буде поради дотримуватися одягу і взуття, зручні для виконання вправ).

З аеробних вправ найкращі докази продемонстровані для ходьби (а не їзди на велосипеді чи фітнес-тренування). Певні докази в поліпшенні перебігу захворювання отримані під час виконання вправ на баланс та йоги (лише для колінного суглоба).

Техніка тай чі з найбільшим рівнем доказовості рекомендована для пацієнтів з ураженням як стегнового, так і колінного суглобів. Інші методи немедикаментозної терапії: когнітивно-поведінкова терапія, кінезіотейпування (для колінного суглоба), акупунктура, місцеві дія низьких або високих температур, а також з великим рівнем доказовості – використання тростини при ураженні колінного чи стегнового суглобів і наколінника – за ураження колінного суглоба. Одним з найефективніших немедикаментозних методів, що мають зв'язок з наслідками, й досі залишається зниження маси тіла (але не для пацієнтів зі старечою астеною). За необхідності корекція ортопедичних порушень важлива як при ураженні колінного, так і кульшового суглобів.

Для корекції хронічного больового синдрому рекомендується поєднання немедикаментозних та медикаментозних методів корекції. На першому етапі необхідно поєднання препаратів, що використовуються для швидшого купування больового синдрому, а також одночасно призначення препаратів з уповільненою симптоматичною дією.

Медикаментозна терапія болю передбачає:

- прямих анальгетиків;
- парацетамол;
- НПЗП;

- опіоїдні препарати (трамадол);
- локальні анальгетики;
- препарати з опосередкованою знеболювальною дією: міорелаксанти, низькі дози глюкокортикоїдів, хондропротектори;

– препарати для лікування невropатичного болю (антидепресанти, антиконвульсанти).

Перед призначенням анальгетиків рекомендується провести аналіз супутніх захворювань і лікарських засобів, що приймаються пацієнтом, особливо антикоагулянтів, седативних, снодійних засобів, міорелаксантів. Продemonстровано, що 30-40% пацієнтів у віковій категорії від 62 до 85 років приймають ≥5 препаратів.

Для купування больового синдрому застосовують:

- ✓ парацетамол – препарат вибору для знеболювання в пацієнтів із деменцією; за його неефективності пацієнтів переводять на наркотичні анальгетики (НПЗП, трамадол не рекомендують);
- ✓ місцеві форми НПЗП (найбільш рекомендовані в осіб віком >75 років);

✓ прийом пероральних та парентеральних форм НПЗП слід обмежити в осіб із високим серцево-судинним ризиком, особливо у віці >65 років, а також у пацієнтів із захворюваннями печінки та нирок.

Хворим із хронічним болем у колінних суглобах за неефективності вищезазначених заходів та/або при сировиті за метою купування больового синдрому і профілактики загострень хронічного болю рекомендується внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів. Пацієнтам старших вікових груп із болем у спині внаслідок остеопоротичних переломів тіл хребців з метою профілактики повторних переломів, котрі спричиняють інтенсифікацію больового синдрому, рекомендується призначення антирезорбтивної терапії. Крім того, рекомендується призначення вітаміну D пацієнтам з хронічним болем і недостатністю або дефіцитом вітаміну D з метою корекції статусу вітаміну D, а також підвищення ефективності знеболювальної терапії.

Пацієнтам старших вікових груп із суглобовим синдромом і протипоказаннями до НПЗП або старечою астеною з метою купування болю та профілактики загострень больового синдрому рекомендується призначення хондротинсульфату. Рекомендується призначення мікрокристалічного заміну сульфату пацієнтам віком >60 років із болем у суглобах з метою купування больового синдрому.

Обов'язково є оцінка шлунково-кишкового та серцево-судинного ризику з метою зниження одного та іншого.

Основний метод профілактики: облік факторів ризику та їхня корекція (за неможливості) й призначення НПЗП із більш сприятливим профілем шлунково-кишкової та серцево-судинної безпеки. Додатковим методом профілактики ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ є призначення інгібіторів протонної помпи. Додатковим методом профілактики ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ, товстої та тонкої кишки може бути призначення ребаміпіду. Не слід призначати низькі дози аспірину або інші антигратотичні / антикоагулянтні засоби для профілактики серцево-судинних ускладнень, пов'язаних з прийомом НПЗП, пацієнтам, які не мають для цього певних показань.

Не рекомендується призначати НПЗП таким групам пацієнтів:

- з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком (інфаркт міокарда, постінфарктний кардіосклероз, гострий коронарний синдром);
- при артеріальній гіпертензії середнього ступеня тяжкості та вище у зв'язку з ризиком погіршення тяжкості артеріальної гіпертензії (пов'язано зі зменшенням ефективності багатьох гіпотензивних засобів у рамках лікарських взаємодій);
- за одночасного призначення НПЗП і варфарину, адже існує збільшення ризику кровотеч (у деяких інструкціях щодо застосування кеторолаку, а також декскетопрофену спільне застосування з антикоагулянтами є протипоказанням до призначення відповідного НПЗП);
- НПЗП при виразковій хворобі чи шлунково-кишковій кровотечі в анамнезі, крім випадків, коли НПЗП призначається разом із блокаторм H2-гістамінових рецепторів, інгібітором протонної помпи або мізопростомолом через ризик рецидиву виразки. Не рекомендується призначення НПЗП пацієнтам зі старечою астеною; необхідно підібрати ті немедикаментозні та медикаментозні методи корекції, які полегшуватимуть біль у цієї категорії пацієнтів.

Отже, тенденцією сьогодення є збільшення тривалості життя людей у всьому світі. Ведення пацієнтів із суглобовим синдромом старших вікових груп має бути строго персоналізовано. Немедикаментозні методи корекції є в цієї когорти пацієнтів. Необхідна корекція факторів ризику. Медикаментозна корекція завжди має враховувати наявність факторів ризику, що модифікуються, поліморбідності (з урахуванням критеріїв стоп/старт). І, звичайно, уникати поліфармації.

ЧАС ВЗЯТИ ПІД КОНТРОЛЬ

КОНТРОЛЬ РІВНЯ ЛІПІДІВ У КРОВІ

ТРАЙКОР®
Фенофібрат



Зниження
кардіоваскулярного
ризик^{1, 2}



Встановлений профіль
безпеки³



Доведена клінічна
ефективність^{*}
зі зниження АТ⁴



Знижує
інсулінорезистентність⁵

Фізіотенс®
Моксонідин

АТ — артеріальний тиск. * Систолический (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск знижується в середньому на 24,5±14,3 та на 12,6±9,1 мм рт. ст. відповідно протягом 6 місяців. 1. The ACCORD Study Group. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 1563-1574. 2. Keech A et al. Lancet. 2005; 366 (9500):1849-61. 3. Holoshitz N, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use. Et Am J Cardiol. 2008 Jan 1;101(1):95-7. Epub 2007 Nov 26. 4. Chazova I, Schlaich M. P. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study International Journal of Hypertension Volume 2013, Article ID 541689, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/541689>. 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Фізіотенс®.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG)

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/7921/01/01, дійсне безстроково. **Склад:** діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ C10A B05. **Показання.** Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад, фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або неадекватно, є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статинами, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. **Діабетична ретинопатія:** Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. **Протипоказання.** Печінкова недостатність (включаючи білярний цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою тригліцеридемією. Встановлена фоточутливість або фототоксичні реакції у період лікування фібратами або метоформеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакцій гіперчутливості. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендується зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Циклоспорин — слід ретельно контролювати функцію нирок у пацієнтів, які застосовують таку комбінацію, і у разі тяжких змін лабораторних показників припинити застосування фенофібрату. Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При спільному застосуванні фенофібрату та літазоналі відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає занадком високим. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. **Особливості застосування.** Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відомої гіперліпідемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, дислипідемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Функція печінки. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівня трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділяти увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербіж) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим каменями у жовчних шляхах або формуванням складку з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судоманами та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межі норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50 % ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Функція нирок. Рекомендується перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарази-ізомалятази, не слід приймати цей препарат. Застосування у період вагітності або годування груддю. Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Дієтотерапію, розпочату до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівня ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад через 3 місяці) не досягається адекватна відповідь на лікування, слід розглянути додаткові або інші терапевтичні заходи. Дорослим. Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Пацієнтам літнього віку без порушення функції нирок рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату в наведеному дозуванні 145 мг не рекомендується. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність даних. Безпека та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлено і відповідні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Найчастіше відзначені побічні реакції протягом терапії фенофібратом — це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі побічні явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із зазначеною частотою: Часті ≥ 1/100. Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень глюкози в крові (середнє підвищення рівня глюкози в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 ммоль/л) та було оборотним після припинення терапії фенофібратом. Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищенням рівня глюкози в крові. Клінічна значущість цього не в'ясована. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Ірландські Лабораторії Фурніс Лімітед, Ірландія. Рецифарм Фонтен, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТРАЙКОР® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 10.09.2021.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ФІЗИОТЕНС® (PHYSIOTENS®)

Регістраційне посвідчення МОЗ України: № UA/0315/01/01, № UA/0315/01/02, № UA/0315/01/03 діє безстроково. **Склад:** 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг або 0,3 мг або 0,4 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигіпертензивні лікарські засоби. Агоністи імідазолінових рецепторів. Моксонідин. Код АТХ C02A C05. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. **Протипоказання.** Моксонідин протипоказаний при гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату; синдром слабкості синусового вузла; брадикардія (ЧСС у спокої нижче 50 уд./хв); АВ-блокади II та III ступеня; серцевий недостатності. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Одночасне застосування препарату з іншими антигіпертензивними засобами призводить до адитивного ефекту. Одночасне призначення трициклічних антидепресантів з моксонідином не рекомендується. Моксонідин може посилювати седативний ефект трициклічних антидепресантів (одночасного призначення слід уникати), транквілізаторів, алкоголю, седативних та снодійних засобів. Моксонідин може посилювати седативний ефект бензодіазепінів при одночасному застосуванні. Не можна виключати взаємодії з іншими агентами, що виводяться шляхом тубулярної екскреції. Біодоступність глібенкламіду при пероральному застосуванні знижувалася на 11 %. **Особливості застосування.** З обережністю слід застосовувати моксонідин пацієнтам зі слабкістю до розвитку атріовентрикулярної блокади, пацієнтам із тяжкою ішемічною хворобою серця або нестабільною стенокардією, пацієнтам із порушеннями функції нирок. Пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою I ступеня слід застосовувати моксонідин з особливою обережністю, щоб уникнути брадикардії. Моксонідин не можна застосовувати пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою більш високого ступеня. Якщо моксонідин застосовувати у комбінації з β-адреноблокатором і обидва препарати необхідно відмінити, спочатку слід відмінити β-адреноблокатор, а потім через кілька днів — моксонідин. Різке припинення терапії моксонідином не рекомендується, натомість дозу слід поступово зменшувати протягом двох тижнів. Пацієнтам з поодинокими спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Моксонідин не слід застосовувати протягом вагітності, якщо немає нагальної потреби. Моксонідин проникає у грудне молоко, тому його не слід застосовувати у період годування груддю. Фізіотенс® не рекомендується для застосування дітям та підліткам (віком до 18 років). **Спосіб застосування та дози.** Стандартна початкова доза моксонідину — 0,2 мг на добу. Максимальна разова доза — 0,4 мг. Максимальна добова доза — 0,6 мг — застосовувати за 2 прийоми. Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від реакції пацієнта. Моксонідин можна приймати незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Для пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю, хворих, які знаходяться на гемодіалізі, початкова доза моксонідину становить 0,2 мг на добу. При необхідності та у разі доброго переносимості препарату дозу можна підвищити до 0,4 мг на добу для пацієнтів з помірною нирковою недостатністю та хворих, які знаходяться на гемодіалізі, і до 0,3 мг на добу для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Тривалість застосування не обмежується. Хоча у ході обмеженого числа досліджень після разового відміни прийоми моксонідину прояв контррегуляції артеріального тиску (ефекту відмивки) не відзначалося, різке припинення терапії моксонідином (у разі необхідності) не рекомендується, що зазвичай стосується усіх антигіпертензивних засобів. Дозу моксонідину слід поступово зменшувати протягом двох тижнів. **Побічні реакції.** Найчастіше побічні ефекти при прийомі моксонідину викликають сухість у роті, запам'ятовування, астенія та сонливість. Ці симптоми часто зменшуються після прийому кількох тижнів лікування. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мایлан Лабораторі САС, Франція. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ФІЗИОТЕНС® (PHYSIOTENS®) від 16.08.2018. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна», Київ 01010, вул. Московська, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498.60.80

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних закладів

UKR2221629



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

Профіль артеріального тиску non-dipper: клінічні наслідки та можливості моксонідину



Ю.С. Рудик

Статистичні дані переконливо свідчать, що артеріальна гіпертензія (АГ) є провідною причиною смерті в усьому світі, яка щороку зумовлює до 10,4 млн летальних випадків (Stanaway G. et al., 2017), а неконтрольована АГ – один із найважливіших кардіоваскулярних факторів ризику, що підвищує захворюваність і смертність (Rapsomaniki E. et al., 2014). Тривале спостереження за хворими на АГ за допомогою моніторингу артеріального тиску (АТ) допомогло встановити важливий факт: зазвичай у представників загальної популяції уночі АТ знижується на 10-20% від середнього денного АТ. Такий фізіологічний профіль АТ позначають англійським словом *dipper*, що означає «зниження». Серед патологічних змін нічного АТ багато уваги приділяють профілю *non-dipper*, тобто особам із недостатнім зниженням АТ уночі.

Профіль non-dipper: небезпека та ризики

Встановлено, що профіль non-dipper асоційований зі збільшенням ризику ураження органів-мішеней та прогресуванням кардіальних симптоматик (Birkenhäger A. et al., 2007). D. Elcić і співавт. (2021) зафіксували прямий зв'язок між недостатнім нічним зниженням АТ та поширеністю ішемічної хвороби серця (ІХС), тяжкими небажаними серцево-судинними явищами (major adverse cardiac events, MACE). Після розподілу хворих на гострий коронарний синдром на групи залежно від профілю нічного АТ на non-dipper (n=52) та dipper (n=55) вчені проаналізували значення шкал Syntax і Gensini. Кількість балів за шкалою Syntax у пацієнтів non-dipper (10,2±4,8) значно перевищувала аналогічний показник у хворих dipper (8,0±4,2; p=0,011); середня кількість балів за шкалою Gensini в групі non-dipper складала 29,5±13,3, у групі dipper – 22,2±13,2 (p=0,006). Ці дані свідчать на користь значного атеросклеротичного ураження коронарних судин у пацієнтів non-dipper. МАСЕ в стаціонарі діагностували в 6 хворих non-dipper та в 3 dipper-пацієнтів (p=0,223). За даними D. Elcić (2021), профіль non-dipper АТ у хворих на ІХС асоційований із розвитком інфаркту міокарда вночі, виникненням МАСЕ.

В іншому дослідженні встановлено негативний вплив профілю non-dipper АТ на стан нирок (Jug J. et al., 2021). Установлено, що нирки в хворих non-dipper працюють дещо гірше, ніж у dipper-пацієнтів: швидкість клубочкової фільтрації у них, відповідно, становить 72,82 проти 81,32 мл/хв/1,73 м² (p<0,05). Швидкість пульсової хвилі швидше зростає у хворих non-dipper порівняно з dipper-пацієнтами майже в усіх вікових категоріях: <50 років – 9,04 проти 9,01 м/с відповідно; 51-60 років – 9,97 проти 9,66 м/с; 61-70 років – 11,34 проти 10,35 м/с (p<0,05); 71-80 років – 12,91 проти 11,85 м/с (p<0,01). Вчені вважають, що своєчасне виявлення пацієнтів non-dipper і призначення їм фармакотерапії допоможе знизити рівень серцево-судинного ризику та запобігти виникненню гіпертонічних кризів.

Хворим на цукровий діабет (ЦД) 2 типу притаманний профіль non-dipper АТ. Вночі хворі на ЦД, порівняно з пацієнтами без ЦД, мають більш високі систолічний АТ (САТ; 129,7±17,4 проти 119,9±11,5 мм рт. ст.; p=0,001), пульсовий тиск (58,7±11,9 проти 49,5±9,0 мм рт. ст.; p<0,001), значні коливання АТ протягом доби (51,7 проти 22,2%; p=0,001) (Stojanovic M. et al., 2021). Вчені стверджують, що серед хворих на ЦД дещо частіше виявляють пацієнтів non-dipper на відміну від осіб без ЦД (75,9 проти 67,5% відповідно; p=0,05).

Крім цього, пацієнти non-dipper часто страждають на безсоння, обструктивне апное сну, ожиріння, мають вегетативну дисфункцію, хронічні захворювання нирок, діабетичну нейропатію, метаболічний синдром (МС) і швидко старіють (Chotruangnara S. et al., 2021). Доведено, що профіль non-dipper пов'язаний з дисфункцією інших органів і систем: ендокринних залоз (альдостеронізм, гіперкортицизм, феохромоцитома, акромегалія, гіпертиреоз, гіперпаратиреоз), нирок (хронічне ураження нирок, необхідність проведення однієї нефректомії / трансплантації), нервової системи (автономна, діабетична і уремична нейропатія, сімейна амліоїдна полінейропатія) (Birkenhäger A. et al., 2007).

Гіпотензивні препарати центральної дії: клонідин проти моксонідину

Згідно із сучасними підходами до терапії АГ, відновлення фізіологічного зменшення АТ вночі на 10-20% вважається значущим незалежним фактором зниження серцево-судинного ризику. За даними С. Chotruangnara та співавт. (2021), виникнення профілю non-dipper можна прогнозувати за спеціальною прогностичною шкалою, яка має декілька компонентів: середній офісний діастолічний АТ (ДАТ), дисліпідемія, сироваткова концентрація сечової кислоти, чоловіча стать, прийом блокаторів кальцевих каналів (БКК) / інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).

Наведені дані підкреслюють, що важливими кроками на шляху нормалізації нічного профілю АТ є не лише корекція факторів ризику, що модифікуються, а й підбір ефективних та безпечних лікарських засобів. Згідно із чинними рекомендаціями щодо лікування АГ, із метою корекції підвищеного АТ застосовуються переважно ІАПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), БКК, β-блокатори, тiazидоподібні діуретики (Unger T. et al., 2020). За резистентної АГ передбачається використання препарату центральної дії І покоління – клонідину; припускається, що клонідин здатен нівелювати прояви профілю non-dipper АТ, але його прийом супроводжується поганою переносимістю, розвитком сухості в роті, сонливості, запамороченням, набряками та ризиком рихлощного підвищення АТ. Вирішити цю ситуацію можна

за допомогою моксонідину – селективного агоніста імідазолінових рецепторів, який також належить до гіпотензивних засобів центральної дії II покоління через свою здатність впливати на ретро-латеральний відділ вентролатеральної частини довгастого мозку.

Зіставність гіпотензивної дії моксонідину та клонідину доведена в багатоцентровому подвійному сліпому порівняльному дослідженні, в якому взяли участь амбулаторні хворі з легкою (n=122) та помірною (n=30) АГ (Plänitz V. et al., 1987). Кожен препарат знижував САТ і ДАТ однаковою мірою: моксонідин на 25,4 та 12,4 мм рт. ст. відповідно, клонідин – на 25,3 і 10,0 мм рт. ст. (міжгрупова різниця не є достовірною). Клонідин дещо зменшував частоту серцевих скорочень у вертикальному положенні (p=0,018); за прийому моксонідину такий ефект не спостерігався. Застосування клонідину набагато частіше супроводжувалося розвитком побічних ефектів (53%) порівняно із терапією моксонідином (30%; p=0,031). Крім того, призначення клонідину частіше спричиняло розвиток сухості в роті, набряки нижніх кінцівок порівняно з моксонідином (в усіх випадках p<0,05). Науковці визнали гіпотензивну дію моксонідину, що схожа на дію клонідину, а також підкреслили набагато кращу переносимість моксонідину.

Моксонідин: результати клінічних досліджень

Гіпотензивна дія моксонідину порівнювалася з ефективністю діуретиків, β-блокаторів, ІАПФ, БКК. Наприклад, у 3 плацебо-контрольованих дослідженнях гіпотензивний ефект моксонідину порівнювали з ефективністю такого ІАПФ, як еналаприл. У кожному з них моксонідин призначали в різних добових дозах (0,2; 0,4 та 0,6 мг 1 р/добу), як і еналаприл (5, 10 та 20 мг 1 р/добу). Аналіз результатів цих 3 випробувань, проведений В. Prichard і співавт. (2003), доводить, що моксонідин (0,2-0,6 мг/добу) зумовлює дозозалежне, клінічно значуще та статистично достовірне зниження офісного ДАТ, а його гіпотензивна дія еквівалентна такій, що має еналаприл у дозуванні 5-20 мг/добу (рис. 1).

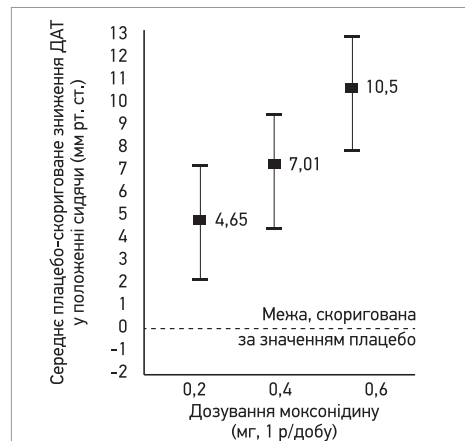


Рис. 1. Дозозалежна гіпотензивна дія моксонідину (за Prichard B. et al., 2003)

Встановлено, що моксонідин (0,4 мг/добу) сприяє достовірному зниженню середнього ДАТ <90 мм рт. ст. у 53% пацієнтів і зменшенню ДАТ щонайменше на 10 мм рт. ст. у 7% хворих; ці дані, на думку В. Prichard і співавт. (2003), є підґрунтям для застосування малих доз моксонідину як підтримувальної терапії АГ.

Ефективність та безпечність моксонідину аналізували у великомасштабному постмаркетинговому дослідженні SAMUS, у проведеному якого взяли участь 772 лікарі загальної практики, терапевти, ендокринологи і 4005 пацієнтів з АГ, надмірною масою тіла та/або МС (Sharma A. et al., 2004). Прийом моксонідину протягом 8 тижнів сприяв зниженню середнього АТ зі 168/97 до 141/83 мм рт. ст. у всіх пацієнтів, а також зменшенню середнього САТ і ДАТ у хворих на МС (n=2128) зі 168/96 до 141/83 мм рт. ст. Відсоток пацієнтів, які відповіли на призначення моксонідину (САТ <90 мм рт. ст. або зниження ≥10 мм рт. ст.), у загальній когорті склав 94,0%, у хворих на МС –

93,8%. Додатковою перевагою моксонідину став позитивний вплив на масу тіла: після 8-тижневої терапії моксонідином вчені констатували зменшення середньої маси тіла хворих на 1,4 кг; найзначніші зниження зафіксували в осіб з ожирінням (рис. 2).

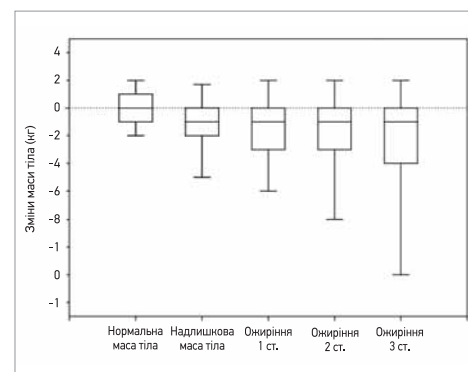


Рис. 2. Вплив моксонідину на масу тіла (за Sharma A. et al., 2004)

На відміну від антигіпертензивних препаратів центральної дії І покоління (резерпін, метилдопа, клонідин), які характеризуються відносно поганою переносимістю порівняно з багатьма новітніми гіпотензивними засобами, прийом селективного агоніста імідазолінових рецепторів моксонідину майже не супроводжується появою сухості в роті, седатцією, запамороченням, набряками чи ризиком виникнення синдрому рихлощ у вигляді підвищення АТ (Schachter M., 1999). На відміну від симпатолітиків І покоління моксонідин не чинить негативного впливу на метаболізм глюкози та ліпідів. Результати клінічних і постмаркетингових досліджень підтверджують прийнятний профіль безпеки моксонідину та кращу переносимість порівняно із клонідином, резерпіном (Schachter M., 1999).

Наведені дані стали приводом для дослідження впливу моксонідину на профіль нічного АТ. Нещодавно V. Varahabhatla від імені міжнародної групи вчених представив на міжнародному конгресі ICHAMS (2021) попередні результати цього випробування. Ретроспективне дослідження було проведено за участю 233 пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу гіпертонічного кризу. В когорті хворих, які на амбулаторному етапі отримували такі антигіпертензивні препарати, як БРА, діуретики та/або БКК, зафіксована найбільша кількість пацієнтів non-dipper, тоді як у підгрупі хворих, котрі приймали ІАПФ у комбінації з моксонідином, відсоток осіб non-dipper був найменшим (-20,07%). Імовірність розвитку гіпертензивного кризу у хворих non-dipper у 4 рази перевищувала таку в dipper-пацієнтів (відношення шансів 4,18; 95% довірчий інтервал 1,02-18,89; p<0,05). Вчені підкреслюють, що ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії перевершує результативність монотерапії, а високий рівень АТ протягом 24 год і профіль non-dipper АТ асоційовані з високим ризиком розвитку гіпертонічного кризу. V. Varahabhatla та співавт. вважають, що комбінація моксонідину з ІАПФ сприяє нормалізуванню нічного профілю АТ порівняно із БРА, діуретиками та БКК, а також вони наголошують на доцільності застосування препарату центральної дії II покоління – моксонідину.

Фізіотенс® – оригінальний моксонідин

Оригінальний моксонідин на вітчизняному фармацевтичному ринку представляє компанія Abbott під торговою назвою **Фізіотенс®**. Таблетки **Фізіотенс®** мають захисну плівкову оболонку та містять 0,2; 0,4 мг моксонідину. Препарату **Фізіотенс®** притаманні всі зазначені вище переваги моксонідину: дозозалежна гіпотензивна дія, відсутність негативного впливу на метаболізм глюкози, ліпідів, маси тіла, прийнятний профіль безпеки та переносимості. **Фізіотенс®** призначається з метою лікування АГ і може бути застосований для корекції профілю non-dipper АТ. Його стандартна початкова доза становить 0,2 мг/добу, максимальна разова – 0,4 мг, а максимальна добова доза препарату **Фізіотенс®** не має перевищувати 0,6 мг.

Поєднання дозозалежного зниження АТ, перевіреного профілю безпеки та переносимості, а також можливості одночасного прийому з іншими гіпотензивними засобами робить застосування **Фізіотенс®** корисною і адаптивною стратегією у комбінованій терапії АГ, яка відповідає сучасним рекомендаціям. Відновлення фізіологічного зменшення АТ вночі за допомогою лікарського засобу **Фізіотенс®** сприятиме поліпшенню контролю АГ і зниженню серцево-судинного ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.

В.К. Ташук, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Кардіопротекторний ефект донатора оксиду азоту в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Останнє десятиліття ознаменувалося інтенсивним розвитком фундаментальних та клінічних досліджень щодо ролі судинного ендотелію в генезі серцево-судинних захворювань (ССЗ). Сьогодні увага дослідників прикута до вивчення ролі дисфункції ендотелію (ДЕ) в патогенезі ССЗ, а також до пошуку способів її ефективної корекції.

Клінічне значення дисфункції ендотелію при артеріальній гіпертензії (АГ)

Уперше термін «ендотелій» був запропонований швейцарським патоморфологом Вільгельмом Гісом у 1865 р.; його було введено як додатковий до терміна «епітелій». Вільгельм Гіс терміном «ендотелій» позначив епітелій, що розвинувся із середнього зародкового листка. Французький анатом та ембріолог Луї-Антуан Ранвье зазначив, що під терміном «ендотелій» слід визначати будь-який одношаровий плоский епітелій (незалежно від його походження). Таке трактування цього терміна зберіглося до 30-х років ХХ сторіччя: ним позначали шар клітин, що покриває внутрішню поверхню серця, кровоносних, лімфатичних судин, серозних, синовіальних і мозкових оболонок, задньої камери ока, респіраторних шляхів [1].

Відповідно до сучасних уявлень, ендотелій являє собою клітинний бар'єр, що забезпечує одночасно розділний, транспортний та обмінні функції між головними компартментами тіла людини – кров'ю і міжклітинною рідиною тканин, який також є автокринним, паракринним, ендокринним органом із численними регуляторними функціями. Ендотелій бере участь у регуляції судинного тону, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові до судинної стінки, синтезі факторів запалення та їхніх інгібіторів, здійсненні бар'єрної функції. Остання характеризується підтриманням балансу між вазодилататорної і вазоконстрикторної, взаємодією між факторами росту тканин і чинниками, що впливають на запальні процеси й визначають взаємодію анти- та прооксидантної, а також анти- і протромботичних систем. Отже, функціональний стан ендотелію є одним із ключових факторів, що впливає на перебіг атеросклеротичного ураження судинного русла.

ДЕ являє собою насамперед дисбаланс між продукцією вазодилаторних, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів, з одного боку (простаглінінів, тканинний активатор плазміногена, С-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризувального фактора), а також вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних факторів, з іншого боку (ендотелін, супероксид-аніон, тромбоспан А, інгібітор тканинного активатора плазміногена) [2]. Сьогодні ДЕ розглядають як ключовий момент у патогенезі атеросклерозу. Так, порушення вазодилаторної активності периферичних судин є одним із численних проявів ДЕ, яка різко знижується в хворих на АГ, аж до розвитку вазоконстрикторних реакцій, що згодом спричиняє неадекватну відповідь судинного русла та сприяє стійкому підвищенню артеріального тиску (АТ). Останній фактор зумовлює ураження органів-мішеней

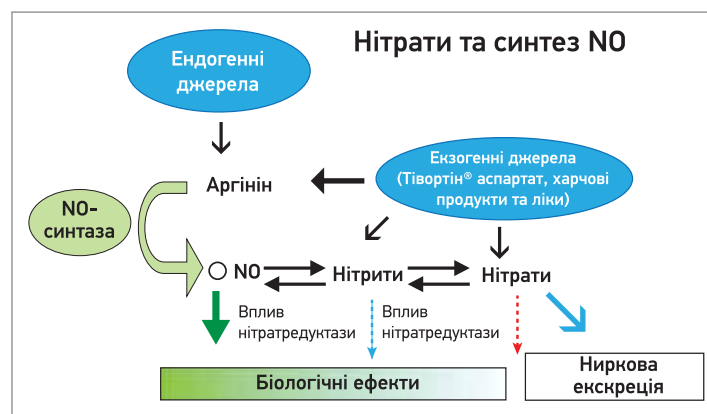


Рис. Біосинтез NO та нітратів з L-аргініну

та супроводжується розвитком ускладнень, кінцевими точками яких є гіпертрофія лівого шлуночка, інсульт, інфаркт міокарда, хронічна ниркова недостатність тощо. Отже, ДЕ та АГ тісно пов'язані між собою і розвиваються паралельно, тому лише зниження рівня АТ без корекції ДЕ при лікуванні АГ не може вважатися успішно вирішеним клінічним завданням.

Роль оксиду азоту (NO) в патогенезі АГ

Серед біологічно активних речовин, що виробляються ендотелієм, найважливіша – NO, який на сьогодні є найдосліднішою молекулою, залученою до патогенезу ССЗ [3]. У 1980 р. R.F. Fuchgott і J.V. Zawadzki уперше продемонстрували, що лише в разі наявності ендотеліальних клітин збільшення дози ацетилхоліну спричинило релаксацію судини, яка зазнала попередньої констрикції під впливом норадреналіну, тоді як за відсутності ендотеліальних клітин спостерігалася або вазоконстрикція, або відсутність релаксації [4]. Це зумовило відкриття ендотелій-релаксуючого фактора, котрий пізніше був ідентифікований як NO [5]. Сьогодні відомо, що NO слугує не лише як потужний вазодилатор; водночас він гальмує процеси ремоделювання судинної стінки, запобігає адгезії та агрегації тромбоцитів, адгезії моноцитів, захищаючи в такий спосіб судинну стінку від патологічної перетворення, тобто в нормальних фізіологічних умовах NO є антиатерогенним фактором.

За різних ССЗ здатність ендотеліальних клітин звільняти релаксуючі фактори, в т. ч. і NO, знижується, що асоційовано з різними причинами: порушення експресії та транскрипції NO-синтази, прискорений метаболізм NO, зниження доступності запасів L-аргініну, попередника NO (чи комбінацією цих факторів). Одночасно збільшується утворення судинозвужувальних факторів і формується ДЕ. За дефіциту NO

відбуваються як ослаблення вазодилатації, так і запускання процесів ремоделювання судинної стінки, адгезії, агрегації тромбоцитів / моноцитів. Отже, ініціюються атерогенні процеси, тому дефіцит NO стає проатерогенним фактором.

Судинне старіння та артеріальна жорсткість

Останнім часом особливий інтерес наукового світу прикутий до проблеми артеріальної жорсткості (артеріосклерозу) при ССЗ. Першими передумовами, які зумовили інтерес дослідників до артеріальної жорсткості, стали дослідження, котрі продемонстрували, що наявність факторів ризику ССЗ не пояснює розвитку кардіоваскулярних подій у молодих осіб. Так, під час дослідження 542 тис. пацієнтів із первинним інфарктом міокарда без попередніх ССЗ у 14% випробуваних не було виявлено жодного з 5 реєстрованих синдромів раннього судинного старіння (Early Vascular Aging Syndrome, EVA) – передчасний та прискорений розвиток структурних і функціональних вікових змін у судинах [7]. Згідно з літературними даними, підвищення судинної жорсткості та ДЕ відіграють одну із ключових ролей у розвитку EVA-синдрому [8].

Загальний пусковий фактор розвитку патологічних процесів у судинній стінці – ДЕ, за якої наявний порушений баланс медіаторів вазодилатації (NO) та вазоконстрикції (ендотелін-1), унаслідок чого і підвищується судинний тонус [9]. На ранніх етапах підвищення судинного тону має винятково функціональний характер, що спричиняє збільшення периферичного судинного опору в артеріях м'язового типу, а це, своєю чергою, зумовлює розвиток АГ [10]. Тривале існування ДЕ та підвищеного тону артерій спричиняє гіпертрофію і гіперплазію



В.К. Ташук

гладком'язових клітин судинної стінки, активацію синтезу сполучкотканинного матриксу, потовщення медії артерій, що зумовлює порушення еластичних властивостей судин [11]. Отже, фармакотерапія ДЕ може уповільнити патологічне старіння судин і затримати чи запобігти подальшим серцево-судинним катастрофам. L-Аргінін як попередник NO відіграє важливу роль у корекції ДЕ та затриманні судинного старіння людини [12].

Кардіопротекторна роль L-аргініну

На сучасному етапі вважається, що лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження ризику ускладнень при ССЗ, можуть бути ефективними щодо зменшення вираженості ДЕ. З поліпшення функціонального стану ендотелію пов'язують клінічні ефекти багатьох класів лікарських засобів, а також корекції факторів ризику ССЗ та оптимізації способу життя. З огляду на те що основним патофізіологічним механізмом у разі АГ є ДЕ та зниження біодоступності NO, введення додаткового субстрату для посилення продукції NO може надати додаткових переваг в організації протекції при АГ.

Біосинтез NO відбувається під дією ферменту NO-синтази з лівообертального ізомеру аргініну – L-аргініну, який, на відміну від правообертального D-ізомеру, є фізіологічно активним (рис.) [13, 14]. Результати численних досліджень продемонстрували сприятливий вплив L-аргініну на продукцію NO, а також на функцію ендотелію як при короткостроковому, так і при тривалому застосуванні. За результатами низки клінічних досліджень, введення L-аргініну покращувало ендотеліальну вазодилатацію в разі гіперхолестеринемії й атеросклерозу [15, 16]. У дослідженні Л.А. Міщенко (2021) визначено, що додавання L-аргініну пацієнтам з АГ на етапі обрання антигіпертензивної терапії може сприяти поліпшенню функції ендотелію, мозкового та ниркового кровотоку, відновленню цереброваскулярної реактивності, зменшенню судинного тону, а також мікроальбумінурії [17]. Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), присвячених впливу L-аргініну на ліпідний профіль і маркери запалення, переконливо продемонстрував здатність цієї молекули значно знижувати рівень тригліцеридів та АТ [18]. У дослідженні W.H. Yin і співавт. (2016) у 31 пацієнта зі стабільною ішемічною хворобою серця на тлі перорального прийому L-аргініну протягом 4 тижнів встановлено покращення ендотеліальної функції та зниження окислення [19]. Результати нещодавнього дослідження визначили, що внутрішньовенне застосування 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду в поєднанні з пероральним прийомом L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок на тлі атеросклерозу судин чинить помітний позитивний клінічний

ефект [20]. Проспективне подвійне сліпе РКД установило значне поліпшення потік-опосередкованої дилатації (з $1,7 \pm 3,4$ до $5,9 \pm 5,4$; $p=0,008$) у 18 пацієнтів з есенціальною гіпертензією на тлі прийому 6/добу L-аргініну [21]. Перше дослідження опису гемодинамічних механізмів гіпотензивного ефекту L-аргініну проведено в плацебо-контрольованому перехресному РКД S.G. West і співавт. (2005), результати якого продемонстрували, що при застосуванні 12 г/добу L-аргініну в пацієнтів зменшився серцевий викид (на 0,4 л/хв), діастолічний АТ (на 1,9 мм рт. ст.), рівень гомоцистеїну в плазмі (на 2,0 мкмоль/л) та збільшився період напруги шлуночків (на 34 мс) [22].

Фармацевтичний ринок України пропонує препарати виробництва фармацевтичної компанії «Юрія-Фарм»: Тівортін® – розчин для інфузій, у флаконі по 100 мл і по 200 мл (100 мл містять 4,2 г аргініну гідрохлориду) та Тівортін® аспартат – розчин для перорального використання, у флаконі по 100 і 200 мл (5 мл розчину містять 1 г L-аргініну аспартату).

Тівортін® – лівообертальний донатор NO з доведеною клінічною ефективністю для захисту органів-мішеней. L-Аргінін – незамінний субстрат для синтезу NO, який є фізіологічним ангіопротектором і фізіологічним вазодилатором. Завдяки нормалізації функції ендотелію L-аргінін сприяє захисту органів-мішеней при АГ. Сировина для Тівортіну виготовляється на японському заводі та має рослинне походження. За результатами дослідження Z. Bahadoran і співавт. (2016) було зроблено висновок, що L-аргінін рослинного походження може запобігати розвитку ССЗ (на відміну від L-аргініну тваринного походження, який може бути предиктором їхнього розвитку) [21].

Спосіб застосування:

- Тівортін® вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крапель/хв у перші 10-15 хв, далі швидкість введення можна збільшити до 30 крапель/хв;
- добова доза препарату – 100 мл розчину, може бути збільшена до 200 мл.

Курс терапії:

- 1-й етап: 10 днів внутрішньовенно крапельно Тівортін® 4,2% розчин для інфузії 100 мл 1-2 р/добу;
- 2-й етап: Тівортін® аспартат *per os* по 5 мл 2 р/добу протягом до 2 міс.

Література

1. Маруніч Р.Ю., Горницька О.В., Гудзенко А.В. та ін. (2021). Роль ендотелію в регуляції агрегатного стану крові в нормі при атеросклерозі та артеріальній гіпертензії. *Фізіол. журн.*, Т. 67, № 3.
2. Vane J.R., Anggård E.E., Botting R.M. (1990). Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med*, Jul 5; 323 (1): 27-36. doi: 10.1056/NEJM199007053230106.
3. Smith O. (1998). Nobel Prize for NO research. *Nat Med* 4, 1215. <https://doi.org/10.1038/3182>.
4. Furchtgott R.F., Zawadzki J.V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, Nov 27; 288 (5789): 373-6. doi: 10.1038/288373a0.
5. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327: 524-6.
6. Lim P.O., Young W.F., MacDonald T.M. (2001). A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens*, Mar; 19 (3): 353-61. doi: 10.1097/00004872-200103000-00001.
7. Canto J.G., Kiefe C.L., Rogers W.J. et al. (2011). Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA*, Nov 16; 306 (19): 2120-7. doi: 10.1001/jama.2011.1654.
8. Nilsson P.M. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vasc Health Risk Manag*; 4: 547-52. doi: 10.2147/VHRM.S1094.
9. Schmitt M., Avolio A., Qasem A. et al. (2005). Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. *Hypertension*, Jul; 46 (1): 227-31. doi: 10.1161/01.HYP.0000164581.39811.bd.
10. Schillaci G., Verdecchia P., Porcellati C. et al. (2000). Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension*, Feb; 35 (2): 580-6. doi: 10.1161/01.hyp.35.2.580.
11. Tomiyama H., Ishizu T., Kohro T. et al. (2018). Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. *Int J Cardiol*, Feb 15; 253: 161-166. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.022.
12. Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M. et al. (2001). Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes*, Jan; 50 (1): 159-65. doi: 10.2337/diabetes.50.1.159.
13. Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д. (2019). L-аргінін у нормі та патології. *Ендокринологія*, Vol. 24, № 4. 373-385. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-4.373.
14. Weckman A.M., McDonald C.R., Baxter J.B. et al. (2019). Perspective: L-arginine and L-citrulline Supplementation in Pregnancy: A Potential Strategy to Improve Birth Outcomes in Low-Resource Settings. *Adv Nutr*, Sep 1; 10 (5): 765-777. doi: 10.1093/advances/nmz015.
15. Quyyumi A.A., Dakak N., Diodati J.G. et al. (1997). Effect of L-arginine on human coronary endothelium-dependent and physiologic vasodilation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997 – Vol. 30 – p. 1220-1227.
16. Lerman A., Burnett J.C.J., Higano S.T. et al. (1998). Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation*, Vol. 97, p. 2123-2128.
17. Міщенко Л.А. (2020). Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *«Здоров'я України 21 сторіччя»* № 23 (492).
18. Sepandi M., Abbaszadeh S., Qobady S. et al. (2019). Effect of L-Arginine supplementation on lipid profiles and inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*, Oct; 148: 104407. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104407.
19. Yin W.H., Chen J.W., Tsai C. et al. (2005). L-arginine improves endothelial function and reduces LDL oxidation in patients with stable coronary artery disease. *Clin Nutr*, Dec; 24 (6): 988-97. doi: 10.1016/j.clnu.2005.07.003.
20. Кутовой А.Б., Люлько І.В., Амро А. і др. (2014). L-Аргінін в комплексній терапії хронічної ішемії нижніх кінечностей при атеросклерозі. *Серце і судини*, № 3, С. 89-92.
21. Lekakis J.P., Papanathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. (2002). Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol*, Dec; 86 (2-3): 317-23. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00413-8.
22. West S.G., Likos-Krick A., Brown P. et al. (2005). Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men. *J Nutr*, Feb; 135 (2): 212-7. doi: 10.1093/jn/135.2.212.
23. Bahadoran Z., Mirmiran P., Tahmasebnejad Z. et al. (2016). Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. *Nutr Metab (Lond)*, Mar 15; 13: 23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z.

ТІВОРТІН® — ЛІВООБЕРТАЛЬНИЙ ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ З ДОВЕДЕНОЮ КЛІНІЧНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ ДЛЯ ЗАХИСТУ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ



ПРИЗНАЧЕННЯ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	-	30
ТІВОРТІН® по 4,2-8,4 г в/в краплинно 1 раз на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
ТІВОРТІН® аспартат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу											✓	-	✓
При неможливості інфузійного курсу:													
ТІВОРТІН® аспартат по 2-4 мірні ложки 2 рази на добу	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓



Повний курс =
1 місяць

Повний курс =
1 місяць

ТІВОРТІН®

- ✓ **Лівообертальний ізомер аргініну¹**
забезпечує біодоступність майже 100 %²
- ✓ **Рослинне походження L-аргініну**
гарантований клінічний результат та безпека³
- ✓ **Багаторічний досвід застосування, вибір № 1⁴ серед акушерів-гінекологів**
Тівортін® безпечний навіть для вагітних
- ✓ **Широка лінійка форм випуску та ступінчаста терапія Тівортін® аспартат**
індивідуальна доза для кожного – здоровий та вдячний пацієнт
- ✓ **Універсальний органопротектор⁵**
захисте всі органи-мішені при артеріальній гіпертензії

¹Інструкція до застосування ЛЗ Тівортін. ²Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д. L-аргінін у нормі та патології. *ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, 2019, ТОМ 24, № 4.

³Bahadoran Z, Mirmiran P, Tahmasebnejad Z, Azizi F. Dietary L-arginine intake and the incidence of coronary heart disease: Tehran lipid and glucose study. *Nutr Metab (Lond)*, 2016 Mar 15; 13:23. doi: 10.1186/s12986-016-0084-z. ⁴Для лікування порушень плацентарного кровообігу, згідно з даними RxTest Proxima Research.

⁵Міщенко Л.А. Органопротекторні можливості L-аргініну в лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Здоров'я України*, №23 (492), 2020.

Вогнепальні поранення: тактика надання допомоги та профілактика тромботичних ускладнень

Сучасна вогнепальна зброя, що застосовується під час війни, є надзвичайно руйнівною, а вогнепальні ушкодження в зоні бойових дій набувають масового характеру. Вирішальну роль у загосненні вогнепальних ран має чітке дотримання рекомендацій щодо їхнього ведення.



Д.С. Миргородський

Про принципи надання допомоги при бойовій травмі в межах майстер-класу, організованого освітньою платформою Assemedin, розповів доцент кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Денис Сергійович Миргородський.

Доповідач звернув увагу, що в структурі поранень під час сучасних збройних конфліктів переважають вогнепальні поранення кінцівок (до 70%), при цьому ≈40% ушкоджень припадають на вогнепальні переломи довгих трубчастих кісток, 30% – на поранення м'яких тканин кінцівок і 30% – на поранення інших ділянок тіла. В збройних конфліктах останніх десятиліть спостерігається також зростання частоти поранень голови.

За видом снаряда, що завдає ушкодження, вогнепальні поранення класифікують на кульові, осколкові (стандартні осколкові елементи та осколки неправильної форми), вторинні (камінні, скло, цегла), не-табелні (шарикові, стрілоподібні), мінно-вибухові.

За потраплянням до порожнин тіла розрізняють проникні та непроникні поранення, за характером ушкодження – лише м'яких тканин, внутрішніх органів, судин, нервів, кісток.

У зв'язку з постійним удосконаленням зброї спостерігаються підвищення тяжкості ураження м'яких тканин і кісток, висока частота розвитку інфекційних ускладнень та високий відсоток сповільненої консолидації переломів.

Ушкодження тканин під час проходження ранового снаряда відбувається за участю декількох факторів: пряма дія снаряда, головна ударна хвиля (дія прямого удару та стисненого повітря), бокова ударна хвиля (тимчасова пульсувальна порожнина), вихровий слід (потік повітря і частинки тканин позаду снаряда).

Вогнепальні поранення мають свої особливості, пов'язані з високою кінетичною енергією кулі. При проходженні ранового снаряда через тканини з'являється феномен пульсувальної порожнини, розмір якої може значно перевищувати розмір самого снаряда.

Конструктивні особливості та балістичні властивості сучасних снарядів зумовлюють появу феномену



Рис. 1. Механізм хибного кола розвитку місцевих мікроциркуляторних розладів навколо ранового каналу

«перекидання» кулі, а також фрагментацію ранового снаряда. Під феноменом «перекидання» кулі слід розуміти її осьові зміщення під час проходження через живі тканини, що значно змінюють як форму, так і напрям ранового каналу. Фрагментація ранового снаряда значно змінює форму ранового каналу та створює значну кількість дрібних осколків.

За розмірами вхідного та вихідного отворів ранового каналу можна визначити вид снаряда. За поранень швидкостріляними малокаліберними кулями вихідний отвір є більшим за вхідний, при пораненнях стрілоподібними кулями вхідний отвір відповідає за розмірами вихідному, в разі поранень осколками вхідний отвір є більшим за вихідний.

При проходженні ранового снаряда через тканини спостерігається декілька типів їхніх ушкоджень. Під дією головної ударної хвилі та прямої дії снаряда відбувається формування первинного ранового каналу. Зона первинного некрозу (контузії) з'являється під впливом усіх факторів утворення вогнепальної рани: головна та бокова ударні хвилі, пряма дія снаряда, вихровий слід. Зона вторинного некрозу (комоції) утворюється під дією бокової ударної хвилі.

До вторинних чинників, що сприяють формуванню зони вторинного некрозу, належать:

- ✓ порушення мікроциркуляції у стінках ранового каналу;

- ✓ протеоліз, зумовлений вивільненням ферментів у зоні первинного некрозу;

- ✓ кавітаційне ушкодження субклітинних структур.

Вищезазначені фактори запускають розвиток місцевих мікроциркуляторних розладів за механізмом хибного кола (рис. 1).

Залежно від вираженості мікроциркуляторних змін виокремлюють такі зони порушення мікроциркуляції у рановому каналі:

- ✓ зона тотального розладу мікроциркуляції, яка закладає початок зони первинного некрозу;

- ✓ зона субтотального розладу мікроциркуляції, що трансформується до зони вторинного некрозу на 3-тю добу;

- ✓ зона вогнищевих розладів мікроциркуляції – при неускладненому протіканні ранового процесу відновлюється через 14 діб, а в разі ускладненого перебігу ранового процесу перетворюється в ділянку вторинного некрозу;

- ✓ зона функціональних розладів мікроциркуляції, яка відновлюється на 7-му добу.

Перебіг ранового процесу при вогнепальних пораненнях перебігає за такими стадіями: фаза запалення → регенерація → реорганізація рубця та епітелізація. Фаза запалення завершується очищенням рани від некротичних тканин. Це може бути первинне (відбувається за рахунок травматичного набряку, що сприяє витісненню

ранового детриту, згустків, сторонніх тіл) або вторинне очищення (відбувається за рахунок нагноєння рани).

Лікування вогнепальних поранень

Принципи лікування вогнепальних поранень кінцівок передбачають проведення інтенсивної інфузійно-трансфузійної терапії, профілактичне введення антибіотиків, адекватну анестезію, щадну зберігальну хірургічну обробку ран із поетапним висіченням некротизованих тканин і видаленням сторонніх тіл.

Основним етапом у лікуванні вогнепальних ран є їхня первинна хірургічна обробка (ПХО). Це перше хірургічне втручання, що здійснюється за первинними показаннями (щодо поранення) з метою видалення нежиттєздатних тканин і мікрофлори, що знаходиться в них, для попередження розвитку ранової інфекції, а також створення умов для загоєння рани. За розвитку інфекційних ускладнень після ПХО проводять вторинну хірургічну обробку.

➔ Показаннями до виконання ПХО вогнепальних ран є:

- ✓ проникні вогнепальні поранення черепа, грудей, живота, великих суглобів, очного яблука;
- ✓ кровотеча з рани, яка триває;
- ✓ вогнепальні ушкодження довгих трубчастих кісток, великих магістральних судин і нервових стовбурів;
- ✓ рани, забруднені отруйними, радіоактивними речовинами та землею;
- ✓ рани з масивним ушкодженням м'яких тканин.

➔ ПХО не показане в таких випадках:

- ✓ дотичні, «крупчасті», наскрізні та сліпі поранення м'яких тканин із малим діаметром вхідного і вихідного отворів;
- ✓ поранення без ушкодження великих судин і нервів;
- ✓ поранення, що не проникають до порожнин тіла;
- ✓ поранення, які не супроводжуються вогнепальними переломами кісток (окрім т. зв. дірчастих переломів);
- ✓ поранення, котрі не супроводжуються значним забрудненням рани.

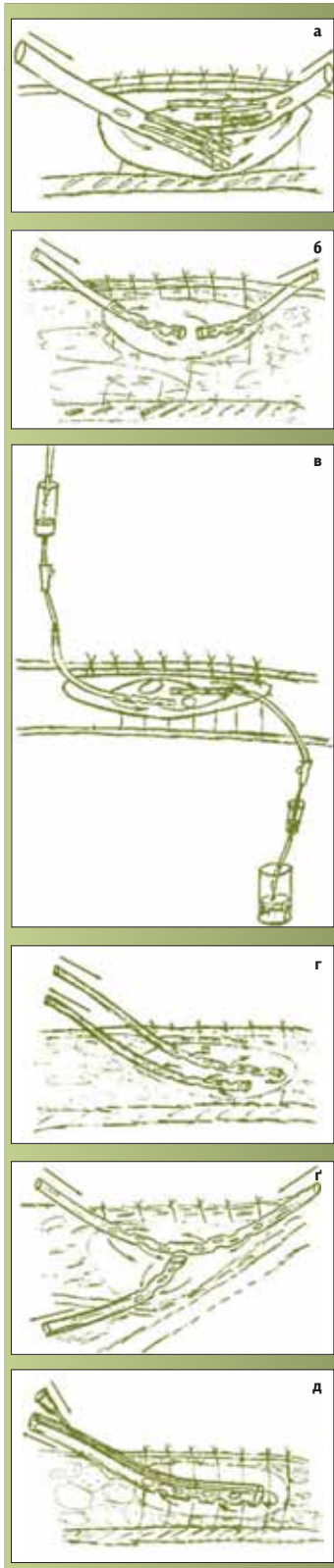


Рис. 2. Способи дренирування ран у разі вогнепальних поранень: верхнє дренирування рани (а); наскрізне дренирування ранової порожнини (б); проточно-промивне дренирування (в); опозитне дренирування (г); дренирування рани Т-подібною трубкою (ґ); дренирування ранової порожнини двопротівними ПХВ-дренажами (д)

✓ **відтерміновану ПХО** – від 12 до 24 год після поранення (від 24 до 48 год за попередньої антибіотикопротекції);

✓ **пізню ПХО** – після 24 год від поранення (після 48 год від поранення при попередній антибіотикопротекції).

ПХО має бути одномоментною і радикальною, тобто виконуватися в один етап, у процесі якого слід видалити нежиттєздатні тканини.

Що ранішим є виконання ПХО, то більшою буде ймовірність попередити розвиток інфекційних ускладнень. ПХО розпочинають з розсічення рани, виконують розріз шкіри та підшкірної клітковини країв рани, подовжуючи розріз за віссю кінцівки (за ходом судинно-нервового пучка) вздовж лінії, достатньої для того, щоб можна було оглянути всі сліпі «кишені» рани, а також висікти нежиттєздатні тканини; згодом розсікають фасцію і апоневроз Т-подібним або дугоподібним розрізом.

Обсяг ПХО в разі вогнепальних ран може бути повним або обмеженим. Проведення ПХО в повному обсязі показано:

- ✓ пораненим із тривалою кровотечею;
- ✓ пораненим із накладеним джгутом;
- ✓ пораненим із відривами та великими руйнаціями кінцівок;
- ✓ пораненим з ознаками гнійної або анаеробної інфекції.

В інших випадках дозволяється виконати ПХО в обмеженому обсязі, що передбачає інфільтрацію рани 0,25% розчином новокаїну з антибіотиком, коригувальну інфузію-трансфузію терапію, широку підшкірну фасціотомію (за показаннями), дренирування найглибших «кишеней» рани за допомогою додаткових розрізів (за показаннями).

Основні компоненти зберігальної методики ПХО вогнепальних ран передбачають:

- ✓ повноцінне знеболення (наркоз у поєднанні з проводниковою чи місцевою анестезією);
- ✓ економну хірургічну обробку м'якотканинної рани (вихідного отвору) з видаленням зруйнованих тканин (краще залишити мертві тканини, ніж висікти живі), сторонніх тіл, гематом;
- ✓ збереження дрібних кісткових уламків, пов'язаних із тканинами, та великих кісткових уламків (з ними не пов'язаних);
- ✓ у разі наявності набряку – декомпресію фасціальних футлярів (фасціотомія);
- ✓ первинний або первинно-відтермінований стабільно-функціональний остеосинтез апаратами зовнішньої фіксації чи гіпсовою пов'язкою;
- ✓ дренирування рани (одношарове, пошарове, проточне, з використанням аспіраційних систем).

Велике значення має адекватне дренирування рани. Обрання дренажу

залежить від розміру, глибини та локалізації рани (рис. 2).

Способи дренирування ран у разі вогнепальних поранень:

- ✓ верхнє дренирування рани;
- ✓ наскрізне дренирування ранової порожнини;
- ✓ проточно-промивне дренирування;
- ✓ опозитне дренирування;
- ✓ дренирування рани Т-подібною трубкою;
- ✓ дренирування ранової порожнини двопротівними ПХВ-дренажами.

Після проведення ПХО залежно від ризику подальших ускладнень, умов лікування та локалізації рани можливі декілька варіантів накладання швів на рану. Це можуть бути первинні шви, первинні провізорні, первинні відтерміновані, вторинні ранні чи вторинні пізні шви.

Первинні шви накладають одразу після проведення ПХО на рани обличчя, голови, зовнішніх статевих органів, рани грудної клітки з відкритим пневмотораксом, якщо немає ознак і загрози розвитку інфекційних ускладнень; якщо існує можливість спостереження хірургом, який оперував, за хворим до зняття швів; упевненість у повноцінності ПХО + лікування в стаціонарі під спостереженням хірурга, котрий оперував, + постійне адекватне дренирування.

В інших випадках глухий первинний шов після обробки вогнепальної рани не накладається.

Первинні провізорні шви накладають після ПХО, однак затягують на 4-5-ту добу. Первинно-відтермінований шов накладають на 6-7-му добу після первинної хірургічної обробки ран до появи грануляцій за умови, що не відбулося нагноєння рани. Відтерміновані шви можна накладати у вигляді провізорних: операцію закінчують зашиванням країв рани і затягують їх через 4-5 днів, якщо не відбулося нагноєння рани. Вторинний шов накладається на гранульовану рану за умови, що небезпека нагноєння минула. Строки застосування вторинного шва – від декількох днів до декількох місяців. Ранній вторинний шов накладають у терміни від 8 до 15 днів; пізній вторинний – у пізніші (через 2 тиж) терміни, коли відбулися рубцеві зміни в краях і стінках рани. Зближення країв, стінок і дна рани в таких випадках є неможливим, тому проводять мобілізацію країв та висічення рубцевої тканини. За наявності великого дефекту шкіри здійснюють пересадку шкіри. Показаннями до застосування вторинного шва є нормалізація температури тіла, складу крові, задовільний загальний стан хворого, а з боку рани – зникнення набряку та гіперемії шкіри навколо неї, повне

очищення від гною і некротизованих тканин, наявність здорових яскравих грануляцій. Незалежно від виду шва в рані не має залишатися замкнених порожнин, «кишеней»; адаптація країв і стінок рани має бути максимальною.

Повторна хірургічна обробка

Повторна хірургічна обробка – це друге та подальше хірургічне втручання, яке проводиться за неповноцінності ПХО (чи вторинної хірургічної обробки рани), до розвитку інфекційних ускладнень. Етапи її проведення передбачають видалення сторонніх тіл, некректомію нежиттєздатних тканин, накладання первинного відтермінованого шва рани зі збереженням дренажів. Для закриття великих дефектів шкіри гранульованої рани при вторинній хірургічній обробці використовують такі методи, як автодермопластика, вторинні шви, пластика ранового дефекту зміщеним клаптом шкіри, марочний метод.

Можливості сучасної хірургії на етапі спеціалізованої та високоспеціалізованої хірургічної допомоги при лікуванні вогнепальних поранень

На сьогодні найпоширенішим методом лікування вогнепальних поранень шкіри та м'яких тканин є вакуумна терапія. При застосуванні цього методу швидкість загоєння ранових дефектів скорочується в 2,5-3 рази порівняно зі звичайним відкритим способом ведення вогнепальної рани; це пов'язано з тим, що негативний тиск сприяє зменшенню об'єму рани, виділенню та утилізації раневого секрету, пригнічує розмноження аеробних мікроорганізмів у рані, покращує мікроциркуляцію, стимулює ріст продуктивної тканини, що сприяє загоєнню.

Рекомендації з тромбопрофілактики після отриманих травм під час військових дій

Відповідно до клінічного консенсусу з військової травми Комітету Американської асоціації хірургії з критичної допомоги при травматичних ушкодженнях мозку, необхідно провести заходи із тромбопрофілактики. Тромбопрофілактику рекомендується ініціювати якнайшвидше після травматичного ушкодження мозку, зрівноважуючи ризики геморагічних ускладнень та венозної тромбоемболії.

У пацієнтів із тупою травмою солідних органів, які знаходяться на консервативному лікуванні, профілактика венозної тромбоемболії низькомолекулярним гепарином (наприклад, еноксапарин) має бути розпочата протягом 48 год після травми за відсутності поточної кровотечі чи інших протипоказань.

Підготував В'ячеслав Килимчук



М.І. Швед, д.м.н., професор, завідувач кафедри невідкладної та екстреної медичної допомоги,
Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського

Можливості застосування фіксованої комбінації левокарнітину та L-аргініну при хронічній ішемічній хворобі серця

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) продовжують залишатися ключовою причиною смертності в усьому світі. В Україні станом на 2018 рік від ішемічної хвороби серця (ІХС) померло 68,8% осіб, від цереброваскулярних патологій разом з інсультом – 27,9% [1]. Це найвищий показник у Європі, він перевищує смертність від туберкульозу, СНІДу тощо.

У структурі захворювань серцево-судинної системи чільне місце посідає ІХС, яка визнана однією з головних причин високої смертності, втрати працездатності та зниження якості життя дорослого населення як у світі, так і в нашій країні [2]. В Україні поширеність та захворюваність на ІХС щороку зростає і складає серед дорослого населення 34,9 і 26,8% відповідно. Смертність, асоційована з ІХС, становить ≈650 на 100 тис. населення [3].

Сучасні стратегії медикаментозної терапії ССЗ

Вплинути на зменшення тягаря ССЗ в Україні можна, якщо пацієнти отримуватимуть якісну медичну допомогу. Лікування пацієнтів з ІХС проводиться відповідно до затверджених протоколів, розроблених на засадах доказової медицини. Препарати, які зазвичай призначаються для лікування ІХС, включають блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, нітрати, статини та ін. Однак сьогодні все більша кількість даних свідчить про те, що ці препарати, крім своєї ефективності, асоціюються з низкою побічних ефектів, у т. ч. із гепатотоксичністю. Отже, наразі залишається актуальним питання пошуку додаткових варіантів лікування пацієнтів з ІХС.

Останніми роками парадигма лікування пацієнтів з ІХС зазнає змін, що пов'язано з еволюцією розуміння патогенезу цього захворювання. Сьогодні у фокусі уваги дослідників – не лише атеросклеротичні зміни у коронарних судинах, а й ступінь ендотеліальної дисфункції, нестача енергетичних субстратів у мітохондріях кардіоміоцитів, стан мікроциркуляторного русла, які зумовлюють ішемічні зміни, що відбуваються на клітинному рівні. Саме тому сучасні стратегії медикаментозної терапії пацієнтів з ІХС просуваються в напрямі інноваційних підходів, які забезпечують не лише повноцінний коронарний кровоток, а й ефективну мікроциркуляцію, корекцію ендотеліальної дисфункції, а також підтримання енергетичних процесів на рівні кардіоміоцитів [4]. Наразі все більший інтерес наукової спільноти прикутий до препаратів, які виконують функцію ендотеліо- та мембранопротекторів, а також інгібіторів катаболічних ферментів. Одними з таких перспективних препаратів є амінокислоти L-карнітин (левокарнітин) та L-аргінін.

Карнітин – природна речовина, що бере участь в енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонових тіл, при цьому лише L-ізомер карнітину є біологічно активним [5]. Фізіологічна роль L-карнітину пов'язана з регулюванням функціонального стану судин і забезпеченням відповідного рівня мікроциркуляції органів і тканин [6]. Особливу роль L-карнітин виконує в енергетичному обміні в міокарді, який відбувається при перенесенні вільних жирних кислот усередину мітохондрій,

забезпечуючи в такий спосіб окисний метаболізм кардіоміоцитів і сприяючи нормальному функціонуванню серця. Відомо, що за ішемії міокарда рівень L-карнітину різко знижується, тоді як його введення сприяє відновленню енергетичного балансу, що допомагає кардіоміоцитам виживати та функціонувати в умовах ішемії [7].

L-карнітин є компонентом препарату метаболічної дії Тіворель® (TIVOR-L®, фармацевтична компанія «Юрія-Фарм»), який показаний у складі комплексного лікування ІХС. Друга активна речовина препарату – L-аргінін, фізіологічне призначення якого полягає у регулюванні функціонального стану судин і забезпеченні мікроциркуляції. Ключовим є те, що амінокислота аргінін відповідає за вироблення релаксуючого фактора NO, який і бере участь у регуляторних механізмах серцево-судинної системи [8]. Крім того, L-аргінін чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Враховуючи зв'язок ІХС з підвищеним рівнем окисного стресу, запаленням і дисліпідемією, застосування L-карнітину та L-аргініну може бути доцільним у пацієнтів з ІХС з огляду на фізіологічні функції цих амінокислот [9].

Вплив L-карнітину та L-аргініну на показники ліпідного профілю

Дисліпідемія, яка визначається як порушення функції та/або складу ліпідів і ліпопротеїдів крові, – один із ключових факторів ризику розвитку ССЗ. Отже, регулювання та підтримання оптимального ліпідного профілю є критичним для запобігання ССЗ. Дані літератури свідчать, що статини, які найчастіше призначаються як гіполіпідемічні препарати, асоціюються з розвитком серйозних побічних ефектів, як-от міопатії та гепатотоксичності [10, 11]. Ці дані визначають потребу в пошуку препаратів, які б сприяли покращенню показників ліпідного профілю та демонстрували гепатопротекторні ефекти, що важливо при застосуванні статинів.

L-карнітин відіграє важливу фізіологічну роль у метаболізмі ліпідів, яка полягає у перенесенні довголанцюгових жирних кислот через внутрішню мітохондріальну мембрану для β-окислення та продукції аденосинтрифосфату [12]. На сьогодні існує значна кількість наукових робіт, присвячених визначенню впливу L-карнітину на показники ліпідного профілю. Так, результати нещодавнього метааналізу О. Asbaghi та співавт. (2020) продемонстрували, що L-карнітин може сприятливо впливати на ліпідний профіль, особливо на показники холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів (ТГ) [13]. Результати іншого дослідження, в якому брали участь дорослі пацієнти з ІХС, продемонстрували, що L-карнітин має антиатерогенні властивості [14, 15].

L-аргінін – напівнезамінна амінокислота, що бере участь у декількох біохімічних процесах, у т. ч. у синтезі поліаміну, детоксикації аміаку, імунній модуляції та секреції таких гормонів, як глюкагон, гормон росту, інсулін. Ще в 1999 р. А. Blum і співавт. довели, що аргінін чинить суттєвий вплив на атерогенез та його еволюцію. Зокрема, результати доклінічних досліджень продемонстрували, що тривале введення мишам аргініну значно знижувало розростання атеросклеротичних бляшок, а це свідчить про те, що він здатен бути перспективним препаратом при захворюваннях, асоційованих з атеросклерозом, зокрема в разі ІХС. Результати нещодавнього систематичного огляду та метааналізу А. Hadi та співавт. (2019) довели, що L-аргінін може значно знизити рівень ТГ у крові [16]. У випробуванні В. Davood і співавт. (2019) визначено, що прийом L-аргініну в хворих із метаболічним синдромом значно знижував рівні глюкози в крові натще, ТГ, а також співвідношення ХС / ліпопротеїдів високої щільності [17]. Схожі дані були продемонстровані й в інших зарубіжних дослідженнях [18-20].

Дисфункція ендотелію – спільний предиктор ІХС та ерентеліальної дисфункції (ЕД)

Відповідно до сучасних положень, ЕД корелює з розвитком макро- та мікроангіопатій і є незалежним фактором ризику ССЗ [21]. ЕД розглядається як клінічний прояв функціональних (дисфункція ендотелію) і структурних розладів кровообігу в тканинах статевих членів та як частина генералізованого судинного ураження, тобто на сучасному етапі ЕД вважається ранньою ознакою системного ураження судин, що може невдовзі спричинити клінічно маніфестовану ІХС [22].

Відповідно до сучасних поглядів, основну роль у розвитку ЕД має моноксид азоту, крім того, розвитку ЕД суттєво сприяє посилення вільнорадикального процесу та перекисного окислення в тканинах статевих членів. Дані літератури свідчать, що за ІХС у хворих знижена продукція NO, який є вазодилататором, що вивільняється з ендотелію судин кавернозних тіл при сексуальній стимуляції. Своєю чергою, NO спричиняє підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату, який обумовлює розширення неспосередованих м'язів кровоносних судин статевих членів, що зрештою зумовлює збільшення припливу крові, а також появу ерекції [23]. Зниження продукції NO – один з етапів розвитку ЕД. L-аргінін – субстрат для синтезу NO в організмі людини. В дослідженні І.І. Горпінченко (2013) визначено, що застосування L-аргініну має позитивний вплив на ерекцію в пацієнтів з ЕД, обумовленою ендотеліальною дисфункцією, що підтверджується суб'єктивною оцінкою хворих та об'єктивними



М.І. Швед

показниками, які характеризують покращення кровотоку в статевому члені [24]. Відомо, що L-карнітин може також зменшувати прояви окисдативного стресу та покращувати показники ліпідного профілю, що важливо, оскільки атеросклероз – одна з можливих причин ЕД.

Роль L-карнітину та L-аргініну в зменшенні ризику виникнення / зменшенні вираженості порушень ритму серця

Відомо, що кардіоміоцити не можуть самостійно синтезувати L-карнітин *de novo* та мають отримувати його екзогенно. Дефіцит L-карнітину чи його транспортера має особливо несприятливий вплив на кардіоміоцити й асоціюється з розвитком кардіоміопатії, серцевої аритмії та серцевої недостатності. Саме екзогенний L-карнітин допомагає відновленню нормального окисного метаболізму та запасів енергії міокарда, а також у такий спосіб чинить позитивний ефект при лікуванні пацієнтів із ССЗ. Систематичний огляд і метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень, проведений J.J. DiNicolantonio та співавт. (2013), продемонстрував, що застосування L-карнітину сприяє достовірному зниженню смертності від усіх причин і з високим ступенем достовірності – зменшенню частоти розвитку шлуночкової аритмії та стенокардії [25]. Дані літератури також свідчать, що L-карнітин має здатність видаляти токсичні метаболіти ацетил-КоА з мітохондрій [26]. Таким чином, застосування комбінації L-аргініну та L-карнітину при ІХС є патогенетично обґрунтованим лікуванням для зменшення порушень метаболізму міокарда. Комбінація цих засобів забезпечує достовірне зменшення кількості шлуночкових порушень ритму та знижує частоту виникнення атріовентрикулярних блоkad.

Вищезазначені дані визначають актуальність і практичну значимість застосування комбінації L-карнітину та L-аргініну (TIVOR-L®, фармацевтична компанія «Юрія-Фарм») при лікуванні ССЗ. На сьогодні наявна значна кількість досліджень, які підтвердили ефективність та безпеку застосування комбінації L-карнітину та L-аргініну (TIVOR-L®, фармацевтична компанія «Юрія-Фарм») при лікуванні пацієнтів із ССЗ. І.П. Вакалюк у своєму дослідженні визначив, що застосування препарату Тіворель® в основній групі пацієнтів, окрім достовірної більш ранньої стабілізації симптоматики гострого коронарного синдрому, надавало змогу досягти достовірного зниження ранньої постінфарктної стенокардії та життєзагрозливої шлуночкової тахіаритмії (фібриляції шлуночків / шлуночкова тахікардія) [27]. У 2019 р. Л.В. Цуглевич оприлюднила результати власного дослідження, під час якого було продемонстровано, що додавання до комплексної програми лікування хворих на ГІМ L-аргініну та L-карнітину сприяло відновленню ендотеліальної

функції судин, антиоксидантного захисту організму, а також підвищувало енергозабезпеченість кардіоміоцитів, яка супроводжувалася покращенням скоротливої функції міокарда, зменшенням клініко-лабораторних проявів цитолітичного і холестагичного синдромів [28].

Досить поширеним препаратом, який лікарі часто призначають пацієнтам з ІХС, є мелдоній, механізм дії котрого пов'язаний з інгібуванням синтезу карнітину. Внаслідок антагоністичної взаємодії з карнітином одночасне призначення мелдонію та препаратів, які містять L-карнітин (наприклад, Тіворель®), є недоцільним. У такому випадку лікарю необхідно обрати, якому саме препарату варто віддати перевагу. Аргументів на користь Тіворелю виявляється значно більше: перекладення міокарда на отримання АТФ шляхом бета-окислення жирних кислот, видалення недоокислених жирних кислот із мітохондрій, покращення за рахунок комплексного складу (L-аргінін) функції ендотелію та доставки кисню до кардіоміоцитів.

Отже, сучасні дані підтверджують доцільність застосування препарату Тіворель® (TIVOR-L®, фармацевтична компанія «Юрія-Фарм») при хронічній ІХС та ЕД судинного генезу.

Література

- Шумаков В.О. Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції. Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія», 2020, № 1 (68).
- Kovalenko V.M., Kornatsky V.M. (2011) Regional features of the level of health of the people of Ukraine. NSC M.D. Strazhesko Institute of Cardiology. Kyiv, 165p. (In Ukr.)
- Кошеля І.І., Скрип В.В. (2019) Епідеміологія ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда в Закарпатській області. УКРАЇНА. ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ, № 3 (56), 51–54.
- Шумаков В.О. (2021) Ефективність терапії пацієнтів із ішемічною хворобою серця з застосуванням фіксованої комбінації L-аргінину та L-карнітину з точки зору доказової медицини. Огляд міжнародних наукових джерел. Укр. мед. часопис, 3 (143) – V/VI.
- Kelek S.E., Afşar E., Akçay G. et al. (2019) Effect of chronic L-carnitine supplementation on carnitine levels, oxidative stress and apoptotic markers in peripheral organs of adult Wistar rats. Food Chem Toxicol. 2019 Dec;134:110851. doi: 10.1016/j.fct.2019.110851.
- George J., Shmuel S.B., Roth A. et al. (2004) L-arginine attenuates lymphocyte activation and antioxidantized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. Atherosclerosis, 174: 323–327.
- Flanagan J.L., Simmons P.A., Vehige J. et al. (2010) Role of carnitine in disease. Nutr Metab (Lond). Apr 16;7:30. doi: 10.1186/1743-7075-7-30.
- Litvinova L., Atochin D.N., Fattakhov N. et al. (2015) Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome. Front. Physiol., 6: 20.
- Stocker R., Keaney J.F.Jr. (2004) Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev. Oct;84(4):1381–478. doi: 10.1152/physrev.00047.2003.
- Padala S., Thompson P.D. (2012) Statins as a possible cause of inflammatory and necrotizing myopathies. Atherosclerosis. May;222(1):15–21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.005
- Chalasani N. (2005) Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. Hepatology. Apr;41(4):690–5.
- Kendler B.S. (1986) Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. Prev Med.;15:373–90.
- Asbaghi, O., Kashkooli, S., Amini, M. R. et al. (2020) The effects of L-carnitine supplementation on lipid concentrations inpatients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of cardiovascular and thoracic research, 12(4), 246–255. https://doi.org/10.34172/jcvtr.2020.45.
- Lee B.J., Lin J.S., Lin Y.C. et al. (2016). Effects of L-carnitine supplementation on lipid profiles in patients with coronary artery disease. Lipids Health Dis.;15:107. doi:10.1186/s12944-016-0277-5
- Askarpour M., Hadi A., Miraghajani M. et al. (2020) Beneficial effects of L-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. Jan;151:104554.
- Hadi, A., Arab, A., Moradi, S. et al. (2019) The effect of L-arginine supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. British Journal of Nutrition, 122(9), 1021–1032.
- Daavod B., Hassan M-K., Javad Z-R. (2019) The Effect of Oral L-arginine Supplementation on Lipid Profile, Glycemic Status, and Insulin Resistance in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Jan.: 79 – 90.
- Dashtabi A., Mazloom Z., Fararoui M. et al. (2015) Oral L-Arginine Administration Improves Anthropometric and Biochemical Indices Associated With Cardiovascular Diseases in Obese Patients: A Randomized, Single Blind Placebo Controlled Clinical Trial. Res Cardiovasc Med. Dec 29;5(1):e29419.
- Pahlavani, N., Jafari, M., Sadeghi, O. et al. (2014). L-arginine supplementation and risk factors of cardiovascular diseases in healthy men: a double-blind randomized clinical trial. F1000Research, 3, 306. https://doi.org/10.12688/f1000research.5877.2
- Billups K.L. (2005) Erectile dysfunction as a marker for vascular disease. Curr Urol Rep. Nov;6(6):439–44. doi: 10.1007/s11934-005-0039-9.
- Скибчик В.А. (2012) Еректильна дисфункція у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: сподівання на сартани. «АРТЕРИАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗИЯ» 1(21). http://www.mif-ua.com/archive/article/26370#prettyPhoto
- Abdel Aziz M.T., Mostafa T., Atta H. et al. (2009) Putative role of carbon monoxide signaling pathway in penile erectile function. J Sex Med. Jan;6(1):49–60. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01050.x.
- Горпинченко И.И. (2013) Применение L-аргинина в лечении эректильной дисфункции. «Здоровье мужчины» №1
- Asadi S., Mozaffari khosravi H., Rahimi MM. et al. (2014) The Effect of L-Arginin Supplementation on lipid profiles in patients with diabetes type 2. JABS, 4(1): 99–110.
- DiNicolantonio J.J., Lavie C.J., Fares H. Et al. (2013) L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Mayo Clinic Proc., 88 (6): 5444–51.
- Асоціація аритмологів України (2018) Резолюція Ради експертів - спільного засідання Робочої групи з порушень ритму серця ГО «Всеукраїнська асоціація кардіологів України» та правління ГО «Всеукраїнська асоціація аритмологів України» «Мистецтво прийняття обґрунтованих рішень» у 2018 році. Аритмологія, N 4, С.47–57.
- Вакалюк І.П. (2016) Результати дослідження ефективності і переносимості препарату Тіворель® в комплексном ліченні пацієнтів с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и не-стабильной стенокардией / И.П. Вакалюк // «Медицинская газета «Здоровье Украины». Вересень, № 4. С. 50–52.
- Цуглевич Л.В. (2019) Ендотеліальна дисфункція та її корекція у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Вісник наукових досліджень, (1), 39–44. https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.1.9873.

**TIVOREЛЬ®
TIVOR-L®**

УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ L-КАРНІТИНУ ТА
ДОНАТОРУ NO ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ІШЕМІЇ
МІОКАРДА ТА ПІДВИЩЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ
ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

- Покращує енергозабезпечення міокарда
- Забезпечує антиаритмічний ефект
- Зменшує спазм судин, запобігає тромбозу
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua

REGISTERED COMPANY
ISO 9001: 2009

GMP



В.А. Гриб, д.м.н., професор, завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії Івано-Франківського національного медичного університету

Больовий синдром у неврології: ефективний старт терапії

М'язово-скелетні болі різної локалізації (біль у шиї, кінцівках, спині, суглобах, а також розлитий біль) є однією з провідних причин звернення пацієнтів до лікаря первинної ланки (Main C.J., Williams A.C.S., 2002). Біль у нижній частині спини (БНЧС) є патологічним станом опорно-рухового апарату, який чинить значний несприятливий вплив на якість життя. За визначенням, БНЧС являє собою біль, задубілість чи м'язове напруження, локалізоване між нижнім краєм нижніх ребер і сідничними складками (Vlaeyen J.W.S. et al., 2018; Urits A. et al., 2019).

БНЧС поширений у всьому світі та є однією з провідних причин інвалідності (Safiri S. et al., 2021). Аналіз даних Глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease), опублікований у січні 2022 р., свідчить про те, що стандартизована за віком поширеність БНЧС становить 6972,5 випадку на 100 000 населення. Цікаво, що найвищими є показники поширеності БНЧС в індустріалізованих країнах із високим рівнем достатку (США, Данія, Швейцарія) (Chen S. et al., 2022). За даними популяційного дослідження J.K. Freburger та співавторів (2009), у світі спостерігається як зростання поширеності БНЧС, так і збільшення витрат на його лікування. У той чи інший період свого життя на БНЧС страждає ≈5% дорослого населення планети (Deyo R.A., Weinstein J.N., 2001).

Причинами БНЧС можуть бути різнопланові чинники, однак ≈97% випадків мають механічну етіологію, тобто є наслідками різноманітних мікротравм поперекового відділу хребта й асоційованих із віком дегенеративних процесів у міжхребцевих дисках, рідше – кил дисків та остеопоротичних компресійних переломів (Deyo R.A., Weinstein J.N., 2001). Немеханічні причини (новоутворення, інфекційні та запальні артрити, захворювання вісцеральних органів) спричиняють БНЧС набагато рідше (Zippel H., Wagenitz A., 2007). Загалом пацієнтів із БНЧС можна розподілити на осіб із неспецифічним болем (≈85%), осіб зі специфічним болем або тяжкою спінальною патологією та осіб із радикулярним болем. У зв'язку із цим діагностичні заходи при БНЧС здебільшого спрямовані на виявлення «червоних прапорців» – ознак пухлини, перелому чи інфекції, а також на виключення хвороб, які спричиняють специфічний біль (Koes B.W. et al., 2001).

Нерідко БНЧС хронізується і турбує пацієнтів протягом тривалого часу (Dunn K.M. et al., 2013; Meucci R.D. et al., 2015). Персистуючий БНЧС асоціюється з низкою додаткових вторинних проблем і хвороб, у т.ч. із розладами сну, тривожністю, депресією, м'язово-скелетними болями іншої локалізації (Duffield S.J. et al., 2017; Gore M. et al., 2012; Scarpsno E.S. et al., 2020; Hartvigsen J. et al., 2013).

Основною групою препаратів, яка застосовується в лікуванні БНЧС, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), причому, відповідно до рекомендацій Північноамериканського товариства хребта (North American Spine Society, 2020), саме неселективні НПЗП, як-от декскетопрофен.

Декскетопрофен являє собою НПЗП, який належить до підгрупи похідних арилпропіонової кислоти та є S-ізомером, ізольованим із рацемічного кетопрофену (Brzezinski K., Wordliczek J., 2013). Дослідження продемонстрували, що S-ізомер є у декілька разів потужнішим інгібітором циклооксигенази 1 і 2 типу, ніж рацемічний кетопрофен (Carabaza A. et al., 1997; Cabre F. et al., 1998). Крім того, декскетопрофену притаманна уятеріо нижча ультрогенна активність, ніж рацемічний суміш (Gich I. et al., 1996). Створення декскетопрофену як хірального чистого S-ізомеру кетопрофену дозволило досягти таких переваг, як потреба в низьких дозах препарату, зниження метаболічного навантаження, уникнення лікарських взаємодій та різке зменшення імовірності побічних реакцій (Hardikar M.S., 2008). Це підтверджується даними J.R. Laporte та співавторів (2004), які проаналізували >4000 випадків гастроінтестинальних кровотеч, з'ясувавши, що

найбільший відносний ризик цього ускладнення притаманний кеторолаку (24,7; 95% довірчий інтервал (ДІ) 8,0-77,0). Для декскетопрофену цей показник становить 4,9 (95% ДІ 1,7-13,9), для мелоксикаму – 5,7 (95% ДІ 2,2-15,0), а для рофекоксибу – 7,2 (95% ДІ 2,3-23,0).

До рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового дослідження Н. Zippel та А. Wagenitz (2007) було залучено 370 амбулаторних пацієнтів із гострим БНЧС, яких рандомізували до груп внутрішньом'язового застосування декскетопрофену (50 мг 2 р/добу) та диклофенаку (75 мг 2 р/добу) протягом 2 днів. Виявилось, що зниження інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) через 6 год після введення першої дози декскетопрофену становило 117,3 мм/год, а після введення диклофенаку – 114,7 мм/год. В обох групах спостерігалася однакова потреба в препаратах порятунку, а також необхідність у покращенні функціональних можливостей; частота побічних ефектів також приблизно була зівставною. Автори дійшли висновку, що декскетопрофен забезпечує клінічно вагомий анальгетичний ефект при БНЧС і має хорошу переносимість як при однократному, так і при повторному застосуванні.

Згідно з наказом МОЗ України від 29.12.2012 № 751, універсальним джерелом клінічних настанов є Кокранівська база даних систематичних оглядів. Висновки Кокранівських метааналізів рекомендовано використовувати для впровадження в практику ефективних методів лікування. Проспективне рандомізоване подвійне сліпе дослідження Е. Demirozoglou і співавторів (2019), яке входить до Кокранівського центрального реєстру контрольованих досліджень, включало 200 пацієнтів із різними видами гострого нетравматичного м'язового болю. Пацієнтів було рандомізовано в групи внутрішньовенного застосування декскетопрофену (50 мг) і парацетамолу (1000 мг). Виявилось, що декскетопрофен був достовірно ефективнішим за ВАШ і чисельною шкалою оцінки болю в усіх проаналізованих локалізаціях больових відчуттів (p=0,001).

Метааналіз R.A. Moore та J. Barden (2008) виявив, що в лікуванні гострого і хронічного болю всі можливі дози декскетопрофену мають перевагу над плацебо та (щонайменше) зівставну ефективність з кетопрофеном у дозі 100 мг, трамаолом у дозі 100 мг, диклофенаком у дозі 75 мг 2 р/день. Декскетопрофен має відмінні показники ефективності та безпеки не лише при БНЧС, а й за низки інших нозологій. Так, інекційне застосування декскетопрофену забезпечувало відсутність / низьку інтенсивність болю в 93,3% випадків ударнохвилюватої літотрипсії щодо сечокам'яної хвороби, а інекційне застосування диклофенаку – лише у 85% (Tokgoz H. et al., 2010).

Декскетопрофен ефективний також при мігрени. Метааналіз В. Yang і співавторів (2019), який включав 5 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 749 пацієнтів, виявив, що порівняно з контрольною групою застосування декскетопрофену асоціювалося з достовірно більшою імовірністю відсутності болю через 2 години (відношення ризиків (ВР) 1,90; 95% ДІ 1,43-2,53; p<0,0001) та 48 годин (ВР 1,63; 95% ДІ 1,07-2,49; p=0,02) після введення, а також оцінку ефекту лікування як хорошого/відмінного (ВР 1,48; 95% ДІ 1,24-1,78). Застосування декскетопрофену супроводжувалося меншою потребою в препаратах порятунку (ВР 0,64; 95% ДІ 0,43-0,94; p=0,02). Що важливо, всі переваги декскетопрофену спостерігалися на тлі відсутності достовірного зростання частоти розвитку побічних ефектів. Загалом декскетопрофен належить до НПЗП із помірним ризиком кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, на відміну від кеторолаку, піроксикаму, індометацину, кетопрофену, напроксену та аспірину, яким притаманний високий ризик (Aranguren I. et al., 2016).

Щодо кардіоваскулярної безпеки декскетопрофену дослідження, яке включало дані близько 10 млн пацієнтів з європейських країн, показало, що застосування цього препарату, на відміну від низки неселективних



В.А. Гриб

НПЗП і оксикобів, не збільшує частоту госпіталізації за приводу серцевої недостатності (рис.) (Arge A. et al., 2016).

Вагомою проблемою комплексного лікування хворих є міжлікарська взаємодія, особливо у випадках, коли побічні ефекти призначених препаратів можуть підсилювати один одного. Встановлено, що декскетопрофен можна безпечно застосовувати в сполученні з низькомолекулярними гепаринами (НМГ). У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні Н. Zippel та А. Wagenitz (2007) взяли участь 252 пацієнти з болем помірної та високої інтенсивності після ортопедичних хірургічних втручань, 94,4% з них отримували НМГ. Було продемонстровано, що внутрішньовенне застосування декскетопрофену в сполученні з НМГ не супроводжувалося зростанням кількості геморагічних подій. В іншому дослідженні декскетопрофену призначався з НМГ у профілактичних дозах пацієнтам із травмами та особам після ортопедичних хірургічних втручань. Автори виявили, що між НМГ і декскетопрофеном відсутні будь-які взаємодії, котрі можуть суттєво вплинути на параметри згортання крові. Хоча було зафіксовано певне збільшення кількості невеликих кровотеч, кількість великих і клінічно значущих кровотеч у післяопераційному періоді залишилася незмінною. Комбінація НМГ та декскетопрофену не збільшувала імовірність кровотечі з післяопераційної рани та крововтрат через дренажі, а також не підвищувала потребу в переливаннях крові (Кучин Ю., 2014).

Додатковою перевагою декскетопрофену є те, що хемореактомний аналіз цього препарату виявив потенційні вазодилатувальні, антиагрегантні, протидіабетичні та протипухлинні властивості цієї молекули (Торшин І.Ю. і соавт., 2018).

Препарат Кейдекс Ін'єкт є інекційною формою декскетопрофену для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Виявлені переваги над іншими НПЗП, зокрема диклофенаком, дозволяють вважати Кейдекс Ін'єкт новим золотим стандартом анальгезії. Кейдекс Ін'єкт містить декскетопрофен у формі водорозчинної солі декскетопрофену треметамолу, що забезпечує швидке досягнення максимальної концентрації діючої речовини (через 20 (10-45) хвилин), а отже, швидке настання знеболювального ефекту. Важливо також те, що декскетопрофен швидко елімінується з організму та не накопичується в тканинах навіть у разі застосування 3 р/день (Barbanoj M.J. et al., 2001; Walczak J.S., 2011). Показання до застосування препарату Кейдекс Ін'єкт – симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне використання препарату є недостатнім, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових кольках, болю в попереку (БНЧС). На тлі короткотривалого застосування препарату Кейдекс Ін'єкт відповідно до інструкції для медичного використання (не більше 2 діб) профіль побічних ефектів цього препарату відповідає профілю плацебо (Walczak J.S., 2011).

Таким чином, Кейдекс Ін'єкт є оптимальним стартовим препаратом для знеболення, оскільки має такі переваги, як ефективність, відмінний профіль гастроінтестинальної та кардіоваскулярної безпеки, висока швидкість настання ефекту.

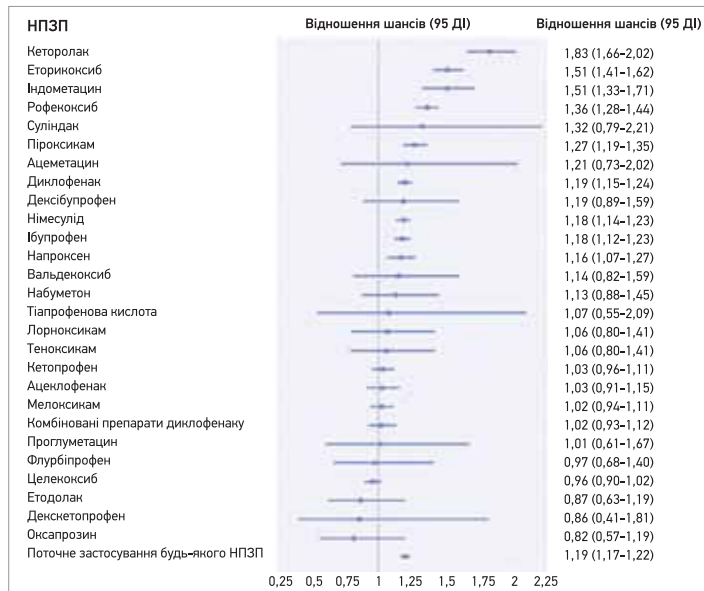


Рис. Узагальнені асоціації між поточним вживанням окремих НПЗП та ризиком госпіталізації за приводу серцевої недостатності

Вільний від болю!

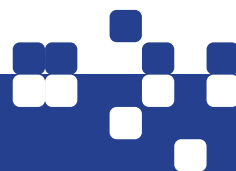


СТАРТ терапії болю починається з Кейдекс Ін'єкт®, оскільки:

- Швидка дія – вже через 20 хвилин¹
- Усуває больовий синдром в 93,3% випадків²
- Демонструє високий профіль гастробезпеки з найнижчими ризиками гастроінтестинальних кровотеч серед усіх НПЗП³
- На відміну від інших НПЗП, Кейдекс Ін'єкт не асоціюється з ризиком розвитку тромбоемболічних серцево-судинних подій⁴
- Дозволено одночасне застосування з низькомолекулярними гепаринами без впливу на показники коагуляції¹

**Кейдекс Ін'єкт®. Максимально швидкий.
Максимально ефективний. Максимально безпечний.**

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кейдекс Ін'єкт
2. Husnu Tokgoz. Comparison of the Analgesic Effects of Dexketoprofen and Diclofenac During Shockwave Lithotripsy: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. Journal of Endourology Vol. 24, No. 6 (2010).
3. Joan-Ramon Laporte. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Newer Versus Older Agents. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.
4. Scott Gottlieb. Warnings issued over COX 2 inhibitors in US and UK. BMJ. 2005 Jan 1; 330(7481):9.



Молнупіравір

Для дорослих пацієнтів з COVID-19
легкого та середнього ступеня тяжкості,
які мають високий ризик прогресування
до важкої форми COVID-19^{1,2}

- **Знижує ризик госпіталізації та/або смерті^{1,3}**
- **За результатами аналізу чутливості, ризик смерті був на 89% нижчим у групі, що приймала молнупіравір (95% ДІ, 14 до 99) у порівнянні з плацебо³.**



ДОПОМОЖІТЬ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ ПОДОЛАТИ COVID-19



Розмір капсули не відповідає дійсному. COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019. 1. LAGEVRIO company core data sheet. Merck Sharp & Dohme Corp. 2021. 2. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР UA/19184/01/01. 3. J. Bernal, M. M. Gomes da Silva, D. B. Musungu et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. NEJM.org. Dec. 16, 2021. Ключова інформація про безпеку препарату МОЛНУПІРАВІР/МОЛНУПІРАВІР. ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР. РП UA/19184/01/01. ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ. Клінічні дані щодо молнупіравіру обмежені. Можуть виникати серйозні та неочікувані побічні реакції, про які раніше не повідомлялося при застосуванні молнупіравіру. На підставі результатів досліджень репродуктивної функції у тварин, молнупіравір може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітним особам. Відсутні дані про застосування молнупіравіру у вагітних жінок для оцінки ризику виникнення серйозних вроджених вад, викидня або несприятливих наслідків для матері або плода, тому молнупіравір не рекомендується застосовувати під час вагітності. При розгляді застосування молнупіравіру у вагітної особи, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен повідомити про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Молнупіравір схвалений для призначення вагітним лише після того, як медичний працівник визначить, що користь перевищує ризики для окремого пацієнта. Якщо прийнято рішення про застосування молнупіравіру під час вагітності, медичний працівник, який призначає лікарський засіб, повинен задокументувати, що вагітну поінформовано про відому та потенційну користь та потенційні ризики застосування молнупіравіру під час вагітності. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно, якщо це необхідно, протягом усього періоду лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Медичний працівник, що призначає лікарські засоби, повинен оцінити, чи жінка репродуктивного віку вагітна чи ні, якщо це клінічно показано. Молнупіравір не схвалений для застосування у пацієнтів віком до 18 років, оскільки це може вплинути на ріст кісток та хрящів. Молнупіравір не досліджувався у дітей. Побічні реакції. Найпоширеніші побічні реакції в групі лікування молнупіравіром у дослідженні MOVE-OUT, що виникають у більше ніж 1% суб'єктів були діарея (2% проти 2% у групі плацебо), нудота (1% проти 1% у групі плацебо), та запор (1% проти 1% у групі плацебо). Усі вони були 1-го ступеня (легкі) або 2-го ступеня (помірні) тяжкості. Серйозні побічні реакції спостерігали у 7% суб'єктів, які отримували молнупіравір, і у 10% суб'єктів, які отримували плацебо; найбільш серйозні побічні реакції були пов'язані з COVID-19. Побічні реакції, що призвели до летального наслідку, виникли у 2 (<1%) пацієнтів, які отримували молнупіравір і 12 (2%) пацієнтів, які отримували плацебо. Відсутні дані про присутність молнупіравіру або його метаболітів у грудному молоці людини. Беручи до уваги можливість потенційних побічних реакцій у немовлят на молнупіравір, грудне вигодовування не рекомендується під час лікування молнупіравіром та протягом 4 днів після прийому останньої дози. Жінка, яка годує грудьми може розглянути питання про припинення грудного вигодовування, а також розглянути можливість зідждження та утилізації грудного молока під час лікування та протягом 4 днів після прийому останньої дози молнупіравіру. Чоловіки. Хоча ризик вважається низьким, досліджені дослідження для повної оцінки потенційного впливу молнупіравіру на потомство самців, які отримували молнупіравір, ще не завершені. Слід рекомендувати особам, які ведуть активне статеве життя та мають партнерів репродуктивного віку, застосовувати надійний метод контрацепції належним чином та постійно під час лікування і принаймні протягом 3 місяців після прийому останньої дози молнупіравіру. Ризик після 3 місяців після прийому останньої дози невідомий. Медичний працівник, який призначає лікарські засоби, та/або уповноважена особа медичного працівника відповідальні за обов'язкове застереження про всі серйозні побічні явища* та лікарські помилки, які можуть бути пов'язані із застосуванням молнупіравіру, протягом 7 календарних днів після того, як медичний працівник дізнався про явище, використовуючи Форму 3500 FDA (інформацію про те, як отримати доступ до цієї форми, див. нижче): Заповніть та надішліть повідомлення онлайн: www.fda.gov/medwatch/freerpt.htm; Заповніть та надішліть Форму 3500 FDA, зі складенням перекладання (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) і поверніть. Надіславши поштою до MedWatch, 5600 Фішера Лейн, Роквілл, MD 20852-9787, або Надіславши факсом на номер 1-800-FDA-0178, або Зателефонуйте за номером 1-800-FDA-1088 для запити форми. Крім того, слід надати копію усіх форм FDA MedWatch до: «Мерк Шарп і Доум Корп.» дочірньої компанії «Мерк і Ко., Інк.», Кенілворт, Нью-Джерсі США Факс: 215-616-5677 Електронна пошта: fdcrusa@msd.com. Перш ніж призначати молнупіравір, будь ласка, прочитайте ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТОК ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ: ДОЗВІЛ НА ЕКСТРЕНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ МОЛНУПІРАВІР та Інформаційний листок для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними. ДОЗВІЛ на екстрене застосування (EUA) препарату молнупіравір для лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19). Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на rharmacovigilance.ukraine@msd.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії MSD, напишіть нам на medinfo@merck.com. ТОВ «МСД Україна», вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 пов., м. Київ, Україна, 03038; тел/факс: +38 044 393 74 80 www.msd.ua
UA-LAG-00008 Матеріал затверджений: квітень 2022. Матеріал дійсний до: квітень 2023.