#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

**№ 11-12** (504-505) червень 2021 р.
Передплатний індекс 35272

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

*Доктор медичних наук, професор* ***Тетяна Слободін***

**Деменція: чи готові ми до нової пандемії?**

*Читайте в рубриці* ***Невро, Психо*** *на сторінці* ***15***

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

**COVID-19 та артеріальна гіпертензія: особливості ведення хворих**

*Читайте в рубриці* ***Кардіологія*** *на сторінці* ***47***

*Доктор медичних наук, професор* ***Олена Товажнянська***

**Полінейропатії при ревматологічних захворюваннях: алгоритм діагностики**

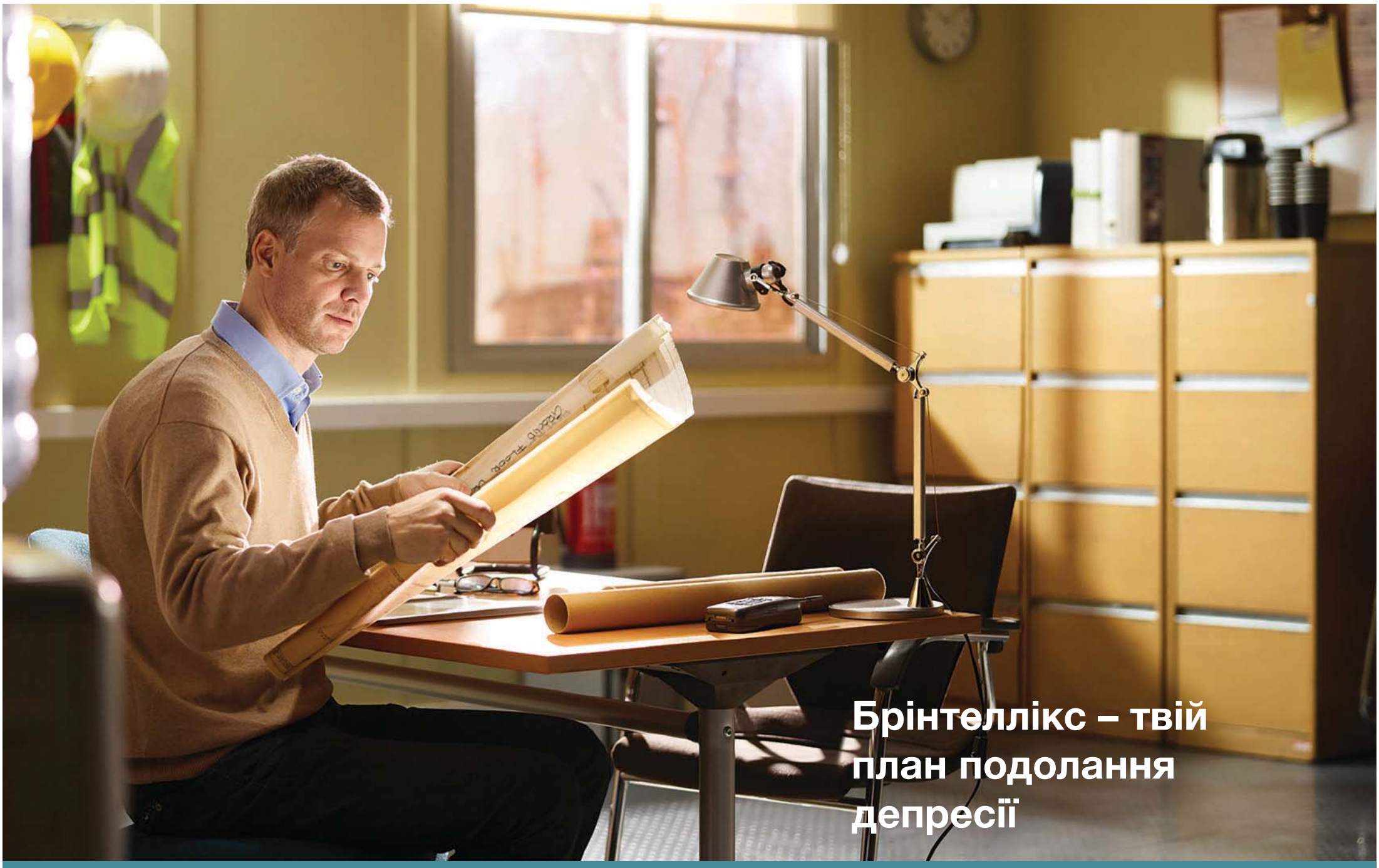
*Читайте в рубриці* ***Невро, Психо*** *на сторінці* ***39***

**Міжнародне непатентоване найменування: citicoline***
**Показання:*** інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу, лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання:*** підвищена чутливість до компонентів препарату; підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції:*** побічні реакції виникають дуже рідко (<1/10~<000), включаючи поодинокі випадки. З боку центральної і периферичної нервової систем: сильний головний біль, вертиго, галюцинації. З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія. З боку дихальної системи: диспное. З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея. З боку імунної системи: алергічні реакції, у тому числі: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок. Загальні реакції: озноб, зміни у місці введення. **Особливості застосування для ін'єкційних форм:** у випадку стійкого внутрішньочерепного крововиливу не слід перевищувати дозу 1000 мг на добу і швидкість внутрішньовенного введення 30 крап./хв. **Особливості застосування для пероральних форм:** пацієнти зі спадковим порушенням толерантності до фруктози не повинні приймати Нейроксон®, розчин для перорального застосування, оскільки він містить сорбіт. Метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які містяться у складі препарату, можуть спричинити алергічні реакції (зазвичай сповільненого типу). Виробники:* АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м.Київ, вул. Саксаганського, 139) – Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою упаковкою; АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8) – Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування).
*Наведено для ЛЗ Нейроксон®, розчин для ін'єкцій, Нейроксон®, розчин для перорального застосування, Нейроксон®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформацію наведено у скороченому вигляді, повна інформація викладена у інструкціях для медичного застосування зазначених лікарських засобів. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.Р. П.: UA/12114/01/01, UA/12114/01/02 необмежений з 09.03.2017; UA/12114/02/01 необмежений з 15.02.2017.; UA/13305/01/01 необмежений з 10.08.2018 р. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 27.05.2021 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM




# Брінтеллікс

поліпшує **настрій**, **концентрацію** і вмотивованість, допомагає **справлятися** з викликами повсякденного життя[1-3]

**Коротка інформація про лікарський засіб***

Торгова назва: Брінтеллікс. Реєстраційне посвідчення № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 06.03.2020 № 630), термін дії необмежений з 06.03.2020. Діюча речовина: вортіоксетин. вкрита плівковою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортіоксетину. Антидепресант. Код АТХ N06A X26. Механізм дії вортіоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Вортіоксетин є антагоністом 5-HT3, 5-HT7 і 5-HT1D рецепторів, частковим агоністом 5-HT1B рецепторів, агоністом 5-HT1A рецепторів та інгібітором 5-HT транспортера, викликає модуляцію нейротрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У подвійно сліпому плацебо-контрольованому 8-тижневому з фіксованою дозою дослідженні у літніх пацієнтів з депресією (≥65 років) вортіоксетин в дозі 5 мг/добу перевершував плацебо при оцінці загального бала за шкалами MADRS і HAM-D24. Антидепресантна ефективність була продемонстрована у хворих з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і у депресивних пацієнтів з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A). Ефективність вортіоксетину в дозах 10 або 20 мг/добу була також показана в 12-тижневому подвійно сліпому зі змінними дозами порівняльному дослідженні з агомелатином в дозах 25 або 50 мг/добу у пацієнтів з ВДР. Вортіоксетин продемонстрував статистично значущу перевагу над агомелатином за загальним балом шкали MADRS і за кількістю пацієнтів, які відповіли на терапію та досягли ремісії і поліпшення за шкалою CGI-I. Вортіоксетин не проявляв будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність 75 %. Середній період напіввиведення – 66 годин. Стійка концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 тижні. Показання: Лікування великого депресивного розладу у дорослих. Протипоказання: Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої складової препарату, одночасне застосування з неселективними інгібіторами моноаміноксидази (МАО) або селективними інгібіторами МАО-А. Застосовують внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг 1 раз на добу для дорослих віком до 65 років. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшити максимально до 20 мг на добу або знизити мінімально до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжувати лікування принаймні 6 місяців для зміцнення антидепресивного ефекту. Лікування Брінтеллікс можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози. Дозу 5 мг вортіоксетину один раз на добу завжди слід використовувати як початкову дозу для пацієнтів віком ≥ 65 років. Застосування дітям не рекомендується. Пацієнтів та їх опікунів слід попередити про необхідність моніторингу клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негайно, якщо наявні ці симптоми. Судоми є потенційним ризиком при застосуванні антидепресантів. Лікування вортіоксетином слід розпочинати з обережністю у пацієнтів, які мають судоми в анамнезі, або у пацієнтів з нестабільною епілепсією. Слід уважно контролювати прояви симптомів серотонінового синдрому або нейролептичного злоякісного синдрому. Брінтеллікс слід призначати з обережністю пацієнтам з анамнезом манії/гіпоманії і припинити застосування, якщо набуває розвитку маніакальна фаза. Як і при застосуванні будь-якого антидепресанту серотонінергічної дії, можливі аномальні крововиливи та кровотечі. Пацієнтам із гіпонатріємією доцільно припинити застосування Брінтеллікс і розпочати відповідне медичне втручання. При лікуванні вортіоксетином пацієнтів з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю слід проявляти обережність. Досвід застосування вортіоксетину вагітним обмежений. Брінтеллікс слід застосовувати, коли очікувана користь для матері буде перевищувати можливий ризик для плода. Побічні реакції: дуже часті – нудота; часті – запаморочення, патологічні сновидіння, діарея, запор, блювання, свербіж в т.ч. генералізований; нечасті - пітливість у нічний час, гіперемія обличчя; рідкісні – мідріаз; частота невідома – анафілактичні реакції, гіпонатріємія, серотоніновий синдром, кровотечі, набряк, кропив'янка, висипи, безсоння, збудження, агресія. Упаковка: 14 таблеток у блістері, 2 блістери у картонній коробці. Категорія відпуску: За рецептом. Виробник: Х. Лундбек А/С, Оттіліавей 9, 2500 Валбі, Данія. Дата останнього перегляду: 06.03.2020.

*докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

UA-BRIN-0039

1. Florea I., Loft H. Brain Behav. Volume 7(3); 2017 Mar.
2. Mahableshwarkar A. R. et al. Neuropsychopharmacol 2015; 40(8): 2025–2037.
3. Brintellix Summary of Product Characteristics, 2020.

Лундбек Експорт А/С
площа Спортивна, 1а, Київ 01601
тел. 044-490-29-10
e-mail: ENA@lundbeck.com
brintellix.com.ua

Брінтеллікс
вортіоксетин

Подбайте про щось ***більше, ніж лише про настрій***

# Мультимодальний фармакотерапевтичний підхід до лікування ангедонії та великого депресивного розладу

**У квітні відбулася III Науково-практична конференція з міжнародною участю «Психосоматична медицина: наука та практика», в якій узяли участь керівник курсу психіатрії ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олег Анатолійович Левада й асистент курсу психіатрії цього самого закладу Олександра Сергіївна Троян.**

**Професор О.А. Левада** виступив із доповіддю «Ангедонія при великому депресивному розладі: клініко-нейробіологічні аспекти та можливості лікування». Професор нагадав, що на шляху свого розвитку людина як біологічний вид здобула специфічні здібності, вкрай необхідні для виживання: поведінка, пов'язана з пошуком винагороджувальних стимулів; діяльність, спрямована на уникнення негараздів і страждань.

Для підтримки існування людина повинна мати доступ до речей першої необхідності (їжа, територія, комфорт, можливість для розмноження) й бути захищеною від усіляких загроз для життя. Для стимуляції такої діяльності та досягнення успіху в організмі людини існує біологічна система винагороди, завдяки якій вона може відчувати задоволення. Цю властивість, важливу для виживання, називають гедонія. Вона складається з трьох частин: здатність відчувати задоволення безпосередньо; прагнення отримувати задоволення й організовувати діяльність для його досягнення; здатність запам'ятовувати гедоністичні стимули для подальшої організації цієї діяльності. Порушення будь-якого з перелічених компонентів може призводити до ангедонії – неможливості отримувати задоволення.

Найпоширенішим із клінічних визначень ангедонії є таке: ангедонія – це суттєве зниження здатності відчувати задоволення від стимулів, які раніше його викликали, а також від стимулів, які зазвичай викликають задоволення в інших людей. Також при цьому стані спостерігається значне зниження інтересу до подібного роду стимулів.

Ангедонія складається з трьох фаз: дефіцит у переживанні задоволення; редукована поведінка, пов'язана з досягненням задоволення; порушене навчання за допомогою винагороджувальних стимулів.

Існують різні клінічні характеристики ангедонії. Вони потрібні для диференціювання особливостей цього стану при різних психічних розладах.

За видом стимулу, що викликає задоволення:

• соціальна ангедонія – зниження чи відсутність задоволення від соціальної взаємодії (проявляється в стосунках із родиною, друзями; при великому депресивному розладі (ВДР) зазвичай регресує в разі його ремісій);

• фізична ангедонія – зниження чи відсутність задоволення від несоціальних стимулів (запахи, дотики, звуки, їжа, секс тощо; при ВДР часто присутня як особистісна риса);

• генералізована форма ангедонії.

За фазами процесу переживання задоволення:

• ангедонія передчуття – зниження чи відсутність інтересу до потенційного задоволення й бажання його досягати (нейробіологічний базис, пов'язаний із системами мотивації та передбачення винагороди);

• консуматорна ангедонія – зниження чи відсутність здатності безпосереднього переживання задоволення (нейробіологічний базис, пов'язаний із системами актуального переживання задоволення).

Згідно з лонгітюдним підходом:

• ангедонія-trait (риса) як особистісна характеристика – вроджена фенотипова особливість, генетично зумовлена, маркер подальшого розвитку розладів спектра шизофренії й уніполярної депресії; проявляється задовго до появи ключових проявів шизофренії та ВДР; гірше піддається лікуванню);

• ангедонія-state (стан) – розвивається в структурі епізодів психічних розладів (при ВДР, шизофренії тощо), не спостерігається в анамнезі до розвитку психічного розладу; може створювати характерні констеляції з іншими психічними симптомами (меланхолійний депресивний епізод; разом з алогією, аволією, асоціальністю та зниженням емоційної експресії входить у конструкт негативних симптомів шизофренії; краще піддається лікуванню).

Відповідно до DSM-5 ангедонія є ключовим, але не обов'язковим симптомом депресивного епізоду. Поєднання вираженої ангедонії з глибокою пригніченістю, ідеями провини, істотною анорексією чи втратою ваги, інсомнією з ранніми пробудженнями, а також ранковим погіршенням стану становить ядро специфікатора «меланхолійний депресивний епізод».

За альтернативною класифікацією психічних розладів RDC (Research Domain Criteria), ангедонія є наслідком порушень у системі позитивної валентності. Вона також поділяється на три компоненти:

• сприйнятливість до винагороди (передбачення винагороди, початкова відповідь на неї та насичення нею);

• навчання винагороді (ймовірнісне та зміцнювальне навчання, помилка прогнозу винагороди, звичка);

• оцінка винагороди (власне винагорода, затримка, зусилля).

Дослідження GENDEP (2008) показало, що при ВДР ангедонія є потужним предиктором поганої відповіді на антидепресанти. Дослідження STAR*D (2012) підтвердило цю інформацію, а TORDIA (2012) показало, що ангедонія була єдиним негативним предиктором часу до настання ремісії при лікуванні селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). За даними обсерваційного дослідження в італійській популяції (n=500) пацієнтів із депресивним епізодом в умовах пандемії COVID-19, ангедонія становила 24,4% у структурі депресивних симптомів і була предиктором тяжкого перебігу ВДР.

Ангедонія пов'язана з мозковими системами винагороди та переживанням задоволення, що відповідають за сенсорний аналіз й оцінку стимулу як джерела задоволення, а також породження бажання отримувати задоволення. Виділено структури та механізми, що асоціюються з процесами винагороди й переживання задоволення, та психічні розлади, за яких вони страждають. Встановлена переважна роль дофамінергічних структур мозку для процесів передбачення винагороди, навчання, мотивації та бажання стимулів, які дають задоволення. Отже, з біологічної точки зору ангедонія може розглядатися на медіаторному (дефіцит продукції дофаміну) та структурному (дефіцит процесингу певних структур головного мозку) рівнях.

Дофамінергічні нейрони зони VTA середнього мозку дають початок трьом трактам: нігростріатному (залучений у моторний контроль і формування звичок); мезолімбічному (залучений у процеси навчання, мотивацію до винагороди та механізми підкріплення); мезокортикальному (проєкції в передню поясну орбітофронтальну кору – ОФК; має відношення до робочої пам'яті, уваги та виконавчих функцій).

Ключові реакції, пов'язані з бажанням отримувати задоволення (wanting reactions), генеруються мезолімбічним трактом (включаючи готовність діяти для отримання винагороди та моделювання функцій інших ділянок, відповідальних за переживання задоволення). Аволія та гедонічний дефіцит у разі шизофренії та депресії пов'язують із дефіцитом дофаміну в мезокортикальному тракті.

Мозкові мережі, що відповідають за здатність відчувати задоволення, складаються з таких структур:

• сенсорні зони кори (візуальна, передня частина острівця) – ідентифікують стимул і надсилають інформацію про нього в ОФК, амигдалу й передню поясну кору;

• ОФК – асоціюється з пережитим задоволенням від сенсорних стимулів (активується при виникненні відчуття насичення, приємних відчуттів від парфумів, їжі тощо), визначає цінність стимулу для процесу винагороди, бере участь в ухваленні рішень щодо винагороди;

• амигдала – не пов'язана безпосередньо з переживанням задоволення, допомагає встановити асоціативні зв'язки оброблюваних стимулів з емоційним контекстом;

• передня поясна кора – обробляє стимули разом з ОФК, надсилає оброблену інформацію в медіальну поясну кору, де проводиться підготовка до дій, спрямованих на досягнення винагороди;

• ОФК + амигдала + передня поясна кора – визначає цінність стимулу та презентує його для ініціації поведінкового вибору (для цього оброблена інформація надсилається у вентромедіальну префронтальну кору (ВМПФК);

• ВМПФК – відповідає за рішення отримувати негайне чи відстрочене задоволення, забезпечує очікування винагороди з огляду на особистий досвід і готовність платити за первинні стимули (наприклад, за їжу).

До мозкових мереж, які відповідають за бажання відчувати задоволення та його пошук, належать дофамінергічні системи: вентральна тегментальна зона, її проєкції у вентральний стріатум, власне вентральний стріатум, а також прямі та зворотні зв'язки з ОФК і ВМПФК. Дуже важливою ланкою цієї системи є вентральний стріатум. Він являє собою дофамінергічну субкортикальну мережу з центром у nucleus accumbens, яка є хабом мезолімбічної та мезокортикальної систем.

Невральні механізми ангедонії, пов'язаної з бажанням відчувати задоволення та його пошуком (ангедонія-wanting):

• знижена активність стріатних систем, у відповідь на що заохочують стимули при ангедонії-симптомі;

• зменшення виділення дофаміну при ангедонії проявляється дефіцитом асоціативного навчання та зниженням мотивації до пошуку винагороди;

• ангедонія-wanting – притуплена активація вентрального стріатума у відповідь на очікування винагороди;

• зменшення обсягу прилеглого і хвостатого ядер при ангедонії;

• ангедонія як риса особистості асоційована з функціональними порушеннями ВМПФК у відповідь на приємні стимули.

До багатофакторних явищ, які пригнічують стріатну реактивність, належать генетичні фактори, епігенетичні впливи, зовнішнє середовище, нейрогормональні модулятори.

З метою оцінки ангедонії при ВДР використовуються:

• параклінічні підходи: fMRI – вивчення активаційної відповіді вентрального стріатума при використанні приємних подразників (цукор, шоколад, музика, монетарні підкріплення); електроенцефалографія

**Продовження на стор. 4.**

# Мультимодальний фармакотерапевтичний підхід до лікування ангедонії та великого депресивного розладу

**Продовження. Початок на стор. 3.**

(ЕЕГ) – викликаний потенціал RewP – ЕЕГ-хвиля у відповідь на монетарні чи соціальні підкріплювальні стимули;

• клінічні підходи (залишаються провідними в повсякденній клінічній практиці): опції ангедонії в клінічних інтерв'ю та шкалах для діагностики ВДР; шкали для оцінки фаз процесу винагороди.

Більшість методів лікування ВДР заснована на розумінні механізмів негативного афекту та його редукції. Пацієнти з ВДР, які мають ангедонію, можуть виявитися стійкішими до такого лікування, враховуючи інше нейробіологічне тло цього синдрому. Наявність ангедонії в клінічній структурі депресивного епізоду пов'язана з поганими результатами лікування. Останніми роками з'явився метод індивідуалізованого лікування для пацієнтів із ВДР, які мають ангедонію як мету.

Найчастіше лікування ВДР починають із СІЗЗС. Утім, треба пам'ятати, що СІЗЗС ефективніші для редукції негативного ефекту, ніж для підвищення негативного тонусу, зменшення дефіциту процесів мотивації та досягнення винагороди. З огляду на дофамінергічний механізм ангедонії, можна припустити, що агоністи дофаміну (особливо препарати, які посилюють тонічну та фізичну відповіді вентрального стріатума) можуть бути ефективні.

Сильними агоністами дофаміну є кокаїн і метамфетамін. Вони підвищують синаптичну концентрацію дофаміну у вентральному стріатумі, мають виражену ейфорійну дію, тимчасово зменшують ангедонію. Проте до них настає швидке звикання, пов'язане з виснаженням запасів дофаміну, що призводить до залежності, наростання ангедонії й інших симптомів депресії.

Помірні агоністи дофаміну підвищують стріатний рівень дофаміну поряд із посиленням позитивного афекту й асоціативного навчання. До цієї групи належить препарат метилфенідат (має антидепресивні властивості; побічні ефекти – інсомнія та тривога; не є препаратом першої лінії для лікування ВДР; підлягає контролю регулювальними органами).

Бупропіон, який є інгібітором зворотного захоплення норадреналіну та дофаміну, підвищує тонічний і фазний сигналінг у вентральному стріатумі, є протокольним препаратом першої лінії для лікування ВДР. Водночас останні протоколи (наприклад, CANMAT) не надають доказів стосовно його переваг у разі меланхолійного типу депресивного епізоду. Бупропіон знижує судомний поріг, має велику кількість взаємодій з іншими препаратами на рівні печінкового метаболізму.

Агомелатин – агоніст MT1, MT2, антагоніст 5HT2C-рецепторів – у здорових добровольців збільшував позитивну афективність. Можливо, ефективніший за інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну для лікування ангедонії при ВДР, але не має доказів більшої ефективності при меланхолійному типі депресивного епізоду.

Кетамін – антагоніст NMDA-рецепторів, пресинаптичний релізер дофаміну – ефективний щодо ангедонії вже через кілька годин після використання.

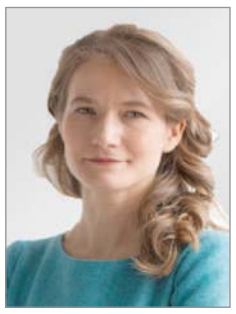
Ефективним препаратом для купірування ангедонії є вортіоксетин:

• достовірно знижує вираженість ангедонії;

• поліпшення показників ангедонії корелює з поліпшенням загального функціонування та якості життя;

• зменшення ангедонії регулює асоціацію між покращенням загального бала депресії та соціального функціонування.

Нещодавній об'єднаний метааналіз 11 подвійних плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень підтвердив, що вортіоксетин істотно зменшує симптоми ангедонії. Отже, цей препарат надає нові можливості для лікування пацієнтів із ВДР й ангедонією, покращуючи їхні функціонування та якість життя.



**О.С. Троян** представила доповідь на тему «Емоційне притуплення як ефект фармакотерапії». Вона зазначила, що ефективність антидепресантів групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну при лікуванні ВДР добре відома. Серед позитивних наслідків лікування пацієнти зазвичай називають нівелювання емоційного болю. Проте чимало хворих скаржаться на обмеження діапазону емоцій, які вони асоціюють із нормальним життям: наприклад, здатність плакати чи відчувати задоволення. Це цілком суб'єктивне явище описують як емоційне притуплення, емоційну байдужість, зменшення емоційної чуйності чи відчуття оніміння емоцій.

Емоційне притуплення відносять до розладів позитивного афекту, які включають також апатію й ангедонію. Емоційне притуплення означає почуватися неемоційним, байдужим практично до всього, жити в чорно-білому кольорі. Тобто ангедонія – це відсутність можливості відчувати задоволення, тоді як емоційне притуплення – нездатність реагувати на зовнішні подразники. Пацієнти з емоційним притупленням абсолютно байдужі, ніби анестезовані й не турбуються про те, що відбувається навколо, незважаючи на те, позитивні це ситуації чи негативні.

Із нейробіологічного погляду емоційне притуплення пов'язане зі зниженням дофамінергічної та глутаматергічної активності. Воно може проявлятися в гострій фазі, але є вираженішим під час ремісії. У період втрати пацієнтом позитивних і негативних емоцій можливо не побачити ці проблеми, доки не настане підтримувальна фаза терапії, коли пацієнт приходить на прийом і скаржиться на байдужість до того, що відбувається навколо («Я йду на похорон, але не можу плакати», «Справи йдуть погано, але я про це не піклуюся»).

Ці симптоми дуже розповсюджені. За даними масштабного онлайн-опитування 1829 пацієнтів із Нової Зеландії щодо емоційних і міжособистісних проблем як побічного ефекту лікування антидепресантами (критерії включення: вік ≥18 років; призначення антидепресантів протягом останніх 5 років), 60% опитаних повідомили, що відчувають емоційне оніміння, 50% – що почуваються не так, як до прийому антидепресантів, 42% – що знизилися позитивні відчуття, 39% – що стали піклуватися менше про інших людей. Також багато хто відзначав наявність сексуальних проблем. Основними препаратами, які приймали ці пацієнти, були пароксетин, венлафаксин, циталопрам, флуоксетин і трициклічні антидепресанти.

Інше опитування щодо емоційного притуплення при застосуванні антидепресантів (819 пацієнтів віком ≥18 років із Канади, США, Сполученого Королівства) виявило, що 46% пацієнтів мали емоційне притуплення. Препаратами, які вони отримували, були селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну.

Аналіз опитування показав, що тяжкість емоційного притуплення корелювала з тяжкістю ВДР, і цей зв'язок був двостороннім. Пацієнти з вираженішим ВДР сприймали емоційне притуплення негативніше. Тобто високий рівень емоційного притуплення пов'язаний із гіршою якістю ремісії симптомів депресії, що потенційно призводить до припинення лікування.

У ще одному дослідженні деякі учасники відчували, що емоційне притуплення впливає на їхнє повсякденне життя та призводить до відсторонення від сім'ї й фінансових проблем, знижує їхню комунікабельність, має негативний вплив на виконання батьківських обов'язків, стосунки вдома та на роботі.

Вплив емоційного притуплення на прийняття рішень може в підсумку зумовити неприхильність до лікування. У дослідженні за участю 316 пацієнтів із ВДР 35% припинили лікування через емоційне притуплення.

Яким є нормальний спектр емоцій? Зазвичай людина відчуває їхнє різноманіття. Проте коли ці відчуття, необхідні для формування поведінки стосовно зовнішнього середовища, стають надзвичайно інтенсивними, вони можуть призвести до патології (наприклад, депресивного чи тривожного розладу, дисфоричної або ейфоричної манії).

Існує зв'язок між автоматичною обробкою емоційних сигналів у мигдалині та регуляцією цієї активності в лобовій корі. Терапія може посилити цей контроль шляхом відновлення здатності префронтальної кори переоцінювати емоційні підказки та придушувати небажані емоції.

Нещодавні дослідження свідчать про роль дорзолатеральної префронтальної кори в регуляції негативних емоцій за допомогою стратегій переоцінки/придушення. Зменшення дофамінергічного та норадренергічного впливу на вентромедіальну та дорзолатеральну префронтальну кору може відігравати важливу роль у клінічному прояві емоційного притуплення. У здорових добровольців СІЗЗС циталопрам знижував активацію у вентральному смугастому тілі та вентральній медіальній або орбітофронтальній корі до позитивних апетитних подразників, тоді як норадренергічний інгібітор зворотного захоплення ребоксетин – ні.

Також емоційне притуплення пов'язане з дозуванням СІЗЗС: цей синдром частіше спричиняють вищі дози. Зниження та/або припинення прийому СІЗЗС нівелює цей синдром. Емоційне притуплення може стосуватися серотонінергічного впливу на лобові частки та/або серотонінергічні модуляції дофамінергічних систем середнього мозку, які проєктуються в префронтальну кору. Шляхом посилення серотонінергічної передачі СІЗЗС можуть активувати інтернейрони ГАМК, тим самим зменшуючи норадренергічну та дофамінергічну передачу.

Інакше кажучи, покращення трансмісії серотоніну та тлі СІЗЗС може активувати ГАМК-ергічні нейрони, котрі, своєю чергою, знижують норадренергічний і дофамінергічний вплив.

На відміну від СІЗЗС вортіоксетин характеризується тим, що має низхідний вплив і поєднує комбінацію впливів на нервові шляхи, що пов'язані з настроєм і когніціями. Тобто діє не лише на серотонінергічну систему, а й на глутаматергічну та дофамінергічну.

Нещодавно у відкритому інтервенційному 8-тижневому дослідженні вивчали вплив вортіоксетину (з гнучким дозуванням) на ангедонію й емоційне функціонування пацієнтів із ВДР, які попередньо отримували СІЗЗС або інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, мали часткову відповідь, страждали на емоційне притуплення та хотіли би змінити препарат. Уже з першого тижня прийому вортіоксетину в дозі 10 або 20 мг спостерігалося значне зменшення емоційного притуплення. На 4-му та 8-му тижнях ефект не тільки зберігався, а й збільшувався. Через 8 тиж лікування 50% пацієнтів позбавилися цього синдрому. Крім того, вортіоксетин значно покращував показники мотивації й енергії (психічної, соціальної та фізичної), а також когнітивне й загальне (робоче, сімейне, соціальне) функціонування. Водночас препарат значно поліпшував депресивну симптоматику. Ремісія спостерігалася в 47% пацієнтів.

*Підготував* ***Олександр Соловйов***

## ПРЕСРЕЛІЗ

### Потреба українських пацієнтів в інсуліні покрита лише на 70%. Які зміни необхідно внести до нової програми реімбурсації інсулінів, щоб забезпечити всіх пацієнтів якісними ліками?

novo nordisk®

**17 червня відбувся всеукраїнський круглий стіл «100 років інсуліну. Відкриття, що рятує життя», присвячений 100-річчю відкриття інсуліну та запланованим змінам у системі реімбурсації препаратів інсуліну в Україні.**

Під час заходу учасники обговорили ключові події останнього сторіччя, пов'язані з винайденням інсуліну, сучасні досягнення науки в лікуванні діабету, роль тісної співпраці держави, пацієнтських організацій та виробників у покращенні якості забезпечення пацієнтів, а також розглянули питання щодо того, чого слід очікувати пацієнтам від нової системи реімбурсації інсулінів найближчим часом, і висловили пропозиції стосовно її покращення.

В обговоренні взяли участь представники пацієнтської спільноти, державних органів влади України та Данії, соціальних неприбуткових організацій, лікарі-ендокринологи, експерти з економічних питань у сфері охорони здоров'я і представники фармацевтичної індустрії.

«На сьогодні кількість людей з діабетом в Україні, за різними статистичними даними, складає близько 3,5 млн, з яких лише в 1,2 млн хвороба була діагностованою. Водночас кількість випадків діабету в усьому світі постійно збільшується протягом останніх десятиліть», – підкреслив серйозність пандемії діабету Посол Королівства Данії в Україні Оле Егберг Міккельсен.

Під час обговорення учасники круглого столу особливу увагу приділили питанню необхідності раціонально лікувати людей з діабетом сучасними інсулінами, щоб уникнути багатьох хронічних ускладнень, які спричиняють передчасну смерть, інвалідизацію хворих та їхнє вибування з економічно-активного населення. Застосування інноваційних методів лікування може значно підвищити якість життя пацієнтів і водночас зменшити навантаження на бюджет системи охорони здоров'я, адже, за даними дослідження Київської школи економіки, представленими на заході, щорічні економічні втрати від ускладнень діабету в Україні складають 104 млрд грн або 2,5% ВВП країни.

За оцінками Київської школи економіки, потреба українських пацієнтів в інсуліні покрита лише на 70%, а доступ до сучасних аналогових інсулінів, які сприяють контролю захворювання та знижують ризик ускладнень, мають лише 20% людей з діабетом.

Для забезпечення доступу до інсулінів якомога більшій кількості пацієнтів Міністерством охорони здоров'я (МОЗ) України спільно з Національною службою здоров'я України (НСЗУ) розроблено план змін у системі реімбурсації інсулінів, що має набрати чинності в жовтні цього року.

Головний спеціаліст відділу моніторингу потреб населення аналітичного управління НСЗУ Наталія Гнатюк зазначила: «Запровадження змін в адмініструванні програми гарантуватиме всім пацієнтам, які потребують інсулінотерапії, доступ до ліків протягом року за кошти державного бюджету». Однак запропоновані зміни зумовлюють певне занепокоєння серед пацієнтських організацій, громадськості та виробників. Учасники запропонували НСЗУ та МОЗ України урахувати деякі важливі моменти та внести зміни до програми, які дозволять покращити якість життя пацієнтів і нададуть можливість спростити роботу лікарів, а саме:

✓ забезпечити рівноправний доступ для всіх категорій пацієнтів до всіх форм і типів інсуліну;

✓ скасувати рішення про запровадження обов'язкової госпіталізації для підтвердження гіпоглікемії, а також отримання необхідного інсуліну;

✓ оновити наявні протоколи лікування цукрового діабету відповідно до міжнародних рекомендацій;

✓ ввести формат персоналізованого лікування для певних груп пацієнтів;

✓ запровадити систему окремого реферування цін на інсулін для оригінальних препаратів і біосимілярів з метою запобігання формуванню несправедливої конкуренції на ринку.

«Необхідно передбачити можливість залучення коштів місцевих бюджетів для фінансування нової системи реімбурсації. Це дуже важливо для того, щоб регіони України мали 100-відсоткову можливість забезпечення препаратами інсуліну», – підсумувала пропозиції від діабетичної спільноти голова Київського благодійного фонду «Діабетик» Наталія Власенко.

Учасники заходу наголосили на тому, що для подальшого удосконалення якості забезпечення пацієнтів лікарськими засобами та необхідними медичними послугами потрібно налагодити тісну взаємодію між державою, лікарями, пацієнтами і виробниками в той спосіб, як це працює у багатьох країнах світу. Владислав Мороз презентував ініціативу Ново Нордіск, яка є важливим кроком для налагодження такої взаємодії: «Цьогоріч плануємо реалізувати програму для припинення поширення діабету в Києві – Cities Changing Diabetes (міста, що перемагають діабет). Наразі ми шукаємо партнерів у Київській міській державній адміністрації для того, щоб реалізувати цей проєкт. Плануємо розпочати зі столиці, а згодом маємо намір масштабувати програму до інших міст України, щоб полегшити боротьбу з діабетом у всій країні».

Організатори заходу: благодійний фонд «Діабетик», Посольство Королівства Данія в Україні та Ново Нордіск Україна.

### Про компанію Novo Nordisk

Novo Nordisk – провідна світова медична компанія, заснована в 1923 році, зі штаб-квартирою в Данії. Наша мета – сприяти змінам для подолання діабету та інших серйозних хронічних захворювань (ожиріння, рідкісні порушення згортання крові й ендокринної системи). Ми робимо це завдяки новаторським науковим досягненням шляхом розширення доступу до наших ліків і працюючи над тим, щоб запобігти та зрештою вилікувати ці хвороби. В компанії Novo Nordisk працюють близько 43 100 співробітників у 80 країнах, а продукція реалізується приблизно в 170 країнах. Для отримання додаткової інформації відвідайте novonordisk.com, Facebook, Twitter, LinkedIn, YouTube.

***

Для додаткової інформації про компанію та її діяльність в Україні звертайтеся до представника пресофісу Ново Нордіск Україна Марії Бухтоярової за електронною адресою mb@cfcbigideas.com або за телефоном +380 99 317 93 46.

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

**Редакційна колегія**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

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

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

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

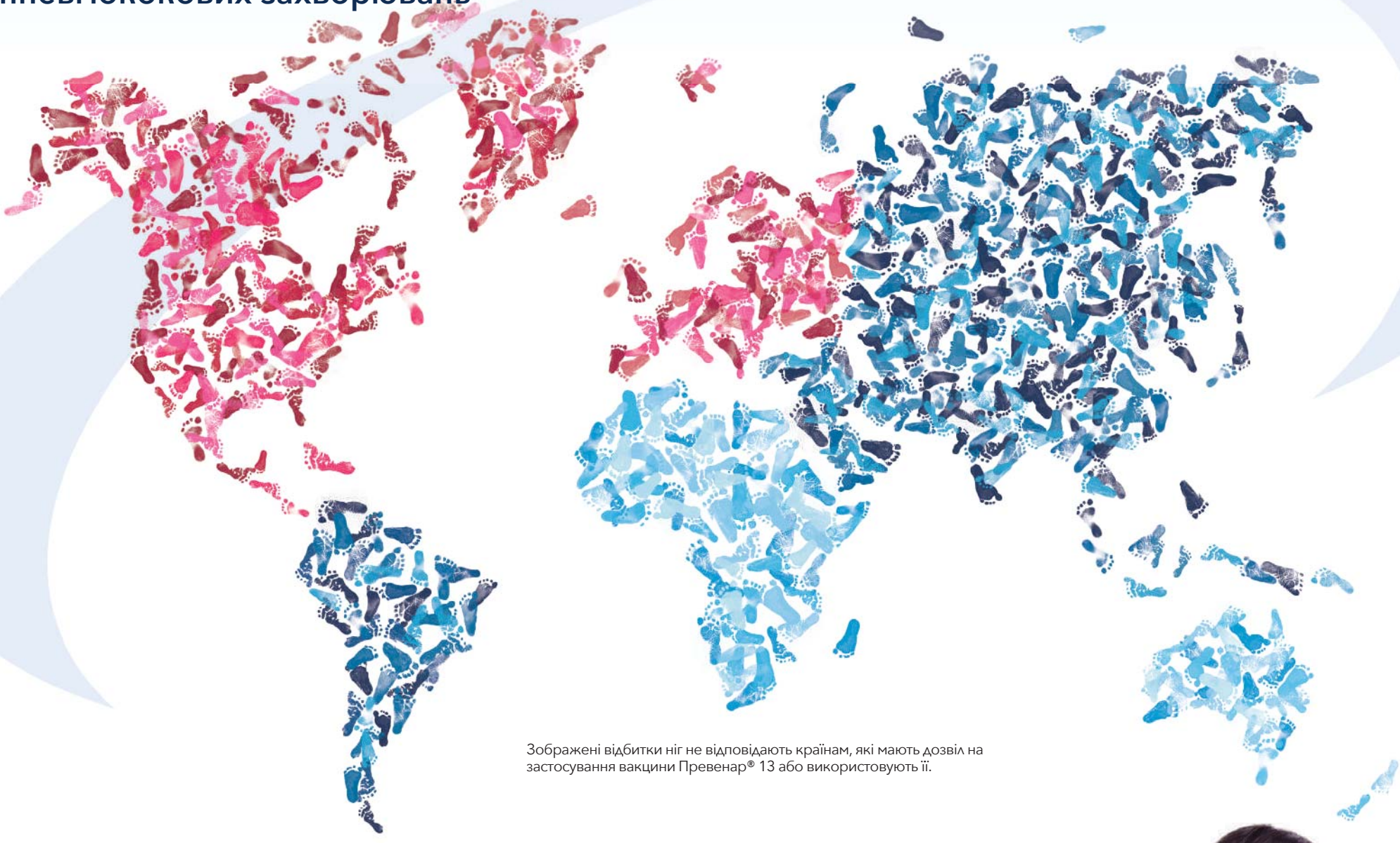
**Адреса для листування**
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 30.06.2021.
Замовлення № 777020. Тираж **33 000** прим.

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

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

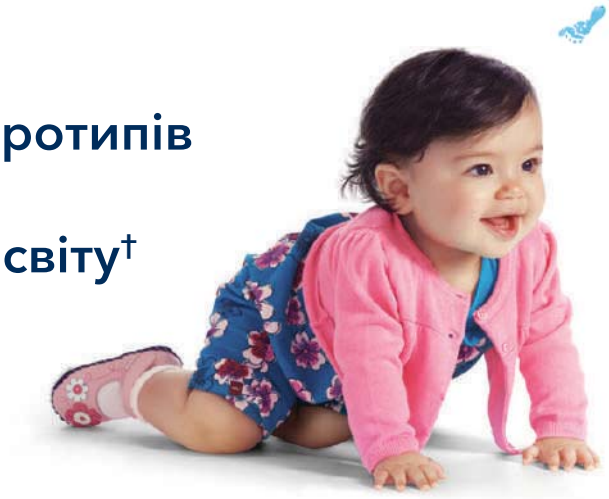
# Вакцина, що залишає вагомий слід в усьому світі

**Превенар® 13 в умовах реальної клінічної практики зменшує тягар пневмококових захворювань[1]**



Зображені відбитки ніг не відповідають країнам, які мають дозвіл на застосування вакцини Превенар® 13 або використовують її.

**Вакцина Превенар® 13 охоплює найбільшу кількість серотипів серед усіх пневмококових кон'югованих вакцин (ПКВ). Превенар® 13 використовується в більш ніж 150 країн світу† і є найпоширенішою ПКВ у світі.[1-4]**



Вакцина Превенар® 13 показана для активної імунізації з метою попередження інвазивних захворювань, пневмонії та гострого середнього отиту, спричинених Streptococcus pneumoniae, у дітей віком від 6 тижнів

Дитина, яка зображена на цій сторінці, є моделлю. Фотографію представлено лише з ілюстративною метою.

†Станом на 28 квітня 2016 р.[4]

Превенар® 13*

Пневмококова полісахаридна кон'югована вакцина (13-валентна, адсорбована)

* Торгова марка

PP-PRE-UKR-0002

**1.** Інструкція для медичного використання лікарського засобу Превенар® 13, № UA/15864/01/01, затверджена Наказом МОЗУ № 247 від 09.03.2017 р., зі змінами, затвердженими Наказом МОЗУ № 192 від 24.01.2019 р.. **2.** McIntosh EDG, Reinert RR. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes. Expert Rev Vaccines. 2011;10(1):109-129. **3.** Reinert RR, Paradiso P, Fritzell B. Advances in pneumococcal vaccines: the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine received market authorization in Europe. Expert Rev Vaccines. 2010;9(3):229-236. **4.** Data on file. Pfizer Inc, New York, NY.

**Превенар® 13**, вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована (тринадцятивалентна адсорбована), пневмококові полісахариди серотипів 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F і 23F, олігосахарид серотипу 18C, кон'юговані з білком-носієм CRM197 та адсорбовані на алюмінію фосфаті; суспензія для ін'єкцій, по 1 дозі (0,5 мл) у попередньо наповненому шприці об'ємом 1 мл зі шток-поршнем, з обмежувачем руху поршня і захисним ковпачком. По 1 попередньо наповненому шприцу та одній відокремленій голці в індивідуальному чохлі у закритому пластиковому контейнері у картонній коробці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
**Показання до застосування**: активна імунізація для попередження інвазивних захворювань, пневмонії та гострого середнього отиту, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, у дітей віком від 6 тижнів. Активна імунізація для попередження інвазивних захворювань та пневмонії, спричинених Streptococcus pneumoniae, у дорослих та осіб літнього віку. Застосування вакцини має базуватись на офіційних рекомендаціях із урахуванням ризику інвазивних захворювань та пневмонії у різних вікових групах та супутніх основних захворювань, а також варіабельності епідеміології серотипів у різних географічних зонах. **Спосіб застосування та дози**: внутрішньом'язово. Препарат бажано вводити у такі ділянки: передньолатеральна поверхня стегна (латеральний широкий м'яз стегна) у немовлят або дельтовидний м'яз плеча у дітей та дорослих. Немовлятам, які отримали першу дозу вакцини Превенар® 13, рекомендовано закінчити курс вакцинації препаратом Превенар® 13. Немовлята віком від 6 тижнів до 6 місяців, в тому числі, недоношені немовлята (гестаційний вік <37 тижнів): рекомендований курс імунізації складається з чотирьох доз по 0,5 мл. Первинна вакцинація у немовлят складається з трьох доз. Першу дозу звичайно вводять у віці 2 місяці. Інтервал між дозами становить не менше 1 місяця. Першу дозу можна вводити у віці не менше 6 тижнів. Четверту дозу (ревакцинація) рекомендується вводити у віці 11-15 місяців. Немовлята віком 7-11 місяців, які не проходили вакцинацію: дві дози по 0,5 мл з інтервалом між введеннями не менше 1 місяця. Третю дозу рекомендується вводити на другому році життя. Діти віком 12-23 місяці, які не проходили вакцинацію: дві дози по 0,5 мл з інтервалом між введеннями не менше 2 місяців. Діти віком 2 – 17 років, які не проходили вакцинацію: одна доза 0,5 мл. Дорослі віком ≥18 років та особи літнього віку: одна разова доза. **Протипоказання**: підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до дифтерійного анатоксину. Застосування препарату Превенар® 13, як і інших вакцин, особам з гострими, тяжкими фебрильними захворюваннями необхідно відкласти. Однак наявність інфекції легкого ступеня, такої як застуда, не потребує відкладання вакцинації. При проведенні вакцинації на території України слід керуватися діючими наказами МОЗ України щодо інформації з протипоказань та взаємодії з іншими лікарськими засобами. **Побічні ефекти**: знижений апетит, блювання, діарея, висип, підвищена збудливість, почервоніння у місці введення, затвердіння/набряк або біль/болючість, сонливість, порушення сну, головні болі, підвищення температури тіла, обмеження рухливості у місці введення (через виникнення болю), артралгія, міалгія. **Особливості застосування**: у пацієнтів з порушеною імунологічною реактивністю внаслідок імуносупресивної терапії, генетичного дефекту, ВІЛ-інфекції або інших причин утворення антитіл у відповідь на активну імунізацію може бути зниженим. Для дітей з судомними порушеннями або з фебрильними судомами в анамнезі, а також для всіх дітей, які отримують Превенар® 13 одночасно з вакцинами, до складу яких входить цільноклітинний коклюшний компонент, слід провести жарознижувальну терапію згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**: у немовлят та дітей віком від 6 тижнів до 5 років вакцину можна застосовувати одночасно з будь-якими вакцинами, як моно-, так і комбінованими, що містять антигени: дифтерії, правця, кашлюка (цільноклітинний або ацелюлярний компонент), *Haemophilius influenzae* типу b, поліомієліту інактивований, гепатиту B, менінгококової серогрупи C, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи та ротавіруса. Превенар® 13 можна також одночасно застосовувати з вакциною для профілактики менінгококової інфекції серогруп A, C, W-135 та Y полісахаридною, кон'югованою з правцевим анатоксином, дітям віком від 12 до 23 місяців, які були первинно ефективно вакциновані препаратом Превенар® 13 (згідно з місцевими рекомендаціями щодо лікування). Дослідження одночасного застосування з іншими вакцинами не проводили. Різні ін'єкційні вакцини слід завжди вводити в різні ділянки тіла. Більш детально – див. повну інструкцію. **Умови відпуску**. За рецептом.
Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Реєстраційне посвідчення № UA/15864/01/01, затверджено Наказом МОЗУ № 247 від 09.03.2017 р., зі змінами, затвердженими Наказом МОЗУ № 192 від 24.01.2019 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12а, БЦ Горізонт парк.
Тел. (044) 391-60-50.

Pfizer

# ЗМІСТ

## НЕВРОЛОГІЯ ПСИХІАТРІЯ

**Мультимодальний фармакотерапевтичний підхід до лікування ангедонії та великого депресивного розладу**
О.А. Левада, О.С. Троян ..... 3-4

**Довгострокові наслідки перенесеної інфекції COVID-19 та шляхи корекції неврологічних і когнітивних порушень**
М.А. Тріщинська ..... 10-11

**Тики: діагностика та лікування**
М.М. Орос ..... 13

**Деменція: чи готові ми до нової пандемії?**
Т.М. Слободін ..... 15

**Біфрен®: довершеність форми та вмісту** ..... 17

**Перспективи застосування едаравону в клінічній практиці: нові можливості в лікуванні нейродегенеративних, гіпоксичних і запальних патологій** ..... 18-20

**Новини з віртуального конгресу Європейської академії неврології 2021** ..... 21

**Біль та безсоння: як вийти із замкнутого кола?**
О.С. Чабан ..... 22-23

**Біль у спині: можливості ад'ювантної терапії**
М.М. Орос, М.М. Селюк ..... 24-25

**Пацієнт із болем у шиї в практиці сімейного лікаря, або Що таке комп'ютерна шия**
Т.І. Насонова ..... 28-29

**Виклик реальності: депресія при неврологічній патології**
З.В. Салій ..... 32-33

**Полінейропатії при ревматологічних захворюваннях: алгоритм діагностики**
О.Л. Товажнянська ..... 39

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Потреба українських пацієнтів в інсуліні покрита лише на 70%. Які зміни необхідно внести до нової програми реімбурсації інсулінів, щоб забезпечити всіх пацієнтів якісними ліками?** ..... 5

**Новини світової медицини** ..... 8

**Новини МОЗ** ..... 31

Здоров'я України ©®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

*Шановні читачі!*

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

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

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

**«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»**
Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:
- на 1 місяць – 163,92 грн
- на 6 місяців – 972,52 грн

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**
**ТОВ «Рекламне агентство «Здоров'я України»**
**04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.**
**e-mail: podpiska@health-ua.com**
**ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000**
**АТ «УкрСиббанк», МФО 351005**

*Тематичні номери*

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»**
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,88 грн, на півріччя – 228,76 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»**
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,88 грн, на півріччя – 228,76 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»**
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на місяць – 112,88 грн, на півріччя – 226,76 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»**
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 113,38 грн, на півріччя – 229,76 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»**
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,88 грн, на півріччя – 228,76 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»**
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на місяць – 113,55 грн, на півріччя – 338,15 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»**
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 113,38 грн, на півріччя – 229,76 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»**
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,88 грн, на півріччя – 228,76 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»**
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,88 грн, на півріччя – 228,76 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»**
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на квартал – 112,55 грн, на півріччя – 228,10 грн

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

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

www.health-ua.com

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

ДАЙДЖЕСТ **НОВИНИ** СВІТОВОЇ МЕДИЦИНИ

# Дослідження показує, як наша імунна система реагує на різні штами COVID-19

Австралійські вчені дослідили, як наша імунна система реагує на COVID-19, та виявили, що особи, заражені ранніми варіантами SARS-CoV-2 у 2020 році, виробляли стійкі антитіла, однак ці антитіла не настільки ефективні щодо сучасних варіантів вірусу.

Ця робота є одним із найбільш комплексних у світі досліджень імунної відповіді проти інфекції COVID-19 та свідчить про те, що вакцинація є більш ефективною, ніж природна імунна відповідь організму після зараження, і про необхідність розробки нових конструкцій вакцин, щоб іти в ногу з новими штамами COVID.

Опубліковане у виданні *PLOS Medicine* дослідження стало можливим завдяки співпраці між Університетом Сіднея, Мережею дитячих лікарень Сіднея, Австралійським Червоним Хрестом, лікарнею Сент-Вінсент та іншими місцевими та міжнародними партнерами.

Команда проаналізувала сироватку крові 233 осіб із діагнозом COVID-19 протягом 7 місяців і виявила, що рівень імунітету з плином часу залежить від тяжкості захворювання та вірусного варіанта. Так, антитіла, вироблені під час першої хвилі, були менш ефективними щодо шести інших штамів, зокрема тих, що спостерігалися під час другої хвилі в Австралії, і трьох штамів, які були виявлені у Великобританії, Бразилії та Південній Африці.

## Як вивчали імунну відповідь?

Аналіз сироватки людей, інфікованих COVID-19, дозволив створити детальний графік рівня нейтралізувальних антитіл, вироблених проти інфекції COVID-19, і, таким чином, з'ясувати, чи існує довгостроковий імунітет.

Нейтралізувальні антитіла є частиною передового арсеналу нашої імунної системи, який спрацьовує під час зараження та вакцинації. Їхня робота полягає у захисті клітин, які зазвичай є мішенню збудника, від зараження. Рівень нейтралізувальної реакції антитіл може бути визначальною рисою того, наскільки ефективно наш організм бореться із хворобами.

Цікаво, що рідкісна група «супервідповідачів» також була визначена як виняток. Це група осіб, які мали стабільний та надійний рівень антитіл у всіх варіантах COVID-19. Дослідники кажуть, що ця група може виявитися корисною для дослідження потенціалу реконвалесцентної плазми (за допомогою крові людей, які одужали, для лікування інших).

## Чому це важливо?

Провідна співавторка дослідження, доцентка Університету Сіднея та співробітниця мережі дитячих лікарень Сіднея Fabienne Brilot зазначила: «Ми можемо багато дізнатися завдяки зразкам плазми людей, які заразилися в першій хвилі в Австралії, оскільки вони були заражені тим самим варіантом, на якому базуються наші нинішні вакцини. Незважаючи на те, що затверджені вакцини демонструють хороші результати, наше дослідження підкреслює важливість подальшого розвитку вакцин, особливо враховуючи відмінності у штамах вірусу».

Співавтор дослідження, доцент Stuart Turville пояснив, що випробування було проведено з метою вивчення рівня, потужності та тривалості імунітету, генерованого в результаті зараження COVID-19, і з'ясування, чи не порушує мутація вірусу цей імунітет. «Результати нашого дослідження вказують на те, що наявні сьогодні вакцини забезпечують набагато ширший захист від COVID-19 та його варіантів, ніж природна імунна відповідь організму після зараження, яка, як правило, захищає лише від того вірусу, яким людина була заражена. Тому ми не повинні покладатися на природну імунну відповідь організму, щоб контролювати цю пандемію».

## Методи

У дослідженні було проаналізовано сироватку крові 233 осіб, яким був діагностований COVID-19 із лютого по жовтень 2020 року. Учасники дослідження належали до двох когорт – пацієнти, які проходили стаціонарне лікування (дослідження ADAPT у лікарні Сент-Вінсент, Сідней), відібрані під час першої і другої хвилі пандемії в Австралії, та донори плазми (програма LIFEBLOOD Австралійського Червоного Хреста).

Було досліджено 10 штамів COVID-19 та варіанти, що викликають занепокоєння, а саме:

- Перший відомий класифікований штам SARS-CoV-2 (Ухань-1 D614)
- Альфа (B.1.1.7, Великобританія)
- Бета (B.1.351, ПАР)
- Гамма (P1, бразильський)
- Зета (P2, бразильський)

Дослідники використовували всебічний набір аналізів, який вимірював:

- Тривалість життя та тип реакції антитіл проти S-білка різних штамів із плином часу в сироватці крові людей із діагнозом COVID-19.
- Здатність до нейтралізації вірусу SARS-CoV-2 із плином часу шляхом зараження клітинних ліній, що мали на своїй поверхні АПФ2 (з яким зв'язується SARS-CoV-2, щоб розпочати зараження).

## Ключові висновки

- Відповіді на антитіла до SARS-CoV-2 зберігаються протягом семи місяців після зараження.
- Імунна відповідь залишалася стабільною у деяких осіб, і хоча у інших вона знижувалась, жодна людина не виявляла негативної відповіді протягом семи місяців.
- Рівні антитіл, що нейтралізують віруси, були пов'язані з тяжкістю COVID-19.
- Антитіла, що утворювалися після перенесеного COVID-19 під час першої хвилі, виявляли значно нижчу здатність антитіл до зв'язування та нейтралізації вірусних штамів, що виникають у всьому світі.

Джерело: https://www.sciencedaily.com/releases/2021/07/210707112416.htm

# ЗМІСТ

## КАРДІОЛОГІЯ

**Нові практичні настанови Європейської асоціації ритму серця щодо використання пероральних антикоагулянтів, які не є антагоністами вітаміну К, у пацієнтів із фібриляцією передсердь** ..... 41-43

**Від метаболічного синдрому до нефропротекції: лайфхаки ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коморбідністю**
О.М. Барна, Д.А. Лашкул, Я.А. Саєнко ..... 45-46

**COVID-19 та артеріальна гіпертензія: особливості ведення хворих**
Ю.М. Сіренко ..... 47

**Діорен: нові можливості діуретичної терапії гостро декомпенсованої серцевої недостатності**
Л.Г. Воронков ..... 49

**Потенційна користь деяких кардіологічних препаратів при лікуванні хворих на COVID-19** ..... 50-51

**Артеріальна гіпертензія: огляд сучасних рекомендацій**
С.В. Король ..... 52

## БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ

**Проблеми неадекватного знеболення та шляхи їх вирішення**
І.І. Лісний, С.О. Дубров, Ю.Л. Кучін та ін. ..... 53

## ФЛЕБОЛОГІЯ

**Клінічні ситуації хворих із хронічними захворюваннями вен нижніх кінцівок у практиці сімейного лікаря**
І.М. Гудз ..... 54-55

## ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

**Менінгококова інфекція: діагностика та профілактика**
Резолюція Наради експертів ..... 56

## АЛЕРГОЛОГІЯ

**Чому результати лабораторної діагностики алергічних захворювань не завжди корелюють із клінічним діагнозом?**
С.В. Зайков ..... 57

## КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА 2019

**Коінфекції та вторинні легеневі інфекції в пацієнтів із COVID-19: складнощі діагностики й лікування** ..... 58-59

# ЯКЩО ОБИРАТИ ДЛЯ СЕБЕ,
## ЧИ РОЗГЛЯНУЛИ Б ВИ
## ПОЄДНАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ?

**Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь Еліквіс — єдиний інгібітор Ха фактору, який поєднує:**

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином[1]
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином[1]

## Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

**ЕЛІКВІС** (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3, по 6 або по 10 блістерів у пачці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у пачці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування:** профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. (більш детально — див. Інструкцію). **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера або введення нефракціонованого гепарину під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. (більш детально — див. Інструкцію). **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12–24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32–38 днів; колінного — 10–14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Рекомендована доза препарату Еліквіс для лікування ТГВ та ТЕЛА становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Тривалість лікування становить щонайменше 3 місяці. Для профілактики ТВГ та легеневої емболії доза становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом (більш детально — див. Інструкцію). **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. (більш детально — див. Інструкцію). **Особливості застосування:** Як і у разі прийому інших антикоагулянтів, пацієнти, які приймають Еліквіс, потребують ретельного нагляду з метою виявлення ознак кровотечі. Препарат необхідно застосовувати з обережністю при станах, які супроводжуються підвищеним ризиком кровотечі. Безпека та ефективність препарату Еліквіс не досліджувались у пацієнтів, які мають штучний клапан серця з або без артеріальної фібриляції. Пероральні антикоагулянти прямої дії, включаючи апіксабан, не рекомендовані пацієнтам з тромбозом в анамнезі, у яких діагностовано антифосфоліпідний синдром. Лікування препаратом Еліквіс слід припинити щонайменше за 48 годин до проведення планової операції або інвазивних процедур з помірним чи високим ризиком розвитку кровотечі. Даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. Наразі невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Еліквіс протипоказаний пацієнтам із захворюваннями печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Деякі клінічні дані свідчать про те, що концентрація апіксабану у плазмі крові підвищена у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15–29 мл/хв), що може підвищувати ризик кровотеч. Клінічний досвід застосування апіксабану пацієнтам з кліренсом креатиніну < 15 мл/хв або пацієнтам, які знаходяться на діалізі, відсутній, тому апіксабан не рекомендований для застосування цій категорії пацієнтів. (більш детально — див. Інструкцію).**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** Еліквіс не рекомендовано призначати пацієнтам, які отримують системне лікування потужними інгібіторами CYP3 A4 та P-gp, такими як азольні антимікотики (наприклад кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та посаконазол) або інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір). У зв'язку зі зростанням ризику кровотечі одночасне застосування пацієнтам будь-яких інших антикоагулянтів протипоказане, за винятком конкретних обставин зміни антикоагулянтної терапії, коли нефракціонований гепарин вводиться в дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера, або нефракціонований гепарин вводиться під час катетерної абляції для лікування фібриляції передсердь. Застосування активованого вугілля знижує рівні експозиції апіксабану (більш детально — див. Інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Апіксабан є потужним оборотним прямим та високоселективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для пероронального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази.**Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України №2970 від 22.12.2020 р.

Еліквіс
апіксабан

Література: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50. PP-ELI-UKR-0113

Pfizer

**Прориви, що змінюють життя пацієнтів.**

# Довгострокові наслідки перенесеної інфекції COVID-19 та шляхи корекції неврологічних і когнітивних порушень

М.А. Тріщинська

**У рамках XII Міжнародної науково-практичної конференції «Мультимодальні механізми профілактики, патогенезу та терапії цереброваскулярних і серцево-судинних захворювань», яка тривала протягом 21-23 квітня, відбулося засідання «Проблеми когнітивних та психоемоційних порушень у неврології». Інтерес слухачів зумовила лекція професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук Марини Анатоліївни Тріщинської «COVID-19 та неврологічні порушення. Що робити?». Доповідачка зупинилася на актуальних даних сучасних досліджень, поділилася власним клінічним досвідом і запропонувала тактику лікування, засновану на патогенетичних підходах пацієнтів з неврологічними порушеннями, які з'явилися внаслідок перенесеної коронавірусної інфекції.**

## Шляхи потрапляння вірусу SARS-CoV-2 до клітини

Вірус SARS-CoV-2, що спричиняє нову коронавірусну хворобу (COVID-19), потрапляє до клітин через рецептор ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). В людини АПФ-2 експресується в більшості органів і тканин організму, серед яких найуразливішими є нижні відділи дихальних шляхів, серце, кишечник, нирки, судини. Окрім того, АПФ-2 експресується нейронами, гліальними клітинами, ендотеліоцитами. Найнесприятливіші наслідки спостерігаються за проникнення вірусу в ендотеліоцити судин головного мозку (Gusev E.I. et al., 2021).

## Роль АПФ-2

Функція АПФ-2 полягає, зокрема, в конвертації ангіотензину II в ангіотензин 1-7, який чинить протилежну ангіотензину II дію – судинорозширювальну. Внаслідок потрапляння вірусу до клітини рецептори АПФ-2 блокуються; саме це унеможливлює інактивацію ангіотензину II, через що гормон накопичується в кров'яному руслі та діє як негативний фактор, оскільки за відсутності ангіотензину 1-7 порушується баланс у судинній системі.

## Патогенез COVID-19

Серед патогенетичних механізмів вірусної інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, одним з основних є мікроваскулярне запалення, тобто ендотеліїт (ураження ендотелію дрібних судин), що є специфічною ознакою COVID-19. Так, результати дослідження Z. Varga та співавт. (2020) доводять наявність вірусних елементів в ендотеліальних клітинах з доказами їхньої загибелі.

Цей патологічний процес передбачає:

✓ швидку судинну відповідь дрібних судин у вигляді запалення і тромбозу капілярів;

✓ індукцію експресії прокоагулянтних білків, зокрема тканинного фактора, який ініціює зовнішній шлях згортання крові;

✓ активацію ендотелію (експресію фактора фон Віллебранда, Р-селектину, утворення та вивільнення цитокінів);

✓гіперзапалення (або «цитокіновий шторм») – підвищення рівня прозапальних маркерів (С-реактивного протеїну, фактора некрозу пухлини, інтерлейкіну (IL)-1, IL-6), які асоціюються з тяжким перебігом хвороби та високою смертністю (Gusev E.I. et al., 2021).

Як запалення, так і гіперкоагуляція зумовлюють тромбоутворення в різних судинних руслах. Логічно припустити, що одним із частих тяжких ускладнень є ішемічний інсульт, особливо в осіб, які належать до груп ризику: пацієнти з гіпертонією, дисліпідемією, цукровим діабетом, атеросклерозом (Rajdev K. et al., 2020).

## Патогенез ураження нервової системи при COVID-19

Ураження нервової системи (НС) при COVID-19 відбувається двома шляхами – через нюховий нерв або будь-який периферичний нерв із цитоплазматичним током (Chen X. et al., 2021).

Крім того, ендотеліїт, який, як уже зазначалося, є патогномонічною ознакою COVID-19, специфічним механізмом проникнення і ураження НС додатково до перелічених факторів ризику. Так, зв'язування вірусу з рецепторами АПФ-2 в капілярах ендотелію спричиняє руйнування гематоенцефалічного бар'єра (Reddy S.T. et al., 2020; Zubair A.S. et al., 2019).

Марина Анатоліївна зупинилася на таких механізмах ураження центральної НС (ЦНС) при коронавірусній інфекції:

❶ гіпоксична травма головного мозку (ГМ).

Тяжка пневмонія може зумовити системну гіпоксію, що спричиняє ушкодження мозку. Периферична вазодилатація, гіперкапнія, гіпоксія, анаеробний метаболізм з накопиченням токсичних сполук, набряк нейронів і набряк мозку зрештою зумовлюють неврологічні порушення;

❷ імуноопосередкована травма ГМ. «Цитокіновий шторм» з підвищеним рівнем запальних цитокінів спричиняє ушкодження ендотеліальних клітин та органів-мішеней, зокрема ГМ (Imran Ahmad and Farooq Azam Rathore, 2020).

## Анатомічні мішені в ЦНС і неврологічні клінічні прояви COVID-19

Найуразливішими до згубного впливу вірусу SARS-CoV-2 є олігодендроцити, які відповідають за мієлінізацію, тому очікувано, що в хворих з неврологічними проявами коронавірусної інфекції можуть спостерігатися прояви демієлінізації нервових волокон, що діагностується за допомогою нейровізуалізаційних методів обстеження (Wardlaw J.M. et al., 2019).

Також звертає на себе увагу ураження астроцитів, які відповідають за метаболізм нейронів і нейромедіаторів. Так, в уражених вірусом астроцитах порушувалися енергетичний метаболізм, обмін ключових білків і метаболітів, задіяних для трофіки нейронів і біогенезу нейротрансмітерів (наприклад, γ-аміномасляна кислота), що знижує життєздатність нейронів. Більше половини пацієнтів зі схожими порушеннями продовжують проявляти неврологічні симптоми навіть через 3 міс після початку захворювання, коли вірус уже не визначається (Crunfli F. et al., 2020).

На сьогодні виокремлюють найактивніші зони, в яких розташована найбільша кількість рецепторів до АПФ-2, отже, й мішеней для впливу коронавірусу – моторна кора (задня поясна кора – лімбічна система), шлуночки ГМ, чорна речовина, нюхові цибулини. Також під загрозою ураження середня скронева звивина, що відповідає за слухові та вербальні функції, вентролатеральна зона стовбура ГМ, ядро одинокого шляху – одне з ядер довгастого мозку та дорзальні моторні ядра, тобто це ураження парасимпатичної НС (Zubair A.S. et al., 2020). Слід зазначити, що вірус SARS-CoV-2 уражає як нейрони, так і мікроглію.

Спікерка наголосила, що за рахунок накопичення в кров'яному руслі ангіотензину II на тлі коронавірусної інфекції підвищується проникність ендотеліального шару. Отже, існує ризик розвитку не лише ішемічних інсультів за рахунок тромбоутворення, а й геморагічних, частка яких у загальній популяції складає до 6% випадків (Rajdev K. et al., 2020).

Великі ішемічні та дрібні розповсюджені осередки можуть розвиватися як за 6 днів до класичної маніфестації коронавірусної хвороби, так і протягом 1 міс після початку захворювання. Уражається не тільки ЦНС, а й периферична НС (Paterson R.W. et al., 2020).

Неврологічна маніфестація COVID-19 може мати різноманітні прояви; найрозповсюдженішими є ураження кортико-спинальних шляхів, тобто моторної функції, енцефалопатія, інсульт, порушення свідомості (Zubair A.S. et al., 2020). Пацієнти найчастіше скаржаться на головний біль, аносмію і зниження відчуття смаку тощо (рис.). Окрім того, хворі можуть тривало спостерігати «туман у голові», нездатність до тривалої концентрації уваги, тривогу, когнітивні розлади (Padda I. et al., 2020).

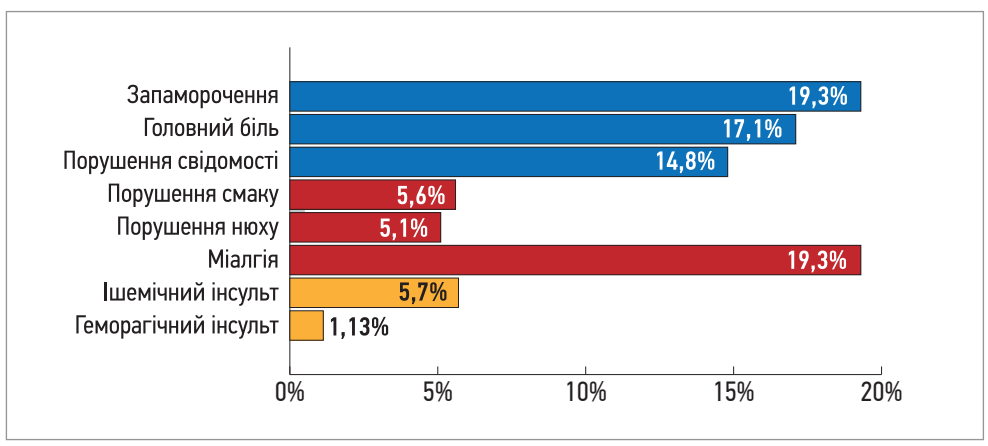


Рис. Неврологічні прояви при COVID-19 (Padda I. et al., 2020)

Згідно з висновками A.E. Budson (2021), понад 40% пацієнтів з COVID-19 від початку захворювання демонстрували неврологічні прояви, а в понад 30% з них спостерігалися когнітивні порушення. Результати досліджень дозволяють припустити, що в осіб, які перенесли інфекцію COVID-19 (за попередніми даними, в 7 млн американців і 27 млн людей у всьому світі), можуть бути довготривалі неврологічні наслідки. Найбільше занепокоєння зумовлює кількість свідчень (які лише збільшуються) того, що в багатьох пацієнтів, котрі вижили після коронавірусної хвороби, може спостерігатися легке ураження мозку, що спричиняє когнітивні, поведінкові та психологічні проблеми, які, на жаль, є малодіагностованими.

В дослідженні A. Hampshire та співавт. (2020) було проаналізовано дані 84 285 пацієнтів. Науковці намагалися з'ясувати те, чи вплинув перенесений COVID-19 на когнітивні функції. Визначали об'єктивний когнітивний дефіцит при виконанні тестів на вирішення семантичних задач, просторову робочу пам'ять, увагу й емоційний супровід. Згідно з висновками роботи, особи, які одужали, демонстрували значний когнітивний дефіцит відповідно до віку, статі, рівня освіти, доходу, расової та етнічної приналежності та захворювань в анамнезі. Значимі когнітивні розлади відзначали в госпіталізованих пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19.

## ЩО РОБИТИ?

«Нам необхідно попередити ці симптоми чи сприяти зменшенню їхньої вираженості. Саме тоді ми покладаємося на здатність нейронів до адаптації, тобто на нейропластичність», – зазначила Марина Анатоліївна.

В цьому контексті особливо цікавим є препарат цитиколін (Нейроксон® від Корпорації Arterium, випускається в лікарських формах розчин для ін'єкцій 500 мг/4 мл та 1000 мг/4 мл по 4 мл в ампулі та розчин для перорального застосування, 100 мг/мл по 45 мл у флаконі, виробництва АТ «Галичфарм» та у формі таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 500 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат»), ефективність якого доведена при когнітивних порушеннях та ішемічних ураженнях НС (Никонов В. и соавт., 2012). Процес ішемії стимулює нейрогенез, проте ендогенного нейрогенезу недостатньо для відновлення ушкоджень мозку. Цитиколін за тривалого застосування посилює ендогенні механізми, нейрогенез і нейрорегенерацію після ішемії (Szelenberger R. et al., 2020). Дія цитиколіну полягає в інгібуванні апоптозу, покращенні процесів ангіогенезу, гліагенезу, синаптогенезу та модуляції нейротрансмітерів, тобто препарат чинить ефекти, аналогічні тим, які індукуються стовбуровими клітинами (Álvarez-Sabín J. et al., 2013).

Цитиколін сприяє біосинтезу мембран нейронів, отже, й відновленню їхньої цілісності; покращує функціонування іонообмінних каналів і нейрорецепторів; спричиняє зменшення осередків ішемії, вираженості неврологічного дефіциту.

За рахунок впливу не лише на нейрони, а й на гліальні клітини, а також здатності зменшувати негативний вплив ішемічних уражень цитиколін є патогенетично обґрунтованим препаратом вибору при коронавірусній хворобі (Szelenberger R. et al., 2020).

У виробництві Нейроксону від Корпорації Arterium використовується субстанція японської фірми Kyowa Hakko Bio Co. Ltd. Доведена його терапевтична еквівалентність оригінальному цитиколіну (Никонов В. и соавт., 2012).

Доповідачка запропонувала слухачам такий режим призначення Нейроксону 1000 мг протягом 1 міс (ін'єкції 10 днів із подальшим переходом на пероральні форми – таблетки чи розчин).

Важливою перевагою Нейроксону, зокрема для лікування пацієнтів з віддаленими неврологічними наслідками перенесеного COVID-19, є можливість тривалого прийому.

Ще один препарат, який слід «взяти на озброєння» під час лікування неврологічних порушень при коронавірусній інфекції, – Тіоцетам®, розчин для ін'єкцій, по 5 мл в ампулі, виробництва АТ «Галичфарм»; 1 мл розчину містить 100 мг пірацетаму та 25 мг морфолінієвої солі тіазотної кислоти. Препарат чинить ноотропну й антиішемічну дію; його доцільно призначати у віддалений період. Тіоцетам® покращує метаболізм нейронів в умовах хронічної гіпоксії та поліпшує когнітивні функції (зменшує вестибулярні розлади, сприяє покращенню / відновленню пам'яті та концентрації уваги). Призначення Тіоцетаму є обґрунтованим і суттєво поліпшує якість життя пацієнтів, оскільки більшість з них у віддалений постковідний період скаржаться саме на зазначені симптоми.

*Підготувала* ***Наталія Нечипорук***

ТІОЦЕТАМ® –
ФОРМУЛА ВІДРОДЖЕННЯ

- ЗМЕНШЕННЯ КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ
- ЗМЕНШЕННЯ ВЕСТИБУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ
- ВІДНОВЛЕННЯ ПАМ'ЯТІ
- ПОКРАЩЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ТА УВАГИ
- ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ

**Склад:**
1) Розчин для ін'єкцій. Діючі речовини: 1 мл розчину містить морфолінієвої солі тіазотної кислоти в перерахуванні на 100% речовину – 25 мг, що еквівалентно 16,6 мг тіазотної кислоти; пірацетаму – 100 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій;
2) Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Діючі речовини: 1 таблетка містить пірацетаму у перерахуванні на 100% речовину, 400 мг, морфолінієвої солі тіазотної кислоти, у перерахуванні на 100% речовину, 100 мг, що еквівалентно 66,5 мг тіазотної кислоти; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, маніт, цукор-пудра, магнію стеарат, повідон, суміш для покриття «Opadray II Yellow» 33 G22623 (гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171); поліетиленгліколь (макрогол) 3000; триацетин; хіноліновий жовтий (Е 104); жовтий захід FCF (Е110); заліза оксид жовтий (Е 172); індигокармін (Е 132)).
**Фармакотерапевтична група.** Інші психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X.
**Показання:** Розчин для ін'єкцій. Лікування ішемічного інсульту та його наслідків, таких як порушення мовлення, психічні та соматичні розлади, зниження активності, порушення емоційної сфери; лікування (у відновлювальному періоді) судинної, токсичної та травматичної енцефалопатії; усунення абстинентного синдрому при алкогольній інтоксикації, діабетична енцефалопатія.
Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Транзиторні і хронічні порушення мозкового кровообігу, зумовлені атеросклерозом судин головного мозку та порушеннями мозкового кровообігу у минулому. Препарат також показаний при порушеннях мозкового кровообігу, порушеннях обмінних процесів мозку, зумовлених черепно-мозковими травмами, інтоксикаціями, діабетичною енцефалопатією, а також у реабілітаційний період ішемічного інсульту.
**Протипоказання:** Індивідуальна гіперчутливість до пірацетаму та/або тіазотної кислоти, а також до будь-якого іншого компонента препарату, термінальна стадія ниркової недостатності, хорея Хантингтона, гостре порушення мозкового кровообігу за геморагічним типом.
**Спосіб застосування та дози.** При ішемічному інсульті та для лікування його наслідків призначати по 20–30 мл препарату, розведеного у 100–150 мл 0,9% розчину натрію хлориду, і вводити в/в крапельно 1 раз на добу. Курс лікування становить 2 тижні.
Для лікування енцефалопатії та усунення абстинентного синдрому при алкогольній інтоксикації призначають в/м 5 мл препарату 1 раз на добу протягом 10–15 діб.
При діабетичній енцефалопатії по 5 мл в/м 1 раз на добу протягом 10 днів з подальшим призначенням по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 45 днів за 30 хв до прийому їжі.
**Побічні реакції:**
- з боку центральної та периферичної нервової системи: головний біль, загальна слабкість;
- з боку травного тракту: нудота, блювання;
- з боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи висипання, свербіж, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок;
- з боку серцево-судинної системи: зниження артеріального тиску;
- з боку вестибулярної системи: головокружіння;
- загальні розлади і порушення у місці введення: гіперемія шкіри та свербіж у місці введення.

У хворих можливий розвиток побічних реакцій, зумовлених окремими компонентами препарату – пірацетамом та тіазотною кислотою.
Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування ЛЗ Тіоцетам®, розчин для ін'єкцій; ЛЗ Тіоцетам® форте, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників.
Для використання в професійній діяльності.
Розповсюджується на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.
Виробники: АТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8); АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).
Р.П.: UA/6941/01/01 необмежений з 12.06.2017; № UA/0693/02/01 необмежений з 18.02.2015.
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 27.05.2021 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

ДАРНИЦЯ

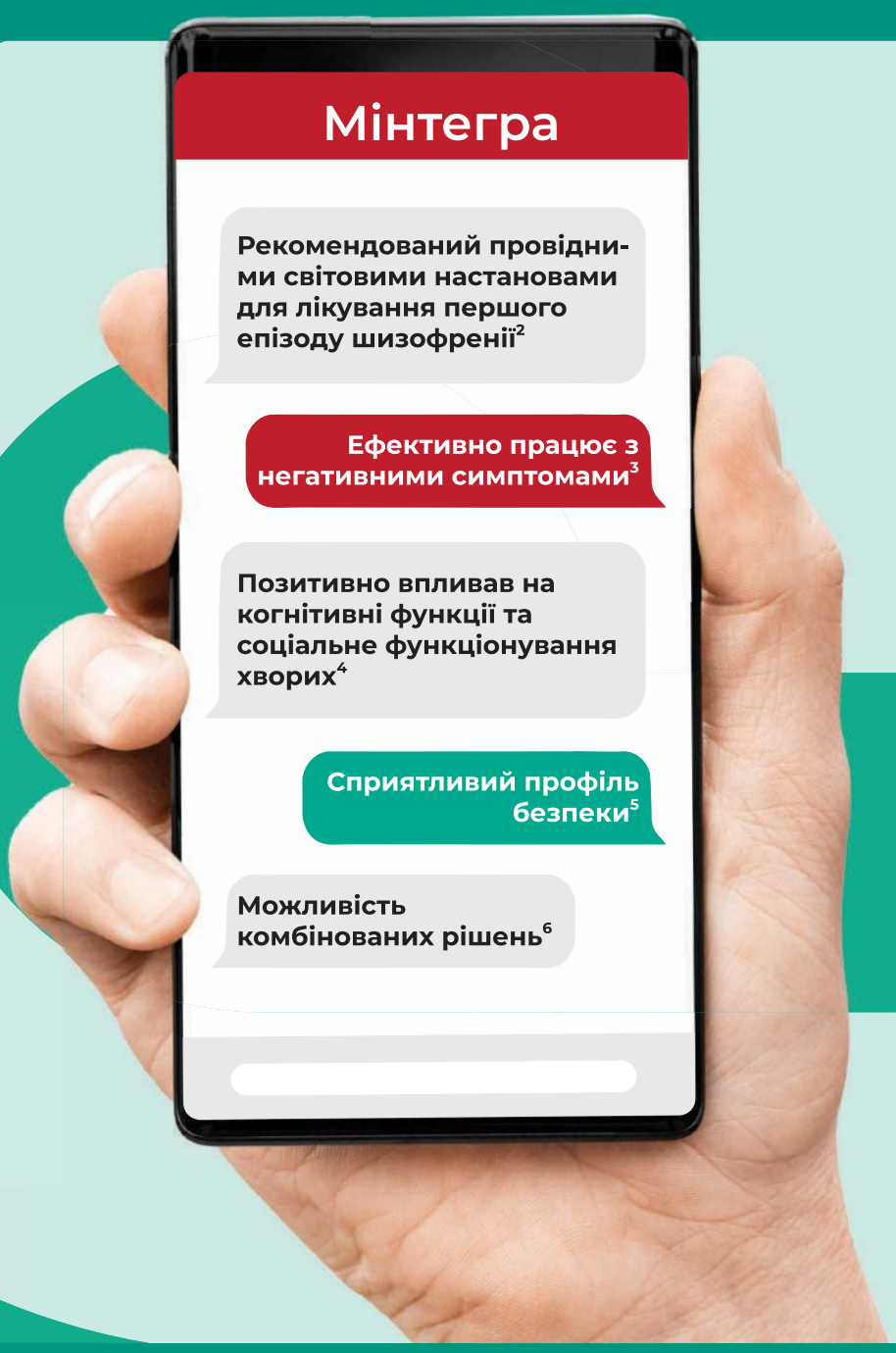
Досвід та довіра у 16 країнах світу

90 РОКІВ ДОВІРИ

## АТИПОВИЙ АНТИПСИХОТИЧНИЙ ЗАСІБ У НОВІЙ ОРОДИСПЕРСНІЙ ФОРМІ ДЛЯ ТРИВАЛОГО КОНТРОЛЮ ШИЗОФРЕНІЇ[1]

# МІНТЕГРА

Aripiprazole




**ДОВЕДЕНА БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ[7]**

## МИСТЕЦТВО ПРИЙНЯТТЯ ГНУЧКИХ РІШЕНЬ, ЩО ПОКРАЩУЮТЬ ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ[8]

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

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

***Діюча речовина:*** aripiprazole; 1 таблетка, що диспергується в ротовій порожнині, містить арипіпразолу 10 мг або 15 мг, або 30 мг. ***Фармакодинаміка.*** **Механізм дії.** Терапевтична дія арипіпразолу в лікуванні шизофренії та біполярного розладу I типу обумовлена комбінацією часткового агонізму щодо D2-дофамінових і HT1A-серотонінових рецепторів, а також антагонізмом щодо 5-HT2 A-серотонінових рецепторів. Взаємодія з іншими рецепторами, крім підтипів дофаміну і серотоніну, може пояснювати деякі інші клінічні ефекти арипіпразолу. *Шизофренія.* Арипіпразол є ефективним у підтриманні клінічного покращення під час продовження терапії у дорослих пацієнтів, які показали початкову відповідь на лікування. *Збільшення маси тіла.* Встановлено, що арипіпразол не викликає клінічно значущого збільшення маси тіла. *Показники ліпідів.* Арипіпразол не викликає клінічно значущих змін у загальному рівні вмісту холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). *Пролактин.* Поширення гіперпролактинемії або збільшення пролактину в сироватці крові у пацієнтів, які лікувалися арипіпразолом (0,3 %), були подібними до плацебо (0,2 %). *Епізоди маніакального характеру при біполярному розладі I типу.* Арипіпразол продемонстрував кращу ефективність порівняно з плацебо у зменшенні маніакальних симптомів понад 3 тижнів. ***Показання.*** Лікування шизофренії у дорослих. Лікування маніакальних епізодів середнього та тяжкого ступенів при біполярному розладі I типу, а також для запобігання новим маніакальним епізодам у дорослих, які раніше перенесли маніакальні епізоди та відповідали на лікування арипіпразолом. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до арипіпразолу або до будь-якого іншого компонента, що входить до складу лікарського засобу. ***Спосіб застосування та дози.*** Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетку слід покласти на язик, де вона швидко диспергується в слині. Як альтернатива, таблетку можна диспергувати у воді та випити отриману суспензію. **Дорослі.** *Шизофренія:* рекомендована початкова доза становить 10 або 15 мг 1 раз на добу, підтримуюча доза – 15 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг. *Маніакальні епізоди при біполярному розладі I типу:* рекомендована початкова доза становить 15 мг 1 раз на добу незалежно від вживання їжі. Для окремих пацієнтів може бути ефективним підвищення дози. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 30 мг. **Діти.** Лікарський засіб не застосовується дітям, оскільки неможливо забезпечити початкову дозу згідно схеми лікування. ***Побічні реакції.*** Найчастішими побічними реакціями були акатизія і нудота. З боку *нервової системи:* часто – акатизія, екстрапірамідні розлади, тремор, головний біль, седація, сонливість, запаморочення; нечасто – дистонія, пізня дискінезія; невідомо – ЗНС, конвульсії *grand mal*, серотоніновий синдром, порушення мовлення. З боку *психіки:* часто – безсоння, тривожність, занепокоєння; нечасто – депресія, гіперсексуальність; невідомо – суїцидальні спроби, суїцидальні думки та суїцид, патологічна ігроманія, розлади імпульсного контролю, компульсивне переїдання, непереборний потяг до покупок, дромоманія, агресія, ажитація, нервозність. ***Термін придатності.*** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Заявник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження заявника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. **Виробник.** Ронтіс Хеллас Медікал енд Фармасьютікал Продактс С.А. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** П.О. Бокс 3012 Ларіса Індастріал Ареа, Ларіса, 41004, Греція.

**ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МІСТИТЬСЯ В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування.**

**ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ**

ДАРНИЦЯ

# Тики: діагностика та лікування

**30 квітня відбувся майстер-клас «Міжнародний конгрес COVID-19: досвід, досягнення, перспективи», організований Національною академією медичних наук України та ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» для лікарів первинної ланки, а також вторинної та спеціалізованої допомоги. У майстер-класі взяли участь провідні вітчизняні фахівці, які висвітлили ключові моменти при веденні пацієнтів із коронавірусною інфекцією на різних етапах лікування. Практичними діагностичними та лікувальними алгоритмами ведення пацієнтів із тиками поділився завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук Михайло Михайлович Орос.**

М.М. Орос

**Що розуміють під поняттям «тики» та який портрет пацієнта зі вказаною патологічною симптоматикою?**

– Французький лікар-психіатр і невролог Жано-Мартен Шарко ще у XVIII ст. описав поняття «тики» (з французької tic – судомне посмикування) як карикатуру природного жесту. Сьогодні під цим терміном розуміють неритмічні нерегулярні гіперкінези, що проявляються уривчастими стереотипними швидкими рухами невеликої амплітуди, в які залучаються певні групи м'язів. Тики зазвичай нагадують довільні рухи, що варіюють залежно від локалізації, частоти й інтенсивності та тимчасово можуть пригнічуватися вольовим зусиллям. До тикозних еквівалентів відносять і миготіння, посмикування певних мімічних м'язів, рухи головою, що нагадують спробу вивільнення від тугого коміра, сіпання надпліччя тощо. Гіперкінези часто поєднуються із синдромом дефіциту уваги, який може бути основною причиною неуспішності в школі. Варто відзначити поєднання моторного компонента та системної неуважності, що призводить до поганого сприйняття будь-якого матеріалу, зокрема шкільного.

Вперше пацієнта з тиками описав французький лікар Ітар у 1825 р. У 1873 р. французький невропатолог Едуард Бріссо дав цій формі гіперкінезів назву, що пояснюється як наслідування звуку, котрий виникає при закиданні голови норовливої кобили. Такий гіперкінез найчастіше трапляється в дитячому віці з частотою від 0,85 до 6% у популяції. Жорж Жиль де ля Туретт, учень Бріссо, продовжив вивчення пацієнтів із тиками в паризькому госпіталі Пітьє-Сальпетрієр. Його ім'я в майбутньому стало епонімом для синдрому Туретта, котрий сам учений описував як maladie des tics. Першу монографію під назвою «Тики» написав відомий британський учений А. Дж. Ліс у 1989 р. Вона стала класикою для вивченню тикозних розладів у дітей і дорослих.

**Як часто невропатологи та психотерапевти контактують із тикозними пацієнтами?**

– Загальна поширеність тиків у популяції становить близько 4%. До підліткового віку спостерігається тенденція до зростання частоти гіперкінетичних розладів, досягаючи позначки в 15%. Хронізація гіпермоторного компонента відбувається у 2-5% пацієнтів із тиками. Синдром Туретта діагностується в 1 з 10 гіперкінетичних випадків на 1000 хлопчиків.

**Як класифікувати гіперкінетичні розлади в первинного пацієнта?**

– Протягом останніх трьох століть активного вивчення гіперкінетичної проблематики було запропоновано велику кількість типологій для систематизації отриманих даних і полегшення верифікації та лікування виявленої патології. Сьогодні фахівці користуються класифікацією, розробленою невропатологами Джозефом Янковичем та Едуардом Толосою в 1998 р., в якій виділяють:

1. Первинні тики (ідіопатичні чи сімейні):
   - транзиторні – від 2 тиж до року;
   - хронічні – понад рік;
   - хронічні моторні та вокальні (власне синдром Туретта).
2. Вторинні тики (туретизм):
   - спадкові – хорея Гентінгтона, торсійна дистонія, нейроакантоцитоз;
   - набуті – як наслідок черепно-мозкової травми, гострого порушення мозкового кровообігу, епідемічного енцефаліту, отруєння чадним газом або медикаментами (нейролептики, психостимулятори, антиконвульсанти, леводопа тощо).

**Що лежить в основі діагностики тиків?**

– Діагностичний алгоритм базується на ретельному зборі скарг, анамнезу життя та захворювання з проведенням стандартного неврологічного огляду. Найчастіше дебют захворювання припадає на період від 3 до 18 років. Зазвичай тики припиняються під час сну; крім того, хворі здатні їх контролювати, проте вказують на складність і неприємність таких дій. Для гіперкінетичних розладів характерна краніально-каудальна міграція, що полягає в зміщенні локалізації тиків від повік до щоки й надпліччя.

Транзиторні тики трапляються у віці від 2 до 15 років і тривають не довше ніж 12 міс. Характеризуються одиночними чи множинними моторними розладами, що рідко поєднуються з вокалізацією, спонтанна ремісія настає протягом року.

Хронічні моторні тики переважно дебютують до 21-го року життя, тривають понад рік і характеризуються множинними, рідше одиночними моторними тиками.

Хронічні вокальні тики діагностують до 20 років. Вони тривають понад рік та є одиночними, рідше множинними вокальними тиками зі стаціонарним, хвилеподібний або регресивним перебігом.

Спадково зумовленому синдрому Туретта передують тривалі тики, що при хвилюванні прогресують у хореїчний гіперкінез, який включає поштовхоподібні рухи руками, постійні дотики до будь-чого, підморгування, спльовування, посмикування плечей, присідання, підстрибування тощо. Поширеність синдрому в хлопчиків утричі вища, ніж у дівчаток. Маніфестує в першій чверті життя, триває понад рік й асоціюється зі множинними моторними тиками в поєднанні з одиничними чи множинними вокальними тиками, що представлені у вигляді мимовільного гавкоту, свисту, повторювання фраз і малозрозумілої мови. Перебігає синдром Туретта хвилеподібно з періодами погіршення та покращення, інколи спостерігається спонтанна ремісія. Генералізований тик за синдрому Туретта має виражений характер, який доходить до крайнього ступеня у вигляді насильницької копролалії (вигукування лайливих слів, непристойностей), яка трапляється тільки на пізніх стадіях розвитку, частіше в юнацькому віці.

Вивчення нейрофізіологічних маркерів захворювання та даних нейровізуалізаційних методів дослідження є обов'язковим для правильної верифікації діагнозу. Згідно з результатами досліджень, проведених за допомогою магнітно-резонансної томографії, специфічні зони з високою концентрацією дофамінових рецепторів за об'ємом були менші в дітей із синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ), аніж у здорових осіб. Окрім того, в дітей зі СДУГ спостерігалося зменшення об'єму білої речовини в правій лобній частці, збільшення об'єму потиличних відділів в обох півкулях головного мозку та зменшення об'єму мозолистого тіла.

**У чому полягає патогенетичний базис розвитку синдрому Туретта?**

– До ключових патогенетичних ланок цього синдрому належать порушення дозрівання фронтостріарно-лімбічної системи (дизонтогенетична гіпотеза); гіперактивність дофамінергічних систем; зміна активності опіоїдних, норадренергічних, серотонінергічних систем; зміна чутливості мозкової тканини до андрогенів.

**Які поведінкові порушення притаманні синдрому Туретта?**

– У понад половини хворих із синдромом Туретта спостерігаються СДУГ та обсесивно-компульсивний синдром. Третина пацієнтів скаржаться на спалахи гніву й агресивність. Афективні розлади у вигляді депресії та дистимії виявляють у 20% випадків. Менш частими симптомами, асоційованими із синдромом Туретта, є підвищена тривожність (18%), асоціальна чи опозиційна поведінка (15%), автоагресивні дії (14%), неадекватна сексуальна поведінка (6%) і трихотиломанія (2,7%).

Пацієнти із синдромом Туретта скаржаться на наявність нав'язливих станів. До таких обсесивних розладів належать: потреба виконувати дії в певному строгому порядку, перевіряти свої дії, прагнення до ідеального порядку, абсолютної симетрії та бездоганності, передчуття біди, що насувається, побоювання завдати шкоди собі й оточенню, втратити близьку людину, неприйнятні («гріховні») релігіозні та сексуальні думки й образи.

Характерними для синдрому Туретта компульсіями є перепровіряння дій, дотримання строгого порядку, так званого ритуалу, при роздяганні/одяганні, очисні дії, арифмоманія, бажання ідеального порядку в усьому, зокрема в розташуванні предметів, безцільне колекціонування.

Окрім чистої форми синдрому Туретта виділяють його гетерогенні варіанти, які в 1998 р. класифікували британські вчені Майкл Робертсон і Саймон Барон-Коен. Додатково були описані повна (розгорнута) форма синдрому з наявністю тиків, копро-, ехолалії та паліфеноменів і синдром Туретта-плюс, який включає крім базисної симптоматики обсесивно-компульсивний синдром, СДУГ й автоагресивні дії.

**Як правильно оцінити стан пацієнта із синдромом Туретта?**

– Першому ступеню тяжкості відповідають легкі тики, ледь помітні для оточення, що не перешкоджають навчанню, роботі, соціальній діяльності пацієнта. До другого ступеня відносять помірно виражені тики, що створюють деякі проблеми в спілкуванні, навчанні, роботі чи соціальній діяльності, але піддаються довільному контролю. Третьому ступеню тяжкості відповідають виражені тики, що порушують соціальну адаптацію й лише певною мірою піддаються довільному контролю. Пацієнти з четвертим ступенем тяжкості скаржаться на різко виражені (тяжкі) постійні тики, що практично не піддаються довільному контролю та створюють загрозу не тільки психічному, а й фізичному добробуту хворого.

**Чи існують певні закономірності в перебігу та прогнозуванні синдрому Туретта?**

– Синдром Туретта є прогредієнтним захворюванням і характеризується закономірною етапністю. Зазвичай синдром маніфестує у віці 4-6 років із симптомів СДУГ, до 7 років з'являються прості моторні лицьові тики, в період від 8 до 10 років тики розповсюджуються в каудальному напрямі з появою вокалізації. У віці 9-12 років гіперкінетичні розлади ускладнюються, з'являється сенсорний компонент, але діти ще здатні стримувати тики. Далі виникають обсесії та компульсії. Юнацький вік асоціюється з можливістю спонтанної ремісії, в третини пацієнтів тикозна симптоматика стає менш вираженою, прояви СДУГ регресують або трансформуються. Інші поведінкові порушення зберігаються та можуть прогресувати.

**З якими патологіями варто диференціювати синдром Туретта?**

– Необхідно пам'ятати, що тики можуть мати структурний характер як результат черепно-мозкової травми, отруєння окисом вуглецю, рідше – перенесеного енцефаліту та малої хореї. Крім того, існують так звані тикоподібні гіперкінези та близькі до них стани, як-от гіперекплексії, звичні маніпуляції, стереотипії, манірні рухи та фокальні дистонії.

**Що передбачає сучасний алгоритм лікування пацієнтів із тиками?**

– По-перше, починати фармакотерапію потрібно лише при реальній дезадаптації пацієнта, оскільки більшість таких випадків мають транзиторний характер. По-друге, перевагу віддають монотерапії мінімальними дозами таких нейролептиків, як галоперидол, флуфеназин, пімозид, рисперидон, сульпірид, тіаприд й арипіпразол, який особливо ефективний у разі поєднання СДУГ, психотичних розладів і тиків.

В Україні вітчизняний біоеквівалентний арипіпразол представлений препаратом **Мінтегра** виробництва **ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»**. **Мінтегра** випускається у формі таблеток, які диспергуються в ротовій порожнині, в зручному дозуванні – 10, 15 і 30 мг. Диспергована форма препарату дає змогу покращувати ефективність терапії, особливо в разі агресивної поведінки пацієнта, що характерно для тяжких тикозних розладів, за яких необхідна медикаментозна корекція.

*Підготувала* ***Світлана Семенчук***

# Деменція:
## чи готові ми до нової пандемії?

**8-10 квітня в режимі онлайн відбулася V Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення в неврології», яка надала неврологам, нейрохірургам і лікарям суміжних спеціальностей можливість ознайомитися з новітніми досягненнями в галузі, поставити запитання спікерам й обмінятися досвідом. Значна увага була приділена деменції, поширеність якої останніми десятиліттями невпинно зростає. Професор кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Тетяна Миколаївна Слободін детально зупинилася на факторах ризику цього захворювання та можливостях його профілактики.**

Т.М. Слободін

На початку своєї доповіді спікерка зазначила, що постаріння населення є однією з домінуючих тенденцій XXI століття, яка має важливі та довготривалі наслідки для всіх аспектів життя суспільства. Сьогодні в глобальній популяції близько 962 млн осіб віком понад 60 років. За попередніми прогнозами, до 2050 року кількість людей віком ≥60 років перевищить 2 млрд, з них вік близько 400 млн становитиме понад 80 років.

Україна є прикладом держави зі старіючою нацією. Згідно з даними Державної служби статистики України, станом на квітень 2020 року 60-річного віку досягли близько 30% дорослого населення країни.

Постаріння населення веде до прогресивного зростання кількості випадків деменції. Нині у світі близько 44,4 млн осіб страждають на деменцію, причому 2/3 з них проживають у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Очікується, що до 2030 року цей показник зросте до 82 млн, а до 2050 року становитиме вже 152 млн. Розрахункова кількість пацієнтів із деменцією в Україні на сьогодні складає близько 500 тис.

Безумовно, фізіологічне старіння супроводжується поступовим згасанням когнітивних функцій, однак тривожним сигналом слід вважати виявлення помірного когнітивного дефіциту. Було показано, що швидкість прогресування помірного когнітивного дефіциту в деменцію перебуває в діапазоні 10-15% на рік. За даними клініки Мауо, рівень конверсії помірного когнітивного дефіциту в хворобу Альцгеймера протягом 10 років досягає 80%.

### Тягар деменції для суспільства

Деменція обтяжує життя не тільки пацієнтів, а й їхніх родичів і близьких. У 2019 році тільки в США члени сімей і друзі надали людям із хворобою Альцгеймера й іншими деменціями близько 244 млрд доларів неоплачуваної допомоги, що в 11 разів перевищує річний прибуток компанії McDonald's.

Догляд за пацієнтами з деменцією психологічно є досить обтяжливою справою. Поширеність депресії серед опікунів осіб із деменцією становить близько 30-40%, що істотно вище порівняно з опікунами пацієнтів із шизофренією (20%) або інсультом (19%). Поширеність тривожності серед осіб, які доглядають за людьми з деменцією, також перевищує 40%.

Опікуни осіб, які страждають на хворобу Альцгеймера, повідомляють про наявність більш значимих когнітивних проблем (наприклад, проблем з пам'яттю) і мають більш виражене когнітивне зниження із часом у порівнянні з представниками тих же вікових груп із подібними вихідними характеристиками, які не здійснюють догляд за такими пацієнтами.

### Модифіковані фактори ризику деменції

Вважається, що близько 30% всіх випадків деменції пізнього віку пов'язані з потенційно модифікованими факторами ризику. До попередньо визначених факторів ризику деменції відносять:

- ✓ низький рівень освіти;
- ✓ артеріальну гіпертензію;
- ✓ порушення (зниження) слуху;
- ✓ куріння;
- ✓ ожиріння;
- ✓ депресію;
- ✓ гіподинамію;
- ✓ цукровий діабет;
- ✓ соціальну ізоляцію;
- ✓ надмірне вживання алкоголю;
- ✓ травми голови;
- ✓ забруднення повітря.

Науковці вважають, що модифікація зазначених факторів ризику може запобігти розвитку або відстрочити виникнення до 40% випадків деменції.

Дуже вагомим фактором ризику є самотність. За даними одного з останніх досліджень, люди, які повідомляли про відчуття постійної самотності у віці від 45 до 64 років, мали вищий ризик розвитку деменції в подальшому порівняно з тими, хто не відчував себе самотнім (ВР=1,91; 95% ДІ 1, 25-2,9; p <0,01) (Akhter-Khan et al., 2021).

Крім корекції факторів ризику, велику роль у профілактиці деменції має застосування так званих фітнес-стратегій для мозку. Сюди відносяться фізичні аеробні вправи, контроль судинних факторів ризику, дієта з низьким умістом вуглеводів, вживання антиоксидантів з їжею, помірне вживання алкоголю, пізнавальна зацікавленість, соціальні контакти, хороший сон, своєчасна корекція порушень слуху та зору, стоматологічне здоров'я, зниження стресу.

### Фенотип особистості та деменція

Триває активне вивчення зв'язку деменції з особистісними психологічними особливостями людини. Раніше вже проводилися дослідження, в яких оцінювали зв'язок деменції з психотипом особистості, проте в них брали участь літні особи з уже діагностованою деменцією. З огляду на, що саме захворювання накладає певний відбиток на психологічний стан пацієнта, досить складно робити висновки про вплив вроджених особливостей психотипу на ризик розвитку деменції.

У 2019 році були опубліковані результати дослідження, розпочатого ще 1960 року, в якому вивчали зв'язок між фенотипом особистості та ризиком розвитку деменції серед учнів старшої школи (дані аналізу національної вибірки США). У дослідження включили 5% школярів усіх загальноосвітніх шкіл США. Учасники дослідження (n=377016) заповнили анкети, за результатами цього анкетування оцінювали різні здібності й особистісні якості. Крім того, за опитувальниками визначали соціально-економічний статус родин школярів. Десять особистісних рис були оцінені за допомогою опитувальника Project Talent Personality Inventory, що складається зі 150 пунктів. Соціально-економічний статус визначали за допомогою блоку запитань, які стосувалися рівня освіти батьків, сімейного доходу, роду занять та володіння майном. Також фіксували демографічні фактори, зріст і вагу учасників.

На підстав даних шкали оцінки особистості дослідники провели характеристику таких основних якостей:

- ✓ товариськість (дружелюбність і прагнення до соціальної взаємодії);
- ✓ соціальна чутливість (співчуття і чуттєвість до почуттів інших);
- ✓ імпульсивність (безрозсудство та схильність до необдуманих дій);
- ✓ лідерство (самостійність та автономія);
- ✓ енергія (енергійний характер);
- ✓ спокій (свобода від тривожних емоцій);
- ✓ акуратність (схильність до організації та порядку);
- ✓ культура (художня й інтелектуальна витонченість);
- ✓ впевненість у собі (впевненість у своїх судженнях і здібностях).

Діагнози деменції включали хворобу Альцгеймера, лобово-скроневу деменцію, судинну деменцію й інші діагнози сенільної деменції за МКХ-9.

З-поміж 82 232 учасників дослідження у 2019 році 2543 (3,1%) відповідали критеріям деменції. Виявилося, що нижчий ризик деменції був пов'язаний із вищим рівнем активності, спокоєм і зрілістю. Дуже велике значення мав соціально-економічний стан сім'ї. Наприклад, низький соціально-економічний стан зводив практично нанівець дію таких захисних факторів, як високий рівень активності та спокій.

Результати цього дослідження вказують на те, що риси особистості підлітка, пов'язані з деменцією в більш старшому віці, відповідають тим, які спостерігалися в дослідженнях за участю літніх людей. Зниження ризику деменції, пов'язане зі спокійним і зрілим фенотипом підлітка, може бути більш вираженим за умови високого рівня соціально-економічного стану сім'ї. Несприятливі соціально-економічні чинники значно послаблюють зв'язок спокою та зрілості з більш пізнім діагнозом деменції. При дуже низькому рівні соціально-економічного стану сім'ї жодна з рис особистості не знижувала ризик деменції.

Виявлені асоціації пов'язують у першу чергу з фізіологічними реакціями на хронічний стрес, зокрема з порушенням регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що призводить до тривалого підвищення активності глюкокортикоїдів. Низький рівень соціально-економічного благополуччя є одним з індикаторів схильності до хронічного стресу, що виникає в проблемних умовах соціального середовища.

Інші характеристики особистості впливали на результативність проходження когнітивних тестів. Так, невротизм був пов'язаний із гіршим виконанням усіх когнітивних завдань; свідомість асоціювалася з кращою продуктивністю за всіма когнітивними доменами; відкритість і приємність – з кращою продуктивністю в усіх сферах, за винятком числових розрахунків; екстраверсія – з вищою швидкістю виконавчих функцій.

Отримані дані свідчать, що ризик деменції залежить від поєднання соціальних обставин і рис особистості в більш ранньому віці. Фенотип особистості може бути дійсно незалежним чинником ризику розвитку деменції в літньому віці у взаємодії із соціально-економічними умовами існування підлітка.

### Чи можна впливати на риси особистості, зумовлені генетично?

Відомо, що важливу роль у збереженні соціальної активності в літньому віці відіграє емоційний інтелект, що включає в себе самосвідомість, саморегуляцію, мотивацію, співчуття, соціальні навички.

**Самосвідомість** – висока поінформованість про себе та свій психологічний стан, здатність подивитися на себе з боку.

**Саморегуляція** – здатність контролювати свої емоції й імпульси, зважувати свої рішення.

**Мотивація** – продуктивність, націленість на результат, готовність відкладати негайні результати заради досягнення довгострокового успіху.

**Співчуття** – здатність ідентифікувати себе та розуміти бажання, потреби з погляду оточуючих. Люди зі співчуттям уміють розпізнавати почуття інших, навіть якщо ці почуття неочевидні, відмінно вміють управляти відносинами, слухати й спілкуватися. Вони уникають стереотипів і занадто швидких суджень, живуть відкрито та чесно.

**Соціальні навички** – уміння легко спілкуватися з людьми, успішно взаємодіяти в команді, будувати та підтримувати стосунки.

У той час як загальний інтелект зменшується паралельно зі зниженням когнітивних функцій, емоційний інтелект залишається відносно стабільним. У людей із помірним зниженням когнітивних функцій емоційний інтелект як окремий ресурс може допомогти зберегти прийнятний рівень функціонування та не допустити розвитку деменції.

### Як поліпшити власний емоційний інтелект

Є низка рекомендацій щодо того, як поліпшити емоційний інтелект.

- Спостерігайте, як ви реагуєте на людей. Не поспішайте із судженнями, перш ніж не дізнаєтеся більшість фактів.
- Чесно дивіться на те, як ви думаєте та взаємодієте з іншими людьми. Постарайтеся поставити себе на їхнє місце, будьте більш відкритими і сприймайте їх з погляду їхніх потреб.
- Подивіться на своє робоче оточення. Чи привертаєте ви увагу співробітників до своїх власних досягнень? Вас не має турбувати отримання похвали від оточуючих.
- Проведіть самооцінку та визначте ваші слабкі сторони. Чи готові ви визнати, що маєте недоліки, але можете попрацювати над ними, щоб стати кращим? Наберіться сміливості подивитися на себе чесно, це може змінити ваше життя.
- Вивчіть, як ви реагуєте на стресові ситуації. Ви непокоїтеся щоразу, коли має місце затримка або щось відбувається не так, як ви хочете? Ви звинувачуєте інших або гніваєтеся на них, навіть якщо це не їхня вина?
- Тримайте емоції під контролем, коли щось йде не так. Уміння зберігати спокій і контролювати себе в складних ситуаціях високо цінується як у діловому світі, так і за його межами.

**Таким чином, у нашому розпорядженні є досить ефективні стратегії профілактики деменції та зменшення руйнівної дії цього захворювання на особистість, однак для досягнення результатів їх потрібно активно втілювати в реальному житті.**

*Підготував* ***В'ячеслав Килимчук***

# Біфрен® ПРАЦЮЙ СПОКІЙНО ТА ЕФЕКТИВНО

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

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

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

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

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

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

acino

# Біфрен®: довершеність форми та вмісту

**Медикаментозне лікування нероздільно пов'язане з питанням вибору лікарської форми, в якій активна речовина (чи комплекс речовин) має забезпечити лікувальний або профілактичний ефект. Безсумнівно, оптимальні ефективність і безпека препарату досягаються тільки призначенням його в раціональній, науково обґрунтованій лікарській формі. Як приклад розглянемо фенібут – дуже популярний сьогодні безрецептурний нейротропний препарат із широким переліком схвалених (і ще більшим – неофіційних) показань [1, 2].**

Фенібут (β-феніл-γ-аміномасляна кислота) – певною мірою унікальний препарат, який за своїми фармакологічними властивостями і за можливостями застосування в клінічній практиці не має аналогів як серед похідних ГАМК, так і серед нейротропних засобів загалом [3]. На початку його призначали як анксіолітик «денного» типу; у міру накопичення досвіду в експериментальних і клінічних дослідженнях фенібуту все більшу увагу привертала одна з найхарактерніших рис фармакодинаміки цього засобу – антиастенічна дія. У клінічному сенсі аспектів антиастенічної дії фенібуту найважливішими вважають антигіпоксичні та біоенергетичні ефекти, тобто саме ті, що є основою характеристики фенібуту як ноотропа. Фенібут покращує коротко- та довгострокову пам'ять, прискорює процеси навчання, підвищує стійкість головного мозку до різних несприятливих факторів. Останнім часом фенібут розглядають як перспективний засіб для профілактики й корекції довготривалих психоемоційних порушень при COVID-19 – т. зв. постковідного синдрому [4].

Відомим препаратом фенібуту на вітчизняному фармацевтичному ринку є Біфрен® швейцарської компанії ACINO. Від аналогів, яких в Україні зареєстровано більше десятка [5], Біфрен® відрізняє оптимальна лікарська форма – **тверді желатинові капсули без лактози у складі.**

## Капсула чи таблетка?

Капсула являє собою герметичний «футляр», який заповнюється активною речовиною. Під час виробництва компоненти капсули (на відміну від таблеток) не піддаються зволоженню, пресуванню, нагріванню, що дозволяє зберегти початкові властивості активних речовин [6-8].

Капсула, як порівняти з таблетками (табл. 1), містить мінімальну кількість допоміжних речовин (найменше їх у твердих желатинових капсулах). Натомість таблетка може більше ніж наполовину складатися з наповнювачів, лубрикантів, розпушувачів, в'яжучих речовин тощо. Менша кількість «баластних» компонентів у капсулах означає потенційно нижчу ймовірність гіперчутливості чи алергії [8, 9].

Капсульну форму зазвичай асоціюють з більш високою біодоступністю, ніж у таблетованій формі (завдяки швидкому розпаданню й неспресованому, високодисперсному порошкоподібному стану вмісту капсули). Щодо таблеток, то є повідомлення, що останні навіть можуть проходити гастроінтестинальний тракт інтактними [10].

З погляду пацієнтів капсули також мають переваги [11]. Згідно з дослідженнями, більшість хворих вважають, що капсули (завдяки їхнім гладким і ковзаючим оболонкам) ковтати значно легше, ніж таблетки. Матеріал самої капсули повністю виключає контакт між субстанцією і порожниною рота людини, що усуває гіркий смак і неприємний запах, які мають більшість активних речовин (зокрема, фенібут має гірко-кислий смак [12]). Цей фактор істотно покращує комплаєнс пацієнта, що, своєю чергою, підвищує лікувальний ефект від призначеної терапії. Також капсули можуть бути виготовлені з чистою глянсовою оболонкою і мати привабливий для споживача колір, що покращує естетичне сприйняття лікарської форми.

Таблиця 1. **Порівняння капсульної та таблетованої форм лікарських засобів**

| Капсули vs Таблетки | |
|---|---|
| ***Технологія виробництва*** | |
| • При капсулюванні застосовуються щадні технологічні режими виробництва<br>• Активні компоненти піддаються мінімальній обробці, зберігаючи вихідні властивості | Таблетування – складний, багатоступінчастий процес, який може включати:<br>• зволоження<br>• пресування<br>• нагрівання<br>• гранулювання |
| ***Допоміжні речовини*** | |
| • Зазвичай містять мінімальну кількість допоміжних речовин | Для формування таблеткової маси можуть використовуватися різноманітні допоміжні речовини:<br>• наповнювачі (філери)<br>• змащувальні речовини (лубриканти)<br>• зв'язувальні агенти<br>• розпушувачі |
| ***Біодоступність*** | |
| Відносно висока біодоступність може забезпечуватися:<br>• швидкістю розпадання<br>• неспресованим порошкоподібним станом активних речовин<br>• високою дисперсністю порошкоподібних речовин | Таблетування може впливати на біодоступність активних речовин внаслідок:<br>• нанесення захисних оболонок<br>• включення допоміжних речовин |

**!** **Що стосується безпосередньо фенібуту у формі капсул, то ця лікарська форма (порівняно з таблетками) дозволяє уникнути таких неприємних для пацієнтів побічних ефектів, як печія і нудота [3].**

## Непереносимість лактози: прихована загроза

Більшість таблетованих препаратів фенібуту (і деякі у формі капсул) містять у своєму складі лактозу, що може мати негативні наслідки в разі їхнього призначення пацієнтам з непереносимістю цієї речовини.

Непереносимість лактози (НЛ) – доволі поширений стан, який визначається у 65-70% дорослої популяції (точніше, в осіб старше 6 років – до цього віку НЛ зустрічається значно рідше) [13, 14]. У клінічній практиці йдеться зазвичай про вторинну НЛ, пов'язану з поступовим зменшенням продукування лактази з віком. Крім того, вторинна НЛ може з'являтися при захворюваннях з ураженням тонкого кишечнику – прикладами є целіакія, запальні захворювання кишечнику, інфікування тропними до кишкових епітеліальних клітин вірусами (зокрема, SARS-CoV-2) [15, 16].

**!** **Останніми роками глобальний ринок безлактозних продуктів зростає швидкими темпами (особливо в США та Європі), що пов'язують з підвищенням поширеності НЛ [17].**

Лактоза (молочний цукор) – дисахарид, який міститься в багатьох продуктах (насамперед у молочних), а також у хлібобулочних виробах, дитячих сумішах і багатьох ліках [18].

Лактоза безпосередньо не засвоюється як поживна речовина; натомість вона розщеплюється в кишечнику під дією лактази. Цей фермент розташовується на мікроворсинках ентероцитів тонкого кишечнику й селективно діє на лактозу, розщеплюючи її на моносахариди глюкозу та галактозу [19]. Термін «непереносимість лактози» найкраще визначати як знижену активність лактази чи взагалі її відсутність [15]. Неможливість засвоювати лактозу не загрожує життю, однак часто зумовлює неприємні та стійкі шлунково-кишкові симптоми, як-от здуття живота, метеоризм і діарея. Ці симптоми виникають, коли лактоза досягає товстого кишечнику, де вона осмотично притягує рідину і ферментується кишковими бактеріями. Під час ферментації продукуються молочна кислота, коротколанцюгові жирні кислоти, діоксид вуглецю, метан і водень, які спричиняють дискомфортні відчуття [20].

**!** **Описані також позакишкові прояви НЛ, як-от погіршення пам'яті, головний біль напруги, депресія, тривога, утворення афт у ротовій порожнині й порушення серцевого ритму. Ймовірною причиною цих симптомів є токсичні ефекти ацетону, ацетальдегіду, етанолу і пептидів, які утворюються в процесі мальдигестії та мальабсорбції лактози [21-23].**

Молекула лактози є солодкою на смак, безводною, має дуже добру розчинність у воді, але є відносно нерозчинною в етанолі й ефірі. Ці фізичні властивості обумовлюють широке використання лактози як наповнювача в капсулах, таблетках й інших лікарських формах [15].

Для пацієнтів із НЛ наявність лактози в лікарському засобі не завжди минає безслідно. Зв'язок між лактозовмісними ліками та гастроінтестинальними реакціями залишався невідомим до публікації Lieb і Kazienko в 1978 р. [24]. Автори описали серію випадків початку діареї в осіб, які перебували на безлактозній дієті. Згодом було встановлено, що препарати з лактозою можуть зумовлювати в пацієнтів дискомфорт і через це негативно впливати на прихильність до лікування [15].

Кількість лактози в препаратах для перорального прийому зазвичай є значно нижчою порівняно з її умістом у багатьох продуктах харчування (особливо молочних). Наприклад, у склянці молока міститься 10-12 г лактози; водночас її кількість у ліках вимірюється міліграмами [20]. Однак навіть ці, здавалося б, тривіальні кількості можуть мати значення для пацієнта з тяжкою НЛ. Лактоза входить до складу >20% рецептурних і 6% безрецептурних лікарських засобів, тож ймовірність розвитку в деяких пацієнтів клінічно значимих реакцій є цілком реальною [19].

**!** **Кількість лактози як допоміжної речовини (наповнювача) може суттєво відрізнятися залежно від препарату й виробника, а також у різних дозуваннях того самого препарату. Цей факт разом з відсутністю в інструкції до застосування лікарського засобу інформації щодо кількості лактози ускладнюють прогнозування потенціалу небажаних реакцій у чутливих пацієнтів [15]. Отже, якщо існує потреба в призначенні фенібуту, розумним вибором є Біфрен® у формі капсул, який не містить лактози.**

## Лікарська форма та комплаєнс

Для профілактики захитування і стресових станів перед операціями чи болючими діагностичними процедурами фенібут призначають одноразово в дозі 250-500 мг; за інших показань лікування проводять курсами до 4-6 тиж з повторенням декілька разів на рік [1]. Ці рекомендації ґрунтуються на результатах клінічних досліджень, в яких комплаєнс пацієнтів добре контролювали.

Фенібут – малотоксична сполука; побічні ефекти при його застосуванні є рідкісними та легкими [25]. З іншого боку, використання неоптимальних лікарських форм фенібуту, які містять лактозу, може зумовлювати виникнення небажаних реакцій з подальшим достроковим припиненням лікування, відмовою від повторних курсів і рецидивами захворювання. В пацієнтів з тяжкою НЛ лактоза може спричиняти погіршення пам'яті та тривогу – стани, для корекції яких і призначають фенібут. Застосування фенібуту у формі капсул, які не містять лактози (Біфрен®), дозволяє уникнути таких непорозумінь і підвищити прихильність пацієнтів до лікування (табл. 2).

Таблиця 2. **Переваги фенібуту у формі твердих желатинових капсул (Біфрен®)**

| |
|---|
| • Відсутність лактози → безпечне застосування в разі НЛ<br>• Зменшене подразнення гастроінтестинального тракту → потенційно краща переносимість<br>• Капсули не мають запаху чи смаку, їх легко ковтати → лікування є прийнятнішим для пацієнтів<br>• Надійний захист активної речовини від окислення, висока біодоступність → безпека і стабільний клінічний ефект |

**Із філософського погляду, лікарська форма – це матеріальна форма прояву діалектичної єдності активних та допоміжних речовин і відповідних технологічних операцій. Можна визнати, що серед представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку молекул фенібуту довершеність форми та вмісту має Біфрен® (ACINO, Швейцарія) – препарат у формі капсул без лактози в своєму складі. До речі, з-поміж безрецептурних психостимулювальних і ноотропних засобів саме Біфрен® (за версією щорічного конкурсу «Панацея») вже другий рік поспіль визнано «Препаратом року» [26].**

Список літератури знаходиться в редакції.

*Підготував* ***Олександр Гладкий***

# Перспективи застосування едаравону в клінічній практиці: нові можливості в лікуванні нейродегенеративних, гіпоксичних і запальних патологій

**Є досить багато захворювань, у патогенезі яких важливу роль відіграють процеси вільнорадикального окислення, тому в їх лікуванні активно вивчається можливість застосування антиоксидантів, котрі здатні швидко нейтралізовувати вільні радикали, гальмувати перекисне окиснення ліпідів, захищаючи клітини від руйнування, активувати ферменти антиоксидантного захисту. Зазначеним вимогам відповідає едаравон, доказова база якого буде представлена в цьому огляді.**

БАС (або хвороба Лу Геріга) – це прогресуюче невиліковне фатальне НДЗ із втратою контролю над м'язами через ураження нейронів головного та спинного мозку. Вперше БАС діагностовано в 1824 р. у пацієнта на ім'я Чарльз Белл, але відомішою хвороба стала після смерті бейсболіста Лу Геріга. В минулому БАС вважався винятково дегенерацією рухових нейронів головного та спинного мозку, що зумовлює параліч і смерть від дихальної недостатності й ускладнення, пов'язані з нерухливістю. Однак, за сучасним визначенням, – це мультисистемне НДЗ зі специфічними клінічними, невропатологічними та генетичними змінами.

Причина БАС невідома, але декілька досліджень вказують на роль мутацій у генах C9orf72 або супероксиддисмутази 1 (СОД1). Найвагомішими є мутації СОД1 – цитозольного ферменту, що усуває надлишок вільних радикалів, перетворюючи їх на $O_2$ і $H_2O_2$. За наявності мутацій гена СОД1 накопичується у вигляді глибок у мітохондріях, що спричиняє дисфункцію та загибель нейронів. З'являється все більше доказів щодо впливу зовнішніх факторів, зокрема пестицидів, гербіцидів, важких металів (свинець, кадмій, залізо, ртуть, селен). Важкі метали зменшують клітинний уміст тіолвмісних антиоксидантів і ферментів, збільшуючи тим самим окисний стрес усередині клітин. Дослідження, проведене в США, продемонструвало, що травма голови, електромагнітні поля та деякі професії, пов'язані з механікою, будівництвом і фарбами, підвищують ризик БАС (Andrew A. et al., 2020).

Типовою ознакою БАС вважають дисфункцію рухових нейронів головного та спинного мозку внаслідок окисного стресу, тобто хвороба з'являється через дисбаланс між сприятливими та несприятливими ефектами активних форм кисню. За неконтрольованого окисного стресу шкідливі впливи суттєво переважають, порушується гомеостаз вільних радикалів, що спричиняє ушкодження ліпідів і ДНК.

Невропатологічною ознакою БАС є дегенерація рухового нейрона та втрата аксонів у спинному мозку.

Однією з характерних лабораторних ознак вважають збільшення концентрації 3-нітротирозину (3-NT), специфічного маркера окисного стресу, пов'язаного з дегенерацією нейронів. Цей показник доцільно визначати на початку хвороби та проводити його подальший моніторинг.

Для діагностики БАС запропоновано критерії Ель Ескоріаль (Brooks B. et al., 2000):

1. клінічні докази погіршення стану нижніх рухових нейронів у спинному мозку та стовбурі мозку;
2. клінічні докази погіршення стану верхніх рухових нейронів у головному мозку;
3. постійне поширення симптомів у межах ураженої ділянки та на інші ділянки без ознак інших процесів на підставі результатів електрофізіологічних, патологічних і нейровізуалізаційних досліджень.

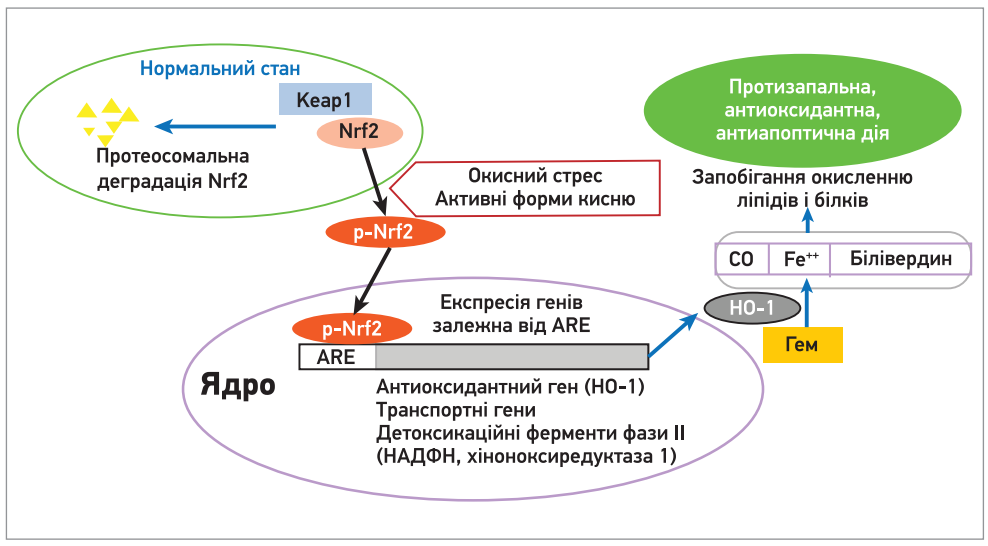



**Рис. Роль сигнального шляху Nrf2/ARE/HO-1 в окисному стресі**

У нормі Nrf2 зв'язується з білком Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein-1) і зазнає протеасомальної деградації. В умовах окисного стресу ROS інактивують Keap1, що зумовлює фосфорилювання Nrf2. Фосфорильований Nrf2 (p-Nrf2) рухається до ядра, де зв'язується з елементом антиоксидантної відповіді (ARE). Отже, активуються численні гени – транспортні молекули, антиоксиданти та детоксикаційні ферменти, що спричиняє апрегуляцію важливого ендогенного антиоксиданта гемоксигенази-1 (HO-1). Активована HO-1 метаболізує гем до основних метаболітів – $Fe^{2+}$, CO та білівердину. Разом з HO-1 ці метаболіти запобігають окисленню білків і ліпідних аніонів, поглинаючи супероксид, вільні гідроксильні радикали та синглетний кисень, а також мають важливу роль в антиоксидантних, антиапоптичних і протизапальних процесах.

Таблиця 1. **Порівняння рилузолу та едаравону**

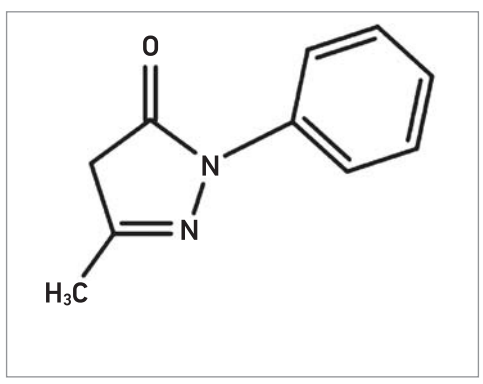
| Назва | Рилузол | Едаравон |
|---|---|---|
| Молекулярна формула | C8H5F3N2OS | C10H10N2O |
| Хімічна назва | 2-аміно-6 трифторметокси бензотіазол | 5-метил-2-феніл-4Н-піразол-3-один |
| Шлях введення, дозування | Орально; таблетки по 50 мг кожні 12 год | Внутрішньовенна інфузія; цикл 1: 60 мг/добу 14 днів, інтервал – 2 тиж. Цикл 2: 60 мг/добу 10 днів/міс |
| Властивості | Пригнічує вивільнення глутамату й інактивує вольтаж-залежні натрієві канали. Точний механізм дії невідомий | Поглинач вільних радикалів, антиоксидант. Впливає на окисний стрес, який спричиняє нейродегенерацію. Точний механізм дії невідомий |
| Побічна дія | Нудота, діарея, проблеми з печінкою, головний біль | Спантеличеність, синці, закреп, екзема |

Більшість хворих на БАС помирають упродовж 2-5 років після встановлення діагнозу. Симптоматична терапія залишається основним напрямом лікування, оскільки усунення симптомів впливає на рівень виживання та якість життя. Основними причинами смерті є порушення функції дихання та неможливість харчування. Суттєво покращує якість життя лікування в спеціалізованих центрах із застосуванням неінвазивної вентиляції легень. Іншим важливим аспектом є забезпечення достатньої кількості калорій та рідини, що досягається накладанням гастростоми, адже гіпотрофія має центральну роль у прогресуванні хвороби. Крім зазначених симптомів, можуть з'являтися багато додаткових, що спричиняють страждання в пацієнтів і потребують певних впливів.

Нещодавно з'явився ще один засіб для патогенетичної терапії БАС – едаравон (поглинач вільних радикалів, що зменшує окисний стрес і захищає нервові клітини від дегенерації). Уперше його почали застосовувати в Японії, де він отримав офіційне схвалення у 2015 році, а в 2017 році його затверджено для лікування БАС у США. На сьогодні едаравон зареєстрований для лікування БАС у Канаді, Італії, Південній Кореї та Україні. Порівняння рилузолу й едаравону наведено в таблиці 1.

## Спосіб застосування та механізм дії едаравону

Едаравон – прозора, безбарвна чи жовтуватого кольору рідина для внутрішньовенного введення (в/в). Рекомендована добова доза при БАС – 60 мг; вводиться шляхом інфузії тривалістю 60 хв упродовж 14 днів, після чого потрібна 14-денна перерва у введенні препарату (Cruz M.P., 2018).




Едаравон має властивості слабкої кислоти з константою дисоціації 7,0 pKa. Кетоенольна таутомерія забезпечує здатність поглинати вільні радикали. Серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами, поглинає як жиро-, так і водорозчинні радикали, передаючи радикалу електрон.

Сучасні докази вказують на роль окисного стресу в патогенезі багатьох НДЗ (включно з БАС). Активні форми кисню (ROS) виробляються клітинними ферментами, які ушкоджують компоненти клітин і посилюють запалення. Надлишок ROS спричиняє окиснення ліпопротеїдів низької щільності та дисфункцію ендотелію, що має важливу роль у патогенезі серцево-судинних захворювань. Основну роль у захисті від окисного стресу має сигнальний шлях Nrf2/ARE/HO-1 (рис.).

Декілька досліджень вказують, що захисний антиоксидантний ефект едаравону обумовлений активацією саме цього сигнального шляху. Активація Nrf2 зменшує когнітивні ушкодження та має антиапоптичний вплив (Liu J. et al., 2019; Pan Y. et al., 2020). На тваринній моделі епілепсії продемонстровано, що нейропротекторна дія едаравону в гіпокампі реалізується через сигнальний шлях Nrf2/HO-1; на молекулярному рівні препарат зменшує рівень мРНК та експресію білків Nrf2 і HO-1, а також знижує рівень прозапальних цитокінів, експресію NF-κB (P65), запального білка в гіпокампі (Liu Z. et al., 2018), що свідчить про його протизапальні властивості.

За даними Yamamoto та співавт. (2020), швидкість поглинання пероксильних радикалів під впливом едаравону зростає за вищого pH. Порівняння швидкості поглинання радикалів під впливом едаравону й інших сполук продемонструвало, що едаравон мав найбільший поглинальний потенціал (Watanabe K. et al., 2018).

Отже, едаравон чинить цито- та нейропротекторний ефекти, що забезпечує захист нейронів головного і спинного мозку в умовах окисного стресу, усуваючи ROS – гідроксильний та пероксильний радикали, перекис водню, пероксинітрит тощо, які прискорюють й посилюють прогресію нейрональної дегенерації. Саме цей механізм має ключову захисну роль при неврологічному ушкодженні, що зумовлює загибель рухових нейронів. Нейропротекторний вплив едаравону обумовлений здатністю знешкоджувати вільні радикали, а також антиоксидантною та протизапальною дією в умовах окисного стресу. Завдяки антиапоптотичному механізму внаслідок зменшення Fas-асоційованого домену смерті (FADD) він затримує дегенерацію моторних нейронів, подовжуючи виживання пацієнтів і демонструючи значне поліпшення показників шкали ALSFRS-R. Протизапальна й антиоксидантна активність стимулюються еритроїдним фактором-2, пов'язаним з ядерним фактором транскрипції-2, який захищає клітини від індукованого окисним стресом ушкодження через антиоксидантні й детоксикаційні ферменти.

Клінічні випробування ефективності та безпеки едаравону при БАС наведено в таблиці 2. Проведено 4 рандомізовані дослідження, під час яких вивчали безпеку й ефективність едаравону. 3 із цих випробувань були подвійно сліпими в паралельних

групах і проводилися в Японії; перше клінічне випробування MCI186-16 проводилося з 2006 по 2008 рр.

Вивчення впливу едаравону при БАС на тваринній моделі продемонструвало значне сповільнення зниження сили стискання і маси м'язів та пригнічення дегенерації рухових нейронів спинного мозку (Ikeda K. et al., 2015).

Проведено декілька клінічних випробувань II-III фаз щодо безпеки й ефективності препарату. Результат дослідження II фази продемонстрував значне зниження бала за шкалою ALSFRS-R упродовж 6 міс лікування при застосуванні 60 мг едаравону порівняно з результатами до лікування (Watanabe K. et al., 2018). Рандомізоване подвійне сліпе дослідження III фази з вивчення безпеки й ефективності едаравону в добовій дозі 60 мг в/в упродовж 2 тиж щомісяця на ранніх стадіях БАС також продемонструвало зниження бала шкали ALSFRS-R у групі едаравону порівняно із групою плацебо (Trial C., 2017). У подальшому проведено додаткове дослідження з post-hoc аналізом. Пацієнтів розподілено на 2 підгрупи: субпопуляція очікуваної ефективності (EESP) та точна/ймовірна EESP за 2 роки (dpEESP2y). До субпопуляції EESP віднесено пацієнтів із сумою балів ≥2 за шкалою ALSFRS-R і ≥80% від належної форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ). До популяції dpEESP2y віднесено осіб зі встановленим або ймовірним БАС тривалістю ≤2 років. Аналіз включав 181 учасника та 12 циклів лікування. Виявлено, що найбільша різниця за шкалою ASLFRS-R спостерігалася в групі dpEESP2y та між едаравоном і плацебо. Незважаючи на певні обмеження цього дослідження (невелика чисельність груп), усі аналізи post-hoc вказували на переваги едаравону над плацебо та підтвердили його ефективність й безпеку (Takahashi F. et al., 2017).

Під час відкритого випробування III фази вивчали довгострокову ефективність едаравону; було залучено 123 хворих з БАС (65 приймали едаравон упродовж 48 тиж, 58 – плацебо впродовж 24 тиж з подальшим переходом на едаравон упродовж 24 тиж). Установлено, що едаравон є корисним навіть після прийому плацебо впродовж 6 міс; підтримка ефективності спостерігалася впродовж 1 року. Дослідники висловлюють потребу проведення подальших досліджень для кращого вивчення ефективності тривалого введення едаравону (Shefner et al., 2020).

Невелике ретроспективне відкрите дослідження, проведене в Кореї, продемонструвало помірне зниження показника ALSFRS-R без жодної значної побічної події. Зазначено суттєве сповільнення зниження показника ALSFRS-R незалежно від статі, місця ураження та етнічної приналежності. Наголошено на важливості раннього призначення едаравону пацієнтам з показниками ФЖЄЛ ≥60%, що забезпечує більшу ефективність (Park J-M. et al., 2020).

## Побічна дія та моніторинг

Дослідження 2017 р. вказує на часті побічні явища (>10%) за терапії едаравоном: синці, закреп, контактний дерматит, дисфагія, екзема та головний біль. Однак, за даними J-M. Park і співавт. (2020), вони зазвичай легкі та добре переносяться більшістю пацієнтів. Серйозні побічні явища: дисфагія, гіперчутливість, сульфітні алергічні реакції та симптоми анафілаксії. Оскільки едаравон містить бісульфіт натрію, перед його введенням важливо перевірити, чи немає у пацієнта алергії (Schultz J., 2018). Призначення едаравону протипоказане хворим із проявами гіперчутливості в анамнезі та тим, хто має алергію на сульфіти (Cruz M., 2018).

Що стосується взаємодії з іншими лікарськими засобами, то терапевтичні дози едаравону не взаємодіють з іншими метаболітами; CYP450 не пригнічує едаравон, CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4 не індукують едаравон, тому загалом препарат є безпечним. Безпечність його застосування в період вагітності, лактації та в дитячому віці не встановлена, але він проникає у грудне молоко, а дослідження на тваринах свідчать про можливість розвитку побічних ефектів (Cruz M., 2018).

## Інші можливості використання при НДЗ

Едаравон застосовують при хворобі Паркінсона (ХП). Як відомо, це друге за частотою НДЗ, що характеризується тремором, ригідністю, нестабільністю пози та координації. Точна етіологія хвороби невідома, але є певні докази щодо надмірного утворення ROS, значної втрати дофамінових нейронів і ушкодження нервів унаслідок вичерпання запасів дофаміну в межах чорної субстанції. Можливі механізми утворення вільних радикалів при ХП включають зменшення феритину, накопичення заліза, дефіцит глутатіону, перекисне окислення ліпідів і порушення функції клітинного дихання. Деякі з цих механізмів відіграють роль у патогенезі БАС. Отже, окисний стрес і мітохондріальна дисфункція мають важливу роль у патогенезі ХП. Дослідження, проведене W. Yuan і співавт., демонструє, що едаравон має нейропротекторний вплив на дофамінові нейрони, пригнічуючи надмірне утворення ротенон-індукованих ROS у мозку, а також є поглиначем вільних радикалів з антиапоптотичним ефектом.

Іншим НДЗ, яке має спільну патофізіологію із ХП і БАС, є ХА, якій притаманне погіршення когнітивних функцій із втратою пам'яті та поведінковими розладами. Оскільки ХА також обумовлена надмірною кількістю ROS й утворенням вільних радикалів, що зумовлюють структурну та функціональну дегенерацію клітин, едаравон теж може бути ефективним у сповільненні нейродегенерації.

## Ефективність едаравону при гострому ішемічному інсульті

Як поглинач вільних радикалів і нейропротектор едаравон застосовується в комплексній терапії гострого інсульту. Цікаво, що первинно ще наприкінці 80-х років XX століття препарат розроблявся в Японії

**Продовження на стор. 20.**

# Перспективи застосування едаравону в клінічній практиці: нові можливості в лікуванні нейродегенеративних, гіпоксичних і запальних патологій

**Продовження. Початок на стор. 18.**

для лікування саме цієї хвороби, а також для запобігання набряку мозку. В одному з досліджень раннє введення едаравону затримувало прогресування інфаркту та набряку в пацієнтів з тяжким інсультом в басейні сонної артерії, що дозволило зменшити рівень смертності в гострій фазі. Однак суттєвого поліпшення функціонального відновлення при цьому не спостерігалося. Отже, для покращення загальної функції рекомендовано поєднувати едаравон з антитромботичними та тромболітичними засобами (Watanabe K. et al., 2018). З 2009 р. препарат внесено до Японських настанов як рекомендацію класу В для лікування гострого ішемічного інсульту. Механізм дії препарату при ішемічному інсульті спрямований на глутаматну ексайтотоксичність і запобігання кальцієвому інфлюксу. Активація Nrf2/HO-1 під впливом едаравону підвищує цілісність і стабільність гематоенцефалічного бар'єра (Liu J. et al., 2019). При ішемічному інсульті препарат зменшує ушкодження гематоенцефалічного бар'єра та ризик набряку мозку, діє як антиоксидант, захищаючи нейрони, а також впливає на вторинне запалення, зменшуючи міграцію нейтрофілів.

Окрім того, едаравон виявляє позитивний ефект при септичній дисфункції міокарда чи сепсисі, впливаючи на системне запалення внаслідок інфекції (He C. et al., 2018). Описана його здатність зменшувати активність мієлопероксидази, активність запалення й усувати мукозит ротової порожнини – виразкове ураження після хіміо- та променевої терапії (Nakajima N. et al., 2015).

## Ефективність едаравону в профілактиці реперфузійних пошкоджень міокарда

Загибель кардіоміоцитів, спричинена масовим утворенням вільних радикалів, є основною причиною ускладнень і смерті від серцево-судинних захворювань після реперфузії міокарда. Відтак, антиоксидантний захист має бути важливим напрямом кардіопротекції в таких пацієнтів. Утім, дані багатьох клінічних досліджень, які вивчали ефективність застосування антиоксидантів при виконанні реперфузії міокарда, не продемонстрували суттєвих переваг цих засобів. Дослідники пов'язують скромні результати з незначним проникненням використовуваних антиоксидантів усередину клітин та їх швидким виведенням з організму.

З появою едаравону, який має низьку молекулярну масу та ліпофільні властивості, ситуація змінилася. Японські дослідники першими продемонстрували, що застосування едаравону перед реперфузією зменшує ризик шлуночкових тахіаритмій і порушень функції серця (Yagi H. et al., 2005). Однак тривалий час були відсутні відповідні метааналізи, котрі дозволили б зробити більш зважені висновки щодо ефективності такого лікувального підходу.

У 2015 р. група китайських дослідників провели метааналіз з оцінки впливу профілактичного прийому едаравону на стан міокарда перед виконанням аортокоронарного шунтування й екстреного лікування гострого інфаркту міокарда (Zheng C. et al., 2005). До метааналізу було включено 9 рандомізованих контрольованих досліджень, у яких оцінювали вплив застосування едаравону на рівень маркерів пошкодження міокарда (активність серцевої фракції креатинкінази (СК-МВ) і тропонін I – TI).

Таблиця 2. **Клінічні випробування едаравону при БАС**

| Назва дослідження (ідентифікаційний код) | Статус |
|---|---|
| Розширене контрольоване дослідження безпеки та ефективності MCI-186 в пацієнтів з БАС (NCT00424463) | Завершене |
| Дослідження ефективності та безпеки MCI-186 для лікування БАС (NCT00330681) | Завершене |
| Дослідження ефективності та безпеки MCI-186 для лікування БАС, яке відповідає III класу тяжкості (NCT00415519) | Завершене |
| Дослідження III фази MCI-186 для лікування БАС (NCT01492686) | Завершене |
| Клінічне фармакологічне дослідження перорального едаравону в пацієнтів з БАС (NCT04176224) | Завершене |
| Клінічне фармакологічне дослідження перорального едаравону в хворих на БАС з гастростомією (NCT04254913) | Завершене |
| Розширене дослідження безпеки перорального едаравону, який призначається пацієнтам з БАС (NCT04577404) | Набір пацієнтів |
| Біомаркери при різних типах БАС у пацієнтів, які лікувалися едаравоном (NCT04097158) | Набір пацієнтів |
| Радікава® (Едаравон) висновки щодо біомаркерів при БАС (NCT04259255) | Набір пацієнтів |
| Дослідження ефективності та безпеки перорального едаравону, призначеного пацієнтам з БАС (NCT04569084) | Набір пацієнтів |
| Безпека та ефективність терапії блокадою холінергічних рецепторів при лікуванні БАС (NCT04391361) | Набір пацієнтів ще не розпочався |

Була виявлена достовірна різниця в рівні СК-МВ у плазмі крові в групі едаравону порівняно з контрольною групою протягом 6 год і 24 год після відкриття артерії ($p<0,05$). У 3 дослідженнях повідомлялося про вплив едаравону на СК-МВ через 6 год після проведення аортокоронарного шунтування чи екстреної терапії гострого інфаркту міокарда. Об'єднаний аналіз продемонстрував, що едаравон значно знижує рівень циркулюючого СК-МВ (стандартизована різниця середніх значень (SMD) -4,16; 95% ДІ від -7,43 до -0,90; $p=0,01$).

У 4 дослідженнях повідомлялося про вплив едаравону на рівень СК-МВ через 24 год в пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування чи екстрене лікування гострого інфаркту міокарда. За даними об'єднаного аналізу було виявлено суттєве зниження рівня циркулюючого СК-МВ (SMD -2,73; 95% ДІ від -4,29 до -1,16; $p=0,0006$).

Рівень TI також суттєво відрізнявся між групами через 6 год та 24 год після відкриття коронарної артерії ($p<0,05$). Об'єднаний аналіз продемонстрував значне зниження концентрації TI в групі едаравону порівняно з групою контролю через 6 год (SMD -0,30; 95% ДІ від -0,56 до -0,05; $p=0,02$) та через 24 год (SMD -2,19, 95%; ДІ від -3,76 до -0,61; $p=0,007$). Слід зазначити, що найбільш виражене зниження рівня циркулюючого TI спостерігалось у разі застосування едаравону в дозі 100 мг/добу.

Таким чином, едаравон продемонстрував потенційну здатність захищати міокард від реперфузійних пошкоджень у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та аортокоронарним шунтуванням.

## Потенційні можливості лікування COVID-19: протидія надмірному запаленню, антиоксидантний вплив і цитопротекція

Зважаючи на небезпеку пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), котра й досі не стихає, існує потреба в розробленні нових схем лікування, в тому числі в переосмисленні вже знайомих, добре вивчених препаратів і застосуванні їх у новому контексті. Причиною мультиорганного пошкодження та смерті в тяжких випадках COVID-19 є надмірне та некероване вивільнення певних прозапальних цитокінів і хемокінів (Huang C. et al., 2020), тому зменшення цієї агресивної запальної відповіді потенційно здатне знизити смертність і пошкодження органів.

На думку S.E. Reznik і співавт. (2020), препаратом, який може протидіяти запаленню при COVID-19, є едаравон (як у монотерапії, так і в комбінації з одним або кількома противірусними препаратами). Едаравон є ліпофільною речовиною, котра легко проникає в низку тканин організму та має значну антиоксидантну та протизапальну активність (Watanabe T. et al., 2008). Системне призначення едаравону сприяє протекторній протизапальній дії в експериментальних моделях хімічного пошкодження легень, нирок, кишечнику, підшлункової залози, мозку та печінки (Kikuchi K. et al., 2012). Едаравон також здатен знижувати вміст певних цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ) 2, 6, 1β, фактора некрозу пухлини), хемокінів (ІЛ-8, моноцитарного хемоатрактантного білка-1, макрофагального запального білка-1α тощо), печінкових ферментів, активних форм кисню (АФК) й оксиду азоту – NO (Kikuchi K. et al., 2012).

Доцільність застосування едаравону при COVID-19 була доведена в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю дорослих пацієнтів із цим захворюванням, підтвердженим за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), і тяжким перебігом, визначеним за критеріями G. Chen і співавт. (2020). Оптимальним режимом призначення едаравону в цьому випадку може бути введення 60 мг препарату внутрішньовенно 1 р/добу протягом 10 днів. У разі успішного застосування едаравону для зменшення мультиорганного пошкодження, кількості ускладнень і смертності при тяжких випадках COVID-19 доцільно вивчити його ефективність при інших інфекційних захворюваннях, які супроводжуються надмірною запальною відповіддю (Reznik S. et al., 2020).

Досвід застосування препарату едаравон при COVID-19 мають і вітчизняні лікарі. Завідувачка пульмонологічного відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні, лікар-пульмонолог вищої кваліфікаційної категорії, доктор медичних наук, професор Світлана Вікторівна Коваленко провела дослідження за участю 60 пацієнтів (n=30 в основній групі та n=30 у групі контролю) з підтвердженим діагнозом COVID-19, котрі захворіли на COVID-19. Пацієнти мали приблизно однакову площу ураження легень за даними КТ (від 50 до 70% площі легеневої тканини). Як контрольні точки були обрані кількість ліжко-днів, сатурація крові, температура тіла, рівень феритину, D-димеру, С-реактивного білка, загальний клінічний аналіз крові з визначенням кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ, лейкоцитарної формули, вмісту гемоглобіну.

Пацієнти основної групи поряд зі стандартним лікуванням (антибіотики, антикоагулянти, протизапальні препарати) отримували препарат едаравону Ксаврон (з метою впливу на так званий цитокіновий шторм), Реосорбілакт (препарат, здатний зменшувати частоту легеневих ускладнень і тривалість перебування на ШВЛ), Тіворель (комбінація L-аргініну та L-карнітину для нормалізації вмісту NO в легеневих артеріях і пригнічення медіаторів запалення).

У пацієнтів основної групи спостерігалося більш швидке та виражене зниження рівня С-реактивного білка, що свідчить про виражене пригнічення запального процесу в легенях. Зменшення вмісту D-димеру в пацієнтів основної групи також свідчило про поліпшення їхнього загального стану порівняно з учасниками контрольної групи в динаміці лікування. Як відомо, високий рівень D-димеру у хворих на COVID-19 є прогностичним маркером тяжкого перебігу захворювання, а також збільшує ризик тромботичних ускладнень.

Терапія препаратами Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт сприяла більш вираженому насиченню крові киснем, супроводжувалася прискоренням нормалізації температури тіла. Загалом термін госпіталізації пацієнтів основної групи склав 13 ліжко-днів, натомість хворих контрольної групи – 15 ліжко-днів. Побічних ефектів лікування не спостерігалося.

Таким чином, застосування препаратів Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт у комплексному лікуванні пневмонії коронавірусної етіології дозволяє зменшити тяжкість перебігу захворювання та прискорює одужання.

У 2018 р. едаравон зареєстровано в Україні для використання при гострому ішемічному інсульті та БАС. На вітчизняному ринку він представлений препаратом Ксаврон (виробництва ТОВ «Юрія-Фарм») в ампулах по 20 мл (1,5 мг едаравону в 1 мл). Рекомендована доза при гострому ішемічному інсульті: 30 мг (1 ампула) 2 р/добу шляхом в/в інфузії упродовж 30 хв. Перед введенням уміст ампули слід розчинити в 100 мл натрію хлориду (0,9%). Рекомендовано розпочинати терапію впродовж 24 год після появи симптомів, тривалість лікування – не менше 14 днів. Рекомендована доза при БАС: 60 мг (2 ампули) необхідно розчинити в достатньому об'ємі натрію хлориду (0,9%), вводити шляхом в/в інфузії упродовж 60 хв (1 р/добу). Перший курс складає 14 днів з подальшою перервою впродовж 14 днів. Тривалість наступних курсів – 10 днів з періодами спокою 14 днів.

За матеріалами:

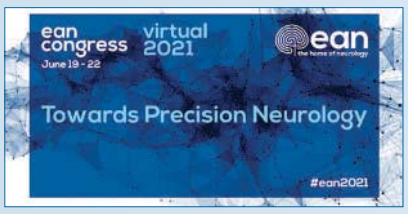
Cho H., Shukla S. Role of Edaravone as a Treatment Option for Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. Pharmaceuticals (Basel). 2020; 14 (1): 29. Published 2020 Dec 31. doi:10.3390/ph14010029.

Zheng C., Liu S. Efficacy of edaravone on coronary artery bypass patients with myocardial damage after ischemia and reperfusion: a meta analysis. Int J Clin Exp Med 2015 Feb 15; 8 (2): 2205-11. eCollection 2015.

Коваленко С.В., Мороз Л.В., Тащук В.К., Лоскутов О.А., Ходош Е.М. Потенційні можливості лікування COVID-19: протидія надмірному запаленню, антиоксидантний вплив і цитопротекція. Медична газета «Здоров'я України», 2020.

*Підготувала* ***Ольга Королюк***

# Новини з віртуального конгресу Європейської академії неврології 2021




**Найновіші досягнення в неврології обговорювалися на щорічному науковому конгресі Європейської академії неврології (EAN), який відбувся 19-22 червня в онлайн-форматі. Попонуємо нашим читачам огляд найцікавіших досліджень, представлених у рамках заходу.**

## Когнітивні порушення після COVID-19 можуть зберігатися протягом багатьох місяців

Попередні дослідження свідчать, що близько 30% осіб, які перенесли COVID-19, мають когнітивну дисфункцію, 30-40% – психологічні розлади, зокрема тривогу та депресію. Elisa Canu та співавт. оцінили частоту таких порушень не тільки в ранньому постковідному періоді, а й через 10 міс після виписки зі стаціонару в 49 пацієнтів із підтвердженою COVID-19. Середній вік учасників дослідження становив 61 рік (віковий діапазон – 40-75 років), 73% були чоловіки. У більшості пацієнтів був принаймні 1 фактор серцево-судинного ризику, такий як артеріальна гіпертензія (55% осіб), куріння (22%) та дисліпідемія (18%). На момент госпіталізації 71% учасників мали відхилення при неврологічному огляді, з них 59% – гіпогевзію (зниження почуття смаку), 45% – гіпосмію (погіршення нюху), 39% – головний біль, 20% – сплутаність свідомості або сонливість. Під час перебування в стаціонарі 27% включених у дослідження потребували неінвазивної вентиляції легень.

Через 2 місяці після виписки з лікарні в 53% пацієнтів спостерігався дефіцит принаймні 1 когнітивної функції, у 23% учасників порушеними були кілька функцій. Найпоширенішим когнітивним дефіцитом була виконавча дисфункція. Тяжчі респіраторні симптоми на момент госпіталізації до лікарні були пов'язані з когнітивним дефіцитом під час підгострої фази. Понад третина пацієнтів мала психологічні проблеми, в тому числі симптоми депресії (16%) та/або посттравматичного стресового розладу (18%). Через 10 міс когнітивна дисфункція зберігалась у 36% учасників дослідження, депресія – в 15%, симптоми посттравматичного стресового розладу – у 18%.

Дослідники підкреслюють, що дотепер невідомо, чи є когнітивний дефіцит після COVID-19 оборотним або ж це прояв незворотного нейродегенеративного процесу. Автори планують стежити за цими пацієнтами й далі. Загалом результати дослідження унаочнюють необхідність тривалого нейропсихологічного та неврологічного моніторингу в пацієнтів, які перенесли COVID-19.

## В арсеналі неврологів невдовзі може з'явитися дешевший і зручніший варіант лікування розсіяного склерозу

Результати 2 нових досліджень III фази показують, що ублітуксимаб (глікоінженерне моноклональне антитіло проти CD20) значно знизив річну частоту рецидивів та покращив МРТ-картину в порівнянні з терифлуномідом у пацієнтів із рецидивуючими формами розсіяного склерозу (РС). Наразі затверджені 2 анти-CD20 препарати, але обидва потребують щоденних 4-годинних інфузій. Багато пацієнтів із РС не хочуть або не можуть пропускати пів робочого дня. Ублітуксимаб можна вводити швидше, наголошує головний автор дослідження Lawrence Steinman.

Дослідження ULTIMATE I та ULTIMATE II включили загалом 1089 пацієнтів віком від 18 до 55 років (середній вік – 36 років) із РС, переважно з рецидивно-ремітуючою формою захворювання. Для включення у випробування учасники повинні були мати принаймні 2 рецидиви протягом попередніх 2 років чи 1 рецидив минулого року та/або МРТ-ознаки активного патологічного процесу за рік до скринінгу. Цікаво, що досліджувана популяція була переважно з України та Росії. Пацієнтів із ЄС та США було досить складно набрати, оскільки багато з них уже отримують схвалені анти-CD20 препарати, зазначають дослідники.

Група ублітуксимабу отримувала початкову інфузію 150 мг протягом 4 год, а потім годинну інфузію 450 мг кожні 6 міс протягом 96-тижневого дослідження. Група порівняння приймала терифлуномід 14 мг перорально 1 р/день.

Річна частота рецидивів у групі ублітуксимабу знизилася приблизно удвічі: ВР 0,406 в ULTIMATE I ($p<0,0001$) та 0,509 в ULTIMATE II ($p=0,0022$). Одним із способів інтерпретації отриманих даних є те, що пацієнти за умови лікування ублітуксимабом, ймовірно, матимуть лише 1 рецидив за 10 років. Це дуже хороші новини, вважає Lawrence Steinman. Активність захворювання за даними МРТ також суттєво знизилась у групі ублітуксимабу, а кількість пацієнтів без ознак активності захворювання зросла удвічі порівняно з групою контролю. Отже, в пацієнтів є шанс не тільки на уповільнення прогресування хвороби, а й на клінічне покращення.

Досліджуваний препарат здебільшого добре переносився, частота небажаних явищ була зіставна з такою в групі контролю. Група ублітуксимабу мала більшу частоту інфекцій (4,0% vs 2,6%), що, на думку дослідників, не дивно, оскільки препарат є потужним імуносупресантом. Загалом за профілем безпеки препарат суттєво не відрізняється від інших засобів класу анти-CD20.

За заявами виробника, ублітуксимаб після схвалення може стати найдешевшим варіантом анти-CD20 терапії. Для людей, яким рецидиви РС заважають вести повноцінне життя (відвідувати школу, працювати, займатися спортом), цей новий препарат справді може все змінити на краще, підсумовують дослідники.

## Вчені мають пояснення, чому при прослухуванні музики Моцарта зменшується частота нападів епілепсії

Попередні дані вказують на те, що прослуховування музики Моцарта зменшує епілептичну активність мозку та частоту нападів у пацієнтів з епілепсією. Думки з приводу механізму цього ефекту в учених різні, чимало клініцистів взагалі ставляться до цього скептично.

Нове дослідження, презентоване на EAN 2021, включало 18 резистентних до лікування пацієнтів з епілепсією, вік яких варіював від 19 до 55 років, анамнез захворювання – від 8 до 40 років. Пацієнти спершу з перервами слухали сонату для двох фортепіано ре мажор K448 Моцарта, яка застосувалася майже в усіх попередніх роботах, а наступного разу – симфонію № 94 «Сюрприз» Гайдна. Дослідники реєстрували показники внутрішньомозкової електроенцефалографії до, під час та після прослуховування музики.

Результати показали, що прослуховування музики Моцарта було пов'язане зі зниженням епілептичної активності, натомість музика Гайдна, навпаки, асоціювалася зі збільшенням. Дослідники очікували подібного впливу від твору Моцарта, проте були дещо здивовані протилежним ефектом від прослуховування музики Гайдна. Намагаючись з'ясувати, чому ці класичні твори чинять такі різні ефекти, вони вивчили їхні акустичні властивості (ритм, темп, тембр, динаміку тощо). Виявилося, що соната K448 має більш гармонійний спектр із меншим темпом.

Цікаво, що вплив музики на епілептичну активність різнився залежно від статі. На відміну від чоловіків у жінок спостерігався більший позитивний вплив музики Моцарта і не фіксувалося негативного ефекту від твору Гайдна. Коли вивчили вплив окремих характеристик музики, з'ясувалося, що чоловіки чутливіші до дисонансу, темпу й частоти, тоді як жінки – до динаміки (зміни гучності).

Раніше висувалася гіпотеза, що ефект творів Моцарта при епілепсії пов'язаний з емоційним впливом музики, адже під час її прослуховування виділяється нейромедіатор дофамін. Однак нове дослідження спростовує цю теорію. Більшість учасників не були прихильниками класичної музики. Автори вважають, що вплив був пов'язаний переважно зі специфічними акустичними сигналами. Це підтверджується даними електроенцефалографії, оскільки зміни були помітнішими в ділянці, яка бере участь у сприйнятті акустичних сигналів, а не в ділянці, котра відіграє важливу роль в емоційній реакції на музику. Одна експертка, коментуючи результати дослідження, згадала випадок, коли музика з дитячої телепрограми зумовлювала напади епілепсії в її пацієнта. Це також свідчить на користь нової гіпотези.

Соната Моцарта K448 стала золотим стандартом подібних досліджень, але автори припускають, що й інші класичні композиції із зіставними акустичними властивостями матимуть такий само ефект при епілепсії. Дослідники планують зробити добірку таких музичних творів або навіть створити нову музику з відповідними акустичними характеристиками для хворих на епілепсію.

## Інтернет-залежність пов'язана з проблемами зі сном у підлітків

Інтернет-залежність, котра є відносно новим психологічним явищем, найбільше поширена в соціально вразливих групах, таких як підлітки. Вже встановлено, що вона супроводжується широким спектром психопатологічних станів, включно з депресією, тривогою та синдромом гіперактивності з дефіцитом уваги. За літературними даними, рівень поширеності інтернет-залежності серед підлітків на Філіппінах становить 21,1%, у Гонконгу – 16,4%, Малайзії – 14,1%, Китаї – 11%, Південній Кореї – 9,7%, Японії – 6,2%; у Європі цей показник у середньому дорівнює 4,4%.

S. Tereshchenko та співав. опитали понад 4 тис. підлітків віком 12-18 років і з'ясували, що чим більшою є інтернет-залежність, тим вираженіші порушення сну та денна сонливість. Найбільше страждають хлопчики віком 12-14 років, залежні від комп'ютерних ігор, тоді як соціальні мережі, в яких більше часу проводять дівчата, асоціюються з меншим ризиком цих порушень. У середньому хлопчики та дівчатка 15-18 років з інтернет-залежністю спали менше рекомендованих 8 год на ніч: хлопчики – 6,4 год, дівчатка – приблизно 6,6 год.

Пов'язані з інтернет-залежністю проблеми зі сном у підлітків вимагають обов'язкової уваги та корекції, підкреслюють дослідники, адже це впливає на фізичний на психічний розвиток цього контингенту. На думку експертів, насамперед слід застосовувати поведінкову терапію.

## Вагітні з мігренню належать до групи високого ризику

До такого висновку дійшли Nirit Lev із колегами, які оцінили ризик акушерських і післяпологових ускладнень у жінок із мігренню.

У дитинстві різниці за поширеністю мігрені між хлопчиками та дівчатками немає, але після статевого дозрівання в жінок мігрень зустрічається приблизно втричі частіше, ніж у чоловіків. Пояснює ці відмінності, ймовірно, коливання рівнів естрогену та прогестерону. Поширеність мігрені серед жінок досягає піку в репродуктивний період. І хоча більшість пацієнток, які страждають на мігрень, відзначають покращення стану чи навіть повну ремісію в період гестації, нерідкі випадки, коли вагітність погіршує перебіг мігрені чи взагалі стає фоном для її дебюту. Лікування мігрені під час вагітності є складним через обмежений вибір препаратів. Першою лінією лікування слугує парацетамол.

У своєму дослідженні Nirit Lev і співавт. провели ретроспективний аналіз записів про вагітність і пологи з бази даних Clalit Medical Services в Ізраїлі. До аналізу було включено майже 150 тис. жінок, які народжували в період із 2014-го по 2020-й рік, з них 10 646 мали до вагітності мігрень без аури, 1576 – мігрень з аурою.

З'ясувалося, що у вагітних із мігренню значно підвищений ризик гестаційного діабету, гіперліпідемії, психічних розладів, прееклампсії, тромбозів ($p<0,0001$). Ці жінки частіше зверталися до лікарів і по невідкладну допомогу, вживали більше ліків як упродовж вагітності, так і після пологів. Під час пологів вони частіше потребували епідуральної анестезії та допоміжних інструментальних методів, а потім частіше страждали на післяпологову депресію.

Причини підвищення ризику акушерських та післяпологових ускладнень у жінок із мігренню до кінця не зрозумілі. Можливо, певну роль відіграють інші, відмінні від парацетамолу, препарати, зокрема триптани, безпека яких під час вагітності вивчена недостатньо. Але найімовірнішим поясненням цього феномена експерти називають негативний системний вплив хронічного больового синдрому.

Отже, мігрень – це не просто головний біль, особливо під час вагітності, наголошують експерти. Такі жінки під час вагітності потребують особливого спостереження.

*Підготувала* ***Наталя Александрук***

# Біль та безсоння:
## як вийти із замкнутого кола?

О.С. Чабан

**Що спільного між «залізною леді» Маргарет Тетчер та плодовою мушкою (Drosophila melanogaster)? Для продуктивної діяльності вони потребують значно меншої тривалості сну порівняно із середньостатистичними показниками. Зокрема, встановлено, що геном прем'єр-міністра містив т. зв. ген короткого сну, що допомагало їй відновлюватися за 3-4 год. Генну мутацію ABCC9, асоційовану зі скороченням тривалості сну, німецькі вчені з Університету Людвіга-Максиміліана (м. Мюнхен) під керівництвом K.V. Allebrandt (2011) виявили і в дрозофіл. З огляду на те, що в похилому віці Маргарет Тетчер страждала на хворобу Альцгеймера, науковці не виключають можливого взаємозв'язку когнітивних порушень з дефіцитом сну та наголошують, що практика відмови від сну заради справ чи розваг є вкрай небезпечною.**

Цікавість викликає й величезна кількість тематичних заходів і публікацій, що висвітлюють питання впливу тривалості та якості сну на керування болем, його інтенсивність. «Хоча майже третину життя людина проводить уві сні, детально описати й дослідити його механізми вченим досі не вдалося. Парадоксально, що організм людини, налаштований на протидію загрозам, щоночі впадає у стан, під час якого залишається безпорадним і не відповідає на зовнішні подразники, а після різкого пробудження демонструє загальмованість реакції. Припускають, що біологічна цінність сну полягає не тільки і не стільки у фізичному відновленні організму, як у психологічному «стиранні» пережитих протягом дня негативних емоцій та стресових ситуацій. Сон ліквідує емоційний компонент подій, залишаючи лише когнітивний, тому вранці наступного дня людина вже не сприймає ситуацію в темних фарбах, її дії набувають цілеспрямованості. Недаремно кажуть, що потрібно «переспати» з проблемою чи важливою думкою», – зазначив **завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан,** розпочинаючи виступ у рамках онлайн-конференції «Мистецтво управляти болем» (12-13 квітня), організованої Школою інноваційної медицини.

Циркадний годинник визначає денні ритми багатьох фізіологічних процесів. Циркадні ритми, притаманні людям, які прокидаються рано, обідають опівдні та сплять усю ніч, представлені на рисунку.

Хоча циркадні ритми демонструють тенденцію до синхронізації з циклами «світло/темрява», їх суттєво коригують такі фактори, як знижена температура, години прийому їжі, стрес і фізичні навантаження. Встановлено, що інфаркти міокарда частіше розвиваються одразу після пробудження (період, коли різко підвищується артеріальний тиск і виділяється кортизол); о 07:00 реєструється найвища температура тіла, о 10:00 – стан максимальної уваги, о 21:00 – розпочинається секреція мелатоніну.

У 2017 році лауреатами Нобелівської премії стали M.W. Young, J.C. Hall та M.M. Rosbash, які вивчали механізм, що регулює циркадні ритми організму (т. зв. клітинний годинник). У результаті науковцям вдалося відкрити гени, які контролюють нормальний біологічний ритм живих істот шляхом синтезу деяких білків: протягом ночі білки накопичуються в клітині, а вдень – розщеплюються. Механізм працює як своєрідний хронометр.

Суттєво впливають на функціонування організму людини й нейромодулятори: мелатонін – на сон; аденозин спричиняє відчуття приємної втоми; ендофіни – природні «анестетики»; серотонін – «спонсор» хорошого настрою; дофамін визначає бажання й захоплення; анандамід зумовлює безтурботне відчуття щастя, фенілетиленамін – закоханість, норадреналін – бадьорість, гнів і активність, адреналін – страх; ацетилхолін відповідає за концентрацію уваги; в регулюванні циклу «сон/бадьорість» задіяні ГАМК, ацетилхолін, норадреналін, серотонін, гістамін.

Рекомендована тривалість сну – 8 год. Скорочення цього проміжку асоціюється з ризиками та загрозами. Наразі проблеми зі сном наявні у 30% населення розвинених країн (Hillman D. et al., 2018). З кожним століттям середня тривалість сну зменшується на 2 год. За даними професора Matt Walker, у 1940-х рр. цей показник становив дещо >8 год, а зараз він складає 6,7-6,8 год. «За якихось 70 років люди втратили 20% сну – і таке скорочення приголомшує», – констатував науковець.

Археологічні розкопки свідчать, що кроманьйонці боролися з голодом і холодом за допомогою тривалих сплячок. На жаль, у сучасних людей ця навичка втратилася.

Негативні наслідки зазначеного явища з'являються не одразу, а у віддаленій перспективі. Зокрема, дефіцит сну пов'язаний з порушенням когнітивних функцій і погіршенням емоційного стану, є фактором ризику серцево-судинних захворювань, деменції, ожиріння, цукрового діабету, депресії, що в результаті спричиняє підвищення рівня загальної смертності (Dinges D.F. et al., 1997; Yin J. et al., 2017; Appuccio F.R. et al., 2008). «Безсонні ночі скорочують дні», – стверджував Френсіс Бекон. Якщо ж позбавити це твердження лірики, висновок сумний: хто мало спить, той швидше помре.

Сон настільки важливий, що деякі провідні страхові компанії США погодилися оплачувати лікування безсоння, яке здійснюватиметься за допомогою спеціальних мобільних додатків (Sleepio).

Одна з основних причин масового збою циркадних ритмів у живих організмів (від одноклітинних до людини) – світлове забруднення довкілля, тобто надмірна кількість штучного освітлення (Kuba C.C.M. et al., 2020).

Також у переліку провокувальних факторів такі:

- споживання надмірної кількості кофеїну (кави, чаю);
- вплив блакитного світла екранів;
- штучно підвищена температура приміщень (десинхронізація з пониженням температури в природі після заходу сонця);
- соціальний пресинг (ранкові пробудження на роботу, до якої все довше й складніше діставатися).

Вчені з Університету Тель-Авіва стверджують, що найнебезпечнішим варіантом порушення сну є часті пробудження (4-6 разів за ніч) з неможливістю заснути протягом >15 хв.

Перевірити якість сну дозволяє полісомнографія; доступною альтернативою є використання спеціальних мобільних застосунків.

### Сон ↔ біль: як пов'язані ці механізми?

За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю (International Association for the Study of Pain), біль являє собою «неприємне відчуття й емоційне переживання, пов'язане з дійсним/можливим ушкодженням тканин або описується в термінах такого ушкодження». У сучасній інтерпретації визначення болю сформульоване так: «негативний досвід, асоційований з актуальним/потенційним ушкодженням тканини, що супроводжується сенсорними, емоційними, когнітивними та соціальними компонентами».

Соматосенсорна кора великих півкуль визначає локалізацію, інтенсивність і характер болю. Асоціативні ділянки кори великих півкуль (кора острівця, передня частина поясної звивини, префронтальна кора та задня частина тім'яної кори) забезпечують виникнення психічних компонентів болю та пов'язаної з ним поведінки. Крім того, залучені зони кори мають двобічні зв'язки з таламічними ядрами, структурами лімбічної системи (мигдалеподібне тіло, гіпокамп, перегородка, енторінальна кора), ретикулярною формацією стовбура мозку, гіпоталамусом (Кукушкін М.Л. і співавт., 2017).

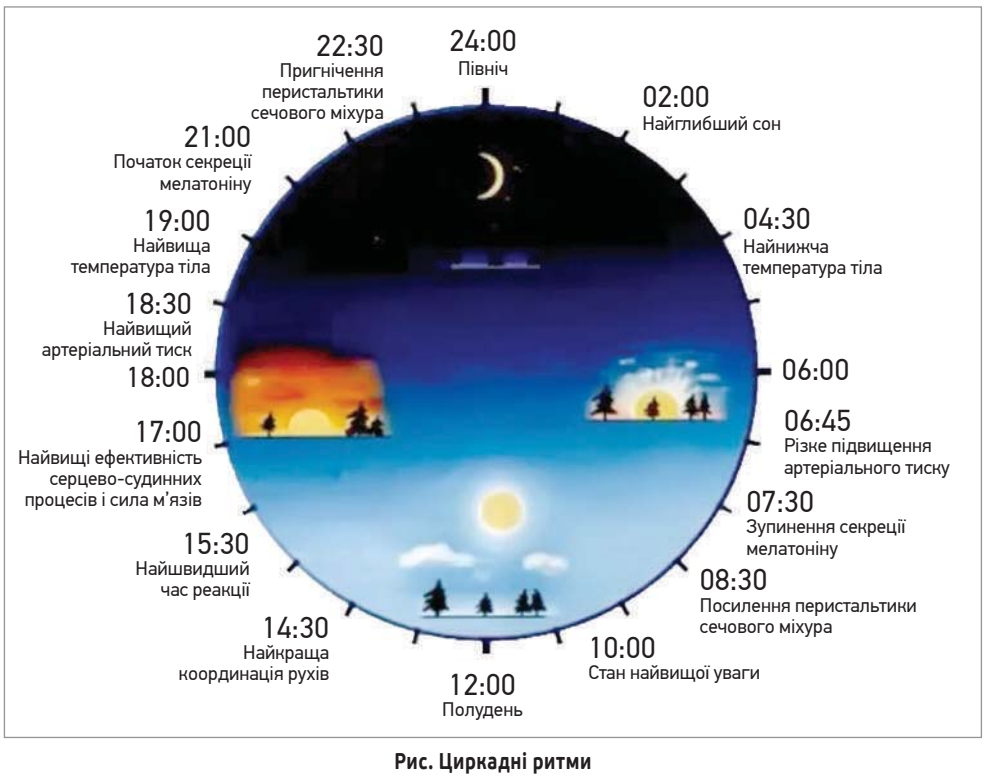


Рис. Циркадні ритми

Щоб краще зрозуміти механізми болю, слід вивчити такі явища:

- пам'ять болю в минулому (людина проєктує на нинішні больові відчуття спогади пікового болю);
- пам'ять безпорадності болю;
- емоції болю;
- біль у соромі та відчутті провини;
- рентність болю;
- гендерність болю;
- біль як емпатія;
- пам'ять керування болем;
- пам'ять подолання болю;
- когніція болю;
- виховання та переносимість болю;
- біль у тривозі;
- конверсійність болю;
- біль у соціумі (колективний біль).

До предикторів хронічного болю належать похилий вік, жіноча стать, обтяжений сімейний статус (самотні/розлучені/овдовілі люди), інтенсивність болю та попередній больовий досвід, афективні стани при виникненні гострого болю (тривога, депресія), порушення сну в усіх його варіантах, зловживання алкоголем і лікарськими засобами, рентні установки (компенсаційні виплати – оплата листка непрацездатності, соціальна допомога). Особливу роль при хронічному болю відіграють попередній больовий досвід, особливості особистості, психопатологічні синдроми, рентні установки. Стрес, тривога, депресія, пасивні стратегії подолання болю, катастрофізація, якість сну істотно впливають на вираженість болю.

В результаті 11-річного спостереження (n=15 060) S. Odegard і співавт. (2011) встановили, що порушення сну підвищують ймовірність головного болю в 1,4 разу. Така ж тенденція зафіксована й щодо болю в спині (Agmon M. et al., 2014).

Перехід зі стану неспання в стан сну супроводжується деаферентацією з підвищенням порогу реагування на звукові, тактильні, пропріоцептивні стимули. Таламокортикальні нейрони, що передають сенсорну інформацію до відповідних соматотопічних зон, демонструють зменшення частоти імпульсації з переходом у пачковий режим і формуванням характерних пакетів імпульсів із частотою 7-14 Гц, що обмежує обсяг інформації, яка пропускається (Кукушкін М.Л. і співавт., 2017). Крім нейронального механізму, в зміні відчуття болю, пов'язаного зі сном, відіграють роль деякі медіатори та гормони. Медіатор орексин – нейропептид, що бере участь у регуляції збудження, циклу «сон/неспання», апетиту, діяльності серцево-судинної системи, формуванні тривожності й модуляції болю (Razavi B.M. et al., 2017). Виокремлюють 2 типи орексину – A і B, а також 2 типи рецепторів до нього – OX1R та OX2R. Припускають, що вплив орексину A на біль є суттєвішим порівняно з таким орексину B, а також те, що нейромедіатори здатні регулювати термічні, механічні, хімічні антиноцицептивні ефекти на спинальному й супраспинальному рівні. Агоністи рецепторів орексину спричиняють пробудження й неспання, антагоністи – сон (Razavi B.M. et al., 2017).

Чи важливе відновлення сну? Беззаперечно. Цього вдається досягти в тому числі за допомогою гормона шишкоподібної залози – мелатоніну. Крім регуляції циркадних ритмів, мелатонін здатний впливати на біль. Антиноцицептивна дія гормона реалізується на рівні дорсальних рогів спинного мозку, а також за допомогою активації мелатонінових рецепторів (MT1- і MT2-рецепторів). Мелатонін пригнічує активність вільних радикалів і взаємодіє з різними шляхами болю (включно із глутаматергічною, ГАМКергічною та опіоїдною системами), впливає на синтез азоту. Ефективність мелатоніну в корекції болю підтверджена в клінічних дослідженнях. Зокрема, доведено, що в пацієнтів із фіброміалгією прийом мелатоніну сприяв зменшенню вираженості болю, денної втоми, покращенню сну й якості життя (Hussain S.A. et al., 2011). Оптимально нормалізувати сон у пацієнтів, що страждають від гострого чи хронічного болю, саме через мелатонінові механізми.

Показовою в контексті зв'язку між порушенням сну та болем є робота N. Simpson і співавт. (2007), що продемонструвала вплив цитокінів на депривацію сну. Було встановлено, що підвищення секреції цитокінів спостерігається на тлі депривації сну (збільшується продукція інтерлейкіну-6 та –1β, що посилює запалення та біль), а ранкова концентрація інтерлейкіну-6 збільшувалася при погіршенні якості сну в здорових дорослих людей. Зіставні дані отримали в метааналізі M. Irwin і співавт. (2016): вони зафіксували збільшення концентрації медіаторів запалення (С-реактивного білка, інтерлейкіну-6) на тлі обмеження часу сну.

В численних спостереженнях підтверджено, що підвищення рівнів орексину А та кортизолу в крові, зниження концентрації мелатоніну й дофаміну в центральній нервовій системі зумовлюють посилення болю; отже, зменшується тривалість і погіршується якість сну.

Експериментальні дослідження з депривацією сну (Moldofsky H. et al., 1976: Simpson N.S. et al., 2018) показали, що порушення хронобіології сну різко зменшувало поріг чутливості до спонтанного болю, збільшувало ризик хронізації болю та сенсибілізації. R. Edwards і співавт. (2008) встановили, що залежність інтенсивності больового синдрому від тривалості сну описується U-подібною кривою, де високий показник болю протягом дня пов'язаний з меншою тривалістю сну напередодні вночі, тобто в людини, котра погано спала, больовий синдром буде вираженішим і не залежатиме від прийому аналгетиків.

Депривація сну в здорових жінок, яку викликали примусовим пробудженням, супроводжувалася значним зниженням больового гальмування та посиленням спонтанного болю. Автори роботи M.T. Smith та співавт. (2007) зробили висновок, що не лише зменшення загального часу сну, а й порушення його безперервності порушує інгібіторну функцію ендогенної системи модуляції болю.

Як компенсувати такий розлад? Робота S. Schuh-Hofer і співавт. (2013) продемонструвала, що ефект посилення болю на тлі депривації сну зменшує короткий денний сон. Штучне подовження часу сну в людей на 2 год протягом 4 днів супроводжувалося зниженням чутливості до болю на тлі зменшення рівня денної сонливості (Roehrs T.A. et al., 2012).

Інсомнією (безсонням) вважають розлад, який проявляється труднощами ініціації, підтримки сну чи надмірно раннім пробудженням та пов'язаними з цим порушеннями денної діяльності, незважаючи на наявність достатнього часу й умов для сну. Для встановлення діагнозу безсоння частота порушень сну має становити не менше 3 за тиждень, а наявні проблеми зі сном – не бути зумовленими іншими причинами (синдромом неспокійних ніг, синдромом обструктивного апное сну тощо).

Інсомнія й біль часто поєднуються, негативно впливаючи на самопочуття й якість життя пацієнтів. Розлади сну виявляють у 67-88% хворих із хронічними больовими синдромами. Не менше половини пацієнтів з інсомнією страждають на хронічний біль. У дослідженні P. Mork і співавт. (2012), що тривало 11 років і включало 12 350 жінок, установили, що наявність порушень сну супроводжувалася збільшенням у 3,4 разу ймовірності появи фіброміалгії (особливо в осіб віком >45 років).

Фактом є те, що інсомнія має «жіноче обличчя». В жінок з інсомнією імовірність больових синдромів є у 1,49 разу вищою порівняно з такою в контрольній групі (Jansson-Frojmark M. et al., 2012).

Відповідно до біопсихосоціокультурної моделі болю (Turk D.C., 2001), біль є не просто результатом ушкодження, а відображає безперервну двобічну взаємодію біомедичних (локалізація, інтенсивність, тривалість болю), психологічних (тривога, депресія, установки, копінг-стратегії), соціокультурних (стать, вік, сімейний стан, соціальне, фінансове становище, особливості виховання, етнічна приналежність тощо) факторів. Лікування слід спрямовувати не лише на фізичні фактори, а й на когнітивні, емоційні та поведінкові чинники, що провокують хронічний біль і безсоння.

Розглянемо стратегії, що довели результативність у лікуванні порушень сну.

## Когнітивна поведінкова терапія інсомнії (КПТ-І)

На сьогодні метод є одним з найефективніших варіантів психотерапії. Когнітивна терапія заснована на припущенні, що проблеми в людини випливають зі спотворення реальності, заснованого на неправильних уявленнях. Терапія в цьому випадку полягає у пошуку спотворень у мисленні та навчанні альтернативному, більш реалістичному сприйняттю свого досвіду. Вона спрямована на руйнування патологічних умовно-рефлекторних зв'язків і вироблення бажаних форм поведінки.

Основною ідеєю застосування психологічних методик є усунення факторів, що підтримують інсомнію: неадаптивної поведінки й думок, уявлення про неможливість нормального сну, надмірної уваги до факту порушення сну, звичка «змушувати себе спати», відсутності асоціації між ліжком/сном і регулярного розпорядку дня. Спочатку пацієнтові надаються рекомендації з гігієни сну, потім з ним обговорюється біологічна роль сну, наслідки його відсутності. Метод є достатньо складним і потребує тривалої роботи, залучення психологів/психотерапевтів.

КПТ-І і КПТ болю забезпечують синергічний ефект (1+1=3). У пацієнтів з інсомнією, асоційованою з неонкологічним болем, зазначена стратегія дозволила як оптимізувати показники сну (зменшення часу засинання, ефективність сну), так і коригувати супутні тривожність, депресію та біль. Покращення зберігалося протягом 6 міс. Клінічний ефект оцінили як значно виражений – для сну, як помірний – щодо болю. Комбінована терапія демонструє перевагу перед КПТ болю або КПТ-І у форматі монотерапії (Tang N.K. et al., 2012).

## Психотерапія + психофармакотерапія

В дослідженні H. McClusky та співавт. (1991) висловлено припущення, що спільне застосування КПТ-І та фармакотерапії дозволяє досягти кращого ефекту за рахунок негайної дії снодійних засобів і відтермінованої – КПТ-І. Це допомагає збільшити прихильність пацієнтів до лікування, посилює віру в результат, дає змогу одночасно працювати психотерапевту й профільному спеціалісту.

## Психофармакотерапія

Спектр лікарських засобів, що використовуються для корекції порушень сну, є досить широким: снодійні препарати, які впливають на ГАМК; блокатори гістамінових рецепторів (приклад класичного варіанту використання побічних ефектів групи); препарати мелатоніну; антидепресанти із седативною дією; нейролептики, протиепілептичні засоби тощо. Однак не всі вони безпечні для здоров'я.

Зокрема, до потенційних явищ, характерних для прийому транквілізаторів, належать лікарські взаємодії:

- транквілізатори (…зепам) + інгібітори АПФ = гіпотензія, ортостатичний колапс;
- транквілізатори + непрямі антикоагулянти = зниження активності антикоагулянтів.

Окрім того, транквілізаторам властиві депресогенна дія та високий ризик появи залежності. Засоби цієї групи протипоказані вагітним. Загалом можна констатувати, що вони не лікують, а рятують та є свого роду терапією спасіння, «швидкою допомогою».

**! Сприятливим профілем ефективність/безпека характеризується тразодон (Триттіко) – інгібітор зворотного захоплення серотоніну й антагоніст 5-HT2-рецепторів; він впливає одразу на 3 мішені – депресію, тривогу й інсомнію. З успіхом застосовується при депресивних і тривожних розладах, поєднанні депресії та тривоги, інсомнії.**

У роботі G. Giannaccini та співавт. (2016) продемонстровано вплив тразодону на підвищення рівня ендогенного мелатоніну у хворих із депресією й інсомнією. Під впливом тразодону відзначено підвищення в сечі та сироватці крові рівня мелатоніну, який є основним фактором, що відповідає за циркадний ритм сну. Можливо, це є ще одним важливим поясненням швидкого впливу тразодону на порушення сну, а також його фізіологічних властивостей. До того ж було відмічено швидкий регрес симптомів депресії й тривоги навіть на низьких дозах тразодону, що доводить високу антидепресивну та протитривожну ефективність Триттіко.

Тразодон (Триттіко) демонструє дозозалежний ефект:

- 50-150 мг – відновлення сну;
- 150-300 мг – редукція тривоги;
- 300-600 мг – редукція депресії.

У пацієнтів, які готуються до оперативного втручання та мають розлади сну, доцільною є тактика, спрямована на зменшення вираженості больового синдрому: спочатку намагаються відновити сон через природні механізми (усунути світлові подразники, не їсти й не пити після 19:00, забезпечити тишу, застосовувати мелатонін), а напередодні операції – призначити тразодон (Триттіко) в дозі 50 мг.

**Варто зауважити, що не тільки лікарські засоби та психотерапія здатні покращити сон пацієнтів і позбавити їх болю. Зокрема, особи з високим рівнем прибутків швидше засинають і мають кращу якість сну порівняно з безробітними й людьми з низькими доходами. Є й дуже приємні безкоштовні опції, наприклад сміх (точніше, нестримний регіт). У людей, яким притаманні хороший настрій, оптимізм, засинання та інші показники сну (тривалість, пробудження, ранні підйоми, задоволення від сну) є на 74% кращими. Посміхайтеся частіше й не стримуйте себе в позитивних емоціях!**

*Підготувала* ***Олександра Марченко***

# Біль у спині: можливості ад'ювантної терапії

**Показники, що описують поширеність болю в спині (БС), вражають. За даними дослідження S. Kinkade (2007), БС протягом місяця напередодні анкетування відчували приблизно 18% опитуваних, щоденно БС відзначали 5,6% учасників. За даними American Academy of Family Physicians (AAFP), повторні епізоди БС спостерігаються в 70-80% американців. Більшість із них займаються самолікуванням – до фахівців звертається лише кожен п'ятий пацієнт. Подібні тенденції є характерними і для української популяції.**

Як диференціювати різні види болю? Хто з фахівців повинен займатися їх лікуванням? Чи існують способи запобігти хронізації БС? Ці важливі питання обговорювалися під час вебінару «Шлях пацієнта з БС: від сімейного лікаря до невролога» (3 грудня 2020 р.) у рамках проєкту NEYROSFERA, започаткованого Українською асоціацією болю голови та призначеного для неврологів, сімейних лікарів, психіатрів, які займаються менеджментом хронічних больових синдромів; проєкт реалізується за підтримки фармацевтичної компанії Dr. Reddy's.

## Біль у спині: все складніше, ніж здається

БС входить до топ-3 причин втрати працездатності; саме ця локалізація є провідною в структурі больових синдромів, при цьому спектр причин, які його провокують, надзвичайно широкий. **Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос** виступив із доповіддю, в якій детально висвітлив вертеброгенні й невертеброгенні причини БС, а також поділився лайфхаками, що полегшують діагностику.

В 70% випадків БС має неспецифічний характер. Основні його причини наведені на рисунку 1.

До вертеброгенних причин БС належать протрузія/грижа міжхребцевого диска, сакралізація, люмбалізація, фасетковий синдром (ФС), хвороба Бехтєрєва (анкілозивний спондиліт), хвороба Форестьє, нестабільність хребтово-рухового сегмента (ХРС) із формуванням спондилолістезу, переломи хребців, остеопороз (ОП), пухлини хребців, функціональні вертеброгенні порушення, кокцигодинія, порушення постави, стеноз хребтового каналу. Менеджментом пацієнтів із неспецифічним БС повинен займатися сімейний лікар.

Наявність грижі міжхребцевого диска слід запідозрити, коли в положенні сидячи, при керуванні автомобілем, згинанні вперед, під час чхання, кашлю, акту дефекації БС посилюється, а в положенні лежачи на спині, стоячи і при згинанні колін – зменшується. Такі пацієнти зазвичай відмовляються присісти на прийомі в лікаря, а також не можуть випрямити ноги при перебуванні в горизонтальному положенні.

Сакралізація й люмбалізація – вроджені стани, пов'язані зі зміною кількості хребців у поперково-крижовому відділі (відповідно 4 і 6 хребців у поперековому відділі), що спричиняє певні обмеження щодо способу життя пацієнта. Наприклад, хворі повинні уникати тяжких тривалих фізичних навантажень, падінь, спати на жорсткому матраці.

Типова ознака ФС – при нахилі вперед інтенсивність БС не змінюється або навіть зменшується, а от згинання назад неможливе.

**Рис. 1. Причини БС**

*Примітка: МФС – міофасціальний синдром.*

**Рис. 2. Алгоритм лікування пацієнта із БС, розроблений AAFP**

*Примітка: МРТ – магнітно-резонансна томографія.*

Анкілозивний спондиліт супроводжується осифікацією зв'язок, що обмежує рухливість хребта, проби Отта та Шобера позитивні: при нахилі відстань між хребцями не збільшується. Схожою симптоматикою проявляється анкілозивний гіперостоз (хвороба Форестьє, яку називають «молодшим братом хвороби Бехтєрєва»), однак за наявності зазначеного стану патологічні зміни розвиваються повільніше, менш виражені, а больові епізоди за відсутності активної провокації трапляються рідко.

Нестабільність ХРС із формуванням спондилолістезу відрізняється появою болю після тривалого перебування стоячи або сидячи без можливості спертися на щось спиною, однак здатність нахилятися вперед і назад зберігається.

Компресійні переломи хребців, особливо в грудному відділі, часто залишаються недіагностованими (після легкого падіння, в жінок похилого віку та/або тих, що приймають гормональні засоби, протиепілептичні препарати, побічним ефектом яких є ОП й остеопенія). Для таких пацієнтів важливо уникати аксіального навантаження, при спробі піднятися у вертикальне положення вони часто приймають позу «прохача», простягають руки й очікують допомоги оточуючих.

ОП супроводжується постійним болем, потребує проведення двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, оскільки звичайна ультразвукова денситометрія неінформативна.

Пухлини хребців зустрічаються рідко, відзначаються локальною болючістю при перкусії у ділянці хребта, монотонно наростаючим болем, який не піддається стандартному лікуванню.

Функціональні вертеброгенні порушення характерні для пацієнтів молодого віку, часто асоціюються із защемленням виростів капсул міжхребцевих суглобів – меніскоїдами. Така категорія порушень – царина мануальних терапевтів, адже в більшості ситуацій для усунення болю достатньо їх втручання, спокою й лікувальної фізкультури (ЛФК).

Кокцигодинія (біль у ділянці куприка) здебільшого пов'язана з падіннями на куприк або патологічними процесами в ньому. Біль довготривалий, іррадіює у поперекову, пахову ділянки, не піддається лікуванню нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Високоінформативним є ректальне обстеження. Таким хворим при перебуванні в сидячому положенні доцільно підкладати надувний круг, що запобігає навантаженню на куприк і зміні його позиції.

Порушення постави (як-от кіфосколіоз) виявляють за допомогою функціональних тестів. Варто враховувати, що порушення в грудному відділі здатні спричиняти біль у поперековій ділянці.

Стеноз хребтового каналу характеризується неприємним болем, переміжною кульгавістю, потребою у відпочинку після подолання незначної відстані, часто знижений ахілів рефлекс, турбують порушення з боку сечостатевої системи. Біль полегшує специфічна поза з нахилом уперед. За наявності підозри на стеноз хребтового каналу хворого скеровують до невролога чи нейрохірурга.

Не менший і перелік невертеброгенних причин БС, стосовно клінічних проявів яких спікер теж зробив цікаві ремарки.

При МФС джерелом болю є безпосередньо м'яз, а під час пальпації визначаються тригерні точки. Психогенний біль – слушна версія, якщо в анамнезі хворого присутні ознаки тривожно-депресивного розладу, істерії, уникнення обов'язків; ризик неефективності стандартного лікування дуже високий. Зумовлювати БС може й патологія внутрішніх органів, наприклад, жовчно-кам'яна хвороба, гастроінтестинальні порушення (виразка шлунка внаслідок прийому НПЗП), захворювання легень (плеврит, пневмоторакс тощо).

При екстрамедулярних пухлинах спинного мозку поєднання БС із порушеннями чутливості та функції нижніх кінцівок – не рідкість. Епідурит і епідуральний абсцес характеризуються локальним підвищенням температури, болючістю й різким наростанням симптоматики; переважно це стрептококові абсцеси, які поширюються гематогенним шляхом. У пацієнтів, що перенесли лікування онкопатології або отримують його, однією з типових причин БС є метастази. Метод вибору для діагностики – позитронно-емісійна томографія або сцинтиграфія.

Варіант остеоартриту, що найчастіше зумовлює БС, – спондилоартрит. Ранній його прояв – сакроілеїт (порушення функції сакроілеальних суглобів, що підтверджується тестом коливання тазу – появою болю при натисканні на верхню передню клубову ость, позитивним тестом звисання ноги, болем при пальпації сакроілеального суглоба та його зникненням після блокади). Пальпацію й блокаду сакроілеального суглоба М.М. Орос порекомендував як найдоцільніший метод діагностики.

Деякі види гінекологічної патології, зокрема ендометріоз, хронічні запальні процеси в органах малого тазу, теж супроводжуються БС, як і патологія сечостатевої системи (особливо передміхурової залози, нирок) у чоловіків. Доповідач зауважив, що за протоколом для пацієнтів із БС обов'язковим є аналіз сечі, за потреби – консультація нефролога/уролога.

Аневризма черевної аорти маніфестує гострим пульсуючим болем, що охоплює поперекову ділянку й поширюється в обидві ноги. Верифікувати діагноз допомагають аускультація аорти, ультразвукова діагностика (УЗД) і консультація хірурга.

Туберкульоз (ТБ) хребта розвивається повільно і має «німий» перебіг. На ранніх етапах ураження кісткової тканини пацієнти не відчувають болю, згодом

з'являються набряк, локальний больовий синдром з неврологічною симптоматикою або без неї. На тлі ТБ хребта ушкоджується міжхребцевий диск, що помітно при візуалізаційних дослідженнях. На користь саме ТБ під час диференціальної діагностики з ревматологічною й онкопатологією свідчить позитивний квантифероновий тест (що, однак, потребує правильної інтерпретації: наявність слабкопозитивної реакції не підтверджує на 100% наявність ТБ).

Установити, що причина БС полягає в існуванні куприкової кісти, можна, виконавши ретельний огляд щодо наявності нориці, пальпацію й УЗД зазначеної ділянки.

«Червоними прапорцями», що вказують на необхідність дообстеження за допомогою лабораторних та інструментальних методів, консультацій суміжних спеціалістів, визнані:

- початок стійкого БС у віці до 15 та після 50 років;
- немеханічний характер болю (не зменшується в спокої та в положенні лежачи);
- поступове посилення болю;
- наявність онкопатології в анамнезі;
- виникнення болю на тлі лихоманки та зниження маси тіла;
- наявність ранкової скутості;
- симптоми ураження спинного мозку (параліч, тазові порушення);
- суттєві зміни показників лабораторних тестів.

«Коли слід скеровувати пацієнта до хірурга? Показання до цього – раптова анестезія, гостра гіпорефлексія, затримка сечовипускання, в'ялість анального сфінктера, степаж або інша суттєва слабкість ноги чи стопи», – підкреслив Михайло Михайлович.

Алгоритм лікування пацієнта із БС представлений на рисунку 2.

Для лікування гострого БС рекомендуються НПЗП (короткими курсами), слабкі опіоїди (нетривалими курсами), ЛФК з інструктором, когнітивно-поведінкова терапія, в разі хронізації болю – антиконвульсанти (наприклад, прегабалін), антидепресанти, ад'ювантна терапія вітамінами групи В.

Якщо БС має нейропатичний характер (пекучий, стріляючий, нагадує відчуття повзання мурах і удару струмом, не піддається стандартному лікуванню НПЗП), варто застосовувати прегабалін, що забезпечує високу клінічну ефективність та значно покращує прогноз.

З огляду на власний клінічний досвід М.М. Орос порекомендував надавати перевагу препарату прегабаліну Судорега (Dr. Reddy's). «Стартова доза прегабаліну – 75 мг 2 р/добу, поступово її слід титрувати до діючої. Препарат відрізняється дозозалежним ефектом. Зазвичай при виражених больових синдромах оптимальним є дозування 450 мг/добу. Якщо ми нарощуємо дозу кожні 3-7 днів, досягаємо 300 мг/добу, то за необхідності препарат можна приймати до 3 міс, – поінформував доповідач. – Припиняють застосування препарату поступово: для цього безбольовий період має складати щонайменше місяць, а тривалість періоду відміни – половину тривалості прийому».

Золотим стандартом ад'ювантного лікування всіх типів БС є комбінація вітамінів гпупи В; вони чинять нейротропну дію за рахунок забезпечення синаптичної передачі й аксонального транспорту, модуляції нервово-м'язової передачі в Н-холінорецепторах та участі в синтезі мієлінової оболонки, пригнічують синтез медіаторів запалення, потенціюють ефекти НПЗП. Вітаміни групи В впливають на всі рівні механізму появи болю (зниження модулювального контролю, центральну та периферичну сенситизацію). Ефективність комплексу вітамінів групи В у лікуванні БС (знеболювальна дія, усунення порушень чутливості) неодноразово продемонстрована в масштабних дослідженнях. Як ефективний і безпечний комплекс вітамінів групи В спікер запропонував Нейробіон (Dr. Reddy's).

Завершуючи свій виступ, доповідач наголосив: «Верифікація діагнозу й лікування БС – це мистецтво; уявіть, наскільки складною й багатогранною є ця проблема. Все складніше, ніж здається на перший погляд».

## Як не перетворити спринт на марафон? Способи профілактики хронізації болю

Хронічний БС здатний зробити життя нестерпним: він зумовлює соціальну дезадаптацію, депресію, тривожність, порушення сну, тривалу активацію симпатоадреналової системи, що спричиняє підвищення ризику кардіоваскулярних порушень. Можливості сімейного лікаря в запобіганні хронізації БС і сучасні стандарти лікування розглянула **професор кафедри військової терапії Української військово-медичної академії (м. Київ), кандидат медичних наук Мар'яна Миколаївна Селюк.**

«При опитуванні й обстеженні пацієнта із БС рекомендую сімейним лікарям дотримуватися правила 3С – слухати, спостерігати, співвідносити. Застосовувати спеціальні опитувальники для оцінки болю й виявлення депресії, візуально-аналогову, числову рейтингову й вербальну рейтингову шкали. Призначати (за потреби) інструментальні методи діагностики – рентгенографію, комп'ютерну й МРТ, електронейроміографію, а також консультації суміжних фахівців», – порадила колегам М.М. Селюк, після чого зупинилася на дієвих способах профілактики трансформації болю в хронічний.

Щоб попередити хронізацію болю, слід:

- швидко вгамовувати гострий біль;
- в ранні терміни повертатися до повсякденної рухової активності;
- використовувати психотерапевтичну корекцію;
- оптимізувати руховий стереотип, у т. ч. виробничий, поставу, правильно організувати робоче місце;
- запобігати тривалому та/або надмірному навантаженню;
- проводити повноцінне комплексне лікування.

При гострому й загостренні хронічного неспецифічного БС клінічну динаміку слід оцінювати щотижня, при хронічному – 1 раз на 4-6 тиж; якщо терапія протягом 6 тиж є неефективною, потрібна консультація невролога.

Лікування БС передбачає комплексний підхід. Надзвичайно важливі немедикаментозні заходи. Пацієнт повинен більше ходити пішки, правильно розподіляти й піднімати вантажі (наприклад, покупки із супермаркету варто рівномірно розкладати в 2 пакети), нормалізувати масу тіла (за даними Arthritis Foundation, 1 кг зайвої маси тіла збільшує навантаження на колінні суглоби на 4 кг). Корисні ЛФК, фізіотерапія, ортопедична корекція (устілки, бандажі).

Фармакологічні схеми корекції болю передбачають НПЗП, місцеві анестетики, якщо долучається нейропатичний компонент, то й антидепресанти, антиконвульсанти, вітаміни групи В, опіати.

Недостатність вітамінів групи В (особливо $B_1$, $B_6$, $B_{12}$) входить до основних причин хронізації болю. Адекватне надходження вітамінів групи В із їжею ускладнюється тим, що вони швидко руйнуються при термічній обробці, лише частково зберігаються при заморожуванні й консервуванні. Погіршується всмоктування деяких вітамінів у кавоманів.

Уперше комплекс вітамінів групи В в одній ампулі було розроблено компанією Merck в 1962 р., що стало революційним кроком у фармацевтичній і медичній сферах. З того часу накопичена переконлива доказова база щодо ефективності такого підходу. Доведено, що комбінація вітамінів групи В покращує енергозабезпечення нейронів, зменшує прояви ацидозу, посилює ефект нейротрансмітерів і задіяна в їх продукції (зокрема, адреналіну, норадреналіну, дофаміну, серотоніну), бере участь у синтезі мієлінової оболонки, забезпечує метаболічний вплив; вона ефективно вгамовує біль, нормалізує рефлекторні реакції, усуває порушення чутливості.

Спікерка відзначила, що використовує у щоденній практиці препарат Нейробіон (Dr. Reddy's), до складу якого входять вітаміни $B_1$ (100 мг), $B_6$ (200 мг), $B_{12}$ (240 мкг).

У спостереженнях за участю пацієнтів із БС комбінація Нейробіону із НПЗП забезпечувала вираженіший знеболювальний вплив і скорочувала тривалість лікування відчутніше, ніж монотерапія НПЗП. Застосування Нейробіону супроводжувалося суттєвим (майже удвічі) зменшенням ризику рецидивів порівняно із групою плацебо. Клінічного покращення допомагав досягти Нейробіон і в групі хворих, що страждали на нейропатичний діабетичний біль. Терапія препаратом прекрасно переноситься. Серед переваг Нейробіону – доведена ефективність у лікуванні больових синдромів, наявність таблетованої та ін'єкційної форм, здатність потенціювати дію НПЗП і скорочувати тривалість їх застосування. «У пацієнтів, які перенесли COVID-19, часто фіксується зниження рівня вітаміну $B_{12}$, тому доцільним є використання Нейробіону в рамках постковідної реабілітації», – запевнила М.М. Селюк.

Аналізуючи концепцію лікування нейропатичного болю, доповідачка сфокусувала увагу на пріоритетності призначення прегабаліну як засобу першої лінії та нагадала, що на українському ринку представлено ефективний, безпечний і доступний за ціною препарат Судорега (Dr. Reddy's). «Підбір дози здійснюємо за принципом step by step, максимальна допустима – 600 мг/добу», – уточнила Мар'яна Миколаївна.

**Вільям Ослер, відомий канадський лікар, стверджував: «Хто розуміє, що таке біль, той знає медицину». В контексті цього обговорення варто дещо доповнити його тезу: той знає медицину, хто розуміє, як швидко та ефективно усунути біль, використовуючи сучасні можливості терапії.**

*Підготувала* ***Олександра Марченко***

ARTОКСАН
нестероїдний протизапальний та протиревматичний препарат
2 форми
Мистецтво знеболення
tenoxicam

• Застосування 1 раз на добу[1]
• Потужна знеболювальна дія[2]
• Хондропротекторний ефект[3]
ліофілізат №3
містить манітол
таблетки №10
протизапальний
аналгетичний
жарознижуючий
[1] Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Артоксан. [2] Теноксикам. А.Е. Каратеев (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва) // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – №25(5). – С.44-50 [3] Локальная периартикулярная терапия при остеоартрите И.Р.Гафаров, Ф.С. Мусина, С.Ю. Глазунов // РМЖ. – 2019. – №4. – С. 7-10
**АРТОКСАН (розчин). Показання.** Полегшення болю та запалення при остеоартриті та ревматоїдному артриті. Короткочасне лікування гострих захворювань опорно-рухового апарату, включаючи розтягування, вивихи та інші ушкодження м'яких тканин. При зазначених показаннях препарат застосовують у разі неможливості застосування теноксикаму у формі таблеток. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Наявність в анамнезі симптомів підвищеної чутливості до ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в активній формі або рецидиви в анамнезі, виразковий коліт, хвороба Крона, гастрит тяжкого ступеня. Наявність в анамнезі шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, пов'язаних з попередньою терапією НПЗП. Цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові. Тяжка серцева, печінкова, ниркова недостатність. **II** триместр вагітності. Період годування грудю. Дитячий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Найчастіше проявляються побічні реакції з боку травного тракту – ерозивно-виразкові ураження травного тракту, у т. ч. ульцерогенна дія. Часто – анорексія, запаморочення, головний біль. Дуже часто – гастрит, біль у епігастрії, абдомінальний біль та дискомфорт, диспепсія, нудота, блювання, метеоризм, запор, діарея, дистрес-синдром, стоматит; часто – шлунково-кишкові виразки, кровотечі та перфорації, пептичні виразки, гематомезис, мелена, виразки у роті, гастрит, сухість у роті, загострення коліту та хвороби Крона. Рідко – тромбоз артерій, бронхоспазм, загострення астми, диспное. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мефар Ілач Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД. *ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №1270 від 06.07.2018 р. РП №UA/16802/01/01.* **АРТОКСАН (таблетки). Показання.** Полегшення болю та запалення при остеоартриті та ревматоїдному артриті. Короткочасне лікування гострих захворювань опорно-рухового апарату, включаючи розтягування, вивихи та інші ушкодження м'яких тканин. У разі неможливості перорального застосування теноксикам також доступний у формі для в/в та в/м введення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Наявність в анамнезі симптомів підвищеної чутливості до ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в активній формі або в анамнезі. Наявність в анамнезі шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, пов'язаних з попередньою терапією НПЗП, гастрит тяжкого ступеня. Цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові. Тяжка серцева, печінкова, ниркова недостатність. **II** триместр вагітності. Період годування грудю. Дитячий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Найчастіше проявляються побічні реакції з боку травного тракту – ерозивно-виразкові ураження травного тракту, у т. ч. ульцерогенна дія. Часто – анорексія, запаморочення, головний біль. Дуже часто – гастрит, біль у епігастрії, абдомінальний біль та дискомфорт, диспепсія, нудота, блювання, метеоризм, запор, діарея, дистрес-синдром, стоматит; часто – шлунково-кишкові виразки, кровотечі та перфорації, пептичні виразки, гематомезис, мелена, виразки у роті, гастрит, сухість у роті, загострення коліту та хвороби Крона. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** РОТАФАРМ ІЛАЧЛАРІ ЛТД. ШТІ, Туреччина. *ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №2362 від 18.12.2018 р. РП №UA/17118/01/01.*
*Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконагляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmaconadzor@biaktina.ua*
Тел.: +38 044 495 25 30; info@wm-marketing.com.ua
Тел.: +380 567 905 509; info@rtp-service.company

# Пацієнт із болем у шиї в практиці сімейного лікаря, або Що таке комп'ютерна шия

Т.І. Насонова

**Під час роботи науково-практичної фахової школи-семінару «Клінічні рекомендації в загальній практиці сімейного лікаря та терапевта», що відбулася 21 квітня, провідні українські спеціалісти представили слухачам сучасні клінічні протоколи та найактуальнішу доказову інформацію на різноманітну тематику. Доцент кафедри неврології № 1 Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Тетяна Іванівна Насонова привернула увагу аудиторії до проблеми болю у шиї (БУШ).**

За кількістю років, прожитих з обмеженням фізичних можливостей, БУШ посідає четверте місце в світі після болю в спині, депресії та залізодефіцитної анемії. За даними різних авторів, протягом року БУШ відчувають 12-72% працездатного населення світу, при цьому частіше страждають жінки, а з віком частота такого болю збільшується. В 1,7-11,5% випадків БУШ спричиняє непрацездатність. Як симптом цервікалгія входить до клінічної картини цілого спектра неврологічних, ревматологічних, травматологічних, терапевтичних та інших захворювань. У практиці лікаря-невропатолога БУШ посідає друге місце в трійці найрозповсюдженіших больових синдромів і зустрічається в 43% пацієнтів.

Відповідно до американських статистичних даних, до неврологів звертається лише 3% пацієнтів з болем у спині та шиї, до лікарів невідкладної допомоги – 4%, до ортопедів і лікарів спортивної медицини – 8%, до мануальних терапевтів – 40%. На частку лікаря загальної практики припадає 34%, тобто приблизно кожен третій пацієнт (Kosloff T. et al., 2013). Такі показники обґрунтовують важливість обізнаності сімейних лікарів із цією проблемою. В Україні статистика щодо цього питання відсутня, проте досвід демонструє, що нерідко спостерігається самолікування або консультації з фармацевтом.

Факторами ризику виникнення БУШ є низка зовнішніх (інтенсивне фізичне навантаження, травми, різкі рухи, підйом важких предметів, недостатня фізична активність, шкідливі звички, вплив вібрації, сидяча робота) та внутрішніх (надлишкова маса тіла, високий зріст, генетична схильність, вагітність, депресія, старіння) чинників (Дубовская Н.С., Дубовская С.С., 2009; Куприненко Н., 2007). Проте вирішальні аспекти – порушення трофіки хрящової тканини та регулярні перевантаження хребетно-рухового сегмента. Нерідкою причиною гострого та підгострого підвидів БУШ є хлистові травми, які спостерігаються при дорожньо-транспортних пригодах, падінні з висоти, пірнанні.

Шийному відділу хребта притаманні деякі особливості, які сприяють виникненню болю, зокрема, наявність кісткового каналу для хребтової артерії, утвореного отворами в поперечних відростках шийних хребців; особлива морфологічна будова I та II шийних хребців; наявність унковертебральних суглобів; велика рухомість з переважанням у верхньому відділі ротаційних, а в нижньому – флексорно-екстензорних рухів; відносно вузький хребтовий канал (рис. 1).

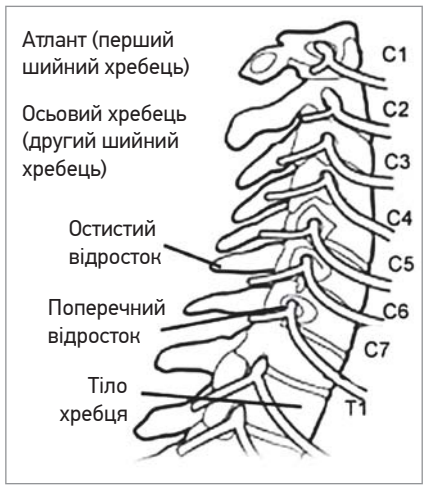


**Рис. 1. Особливості будови шийного відділу хребта**

Більшість випадків БУШ становить т. зв. неспецифічний БУШ, який не пов'язаний із серйозними проблемами та закінчується повним одужанням. Зазвичай причину цього виду болю точно встановити неможливо. В такому випадку больовий синдром найчастіше провокується певними рухами, переохолодженням, тривалим вимушеним положенням голови, як-от робота за комп'ютером. При тривалій комп'ютерній роботі шийному відділу хребта доводиться утримувати досить важку голову, що є суттєвим навантаженням на хребці та м'язи.

**Так звана комп'ютерна, чи технологічна, шия (computer neck, tech neck) є однією з найвагоміших проблем XXI століття. Цей синдром визначається як початковий етап дегенерації шийного відділу хребта внаслідок хронічного навантаження при постійному нахилі голови під час роботи за комп'ютером або користування смартфоном (Fares J. et al., 2017).**

Навантаження на шию залежить від кута нахилу голови, який утворюється вертикаллю та умовною лінією, проведеною від сьомого шийного хребця до атланто-потиличного суглоба.

В нейтральній позиції голова дорослої людини важить 5 кг, а при нахилі навантаження зростає у понад 5 разів (рис. 2) (Fares J. et al., 2017).

У випадку роботи за комп'ютером навантаження на шию також залежить від положення шиї та інших частин тіла, тому для профілактики БУШ необхідно належно пристосувати своє робоче місце та виробити звичку дотримання правильного положення за столом. Правильне положення передбачає такі аспекти (рис. 3):

- розташуйте монітор прямо перед собою, щоб уникнути потреби нахиляти чи повертати голову під час роботи;
- ніколи не притискайте телефон до вуха плечем; тримайте телефон у руці чи користуйтеся навушниками;
- обирайте крісло з підлокітниками, щоб мати можливість розслабити плечі;
- якщо при потрібній висоті крісла стопи не дістають до землі, користуйтесь підставками;
- пристосуйте висоту крісла відповідно до зросту та висоти стола;
- спина має бути притиснута до стільця (Karic-Skrijelj M. et al., 2008).

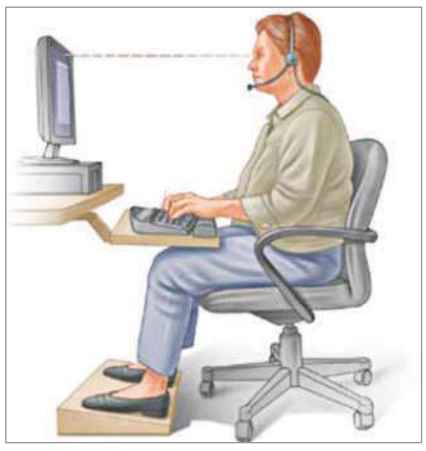


**Рис. 3. Правильне положення тіла за столом при роботі за комп'ютером**

При хронічному болю особливе значення має психогенний фактор: у разі схильності до депресій та тривоги усунути біль може виявитися значно тяжче.

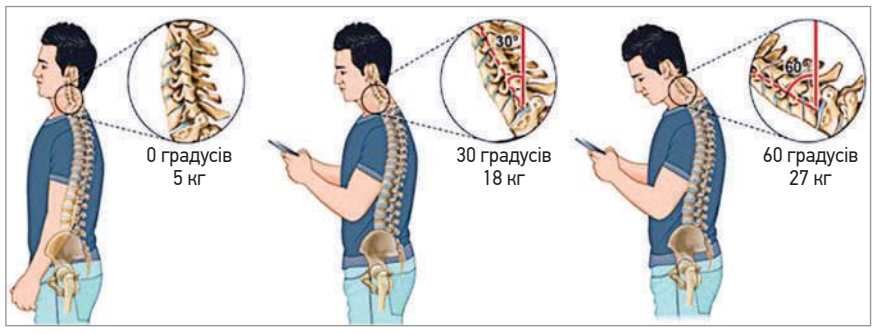


**Рис. 2. Навантаження на шию залежно від кута нахилу голови (Fares J. et al., 2017)**

Крім неспецифічного БУШ видокремлюють біль, обумовлений спондильозом і спондилоартрозом, килою міжхребцевого диска, невеликими переломами хребта внаслідок остеопорозу, травмами, звуженням хребтового каналу, інфекційним ураженням хребта (остеомієліт, абсцес), пухлинним (у т. ч. метастатичним) ураженням, хронічним навантаженням на м'язи та сухожилля шиї, вродженими аномаліями, системними захворюваннями сполучної тканини, ревматоїдним артритом, фіброміалгією тощо. Окремо виділяють т. зв. відображений біль при захворюваннях внутрішніх органів (стенокардії, езофагіті, тиреоїдиті) та психогенний біль.

Особливої уваги потребують такі ознаки БУШ: біль розвивається на тлі ревматоїдного артриту, ВІЛ/СНІДу чи онкологічного захворювання; біль посилюється з плином часу; біль іррадіює в руку, що може супроводжуватися слабкістю, незграбністю чи онімінням; спостерігається різка втрата маси тіла або лихоманка; змінюється хода чи порушується функція тазових органів; в анамнезі відзначається травма; біль не провокується рухами в шийному відділі хребта; в пацієнтів з ознаками мезенхімальної дисплазії після фізичних навантажень з'являється пульсуючий біль. В останньому випадку слід ретельно моніторувати стан таких хворих, оскільки в них зростає ризик інсультів.

Збираючи анамнез у пацієнта з БУШ, варто з'ясувати, чи є таке положення тіла, в якому біль зменшується або зникає. Відсутність такого положення – несприятливий симптом. Загалом при БУШ саме скарги, анамнез та огляд (а не нейровізуалізаційні дослідження) є основним діагностичним інструментом.

Згідно із класифікацією Робочої групи з БУШ (The Neck Pain Task Force), БУШ можна розподілити на біль без явної патології шийного відділу хребта, що незначно впливає на щоденну активність; біль без явної патології, який суттєво обмежує щоденну активність; біль, котрий супроводжується клінікою радикулопатії, а також біль з ознаками тяжкої патології шийного відділу хребта (Guzman J. et al., 2008). У вітчизняній рутинній практиці БУШ частіше розподіляють на цервікалгію, цервікокраніалгію (БУШ з іррадіацією в голову) та цервікобрахіалгію (БУШ з іррадіацією в плече та руку). При цервікалгії біль зазвичай помірний, посилюється при рухах і в певному положенні тіла, нерідко супроводжується обмеженням рухомості з вимушеним положенням голови за типом гострої кривошиї. При обстеженні, крім обмеження рухомості, можна виявити болючість при пальпації фасеткових суглобів і зв'язок, напруження шиї, локальні ущільнення шийних м'язів (тригерні точки). В більшості випадків біль минає протягом декількох днів, рідше – тижнів. Своєю чергою, при цервікокраніалгії біль локалізується в шийній та потиличній ділянках, є однобічним, іррадіює у скроню, вухо, лобно-орбітальну зону, зумовлюється/посилюється рухами і тривалим перебуванням у вимушеному положенні. Характер болю переважно тупий, інтенсивність – низька чи середня. Паралельно можуть з'являтися парестезії волосистої частини голови, біль при розчісуванні волосся.

Ще однією проблемою, асоційованою з БУШ, є вертебробазилярна недостатність (ВБН); її клінічні ознаки – запаморочення, головний біль, порушення координації, погіршення пам'яті, зниження слуху, шум у вухах, диплопія, ністагм, дисфагія тощо. Нерідко пацієнти із зазначеними ознаками потрапляють одразу до невропатолога з діагнозом «Інсульт» або «Гостре порушення мозкового кровообігу у вертебро-базилярному басейні» та лише тоді, коли при проведенні магнітно-резонансної томографії не виявляють жодних змін, починають шукати істинну причину проблеми.

Більшість лікарів вважають причиною вестибулярних розладів шийний остеохондроз. Ця стереотипна точка зору є надзвичайно поширеною в медичному середовищі. В разі гострої появи вестибулярних симптомів нерідко ставлять діагноз «Шийний остеохондроз, синдром хребтової артерії», проте часто запаморочення є наслідком ВБН, а не остеохондрозу.

Загалом остеохондроз є одним з найчастіших діагнозів у пацієнтів з болями в спині, головними болями та запамороченнями. Слід зауважити, що безсимптомні протрузії дисків, які не супроводжуються жодними клінічно значимими проблемами, спостерігаються в 35% пацієнтів віком 25-39 років і в 100% випадків хворих віком понад 60 років, тому під час діагностики слід обов'язково зіставляти дані нейровізуалізаційних досліджень з результатами неврологічного обстеження. Аналогічно, безсимптомні кили міжхребцевих дисків зустрічаються набагато частіше за кили, що супроводжуються больовим синдромом, при цьому навіть розмір виявленої кили не має значення: основними факторами, які обумовлюють наявність болю, є напрямок, у якому поширюється кила, а також вираженість автоімунної реакції організму у відповідь на пролабування диска.

Наразі для лікування гострого неспецифічного скелетно-м'язового болю в спині рекомендовано збереження активності, а також застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), центральних аналгетиків і міорелаксантів. Можна застосовувати акупунктуру, масаж, стретчинг, мануальну терапію, однак не рекомендовані ліжковий режим, антиконвульсанти, антидепресанти, системні кортикостероїди та тракції (Knaggs R. et al., 2017).

Надзвичайно важливий етап лікування – бесіда з пацієнтом, під час якої слід у доступній для сприйняття формі пояснити, що прогноз є сприятливим, а проведення рентгенографії, комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії на початковому етапі не потрібне. Варто інформувати пацієнта про доброякісний характер захворювання, високу ймовірність швидкого одужання і необхідність збереження активного способу життя, соціальної, професійної та побутової діяльності. Міжнародні та європейські рекомендації наголошують на важливості збереження активного способу життя та уникненні ліжкового режиму. Якщо ліжковий режим все-таки потрібен, його тривалість не має перевищувати 2 днів. У гострому періоді болю слід обмежити значні фізичні навантаження, тривале сидіння та лежання, проте незначна фізична активність буде корисною, оскільки сприяє покращенню трофіки тканин.

Важливий аспект лікування – вибір відповідного матрацу для спання. Порівняння жорстких і напівжорстких матраців у рандомізованому багатоцентровому дослідженні виявило перевагу напівжорстких матраців для зменшення болю та ступеня непрацездатності (Kovacs F.M. et al., 2003). Значення має також висота подушки: не слід обирати занадто низьку чи занадто високу (рис. 4).

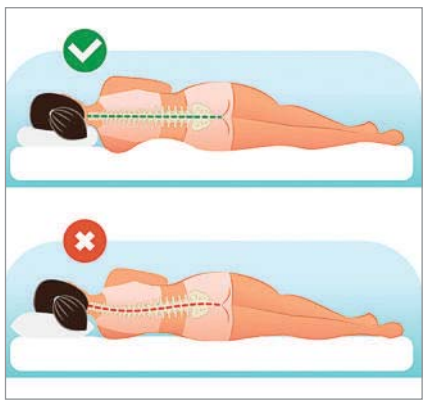


**Рис. 4. Правильне положення тіла під час сну**

Як уже зазначалося, у фармакотерапії БУШ провідні позиції посідають НПЗП (наприклад, теноксикам). Препарат теноксикаму Артоксан (World Medicine) має протизапальний, знеболювальний та жарознижувальний ефект; його період напіввиведення становить 72 год, що дозволяє застосовувати препарат 1 р/добу.

Артоксану притаманний подвійний механізм усунення болю: блокада циклооксигенази з гальмуванням утворення простагландинів і порушення проведення больових імпульсів у спинному мозку. Аналгетичний ефект цього препарату настає досить швидко (0,5-2 год). Своєю чергою, протизапальна дія Артоксану ґрунтується на гальмуванні перекисного окиснення ліпідів, стабілізації мембран лізосом, гальмуванні агрегації нейтрофілів, зменшенні проникності капілярів тощо. Артоксан представлений у двох лікарських формах: таблетки в плівковій оболонці по 20 мг теноксикаму та ліофілізат для розчину для ін'єкцій з розчинником (по 20 мл в одному флаконі). До складу ін'єкційної форми Артоксану входить манітол, завдяки чому цей препарат усуває набряки в місці запалення, пришвидшуючи настання знеболювального ефекту, та чинить хондропротекторну дію.

Теноксикам (Артоксан) добре проникає через захисний запальний вал гранулоцитів у зону запалення, реалізуючи в ній свої ефекти. Піку концентрації у синовіальній рідині теноксикам досягає вже через 60 хв. Для порівняння, для ібупрофену й індометацину цей показник становить 210 хв, для диклофенаку – 240 хв, а для кетопрофену – 360 хв. Сфера застосування Артоксану дуже широка; препарат показаний при подагрі, хворобі Бехтєрєва, ревматоїдному артриті, остеоартриті, посттравматичному запаленні м'яких тканин та опорно-рухового апарату, больовому синдромі різного генезу, БУШ, болю в спині, нирковій кольці та інфекційно-запальних захворюваннях нирок.

Що стосується ВБН, то велику доказову базу щодо її лікування має цитиколін (Роноцит, World Medicine). Цьому препарату присвячено 3 кокранівські огляди, 1 міжнародний протокол, 255 досліджень та понад 20 інших друкованих праць. Роноцит є універсальним мембранопротектором для лікування захворювань нервової системи, які супроводжуються ушкодженням нервових клітин. Роноциту притаманний багатогранний механізм дії, який включає пригнічення синтезу фосфоліпази А2 з відповідним зменшенням накопичення жирних кислот, відновлення вмісту фосфоліпідів клітинних мембран, покращення холінергічної передачі, модуляцію дофамін- і глутаматергічної нейротрансмісії, відновлення функціонування $Na^+$-$K^+$-АТФ-ази, посилення антиоксидантного захисту, протидію апоптозу, виражений нейрорепаративний ефект, стимуляцію процесів нейро- й ангіогенезу. Роноцит представлений у двох дозах: 500 та 1000 мг цитиколіну в 4 мл розчину для ін'єкцій. Препарат застосовують у вигляді внутрішньовенних або внутрішньом'язових ін'єкцій; рекомендована доза для дорослого пацієнта становить 500-2000 мг/добу залежно від тяжкості стану. При гострих і невідкладних станах максимальний ефект досягається за призначення препарату впродовж перших 24 год після появи симптомів.

*Підготувала* ***Лариса Стрільчук***


БУДУВАННЯ... ЯК ВИЖИВАННЯ...

РОНОЦИТ

Розчин для ін'єкцій

... досягнувши головного мозку, ЦИТИКОЛІН вбудовується у клітинні, цитоплазматичні та мітохондріальні мембрани, беручи участь у ПОБУДОВІ фракції фосфоліпідів мембран нейронів[1]...

- **Інсульт,** гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу[1]
- **Черепно-мозкова травма** та її неврологічні ускладнення[1]
- **Когнітивні порушення**[1]

[1]Інструкція.

**РОНОЦИТ. Показання.** Інсульт, гостра фаза порушень мозкового кровообігу та лікування ускладнень і наслідків порушень мозкового кровообігу. Черепно-мозкова травма та її неврологічні наслідки. Когнітивні порушення та порушення поведінки внаслідок хронічних судинних і дегенеративних церебральних розладів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до інших допоміжних речовин лікарського засобу. Підвищений тонус парасимпатичної нервової системи. **Побічні реакції.** Сильний головний біль, вертиго, галюцинації, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, тахікардія, задишка, нудота, блювання, діарея, реакції гіперчутливості, у т. ч.: висипання, гіперемія, екзантема, кропив'янка, пурпура, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, озноб, набряк, зміни у місці введення. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. *ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №2854 від 10.12.2020 р. РП №UA/18484/01/01, РП №UA/18484/01/02. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарати можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконагляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmaconadzor@biaktina.ua*

WORLD MEDICINE Pharmaceutical Company

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

# Виклик реальності: депресія при неврологічній патології

**Післядипломна освіта лікарів триває навіть в умовах пандемії COVID-19 – протягом весни відбулося декілька конгресів і симпозіумів терапевтичного профілю. Естафету подальшого професійного розвитку підхопили неврологи та психіатри: 25-26 березня на базі Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського відбулася всеукраїнська онлайн-конференція «Сучасні стратегії діагностики та лікування неврологічних і психічних захворювань». Провідні фахівці з Києва, Харкова, Вінниці, Львова, Тернополя, а також неврологи, психологи, наркологи з усієї України обговорювали складні аспекти ведення пацієнтів з різноманітною психоневрологічною патологією.**

З.В. Салій

Серед декількох доповідей, які розкривали нюанси терапії хворих на депресію, онлайн-слухачі особливо відзначили презентацію **доцента кафедри неврології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктора медичних наук Зої Василівни Салій** «Депресія при неврологічній патології. Виклик реальності». Свій виступ спікерка розпочала з дефініції депресії, згідно з якою цей психічний розлад характеризується зниженням настрою (пригніченістю, смутком, тугою) протягом щонайменше 2 тиж, а також ангедонією (зниженням інтересу / задоволення від діяльності, яка зазвичай є приємною для людини), відсутністю колишнього рівня активності й енергійності, сил і спонукань, що спричиняє посилену стомлюваність.

Відповідно до статистичних даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширеність депресії в Україні є досить високою та становить 6,3%, що значно перевищує аналогічний показник у сусідніх країнах (Росія – 5,5%, Польща – 5,1%, Молдова – 5,4%, Таджикистан – 3,8%, Туреччина – 4,2%). Автори національного дослідження, проведеного в Данії та спрямованого на порівняння вартості лікування різної патології головного мозку, стверджують, що на фармакотерапію депресії витрачається значно більше коштів, ніж на іншу неврологічну патологію. В цій країні також зафіксовано достовірний статистичний зв'язок між наявністю неврологічного захворювання та ймовірністю смерті через самогубство: ризик умисного спричинення власної смерті в осіб із супутньою неврологічною патологією зростає у 2,4 разу, в пацієнтів із хворобою Гантінгтона – в 1,62 разу.

Чисельні експериментальні та патофізіологічні дослідження дозволили встановити провідну роль порушення проведення нервових імпульсів TrkB-сигнальним шляхом і змін сигналізації із залученням мозкового нейротрофічного фактора (BDNF), В-кінази рецептора тропоміцину (TrkB). Ліпополісахарид-індуковане запалення змінює сигналізацію BDNF-TrkB у префронтальній корі, гіпокампі, накопичуваному ядрі та спричиняє виникнення депресивно-подібного фенотипу (рис. 1). Саме ця теорія виникнення та прогресування депресії стала підґрунтям для патогенетичного підбору медикаментозних препаратів і призначення сучасних ефективних антидепресивних засобів.

Відомо, що перебіг різних неврологічних і соматичних захворювань (інсульту, черепно-мозкової травми (ЧМТ), мігрені, хронічного болю, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, епілепсії) може ускладнюватися розвитком депресії. Крім того, депресія часто з'являється як психологічна реакція на хворобу чи прояв недостатньої спроможності подолати її. Зазначений психічний розлад також здатні спровокувати деякі ліки, які застосовуються в схемах терапії тяжкої неврологічної патології (паркінсонізм, епілепсія), специфічних автоімунних процесів.

Багато уваги доповідачка приділила постінсультній депресії, що розвивається зазвичай у 30% хворих; пік клінічних проявів припадає на 2-5-й місяць постінсультного періоду, але протягом подальших 2-3 років її поширеність знижується до 20%. Зоя Василівна підкреслила, що велика депресія частіше розвивається після інсульту, ніж при інших захворюваннях з аналогічним рівнем неврологічного дефіциту. Цей різновид депресії пов'язаний з ураженням білої речовини, німими лакунарними інфарктами; може з'являтися навіть після транзиторної ішемічної атаки, легкого інсульту та розвиватися в осіб з анозогнозією. До факторів ризику появи постінсультної депресії належать ураження значимих ділянок головного мозку (передні відділи, базальні ганглії, лімбічна система), генетична схильність, запалення, активація нейрогенезу у відповідь на ішемію, зміни вмісту нейротрофічних факторів, порушення кортико-стріато-палідо-таламо-кортикальних проєкцій, ураження серотонінергічного, норадренергічного та дофамінергічного шляхів. Іншими характерними рисами постінсультної депресії вважають тенденцію до тривалого перебігу, приєднання тривоги, емоційної лабільності, зниження когнітивних функцій, обмеження реабілітації пацієнта, погіршення прогнозу (в т. ч. через зростання ризику смертності). Спікерка навела факти щодо зростання поширеності депресії та рівня тривожності в постінсультних хворих під час пандемії COVID-19, що пояснюють соціальною депривацією, значним обмеженням доступу до реабілітаційних заходів. Зоя Василівна прокоментувала звіт AHA/ASA, опублікований у 2017 р., що базується на результатах аналізу 12 клінічних досліджень. Доведено, що антидепресанти є ефективними препаратами для лікування постінсультної депресії, але тривалість їхнього застосування, переваги конкретних ліків ще продовжують вивчатися.

Доповідачка акцентувала увагу онлайн-слухачів на депресії, яка розвивається після ЧМТ. Установлено, що отримання ЧМТ асоціюється із 3,29-кратним збільшенням ризику депресії. Імовірність розвитку депресії після перенесеної ЧМТ зберігається протягом тривалого часу: ризик її появи через 6-12 міс від перенесеної травми зростає у 2,43 разу, після 1-2 років – у 4,12 разу, 2-10 років – у 3,28 разу, >10 років – у 3,42 разу. Імовірність виникнення депресії залежить від віку, в якому пацієнт отримав ЧМТ: якщо це був досить молодий вік (<25 років), то ризик появи клінічних ознак цього психічного розладу зростає у 2,26 разу; ЧМТ, перенесена у віці 25-35 років, асоціюється із 4,67-кратним зростанням ризику, тоді як отримання травми у віці >35 років спричиняє збільшення розвитку депресії у 2,69 разу. Доведено наявність гендерної схильності: ризик розвитку депресії у жінок є достовірно вищим, ніж у чоловіків (19,97 vs 3,0 відповідно), тоді як достовірний зв'язок між етіологією ЧМТ і появою депресії відсутній. Посттравматичну депресію класифікують на ранню та пізню: рання пов'язана із прямим ушкодженням мозкової тканини чи розвитком вторинного гіпопітуїтаризму внаслідок ушкодження гіпофізу, а пізня обумовлена психологічною реакцією на моторну та когнітивну дисфункцію, наслідками міжособистісних і професійних труднощів. Основними напрямами лікування посттравматичної депресії є призначення антидепресантів, психотерапії, нейромодуляції. Зоя Василівна наголосила, що призначення антидепресантів хворим на посттравматичну депресію часто супроводжується появою побічних ефектів, тому ведення зазначеної когорти пацієнтів слід проводити під гаслом «починати з низьких доз, збільшувати повільно».

Спікерка виокремила хворобу Паркінсона як одну з причин виникнення депресії. Наразі доведено, що депресія сама собою створює умови для розвитку хвороби Паркінсона (ризик виникнення зростає у 2,4-3,24 разу), з іншого боку, депресію вважають продромальним симптомом цієї патології. Згідно зі статистичними даними, поширеність тяжкої депресії в осіб із хворобою Паркінсона становить 2,7-55,6%, легкої – 13-34,5%, дистимії – 2,2-31,3%. Перебіг хвороби Паркінсона характеризується наявністю двох етапів: продромального та клінічного; в продромальному періоді домінують немоторні порушення, як-от зниження гостроти нюху, закреп, гіпотензія, еректильна дисфункція, порушення сечовипускання, а перехід до клінічної стадії асоціюється приєднанням до цієї неспецифічної симптоматики тривожності та депресії. Доповідачка підкреслила, що перші психічні ознаки з'являються за декілька років до появи моторних порушень (тремору, брадикінезії, постуральної нестабільності, дискінезії) та прогресування немоторних змін (втоми, апатії, болю,

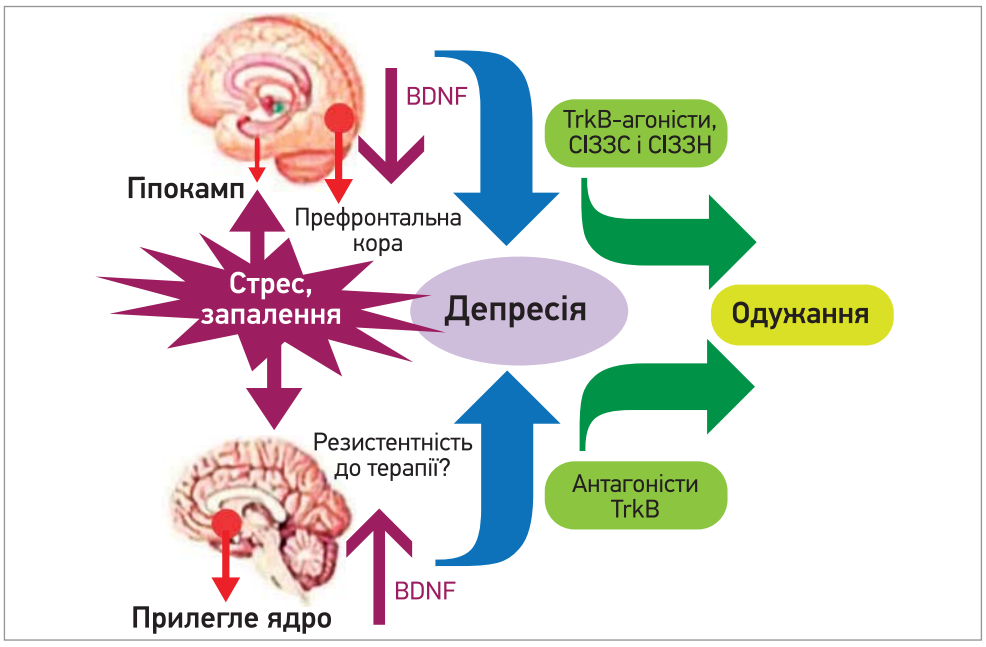



**Рис. 1. Патофізіологічні особливості виникнення і лікування депресії за J. Zhang і співавт., 2016**

*Примітки: СІЗЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СІЗЗН – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну.*

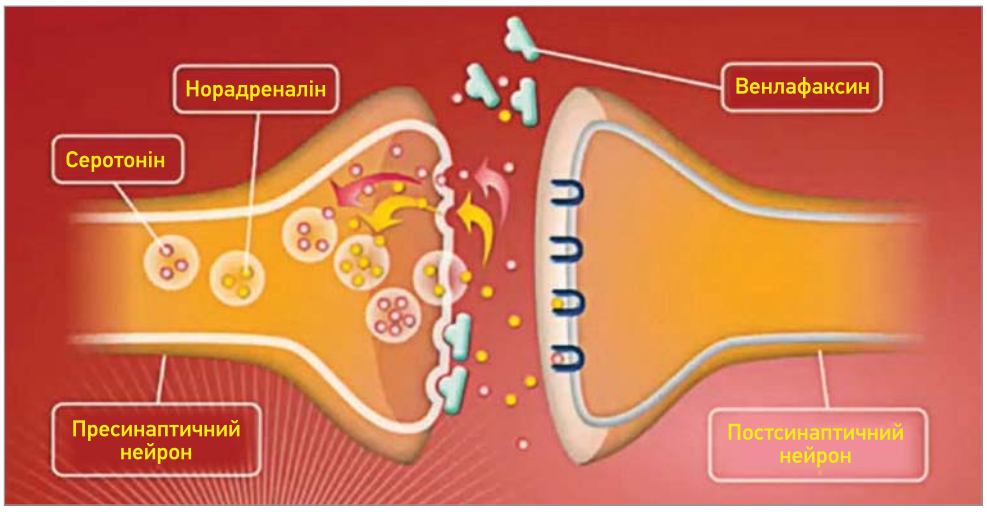



**Рис. 2. Механізм дії венлафаксину (Велаксину)**

деменції та психозу). Встановлено, що розвиток депресії при хворобі Паркінсона пов'язаний з дофамінергічною та серотонінергічною дисфункцією, посиленням атрофії лобної частки, зниженням метаболізму у фронто-темпоропарієтальних ділянках головного мозку. Останні патологічні зміни вважають потенційним маркером розвитку депресії в осіб із хворобою Паркінсона. Фактори ризику виникнення депресії в цієї когорти хворих – анамнестичні дані щодо наявності тривоги, обтяжений сімейний анамнез, когнітивні порушення, значна тривалість демієлінізуючої хвороби, молодший вік, порушення сну, синдром неспокійних ніг, жіноча стать. Зоя Василівна зазначила, що ригідна форма хвороби Паркінсона часто асоціюється з великим депресивним розладом; хворим на депресію властиві високий рівень ангедонії, румінації, суїцидальних думок, безнадії, порушення апетиту та зниження лібідо.

На думку доповідачки, існує достовірний зв'язок між депресією, тривожністю та появою невропатичного болю. Доведено, що на нейропатичний біль страждають 18% постінсультних хворих, 59% пацієнтів, які перенесли ушкодження спинного мозку, 30% хворих на розсіяний склероз, 50% осіб із хворобою Паркінсона.

Згідно з основами патофізіології, появу больового імпульсу забезпечують такі нейромедіатори, як дофамін, серотонін, норадреналін; тривожність розвивається на тлі зростання рівня дофаміну та норадреналіну, депресія асоціюється з підвищенням вмісту дофаміну, серотоніну, норадреналіну. Саме ці фізіологічні особливості дозволили розробити терапевтичні напрями лікування депресії із застосуванням антидепресантів. Сучасні антидепресанти значно відрізняються від своїх попередників: вони добре переносяться, зручні у використанні, мають мінімальну поведінкову токсичність та сприятливий профіль побічних ефектів, характеризуються мінімальним ризиком небажаних взаємодій з іншими препаратами, відсутністю нейротропної активності та ймовірності звикання до них. Спікерка звернула увагу онлайн-слухачів на антидепресант подвійної дії Велаксин® (EGIS) – єдиний венлафаксин в Україні у вигляді капсул із мікропелетами в трьох дозуваннях. Його діючою речовиною є венлафаксин, який забезпечує селективну блокаду зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, незначною мірою – дофаміну, що сприяє розвитку антидепресивного ефекту та посиленню нейротрансмітерної активності (рис. 2).

Зоя Василівна підкреслила фармакологічні особливості лікарського засобу Велаксин®: відомо, що при призначенні венлафаксину в добовій дозі <150 мг (75 мг) препарат забезпечує блокаду зворотного захоплення серотоніну, тоді як при застосуванні більш високих добових доз (≥150 мг/добу) відбувається блокада зворотного захоплення двох нейромедіаторів – серотоніну та норадреналіну. Призначення венлафаксину (Велаксину) в дуже високих добових дозах зумовлює додаткове інгібування зворотного захоплення третього нейромедіатора – дофаміну.

Доповідачка навела та прокоментувала результати систематичного огляду, в якому аналізувалася ефективність венлафаксину в лікуванні нейропатичного болю на підставі даних 13 клінічних досліджень. Доведено, що венлафаксин краще за плацебо втамовує нейропатичний біль, причому значніший аналгетичний ефект зафіксовано при застосуванні доз препарату не менше 150 мг/добу.

Згідно з даними одного експериментального дослідження, венлафаксин має значний аналгетичний ефект, котрий дозволяє нівелювати оксаліплатин-індукований нейропатичний біль у лабораторних мишей. Ці дані відкривають великі можливості в застосуванні венлафаксину (Велаксину) у схемах підтримувальної терапії онкологічних хворих. Сьогодні венлафаксин (Велаксин®) призначається для лікування та профілактики великих депресивних епізодів, терапії генералізованих тривожних розладів і соціальних фобій; може рекомендуватися хворим на розсіяний склероз, хворобу Паркінсона, постінсультну депресію, а також з метою попередження післяопераційної когнітивної дисфункції.

Застосування венлафаксину (Велаксину) дозволяє значно покращити перебіг депресії, коморбідної з соматичним болем: на тлі терапії Велаксином кількість балів за шкалою Гамільтона (для оцінки депресії) знизилася вдвічі вже після 1-го тижня лікування. Прийом венлафаксину протягом усього 7 діб спричиняв зниження інтенсивності болю в 2,3 разу.

Спікерка зауважила, що застосування Велаксину відповідає усім міжнародним практичним рекомендаціям з лікування нейропатичного болю, які в якості терапії першої лінії передбачають застосування препаратів трьох груп: трициклічних антидепресантів (переважно амітриптилін), інгібіторів зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (наприклад, венлафаксин) та лігандів кальцієвих каналів (габапетин, прегабалін).

Незважаючи на те, що призначення антидепресантів іноді зумовлює деякі упередження у хворих, подолання цієї стигми дозволить нормалізувати стан хворих і покращити їхнє самопочуття.

Свою доповідь Зоя Василівна завершила висловлюванням директора Європейського регіонального бюро ВООЗ, професора Жужани Якаб: «Попри те, що депресію можна лікувати, щонайменше 75% людей, які страждають на глибоку депресію, не отримують адекватної допомоги. Однак недостатньо просто розширити масштаби надання послуг; не менш важливо працювати над підвищенням обізнаності людей щодо цієї проблеми, поліпшенням її розуміння і зниженням рівня стигми».

*Підготувала* ***Тетяна Можина***

Фармак

# КВАЙТ ЗАСПОКОЮЄ І НА ДУШІ СТАЄ ЛЕГШЕ!

**1 ТАБЛЕТКА МІСТИТЬ*:**

- екстракт кореневища валеріани (Valeriana officinalis L.) - 125 мг;
- екстракт листя меліси (Melissa officinalis L.) - 112,5 мг;
- екстракт трави пасифлори (Passiflora incarnata L.) - 80 мг

## СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ ВІКОМ ВІД 12 РОКІВ*

Для лікування станів занепокоєння приймати по 2 таблетки до 3 разів на день.

Для лікування безсоння 2 таблетки за півгодини – годину до сну. За потреби можна додатково приймати 2 таблетки раніше, протягом вечора.

*- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КВАЙТ® ЗАСПОКІЙЛИВИЙ

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях , призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/17603/01/01, наказ МОЗ України від «21» серпня 2019 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua. УКР/ПРОМО/05/2021/КВА/ДМ/001

**К.В. Юрко**, д.м.н., професор, **А.С. Лєсна**, кафедра інфекційних хвороб;
**В.В. Кучерявченко**, кафедра медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, Харківський національний медичний університет

# Оптимізація лікування неврологічних проявів у пацієнтів з COVID-19

К.В. Юрко

**Перші випадки гострої респіраторної хвороби, яку спричиняє коронавірус COVID-19, були зафіксовані в середині грудня 2019 року в місті Ухань у центральному Китаї, де в місцевих мешканців зареєстровано спалах респіраторної інфекції, що була пов'язана з ринком тваринних і морепродуктів Уханю. В січні 2020 року китайські науковці виділили новий бетакоронавірус, який щонайменше на 70% схожий за генетичною послідовністю на вірус SARS-CoV. Влада Китаю оголосила надзвичайний стан.**

Основною особливістю нового коронавірусу є відсутність патогномонічної клінічної картини; перебіг хвороби може бути від легкого до вкрай тяжкого. Основні клінічні симптоми характеризуються підвищенням температури тіла, сухим кашлем, загальною слабкістю, діареєю, нудотою, аносмією (але іноді лихоманка відсутня). Отже, основні симптоми потребують диференційної діагностики як із ГРВІ, так і з кишковими інфекціями. У частки хворих на 3-5-й день розвивається пневмонія.

Встановлено, що коронавірусна хвороба уражає не тільки дихальну систему, що зумовлює розвиток тяжкого респіраторного синдрому, а й впливає на нервову систему; це спричиняє невиправні наслідки на весь організм хворої людини та підвищує ризик летальності [1, 2]. До значної кількості скарг з боку нервової системи, які мають пацієнти під час госпіталізації, належать агресивність – 55%, збудженість – 62%, головний біль – 77%, порушення сну – 63%, зниження уваги та пам'яті – 47%, запаморочення – 52%, хиткість при ході – 71%, парестезії в нижніх кінцівках – 42%, виражена загальна слабкість – 78% [3]. Неврологічні прояви COVID-19 викликають наукову зацікавленість дослідників усього світу. На думку авторів, є декілька шляхів проникнення коронавірусу до центральної нервової системи. Перший шлях – через нюховий нерв, імовірно, саме тому одним із симптомів COVID-19 є аносмія; другий – інфікування моноцитів і макрофагів коронавірусом та їх проникнення через гематоенцефалічний бар'єр; також можливий шлях проникнення вірусу через транссинаптичну передачу периферичними нервами [4, 5]. Саме тому ця тема є дуже важливою та потребує подальшого вивчення.

## Матеріали та методи

Проаналізовано результати лікування 67 пацієнтів, які перебували на лікуванні в КНП ХОР «Обласна клінічна інфекційна лікарня», за період із грудня 2020 по квітень 2021 року.

Критерії відбору пацієнтів: відсутність летальності протягом 30 діб спостереження, неврологічних захворювань та ускладнень в анамнезі, алергії на компоненти лікарського препарату.

Значну частку хворих склали особи похилого віку, середній вік становив 67,2±4,4 року. Коронавірусна інфекція в пацієнтів була підтверджена дослідженням назофарингеальних мазків методом полімеразної ланцюгової реакції. Для виявлення запального процесу в легенях було виконано комп'ютерну томографію (КТ); усі пацієнти мали двобічне полісегментарне запалення легень, що відповідало критеріям у 42 (62,6%) хворих КТ-3 та 25 (37,4%) пацієнтів КТ-2.

Перебіг COVID-19 ускладнювався наявністю в пацієнтів супутніх патологій: гіпертонічна хвороба – 55 (82%), ішемічна хвороба серця – 47 (70,1%), хронічне обструктивне захворювання легень – 34 (50,7%), захворювання щитоподібної залози – 25 (37,3%), ожиріння – 41 (61,1%), онкологічні захворювання – 21 (31,3%). Пацієнти були госпіталізовані на 7±3-тю добу від початку захворювання. У 35 (52,3%) хворих прояви дихальної недостатності (ДН) відповідали III ступеню, у 32 (47,7%) – II ступеню. Крім проявів ДН, у пацієнтів були виявлені неврологічні прояви, які також ускладнювали перебіг хвороби.

Серед неврологічних проявів більшу кількість склали головний біль – 48 (71,6%), запаморочення – 35 (52,5%), аносмія – 29 (43,2%), психомоторне збудження – 34 (50,7%), порушення сну – 29 (43,2%), прояви депресії – 19 (28,3%), агевзія – 30 (44,7%), виражена загальна слабкість – 61 (91%), втомлюваність – 58 (86,5%).

Таблиця. **Опитувальник регресії неврологічних проявів у пацієнтів**

| Неврологічні прояви | Вираженість | Бали |
|---|---|---|
| Відчуття тривожності | немає | 0 |
| | помірні | 1 |
| | значні | 2 |
| Наявність ознак порушень сну | немає | 0 |
| | помірні | 1 |
| | значні | 2 |
| Прояви пригнічення настрою | немає | 0 |
| | помірні | 1 |
| | значні | 2 |
| Наявність головного болю | немає | 0 |
| | помірний | 1 |
| | значний | 2 |
| Наявність аносмії та агевзії | немає | 0 |
| | помірні | 1 |
| | значні | 2 |

*Примітка: 0-3 балів – ефективність є високою; 3-6 балів – ефективність є помірною; 6-9 балів – ефективність є низькою; >9 балів – неефективне.*

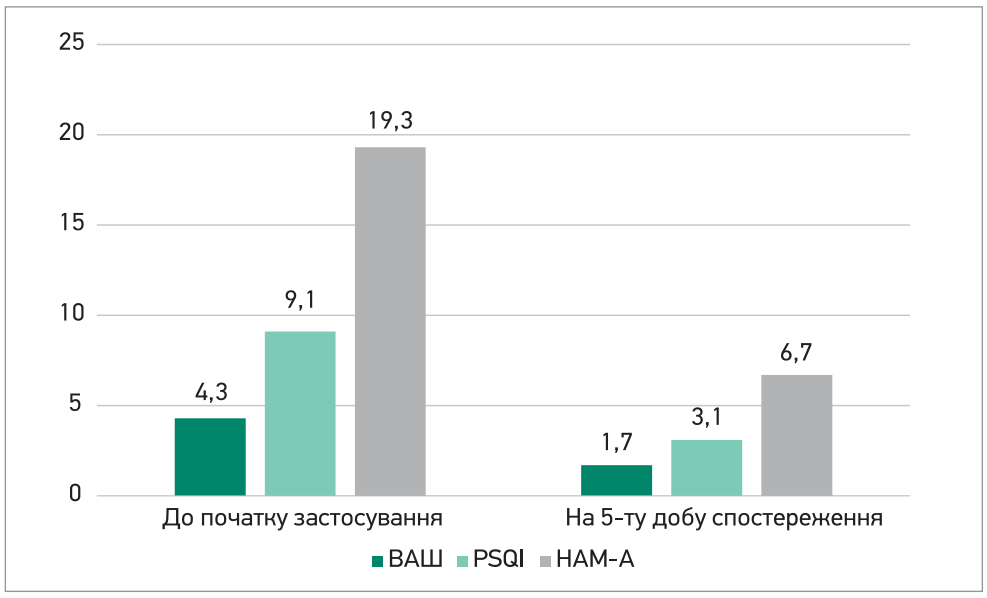



**Рис. 1. Порівняння динаміки неврологічних симптомів у пацієнтів основної групи**

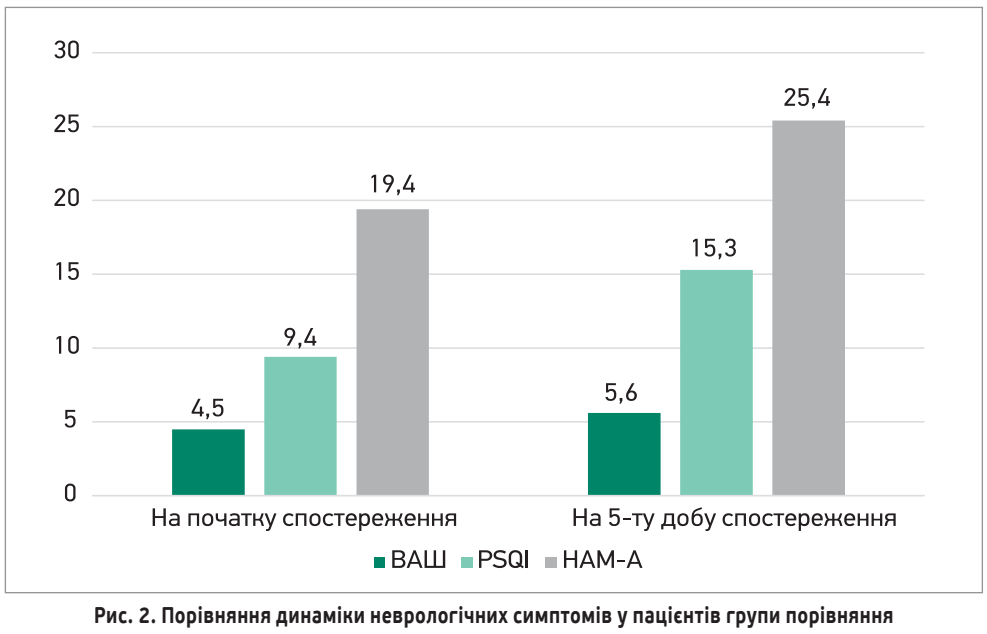



**Рис. 2. Порівняння динаміки неврологічних симптомів у пацієнтів групи порівняння**

Для оцінки якості сну використовували Пітсбурзький індекс якості сну (PSQI); наявність у хворих тривожності виявляли за допомогою Шкали оцінки тривожності Гамільтона (HAM-A); водночас для визначення ступеня вираженості головного болю застосовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ). Був створений власний опитувальник пацієнтів для оцінки ефективності лікування та регресії неврологічних проявів (табл.).

Отримані результати дослідження були оброблені за загальними правилами варіаційної статистики із застосуванням t-критерію Стьюдента.

## Результати

Хворих було розподілено на дві клінічні групи. Першу клінічну групу склали 37 хворих, які отримували заспокійливі таблетки на основі 100% рослинних компонентів Квайт® заспокійливий (Quiet sedative) від української фармацевтичної компанії «Фармак» для усунення неврологічних проявів у пацієнтів під час лікування в стаціонарі.

Застосовували лікарський трав'яний збір (Valeriana officinalis L., Melissa officinalis L., Passiflora incarnata L.) за пригнічення настрою, тривожності (по 2 таблетки 3 р/добу), а також у разі порушення сну (2 таблетки за півгодини до сну). До початку вживання препарату хворі скаржилися на виражену загальну слабкість – 21 (56,7%), пригнічення настрою – 19 (51,3%), запаморочення – 24 (64,8%), аносмію та агевзію – 15 (40,5%), психомоторне збудження – 13 (35,1%), втомлюваність – 26 (70,2%). За ВАШ ступінь тяжкості головного болю склав 4,3±1,2 ($p<0,05$), PSQI – 9,1±2,4 ($p<0,05$), за шкалою HAM-A – 19,3±2,3 ($p<0,05$). На 5-ту добу застосування препарату Квайт® заспокійливий спостерігалася позитивна динаміка – за ВАШ – 1,7±0,7 ($p<0,05$), PSQI – 3,1±1,2 ($p<0,05$), за шкалою HAM-A – 6,7±0,5 ($p<0,05$) (рис. 1). За даними опитувальника ефективності застосування препарату та регресії неврологічних проявів показник становить 3 бали.

Пацієнти групи порівняння (30 осіб), які отримували стандартну терапію та не отримували препарату для усунення неврологічних проявів, мали такі скарги: ознаки депресії – 17 (56,6%), виражена загальна слабкість – 25 (83,3%), пригнічення настрою – 19 (63,3%), запаморочення – 14 (46,6%), аносмія та агевзія – 11 (36,6%), втомлюваність – 23 (76,6%), психомоторне збудження – 9 (30%). За ВАШ ступінь тяжкості головного болю склав 4,5±1,3 ($p<0,05$), PSQI – 9,4±2,3 ($p<0,05$), за шкалою HAM-A – 19,4±2,1 ($p<0,05$). На 5-ту добу спостереження в групі порівняння відзначено негативну динаміку. При повторній оцінці стану нервової системи спостерігалося прогресування неврологічних симптомів, що ускладнювало перебіг хвороби. За результатами оціночних шкал: ВАШ – 5,6±0,8 ($p<0,05$), PSQI – 15,3±1,7 ($p<0,05$), за шкалою HAM-A – 25,4±3,1 ($p<0,05$) (рис. 2).

У 3 пацієнтів групи порівняння спостерігалися транзиторні ішемічні атаки, у 2 пацієнтів були неврологічні ускладнення у вигляді гострого порушення мозкового кровообігу, що потребували додаткової консультації невропатолога.

## Висновки

1. Пацієнти з коронавірусною інфекцією потребують додаткової терапії для усунення неврологічних проявів хвороби та попередження неврологічних ускладнень.
2. Застосування заспокійливого засобу Квайт® при лікуванні хворих з COVID-19 допомагає усунути неврологічні прояви хвороби та попереджає розвиток неврологічних ускладнень.

Список літератури знаходиться в редакції.

# Полінейропатії при ревматологічних захворюваннях: алгоритм діагностики

О.Л. Товажнянська

**8-10 квітня відбулася V Науково-практична конференція з міжнародною участю «Advances in neurology – досягнення в неврології». Учасники заходу мали можливість ознайомитися з доповідями провідних фахівців, які стосувалися актуальних питань менеджменту пацієнтів із неврологічними захворюваннями. Завідувачка кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олена Леонідівна Товажнянська представила доповідь на тему «Полінейропатії при ревматологічних захворюваннях. Алгоритм діагностики», в якій докладно розглянула особливості полінейропатій у пацієнтів із супутньою ревматологічною патологією та представила найновіші дані щодо особливостей ведення таких пацієнтів.**

## Периферична нейропатія: етіологія, патогенез і клініка

На сьогодні доволі серйозною проблемою є виявлення етіології ураження периферичної нервової системи. Причинними факторами можуть виступати найрізноманітніші патологічні стани й захворювання поза нервовою системою. Усі вони здатні негативно впливати на певні структури нервової системи та призводити до ураження периферичних нервів і виникнення нейропатії.

Особливістю розвитку цього типу нейропатій є те, що периферичні відділи нервової системи мають уразливіший гематоневральний бар'єр, а отже, будь-які системні захворювання, метаболічні порушення, запалення, автоімунні розлади, нутритивна недостатність можуть негативно впливати на стан нервів і, відповідно, призводити до такого дифузного ураження.

Периферичну нейропатію верифікують з огляду на клінічні дані, оскільки цей стан зазвичай характеризується специфічною симптоматикою. Діагноз стає ще зрозумілішим і підтверджується за допомогою електродіагностики.

У більшості випадків периферичних нейропатій передусім страждають найдовші нервові волокна. Саме тому на початку захворювання симптоми з'являються в дистальних відділах кінцівок, спершу в нижніх, а згодом розповсюджуються у висхідному напрямку, залучаючи й верхні кінцівки. Слід зазначити, що при полінейропатіях симетричність симптоматики відображає дифузний характер ураження нервових волокон. Натомість у разі множинної мононейропатії послідовність ураження периферичних нервів, яке призводить до формування полінейропатичного синдрому, має асиметричний характер.

## Патогенетичні та клінічні особливості васкулітних нейропатій

Васкуліти – клінічно різноманітна група захворювань із гістопатичними ознаками запалення й ураження кровоносних судин, яке спричиняє ішемічне ушкодження тканин, у тому числі периферичних нервів. Системні васкулітні нейропатії виникають унаслідок відкладення імунних комплексів у судинній стінці зі звільненням прозапальних цитокінів, автоімунної атаки ендотеліальних клітин, що призводить до утворення цитокінів і клітинних адгезійних молекул, які спричиняють фіксацію лімфоцитів і руйнують ендотеліальні клітини. Вказане зумовлює патологічні зміни в епі- та периневральних судинах діаметром 75-200 мкм.

Згідно з рекомендаціями Товариства з вивчення захворювань периферичних нервів діагноз васкулітної нейропатії встановлюється за наявності гістопатичних маркерів хвороби й асиметричної втрати нервових волокон, дегенерації аксонів, некрозу, регенерації чи інфарктів міофібрил у разі біопсії короткого малогомілкового м'яза.

Не менш важливими є клінічні та лабораторні дані. Клінічно ймовірна васкулітна нейропатія без біопсійних доказів характеризується типовими ознаками, зокрема сенсорним або сенсомоторним ураженням, які мають асиметричний або мультифокальний характер. Уражаються переважно нижні кінцівки та дистальні відділи. Крім того, цьому типу нейропатій притаманні больовий синдром, гострий рецидивний перебіг за відсутності демієлінізувальних електродіагностичних ознак.

Ангіотрофалгічні прояви є досить важливою ознакою для васкулітних нейропатій. Тяжкість ангіотрофалгічних проявів у разі системних захворювань визначається вираженістю ознак ураження периферичної нервової системи та судинних розладів за типом синдрому Рейно.

Увагу варто звернути й на можливу появу шкірних змін, які часто є першим симптомом нейропатій у разі системних захворювань сполучної тканини – вузликового поліартеріїту, ревматоїдного артриту (РА), системного червоного вовчака та подеколи системної склеродермії. Серед них – сітчасте ліведо, що найчастіше трапляється за антифосфоліпідного синдрому, вузликового поліартеріїту, кріоглобулінемії, системних захворювань сполучної тканини, периферичної емболії, цукрового діабету.

Найчастішими причинами васкулітних нейропатій є такі ревматологічні патології, як вузликовий поліартеріїт, синдром Вегенера, мікроскопічний поліангіїт, кріоглобулінемія, а також вторинні системні васкуліти (синдром Шегрена, РА, склеродермія). Загалом виділяють такі форми ураження периферичної нервової системи при васкулітах: множинна мононейропатія (акцент на малогомілковий і ліктьовий нерви), дистальна аксональна полінейропатія, сенсорна нейропатія, краніальні нейропатії, мононейропатії.

### Множинна мононейропатія

Особливістю множинної мононейропатії є те, що при деяких захворюваннях, зокрема вузликовому поліартеріїті, вона може виступати початковим проявом. Натомість у разі деяких інших ревматологічних захворювань, як-от РА, вона виникає в більшості хворих з уже встановленим діагнозом. Клінічно цей тип нейропатії характеризується слабкістю м'язів, яка наростає протягом декількох годин або днів, порушенням поверхневої, рідше глибокої чутливості, появою глибокого погано локалізованого ниючого болю, що переходить у пекучий. Результати електронейроміографії (ЕНМГ) свідчать про асиметричне мультифокальне аксональне ушкодження без ознак демієлінізації: зниження рекрутування потенціалу рухових одиниць, а також зниження амплітуди сенсорних потенціалів і М-відповіді за нормальної чи дещо зниженої швидкості проведення.

### Дистальна аксональна полінейропатія

Цей різновид нейропатії виникає не так часто, як попередня форма, та зазвичай спостерігається у хворих зі встановленим діагнозом системного червоного вовчака чи синдрому Шегрена. Характеризується симетричністю ураження й висхідним типом розповсюдження симптомів: спершу уражаються стопи, згодом гомілки й лише потім кисті. Переважно захворювання має сенсорний або сенсомоторний характер. На ЕНМГ можна спостерігати симетричне зниження амплітуди сенсорних потенціалів і М-відповіді, ознаки хронічної парціальної денервації, а також зниження рекрутирування потенціалів рухових одиниць, що є вираженішим у дистальних відділах.

Наявність ураження кистей до появи симптомів у дистальних відділах ніг й асиметрія ураження свідчитимуть на користь множинної мононейропатії чи компресійної нейропатії. Крім того, на відміну від полінейропатії для множинної мононейропатії характерний гостріший розвиток симптомів. До того ж особливістю останньої є переважне ураженням малогомілкового та ліктьового, рідше великогомілкового та серединного нервів.

### Сенсорна нейропатія

Основними причинами цього типу нейропатії є лімфоцитарна інфільтрація та розвиток вторинних дегенеративних змін у спинномозкових вузлах. Найчастіше сенсорна нейропатія спостерігається при синдромі Шегрена та склеродермії й характеризується поступовим початком, але може мати й підгострий перебіг. Першими симптомами виступають оніміння, парестезії, біль і порушення ходи. Страждають усі відділи чутливості, проте домінує ураження глибокої чутливості. Сухожилкові рефлекси випадають, але м'язова сила залишається нормальною. Виявляються ознаки сенситивної атаксії з позитивним симптомом Ромберга та псевдоатетозом верхніх кінцівок. На ЕНМГ сенсорні потенціали не викликаються, проте швидкість проведення руховими волокнами й амплітуда М-відповіді залишаються нормальними.

### Мононейропатії

Найчастіше трапляються при РА, рідше при синдромі Шегрена чи системній склеродермії. Головними формами цього типу нейропатій є синдром зап'ястного каналу, компресія ліктьового нерва на рівні ліктя та малогомілкового нерва на рівні голівки малогомілкової кістки. Зазвичай розвиток є поступовим, на відміну від рідкісніших гострих ішемічних нейропатій, спричинених системним некротичним васкулітом.

## Загальний підхід до діагностики нейропатій у ревматологічних хворих

Неврологічне тестування є першочерговим методом обстеження, за допомогою якого в дистальних відділах кінцівок можна виявити сенсорну симптоматику, вегетативні порушення та слабкість м'язів. Не менш важливим є ретельне опитування, зокрема щодо інфекцій, контакту з токсичними речовинами, прийому нового медикаменту, вакцинації, сімейного анамнезу. Лабораторне обстеження передбачає проведення насамперед базового скринінгу (повний аналіз крові, оцінка С-реактивного протеїну, електролітів, тиреоїдних гормонів, швидкості осідання еритроцитів, глюкози натще та глікованого гемоглобіну, функції печінки та нирок, визначення креатинкінази, імунофіксації білків у сироватці крові та серології на вірусні гепатити В та С). За підозри на васкуліт є потреба в специфічнішому тестуванні. Точне встановлення діагнозу можливе лише за допомогою інструментальної діагностики – дослідження нервової провідності, ЕНМГ та біопсії.

Не менш важливою є диференційна діагностика полінейропатій з урахуванням васкулітних і неваскулітних варіантів. Зокрема, симетричність ураження свідчить про те, що найімовірнішою причиною є васкуліт, натомість симетричні дистальні нейропатії є наслідком токсичних або метаболічних факторів. Хронічні нейропатії, що повільно прогресують, мають тенденцію до успадкування через тривалу токсичну дію чи метаболічні порушення. Гострі нейропатії зазвичай мають автоімунну причину чи є наслідком васкуліту, інтоксикації, інфекції, побічної дії ліків або онкології. Такі додаткові симптоми, як висип, шкірні виразки та синдром Рейно, в пацієнтів з асиметричною аксональною нейропатією передбачають гіперкоагуляційні стани чи автоімунний васкуліт. Втрата ваги, лихоманка, лімфаденопатія та масові ураження радше можуть бути свідченням наявності пухлини чи паранеопластичного синдрому.

**У підсумку О.Л. Товажнянська зазначила, що нейропатія – це найчастіша форма ушкодження периферичних нервів, яка має мультифокальний генез. Саме тому рання діагностика та встановлення причини є важливими для своєчасного призначення терапії й запобігання прогресуванню захворювання. Етіологічна, патогенетична та відновлювальна терапія дає змогу нівелювати структурно-функціональні периферичні порушення та покращити якість життя пацієнтів.**

*Підготувала* ***Лілія Нестеровська***

# Health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

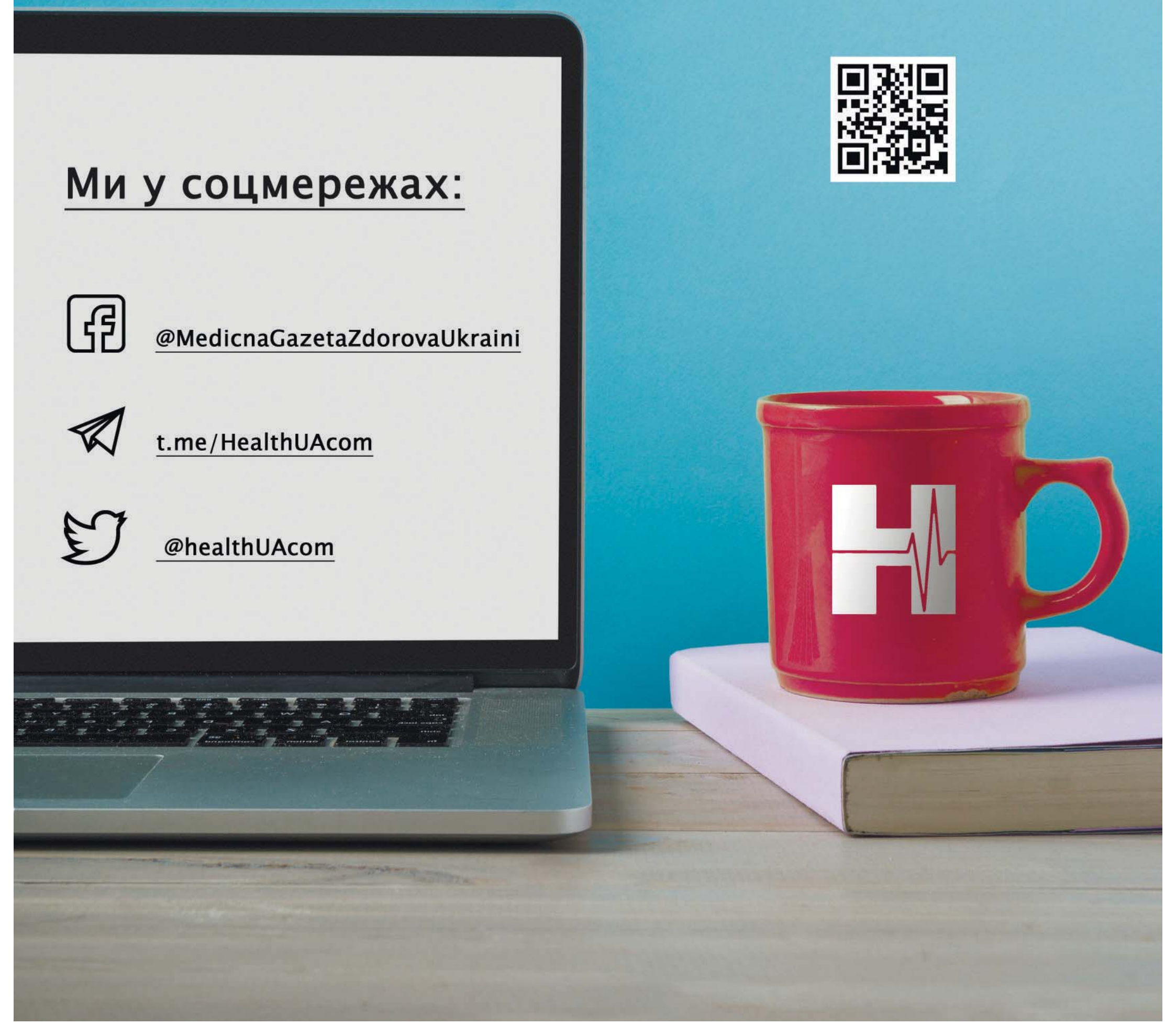
**Електронні версії усіх друкованих видань Видавничого дому «Здоров'я України» на одному сайті!**

**Ми у соцмережах:**

@MedicnaGazetaZdorovaUkraini

t.me/HealthUAcom

@healthUAcom



# Нові практичні настанови Європейської асоціації ритму серця щодо використання пероральних антикоагулянтів, які не є антагоністами вітаміну К, у пацієнтів із фібриляцією передсердь

**Цього року Європейська асоціація ритму серця (European Heart Rhythm Association, EHRA) представила оновлені настанови з використання пероральних антикоагулянтів, що не є антагоністами вітаміну К (Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, ПОАК), у пацієнтів із фібриляцією передсердь (ФП). У цьому огляді знайомимо читачів із ключовими положеннями настанови, а згодом висвітлимо особливості застосування ПОАК в окремих клінічних ситуаціях (при супутній хронічній хворобі нирок, хронічній хворобі печінки, в осіб похилого віку, під час проведення інтервенційних процедур тощо).**

Згідно із сучасними рекомендаціями ПОАК розглядаються як антикоагулянти першої лінії для запобігання інсульту в пацієнтів із ФП.

Термін «пероральні антикоагулянти, що не є антагоністами вітаміну К» є загальновизнаним і використовується вже багато років, у т.ч. і в настанові Європейського кардіологічного товариства (ESC) з лікування ФП. Хоча деякі автори називають ці препарати прямими пероральними антикоагулянтами (direct oral anticoagulants), експерти EHRA мають на меті й надалі продовжувати використовувати термін ПОАК. Зрештою, обидва терміни взаємозамінні, коли йдеться про прямі інгібітори фактора Ха апіксабан, едоксабан та ривароксабан, а також про прямий інгібітор тромбіну дабігатран.

ПОАК мають покращене співвідношення ефективності/безпеки та передбачуваний антикоагулянтний ефект без необхідності регулярного моніторингу коагуляції. Однак низка практичних аспектів украй важлива для правильного застосування ПОАК. Кожен препарат має інструкцію для медичного використання, але вони часто відрізняються в різних виробників і в різних країнах. Водночас деякі навчальні матеріали для лікарів насправді створюють плутанину, а не вносять ясність у застосування ПОАК. Окрім того, деякі аспекти використання цього класу препаратів ще продовжують вивчатися. Саме тому експерти EHRA вирішили координувати інформування лікарів про терапію ПОАК. Перше видання практичного посібника цієї організації було опубліковано в 2013 р. і оновлено в 2015 р., тоді як у 2018 р. вийшла повністю переглянута версія настанови. Нові наукові дані щодо застосування ПОАК за останні декілька років знайшли відображення в редакції настанови, що побачила світ навесні цього року.

## Показання до застосування та дозування ПОАК

### Яким пацієнтам показані ПОАК?

ПОАК затверджені для профілактики інсульту при «неклапанній» ФП. У більшості інструкцій з медичного застосування призначення ПОАК базується на оцінці $CHADS_2$, оскільки саме ця шкала зазвичай використовувалася в рандомізованих клінічних випробуваннях (РКД) III фази. З огляду на стабільну ефективність та безпеку ПОАК згодом у деяких країнах показання до терапії було дозволено визначати також за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc (наприклад, у Канаді, Японії).

Щоб уникнути плутанини, в керівних принципах ESC щодо ведення пацієнтів із ФП наполегливо не рекомендується використання терміну «неклапанна ФП», адже обмеження стосується лише окремих патологічних станів клапанів – мітрального стенозу середнього та тяжкого ступенів (зазвичай ревматичного походження) і механічних протезів серцевого клапана. Однак термін «неклапанна ФП» все ще зустрічається в окремих інструкціях з медичного використання, оскільки він був застосований серед критеріїв виключення у відповідних РКД, на яких базувалося регуляторне схвалення препаратів. Дійсно, немає РКД, які б показали меншу ефективність ПОАК у пацієнтів з ревматичним мітральним стенозом. Окрім того, не існує раціональної бази, за допомогою якої можна було б побудувати гіпотезу щодо різної відповіді таких пацієнтів на ПОАК та антагоністи вітаміну К (АВК). Утім, такий критерій виключення застосовувався в основних РКД. Наразі триває програма INVICTUS, яка досліджує використання АВК, ривароксабану чи ацетилсаліцилової кислоти в пацієнтів з ревматичними вадами серця (NCT02832531). Доки це та інші дослідження не будуть завершені, стандартом лікування таких пацієнтів залишаються АВК. Однак у випадках, коли терапія АВК неможлива, наприклад, за відсутності можливості моніторингу коагуляції чи нестабільності показника міжнародного нормалізованого відношення, незважаючи на самоконтроль та ретельний підбір дози, лікарі могли б оцінити можливість використання ПОАК з огляду на відсутність інших вивчених безпечних й ефективних альтернатив і за умови отримання поінформованої згоди пацієнта щодо використання препарату off-label у цій ситуації (табл. 1).

Навпаки, в пацієнтів із ФП та механічними клапанами серця (особливо протезами мітрального клапана) терапія ПОАК поступається АВК щодо ефективності профілактики інсульту згідно з отриманими на сьогодні даними. Доки нові дослідження не спростують це, призначати ПОАК цій категорії пацієнтів не рекомендовано.

Пацієнти з іншими вадами клапанів серця залучалися до РКД III фази, при цьому ПОАК показали зіставну з варфарином ефективність та безпеку (за винятком більш високого ризику кровотечі в ривароксабану в post-hoc-аналізі дослідженні ROCKET-AF). Саме тому ПОАК можна застосовувати пацієнтам із ФП та більшістю вад клапанів серця.

Донедавна пероральна антикоагулянтна терапія в пацієнтів із ФП та біологічними протезами чи після пластики клапанів становила сіру зону, але останнім часом такі хворі активно залучалися до досліджень ПОАК. Так, у випробуванні RIVER ривароксабан не поступався варфарину в 1005 пацієнтів із ФП або тріпотінням передсердь та біопротезом мітрального клапана. Едоксабан у дослідженні ENAVLE не був гіршим за варфарин у 220 пацієнтів після пластики серцевого клапана чи з біопротезом. Отже, сьогодні ПОАК можуть бути препаратами вибору в таких хворих (особливо через 8-12 тижнів після операції і пізніше).

Невелике РКД порівнювало монотерапію пероральним антикоагулянтом та його комбінацію із клопідогрелем у 157 пацієнтів після транскатетерної імплантації аортального клапана з показаннями до антикоагулянтної терапії, наприклад, ФП (Nijenhuis V.J. et al., 2020). При зіставній ефективності ризик кровотеч був нижчим у групі монотерапії. В інших спостережних дослідженнях за участю пацієнтів після транскатетерної імплантації аортального клапана ризик тромбоемболії, кровотеч і смерті від усіх причин був нижчим при застосуванні ПОАК порівняно із АВК, хоча ризик похибки не виключений (Seeger J. et al., 2017; Kawashima H. et al., 2020). Сьогодні проводяться спеціально сплановані РКД для вивчення ефективності та безпеки ПОАК у цієї групи пацієнтів (ATLANTIS, ENVISAGE-TAVI). Важливо пам'ятати, що пероральну антикоагулянтну терапію, включаючи ПОАК, сьогодні можна розглядати в пацієнтів після транскатетерної імплантації аортального клапана тільки за наявності показань до антикоагуляції, зокрема при наявності ФП.

Як при обструктивній, так і при необструктивній гіпертрофічній кардіоміопатії ФП асоціюється з високим ризиком тромбоемболії. Незважаючи на відсутність спеціальних РКД, все більше спостережних досліджень свідчать про те, що ПОАК можуть бути безпечними та ефективними в таких хворих. Теоретично вони не мають поступатися варфарину в цій клінічній ситуації. Навпаки, ФП у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією має багато схожого із ФП у хворих на серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду, за якої ПОАК не поступаються АВК. Крім того, ПОАК демонструють стабільну ефективність порівняно з АВК в інших підгрупах високого ризику, наприклад, у пацієнтів з високим показником $CHA_2DS_2$-VASc. Отже, пацієнти з гіпертрофічною кардіоміопатією можуть бути придатними кандидатурами для терапії ПОАК.

ПОАК протипоказані під час вагітності; перед початком терапії ПОАК необхідно застосовувати надійні засоби контрацепції у жінок репродуктивного віку. Педіатричні пацієнти були виключені з основних РКД щодо вивчення ефективності ПОАК у профілактиці інсульту, адже ФП з потребою в пероральній антикоагуляції рідко зустрічається в цієї вікової групи. Терапію ПОАК не варто призначати дітям, але її можна розглядати у фізично сформованих підлітків з масою тіла >50 кг. Слід зазначити, що лікування ривароксабаном з розрахунку на масу тіла виявилося безпечним та ефективним у дітей з гострою венозною тромбоемболією порівняно зі стандартною антикоагулянтною терапією протягом 3 місяців (Male C. et al., 2020), а лікування дабігатраном продемонструвало сприятливий профіль безпеки як вторинна профілактика венозної тромбоемболії у дітей від 3 місяців до 18 років (Brandao L.R. et al., 2020).

Пацієнтів з «неклапанною» ФП та антифосфоліпідним синдромом слід лікувати АВК, а не ПОАК, оскільки в таких хворих спостерігався вищий рівень

Таблиця 1. **Деякі показання та протипоказання до застосування ПОАК у пацієнтів із ФП**

| Стан | Призначення ПОАК | Коментар |
|---|---|---|
| Механічний протез клапана серця | Протипоказане | Такі пацієнти виключалися з РКД<br>Є дані про погіршення наслідків захворювання |
| Середньотяжкий і тяжкий мітральний стеноз (зазвичай ревматичний) | Протипоказане | Такі пацієнти виключалися з РКД<br>Бракує теоретичного обґрунтування гіршої ефективності та безпеки порівняно із АВК |
| Інші легкі та середньотяжкі вади клапанів серця (дегенеративний аортальний стеноз, мітральна регургітація тощо)<br>Біопротез/пластика клапанів серця (через >3 міс після втручання) | Пацієнти включалися до РКД<br>Дозволене | Дані щодо ефективності та безпеки в цілому узгоджуються з результатами лікування пацієнтів без вад клапанів серця<br>Деякі дані з РКД<br>Одне РКД показало, що не поступаються АВК<br>Пацієнти без ФП зазвичай отримують ацетилсаліцилову кислоту через 3-6 міс після втручання, але у випадку ФП виправдане призначення ПОАК для профілактики інсульту |
| Тяжкий аортальний стеноз | Обмежені дані (виключалися з дослідження RE-LY) | Немає патофізіологічного обґрунтування гіршої ефективності чи безпеки порівняно з АВК<br>Більшість потребують втручання |
| Транскатетерна імплантація аортального клапана | Дозволене | Одне РКД та спостережні дослідження<br>Може виникнути потреба в комбінації з антитромбоцитарними препаратами |
| Гіпертрофічна кардіоміопатія | Дозволене | Немає обґрунтування гіршої ефективності чи безпеки порівняно з АВК<br>Спостережні дані свідчать на користь ПОАК |

Примітка: штрихування – обмежені дані; див. детальніше в статті.

**Продовження на стор. 42.**

# Нові практичні настанови Європейської асоціації ритму серця щодо використання пероральних антикоагулянтів, які не є антагоністами вітаміну К, у пацієнтів із фібриляцією передсердь

**Продовження. Початок на стор. 41.**

тромбоемболічних подій та великих кровотеч при застосуванні ривароксабану та варфарину (Pengo V. et al., 2018).

### Дозування ПОАК

З наявністю чотирьох ПОАК, доступних у різних дозуваннях для різних показань та з різними критеріями зменшення дози, визначення правильної дози ускладнилося. В таблиці 2 наведено стандартні дози ПОАК і критерії зменшення дози.

Таблиця 2. **Затверджені дози ПОАК для профілактики інсульту в пацієнтів із ФП**

| Препарат | Стандартна доза | Коментарі / зниження дози |
|---|---|---|
| Апіксабан | 5 мг 2 р/добу | 2,5 мг 2 р/добу за показника кліренсу креатиніну 15-29 мл/хв або при наявності щонайменше двох із трьох критеріїв: маса тіла ≤60 кг, вік ≥80 років, рівень креатиніну сироватки ≥133 мкмоль/л |
| Дабігатран | 150 мг 2 р/добу / 110 мг 2 р/добу | У РКД III фази не було попередньо визначених критеріїв зниження дози* |
| Едоксабан | 60 мг 1 р/добу | 30 мг 1 р/добу, якщо маса тіла становить ≤60 кг, або кліренс креатиніну ≤15-49 мл/хв, або супутня терапія потужним інгібітором Р-глікопротеїну |
| Ривароксабан | 20 мг 1 р/добу | 15 мг 1 р/добу, якщо кліренс креатиніну складає ≤15-49 мл/хв |

*Примітка: * дозу 110 мг 2 р/добу призначали пацієнтам віком ≥80 років, при супутній терапії верапамілом або підвищеному ризику шлунково-кишкових кровотеч.*

Навіть за умови оптимального навчання пацієнта помилки дозування є досить поширеними в повсякденній практиці, тому хворих слід інформувати про те, що слід робити в таких випадках. Автори мали на меті надати максимально уніфіковані та прості практичні поради щодо цього; водночас вони визнають, що деякі з них можуть неповністю узгоджуватися з усіма європейськими інструкціями з медичного використання ПОАК.

**Пропущена доза.** Забуту дозу можна прийняти, доки не мине половини інтервалу дозування. Отже, для ПОАК з режимом дозування 2 р/добу (тобто кожні 12 год) забута доза може бути прийнята до 6 год після передбаченого часу прийому, для ПОАК з режимом дозування 1 р/добу – до 12 год. Після закінчення зазначеного часу дозу слід пропустити та прийняти наступну в передбачений час.

**Подвійна доза.** Після випадкового прийому подвійної дози ПОАК з режимом дозування 2 р/добу наступну заплановану дозу (тобто через 12 год) можна пропустити, при цьому регулярний режим дозування відновлюється через 24 год після прийому подвійної дози. Для ПОАК з режимом дозування 1 р/добу пацієнт повинен продовжувати нормальний режим дозування, тобто не пропускаючи наступної добової дози.

**Невизначеність щодо прийому дози.** Якщо пацієнт не пам'ятає, чи приймав дозу препарату, для ПОАК з режимом дозування 2 р/добу зазвичай доцільно не приймати іншу таблетку/капсулу, а продовжувати звичайний режим дозування (починаючи з наступної дози з інтервалом у 12 год). Для ПОАК з режимом дозування 1 р/добу, коли тромбоемболічний ризик є високим ($CHA_2DS_2$-VASc ≥3 балів), може бути доцільним прийняти ще одну таблетку через 6-8 год після невизначеного прийому, а згодом продовжувати нормальний режим дозування. Якщо тромбоемболічний ризик є низьким ($CHA_2DS_2$-VASc ≤2 балів), рекомендується зачекати до наступної запланованої дози.

## Практичні міркування щодо ініціації терапії ПОАК та подальше ведення пацієнта

### Вибір антикоагулянтної терапії та початок лікування

У всіх пацієнтів із ФП, наявністю показань до пероральної антикоагулянтної терапії та за відсутності протипоказань для призначення ПОАК, ПОАК мають переваги порівняно з АВК.

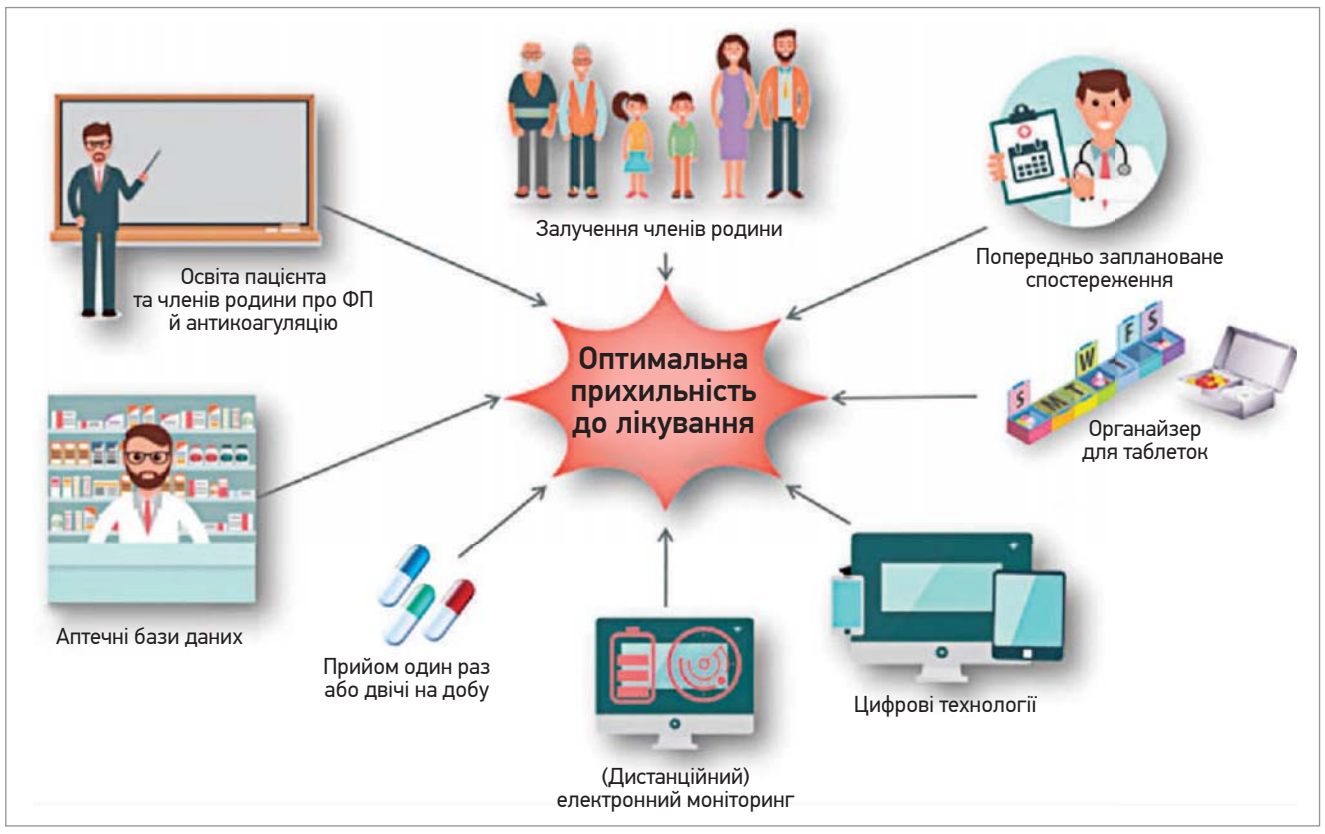



**Рис. 1. Можливості підвищення прихильності до лікування ПОАК**

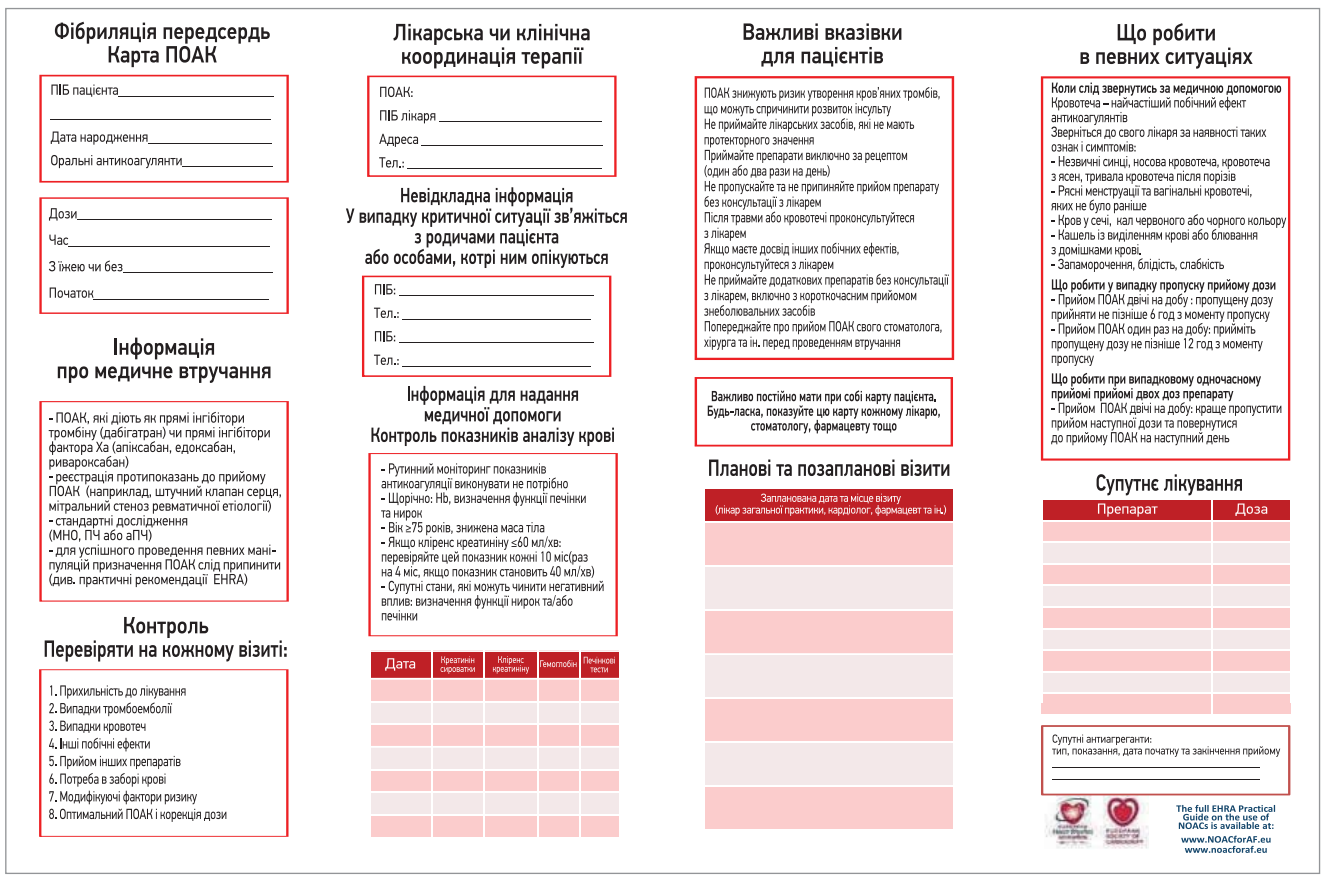



**Рис. 2. Карта прийому ПОАК згідно з рекомендаціями EHRA**

*Примітки: ПЧ – протромбіновий час; аПЧ – активний протромбіновий час.*

В разі початку терапії ПОАК необхідна оцінка поточної функції нирок і печінки, оскільки всі ПОАК певною мірою елімінуються через нирки, а функція нирок впливає на дозування ПОАК. Важливо зазначити, що функцію нирок слід оцінювати за допомогою формули Кокрофта-Голта, як це здійснювалося в чотирьох основних дослідженнях III фази. Використання інших формул, включаючи MDRD і CKD-EPI, допускає переоцінювання функції нирок (особливо в пацієнтів старшого віку та в тих, хто має низьку масу тіла). Також при початку терапії ПОАК слід отримати базовий гематологічний профіль.

Ризик кровотечі, оцінений за допомогою оцінки HAS-BLED, сам собою не є підставою для відмови в пероральній антикоагуляції пацієнтам із ФП, які мають ризик інсульту, або для зменшення дози ПОАК. Натомість, особливо в пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, оцінка HAS-BLED ≥3 балів), слід визначити та врахувати індивідуальні фактори ризику кровотечі, що піддаються корекції; їх необхідно запланувати для більш раннього та частішого моніторингу.

Слабкість, зниження когнітивних здібностей та ризик падіння зазвичай не мають бути причиною для відмови від антикоагулянтної терапії. Потрібно подбати про те, щоб мінімізувати ризик падіння та забезпечити оптимальну прихильність до лікування й дотримання рекомендацій.

Усі ПОАК були протестовані у великих рандомізованих проспективних дослідженнях і показали ефективність та безпеку. Проте тестування різних доз проводилося по-різному. В дослідженні ARISTOTLE з використанням апіксабану та ROCKET-AF із застосуванням ривароксабану пацієнти отримували стандартну дозу, яку зменшували за наявності заздалегідь визначених характеристик пацієнта. Навпаки, в дослідженні RE-LY

з дабігатраном та ENGAGE AF-TIMI 48 з едоксабаном як меншу, так і вищу дозу тестували в повноцінних когортах пацієнтів (без подальшого зменшення дози для дабігатрану й з подальшим зменшенням дози для едоксабану в деяких хворих). За можливості слід застосовувати перевірену й затверджену дозу ПОАК, щоб забезпечити оптимальне співвідношення користі та ризиків для пацієнта.

Існує багато даних на підтвердження того, що в щоденній клінічній практиці (поза контрольованими клінічними випробуваннями) ПОАК є щонайменше такими ж безпечними й ефективними, як і варфарин. Однак під час великих спостережних досліджень були виявлені деякі закономірності, які вказують на вищу (ніж очікувалося) частоту off-label-дозування ПОАК. Це пов'язано з тим, що лікарі більше турбуються про ризик кровотечі (як ятрогенну подію), тоді як ризик інсульту часто розглядають як можливий «природний перебіг захворювання». Втім, результати масштабних досліджень та обсерваційні дані свідчать про те, що пацієнти з високим ризиком отримують особливо виражену користь від антикоагулянтної терапії. Обговорення із хворими варіантів антикоагулянтної терапії та залучення їх до процесу прийняття рішення є дуже важливими для адекватної оцінки потреб хворих, оскільки для них (на відміну від лікарів) ризик інсульту зазвичай перевищує ризик кровотечі.

Крім того, важливо враховувати прийом інших препаратів, адже деякі з них можуть бути протипоказані чи зумовити несприятливу міжлікарську взаємодію.

На вибір терапії впливають вік пацієнта, його фізичний стан, маса тіла, функція нирок і супутні захворювання. Можливе призначення інгібіторів протонної помпи для зменшення ризику шлунково-кишкових кровотеч (особливо в пацієнтів з виразкою або кровотечами в анамнезі, а також у хворих, щодо яких одночасно застосовують антитромбоцитарну терапію). Гастропротекторний ефект інгібіторів протонної помпи був чітко продемонстрований у пацієнтів, які отримували антитромбоцитарні препарати чи АВК, тоді як дані щодо профілактики в хворих, котрі приймають ПОАК, обмежені.

## Практичні міркування щодо забезпечення прихильності до лікування та дотримання рекомендацій лікаря

Практичні міркування щодо забезпечення прихильності до лікування та дотримання рекомендацій лікаря щодо терапії ПОАК узагальнені на рисунку 1.

## Організація подальшого ведення пацієнта

На рисунку 2 представлена карта пацієнта. Організація подальшого ведення пацієнта наведена на рисунку 3.

## Переключення між схемами антикоагулянтної терапії

Практичні поради щодо переключення між антикоагулянтними схемами наведені на рисунку 4.

## Особливі міркування щодо використання ПОАК під час пандемії нової коронавірусної хвороби (COVID-19)

На додачу до загальних переваг, пов'язаних з ефективністю та безпекою ПОАК порівняно з АВК у профілактиці інсульту при ФП, терапія ПОАК має деякі потенційно важливі практичні переваги під час пандемії COVID-19. Насамперед сюди слід віднести відсутність необхідності частого відвідування медичного закладу для моніторингу МНО. В результаті зменшується як ризик зараження вірусом, так і навантаження на систему охорони здоров'я.

Однак тактики «залишити і забути» також слід уникати під час поширення пандемії. Це особливо актуально для пацієнтів із ФП, які в разі інфікування COVID-19 можуть мати несприятливий перебіг захворювання (здебільшого в зв'язку із супутніми факторами ризику та коморбідністю). Важливо ретельно зважити те, який саме ПОАК призначити пацієнту, обрати адекватну дозу та спланувати схему подальшого спостереження. Оскільки відсутня необхідність у регулярній оцінці рівня ПОАК у плазмі крові чи проведенні тестів на згортання крові, спостереження значною мірою може здійснюватися за допомогою телемоніторингу (оцінка будь-яких тромбоемболічних явищ, випадків кровотеч, побічних ефектів, прихильності, клінічних факторів, що можуть спричинити зниження функції нирок (наприклад, дегідратація, інтеркурентні хвороби, використання нестероїдних протизапальних

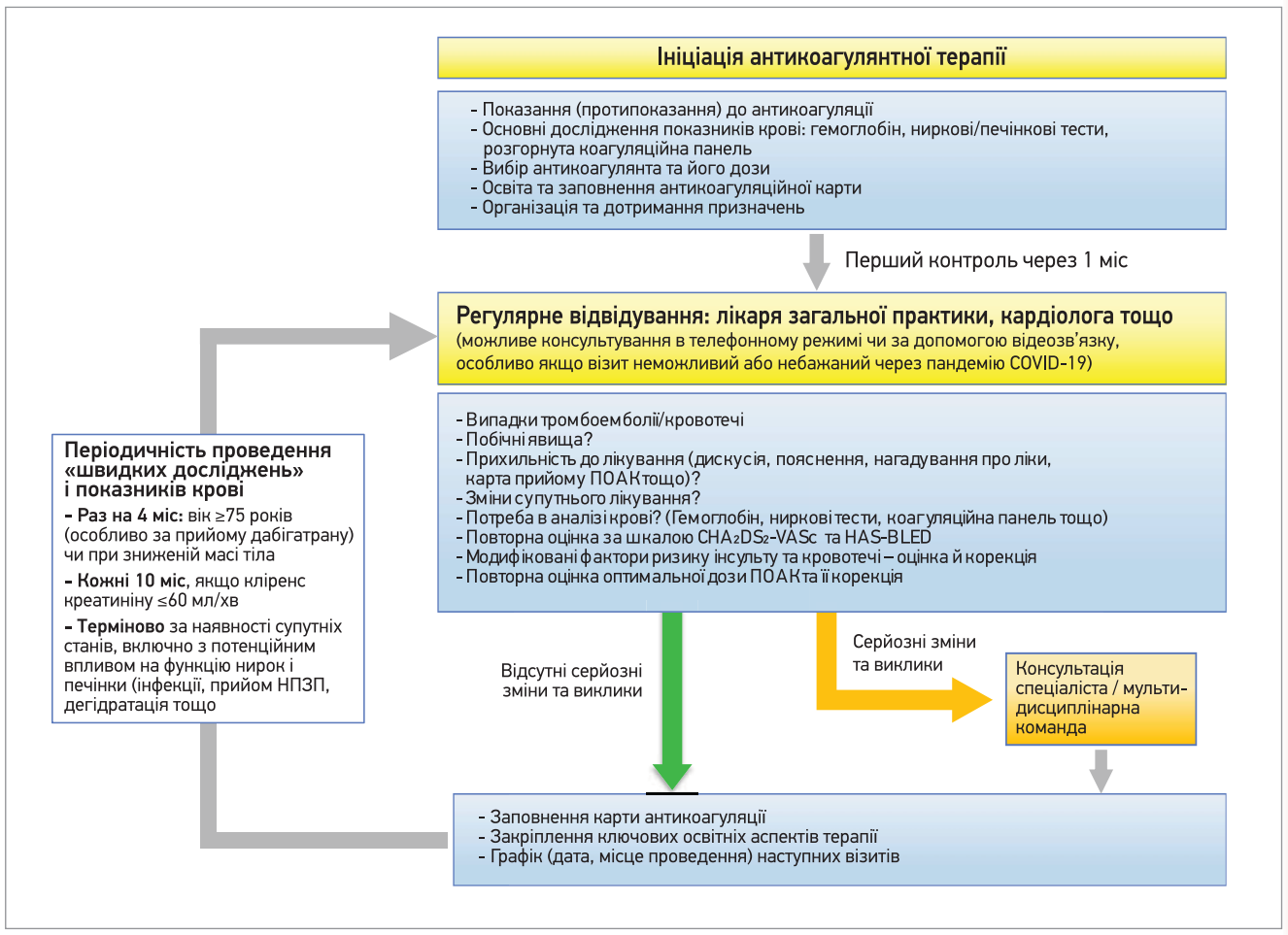



**Рис. 3. Початок і подальше спостереження за пацієнтами, котрі отримують ПОАК**

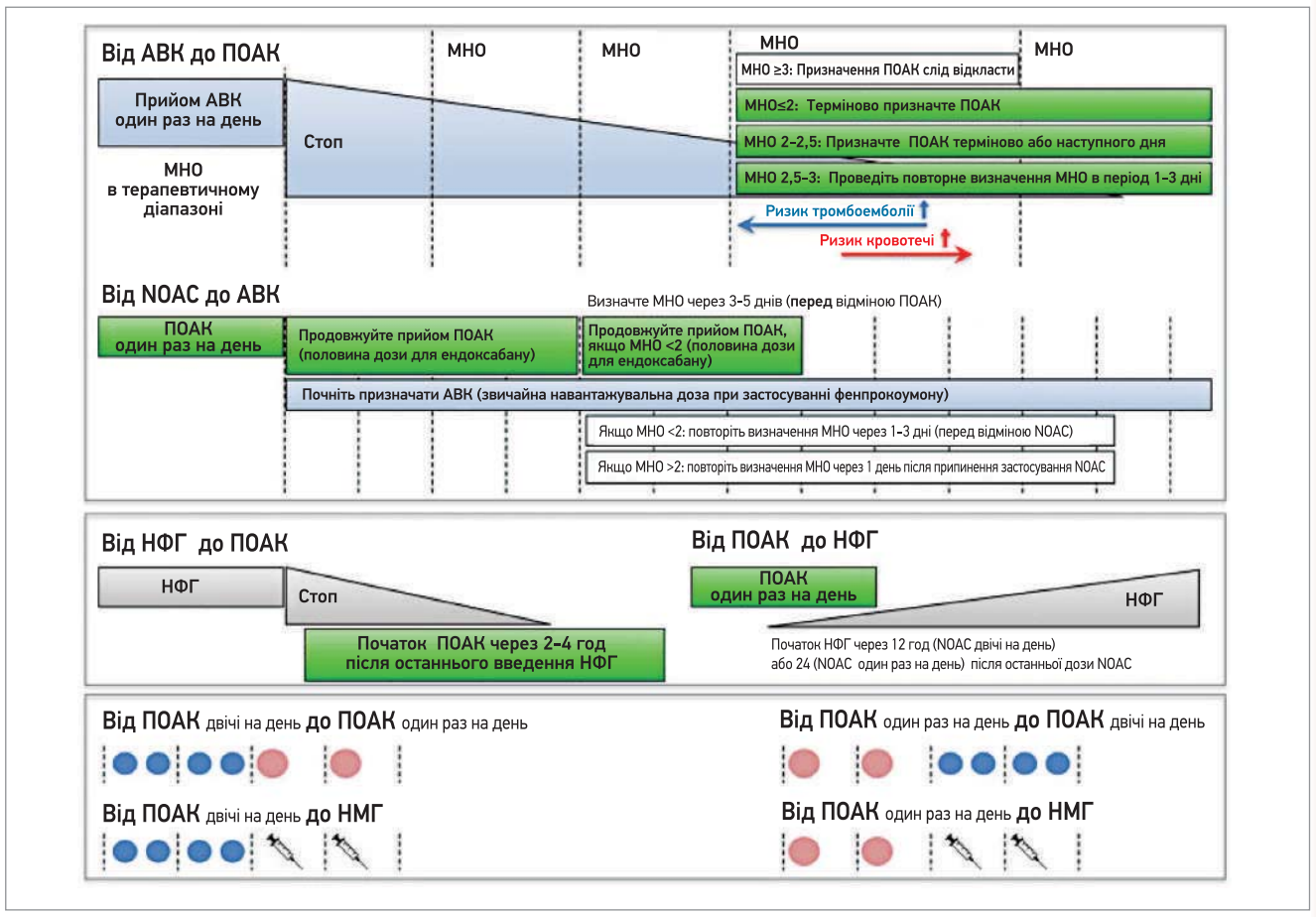



**Рис. 4. Перехід від прийому ПОАК на інші антикоагулянти та навпаки**

препаратів тощо). Отже, очне консультування може бути зведене до мінімуму й проводитися лише за необхідності фізичного огляду та/або забору крові (оцінка функції нирок, рівня гемоглобіну тощо). В літніх пацієнтів, які не звикли до такого способу консультування, перевагу слід надавати письмовому спілкуванню (наприклад, за допомогою електронної пошти), що надасть змогу уникнути непорозумінь.

У пацієнтів, які захворіли на COVID-19, прийом ПОАК слід продовжити. Особливо це стосується осіб з тяжким перебігом інфекції, що потребує госпіталізації. На сьогодні існує досить багато доказів, що застосування антикоагулянтної терапії може зменшувати ризик ускладнень COVID-19 та сприяти їх усуненню. Однак клінічне погіршення (особливо функції нирок), а також прийом супутніх ліків потребують ретельного спостереження і відповідної корекції терапії. Оцінку стану пацієнта рекомендується здійснювати за участю мультидисциплінарної команди, що включає кардіолога, спеціаліста інтенсивної терапії, гематолога, невропатолога тощо. В разі виникнення сумнівів бажано перевести пацієнта на низькомолекулярний гепарин або нефракціонований гепарин (НФГ). Детальніші поради можна знайти в настанові ESC з діагностики та лікування серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19.

Вакцину від COVID-19 зазвичай вводять шляхом внутрішньом'язової ін'єкції. Для пацієнтів, котрі приймають ПОАК, бажано дотримуватися таких правил:

- не приймати ранкову дозу ПОАК перед введенням;
- використовувати тонку голку для ін'єкцій;
- притискати місце ін'єкції протягом 2-5 хв після її виконання;
- при застосуванні ПОАК 1 р/добу прийняти залишену ранкову дозу через 3 год після ін'єкції (особливо у випадку високого ризику інсульту);
- при застосуванні ПОАК 2 р/добу прийом препарату слід відновити з наступною запланованою дозою.

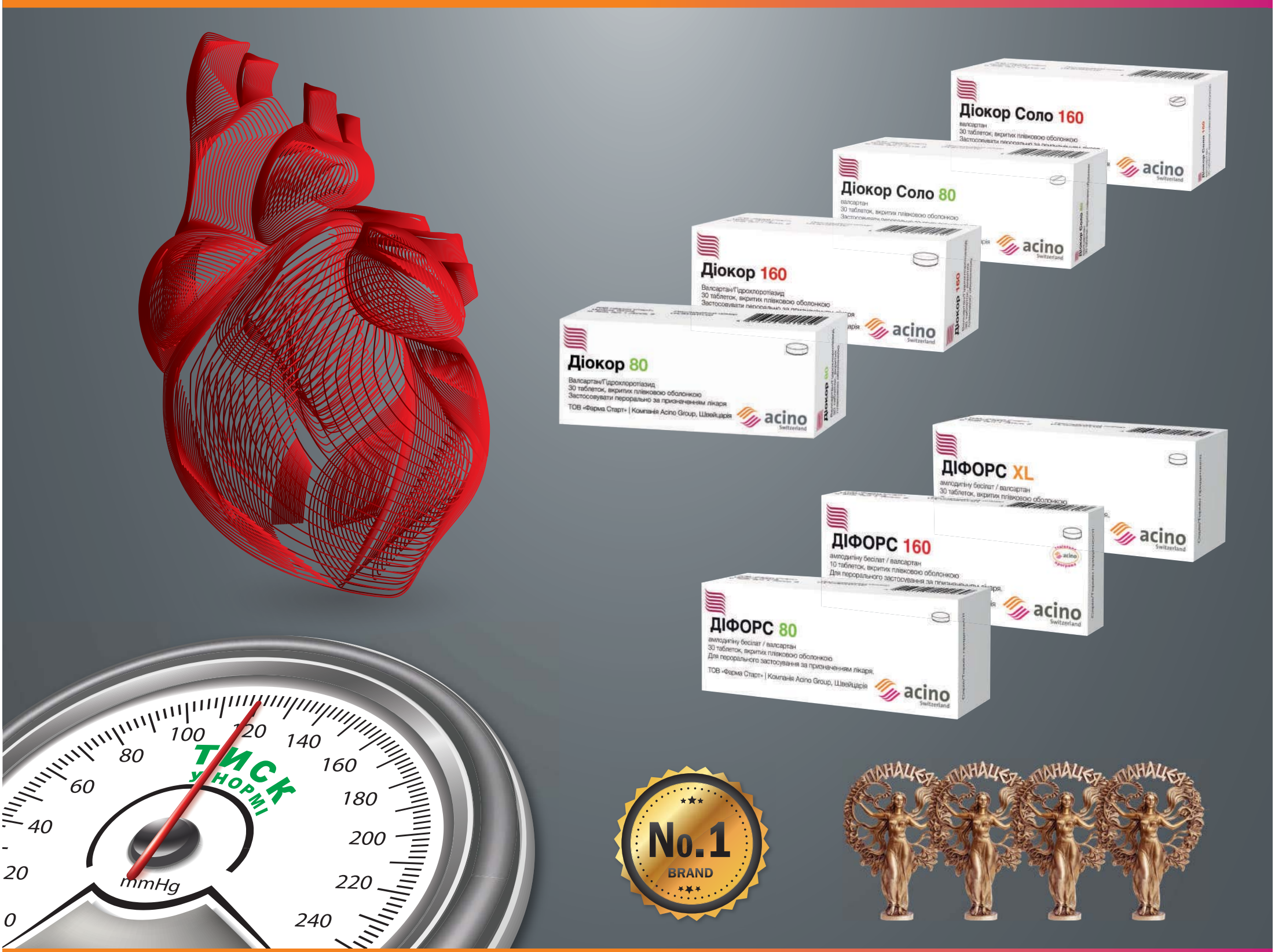
Список літератури знаходиться в редакції.

За матеріалами: Steffel J. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin KAntagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Apr 25; euab065.

*Переклала з англ.* ***Наталя Александрук***

# ДІОКОР ДІФОРС

## НАДІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ




# БРЕНДИ №1 В УКРАЇНІ[1,2]

**1. PharmExplorer, Ukraine Q3 2008 – Q2 2019. Продажі в упаковках за даними Proxima Research, у конкурентній групі - INN: VAlsartanum+Hydrochlorothiazidum, період - Q1 2008 – Q1 2020**

**2.PharmExplorer, Ukraine Q12013- Q1 2020. Продажі в упаковках по даним Proxima Research, в конкурентній групі - INN: Valsartanum + Amlodipine Q1 2013 – Q1 2020**

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL (DIFORS 80, DIFORS 160, DIFORS XL).
Діючі речовини: амлодипіну бесілат та валсартан; 1 таблетка містить амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 80 мг валсартану або амлодипіну бесілату 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану, або амлодипіну бесілату 13,88 мг у перерахуванні на амлодипін 10 мг та 160 мг валсартану. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код АТХ C09D B01. Фармакологічні властивості. Діфорс містить два антигіпертензивні компоненти з додатковими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: амлодипін належить до класу антагоністів кальцію, а валсартан – до класу антагоністів ангіотензину II. Комбінація цих інгредієнтів проявляє адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Показання.Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або валсартаном. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної субстанції, похідних дигідропіридину або до будь-якого з компонентів препарату.Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз печінки або холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м2).Протипоказано пацієнтам, які перебувають на діалізі. Протипоказане одночасне застосування антагоністів рецептора ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м2). Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Тяжка гіпотензія. Шок (включаючи кардіогенний шок). Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія і стеноз аорти тяжкого ступеня). Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда. Побічні реакції. Назофарингіт, грип, гіпокаліємія, головний біль, набряки, набряк м'яких тканин, набряк обличчя, периферичний набряк, підвищена втомлюваність, почервоніння обличчя, припливи, астенія, гіперемія, блювання, сонливість, запаморочення, відчуття серцебиття, абдомінальний біль, нудота, припухлість щиколотки (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.06.2017 № 732 Реєстраційне посвідчення № UA/12365/01/01, №UA/12365/01/02, № UA/12365/01/03. Виробник.ТОВ «Фарма Старт».

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80, ДІОКОР 160, (DIOCOR 80, DIOCOR 160). Склад: діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160); Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: Діокор 80 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору. Діокор 160 – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою коричнево-оранжевого кольору. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Валсартан та діуретики. Код АТХ C09D A03. Фармакологічні властивості. Діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. В комбінації з гідрохлоротіазидом спостерігається ефективніше зниження ртеріального тиску. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення з сечею калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Взаємозв'язок між реніном і альдостероном опосередковується ангіотензином II, тому застосування антагоніста рецепторів ангіотензину II зменшить втрату калію, пов'язану із застосуванням тіазидного діуретика. Немеланомний рак шкіри: відомо, що на підставі даних епідеміологічних досліджень було виявлено кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок між прийомом гідрохлоротіазиду і розвитком немеланомного раку шкіри. Показання. Есенціальна артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск крові яких відповідно не регулюється монотерапією. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину (АРА), включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м2). Побічні реакції. Головний біль, втома, кашель, нежить, фарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів, біль у спині, артралгія, гіпонатріємія, втрата апетиту; збільшення рівнів ліпідів крові, гіпомагніємія, гіперурикемія; постуральна гіпотензія, яка може посилюватися при застосуванні алкоголю, анестетиків, застосування засобів для наркозу або седативних препаратів; втрата апетиту, помірно виражена нудота і блювання; кропив'янка та інші види висипу; імпотенція (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 16.05.2018 № 942 Реєстраційне посвідчення № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. Зміни внесено Наказ Міністерства охорони здоров'я України 26.04.2019 № 978 № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. Виробник. ТОВ «Фарма Старт», Україна.

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

acino

UA-DIOC-PUB-072020-022

# Від метаболічного синдрому до нефропротекції: лайфхаки ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коморбідністю

О.М. Барна

Д.А. Лашкул

Я.А. Саєнко

**11 травня у форматі вебінару за підтримки компанії Acino відбувся міждисциплінарний клінічний розбір «Від метаболічного синдрому до нефропротекції». Модератор заходу – Ольга Миколаївна Барна, завідувачка кафедри загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор. До професійної дискусії долучилися кардіолог і ендокринолог – Дмитро Андрійович Лашкул, професор кафедри внутрішніх хвороб № 1 та симуляційної медицини Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, а також Яніна Андріївна Саєнко, провідний науковий співробітник відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» (м. Київ), кандидат медичних наук.**

На початку вебінару професор О.М. Барна зазначила, що контроль факторів ризику (ФР) більшою мірою впливає на кінцеві точки артеріальної гіпертензії (АГ), ніж лікування (навіть високотехнологічне). Наразі виокремлюють декілька рівнів профілактики (Hong K.N. et al., 2017): преморбідна – корекція поведінки, способу життя (дотримання дієти, контроль маси тіла, адекватна фізична активність, відмова від куріння, мінімізація негативного впливу навколишнього середовища); первинна – контроль ФР, як-от дисліпідемія, АГ, цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром; вторинна й третинна – попередження загострення процесу в пацієнтів із проявами атеросклеротичної хвороби серця, ураження периферичних судин, серцевої недостатності (СН), цереброваскулярних хвороб.

АГ і ЦД мають багато точок дотику як у контексті причин розвитку, так і з погляду наслідків. Хворого із ЦД часто називають «особливим кардіологічним пацієнтом» з огляду на вкрай високий кардіоваскулярний ризик, що вираженіше прослідковується в жіночій популяції. Зокрема, ризик появи АГ у хворих на діабет зростає удвічі, коронарних подій – у 2-4, СН – в 3-5, інсульту – в 3, захворювань периферичних судин – у 2-4. Нерідко в спеціалізованій пресі зустрічається теза «діабет = серцево-судинні захворювання» (Long A.N., Dagogo-Jack S., 2011).

В рамках вебінару фахівці презентували 3 клінічних випадки й обговорили стратегії лікування пацієнтів з АГ залежно від коморбідності, особливу увагу сфокусувавши на поєднанні АГ з порушеннями вуглеводного обміну та методах профілактики.

## Клінічний випадок 1

Пацієнт Р., 42 роки, звернувся до сімейного лікаря з метою контрольного огляду.

Анамнез: офісний працівник, веде малорухливий спосіб життя, не курить, епізодично вживає алкоголь (2 напої/тиж), режим харчування – фастфуд, полюбляє швидкі вуглеводи. Лікарські засоби не застосовує, крім періодичного використання дезлоратадину під час загострення алергічного риніту.

Об'єктивно: пацієнт підвищеного харчування (зріст – 178 см, маса тіла – 105 кг, індекс маси тіла (ІМТ) перевищує 33 кг/м$^2$, окружність талії (ОТ) – 96 см). Рівень артеріального тиску (АТ) під час огляду – 148/88 мм рт. ст.

Дані лабораторних обстежень: рівень $HbA_{1c}$ – 6,1%, глюкоза крові натще – 6,7 ммоль/л, глюкозотолерантний тест (ГТТ) через 2 год – 8,1 ммоль/л, загальний холестерин (ХС) – 5,4 ммоль/л, ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – 2,25 ммоль/л. Аналіз сечі на наявність мікроальбуміну – в межах норми.

Діагноз: предіабет. Аліментарно-конституційне ожиріння I ст. АГ (стадія I, ступінь 1, низький ризик, ASCVD = 2%).

Призначення: дієта, фізичні вправи, засіб на основі порошку листя моринги маслянистої (Моринга-Йоруба) 2 р/день, валсартан 80 мг (Діокор Соло) вранці, повторне обстеження через 2 міс.

Дані лабораторних досліджень при повторному обстеженні через 2 міс (протягом зазначеного періоду пацієнт дотримувався рекомендацій лікаря): АТ – 132/75 мм рт. ст, рівень $HbA_{1c}$ – 5,6%, глюкоза крові натще – 5,8 ммоль/л, ГТТ через 2 год – 7,1 ммоль/л, загальний ХС – 5,3 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 2,2 ммоль/л. Аналіз сечі на наявність мікроальбуміну – в межах норми.

Діагноз: АГ (стадія I, ступінь 1, низький ризик, ASCVD = 1%). Аліментарно-конституційне ожиріння I ст.

Рекомендовано: продовжувати прийом валсартану 80 мг (Діокор Соло) вранці, дотримуватися дієти та фізичної активності.

**? Чи правильним, на вашу думку, є призначення немедикаментозних стратегій і монотерапії антигіпертензивним препаратом (АГП) цьому пацієнту?**

**Д.А. Лашкул**: Останнім часом фахівці акцентують увагу на використанні комбінованої антигіпертензивної терапії, однак я хотів би зауважити, що ефективність немедикаментозних методів у багатьох випадках зіставна з такою фармакотерапії. Зокрема, в описаного пацієнта модифікація способу життя забезпечила відчутні позитивні зміни.

Згідно з настановами Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства з АГ (ESC/ESH, 2018), до пацієнтів, яким показана стартова монотерапія АГП, належать хворі з АГ низького ризику ступеня 1 (АТ <150/90 мм рт. ст.), пацієнти дуже похилого віку (≥80 років) і т. зв. крихкі (тендітні) пацієнти. Лише після використання зазначеної опції рекомендується призначати фіксовані комбінації.

**? В описаному клінічному випадку сімейний лікар призначив валсартан 80 мг (Діокор Соло) – блокатор рецепторів до ангіотензину II (БРА). Коли варто віддавати перевагу БРА, а в яких ситуаціях доцільно використати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)?**

**Д.А. Лашкул**: Наразі в арсеналі лікарів існують 5 класів АГП, серед яких провідними є блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). За наявності АГ вони розглядаються як засоби вибору (табл.). Доведена здатність блокаторів РААС запобігати серцево-судинним подіям.

До особливостей дії БРА належать блокувальний вплив на $AT_1$-рецептори до ангіотензину II (останні відповідають за вазоконстрикцію, вивільнення альдостерону, оксидативний стрес, активацію симпатичної нервової системи, інгібування вивільнення реніну, реабсорбцію нирками натрію та рідини, клітинний ріст і проліферацію), а також стимулювальна дія на $AT_2$-рецептори до ангіотензину II й опосередковані ними ефекти, як-от вазодилатація, апоптоз, антипроліферація, вивільнення оксиду азоту, продукція брадикініну, антидіурез.

За моїми спостереженнями, для пацієнтів, яким призначають АГП, пріоритетним є переносимість лікування. Дані досліджень, зокрема спостереження G. Mancia та співавт. (2011) за участю понад 130 тис. пацієнтів, свідчать, що прихильність до терапії БРА є вищою порівняно з такою за прийому інгібіторів АПФ.

Чому ж саме валсартан? Якщо йдеться про обрання конкретного представника класу, варто аналізувати наявну доказову базу. На сьогодні найбільша кількість наукових даних серед сартанів накопичена стосовно валсартану. Вчені досліджували його вплив у різних когортах пацієнтів: із ФР, супутньою ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарда, СН. Наразі валсартан посідає важливе місце в настановах з лікування АГ.

Оскільки пацієнт Р. мав ФР, порушення вуглеводного обміну при первинному візиті, це стало додатковим аргументом на користь призначення БРА. Дані досліджень (Elliot W.J. et al., 2007) свідчать, що серед усіх АГП із найменшим ризиком розвитку ЦД асоціюються саме БРА.

Таблиця. **Порівняльна характеристика блокаторів РААС**

| БРА | Інгібітори АПФ |
|---|---|
| Максимально повна блокада негативного впливу ангіотензину II | Одночасне зниження захисних властивостей ангіотензину II |
| Відсутність впливу на калікреїн-кінінову систему | Порушення деградації брадикініну (підвищення синтезу простацикліну й оксиду азоту) |
| Низька кількість побічних ефектів (зіставна із плацебо) | Кашель (5-7%) |
| Відсутність ефекту вислизання | Притаманний ефект вислизання |

**? За рахунок яких механізмів реалізується протидіабетична дія БРА?**

**Я.А. Саєнко**: У прогресуванні та регресі ЦД задіяні адипонектин і лептин (однак наголошу, що їхній рівень не потрібно визначати рутинно у всіх пацієнтів із ЦД). Валсартан сприяє зниженню рівня лептину, котрий стимулює оксидативний стрес і провокує цитокіновий шторм, та підвищенню концентрації адипонектину, що здійснює протидіабетичний вплив.

Через взаємозв'язок з $AT_1$- та $AT_2$-рецепторами ангіотензину II забезпечується апоптоз великих за розміром адипоцитів; цим опосередкований і механізм зниження маси тіла в хворих. Водночас валсартан зменшує інсулінорезистентність (покращує засвоєння вуглеводів скелетними м'язами, жировою тканиною та печінкою, знижує синтез глюкози печінкою); нормалізує ліпідний обмін; пригнічує запалення й атерогенез (зменшує продукцію запальних цитокінів і збільшує таку оксиду азоту.

**? Чому в цьому випадку лікування предіабету розпочали із засобу Моринга-Йоруба, а не з метформіну?**

**Я.А. Саєнко**: В описаній ситуації допустимі 2 шляхи: порекомендувати рослинний засіб Моринга-Йоруба чи застосувати метформін. У власній практиці я використовую обидва варіанти (частіше призначаю метформін, оскільки така тактика є більш доказово обґрунтованою).

Однак існують категорії пацієнтів, які прихильні до фітотерапії чи категорично відмовляються від фармакотерапевтичного лікування. Таким хворим краще запропонувати саме засіб Моринга-Йоруба, адже він сприяє нормалізації ліпідного профілю, зниженню маси тіла, апетиту й рівня глюкози крові, що й підтверджує наведений клінічний випадок. Досягнення позитивної клінічної динаміки мотивуватиме пацієнтів дослухатися до порад лікаря в подальшому й підвищуватиме комплаєнс.

**Продовження на стор. 46.**

# Від метаболічного синдрому до нефропротекції: лайфхаки ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коморбідністю

**Продовження. Початок на стор. 45.**

## Клінічний випадок 2

Пацієнтка Н., 58 років, на плановому огляді в кардіолога скаржиться на головний біль, підвищення АТ.

Анамнез: страждає на АГ протягом 10 років, нерегулярно застосовує лізиноприл 20 мг/добу. Протягом останніх 3 міс відзначає появу сухого кашлю. Веде малорухливий спосіб життя, не курить.

Об'єктивно: пастозність гомілок і стоп. Пацієнтка підвищеного харчування (зріст – 162 см, маса тіла – 90 кг, ІМТ перевищує 34 кг/м$^2$, ОТ – 92 см).

Дані лабораторних та інструментальних обстежень: АТ – 168/104 мм рт. ст. Рентгенографія органів грудної клітки – без патологічних змін. Рівень $HbA_{1c}$ – 5,9%, глюкоза крові натще – 6,6 ммоль/л, ГТТ через 2 год – 8,4 ммоль/л, загальний ХС – 5,9 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 2,87 ммоль/л, креатинін – 115 мкмоль/л. Клінічний аналіз сечі: щільність – 1014, білок – 2 г/л, альбумін – 15 мг/ммоль, еритроцити – 1 в полі зору, лейкоцити – 3 в полі зору, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – 52 мл/хв/1,73 м$^2$.

Діагноз: АГ, стадія II, ступінь 2, ризик високий. Хронічна хвороба нирок (ХХН; гіпертензивна нефропатія) 3а стадії, альбумінурія А2. Аліментарно-конституційне ожиріння I ст. Предіабет.

Призначено: дотримуватися дієти та виконувати фізичні вправи; припинити використання лізиноприлу через побічний ефект у вигляді кашлю; застосовувати комбінацію валсартан 160 мг / гідрохлортіазид 12,5 мг (Діокор 160) 1 р/день уранці, розувастатин 10 мг (Клівас) увечері; з'явитися на огляд через 2 тиж для корекції дози АГП.

Повторний огляд через 2 тиж: кашель не турбує, АТ – 138/89 мм рт. ст., пастозність стоп.

Дані лабораторних обстежень: рівень $HbA_{1c}$ – 5,8%, глюкоза крові натще – 6,5 ммоль/л, ГТТ через 2 год – 8,3 ммоль/л, загальний ХС – 5,5 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 2,32 ммоль/л, креатинін – 125 мкмоль/л.

Діагноз: АГ, стадія II, ступінь 2, ризик високий. ХХН (гіпертензивна нефропатія) 3а стадії, альбумінурія А2. Аліментарно-конституційне ожиріння I ст. Предіабет.

Рекомендовано: дотримуватися дієти та виконувати фізичні вправи; застосовувати комбінацію валсартан 160 мг / гідрохлортіазид 12,5 мг (Діокор 160) 1 р/день уранці, розувастатин 10 мг (Клівас) увечері, метформін 500 мг увечері; з'явитися на огляд через 1 міс для корекції дози АГП.

### ? Чим ви керувалися під час призначення пацієнтці Н. комбінації БРА та діуретика?

**Д.А. Лашкул**: У переважної більшості пацієнтів з АГ тактикою вибору є призначення фіксованих комбінацій: інгібітори АПФ або БРА + діуретик чи інгібітори АПФ або БРА + антагоністи кальцію (АК). Показання для використання комбінації БРА й діуретика – СН, набряковий синдром, ЦД, ізольована систолічна АГ, інсульт в анамнезі, діабетична та недіабетична нефропатія, схильність до тахіаритмії.

У пацієнтки Н. спостерігається зниження ШКФ, що свідчить про порушення функції нирок. Дисфункцію нирок у пацієнта з АГ спричиняють різні фактори. Якщо АГ зумовлює ХХН, констатують гіпертензивну нефропатію. Відповідно до результатів досліджень зниження ШКФ асоціюється зі збільшенням ризику розвитку кардіоваскулярних подій, атеросклеротичних змін. У пацієнтів із ШКФ <60 мл/хв/1,73 м$^2$ така ймовірність зростає майже на 40%. Саме тому, говорячи про профілактику ренокардіальних порушень, слід зосередитися на контролі АТ (зменшення споживання натрію й білка сприяє зниженню альбумінурії) та блокуванні впливу ангіотензину II.

### ? Пацієнт з АГ, порушеннями вуглеводного обміну й ХХН: який діагностичний мінімум у цьому випадку?

**Я.А. Саєнко**: Існує величезна проблема з недостатнім визначенням ШКФ у пацієнтів із предіабетом і ЦД. Чомусь вважається, що насамперед хворі на ЦД 1 типу страждають на ХХН, проте визначати цей показник варто у всіх пацієнтів. Зазвичай на момент встановлення діагнозу ЦД (або навіть предіабету) в пацієнта вже виявляється ХХН, що може мати різний ґенез, у т. ч. бути спричиненою АГ.

Критично важливим моментом є оцінка альбумінурії. Визначати цей параметр слід у кожного пацієнта з порушенням вуглеводного обміну (проба у випадковій порції сечі; просте дослідження, яке виконують майже всі лабораторії). Альбумінурія – важливий прогностичний маркер, але не розвитку дисфункції нирок, а появи серцево-судинного захворювання. Враховуйте, що появу білка в сечі також здатні спровокувати інтенсивне фізичне навантаження, порушення дієти, тому важливо відрізняти ці стани.

Найвищий пілотаж у діагностиці – співвідношення альбуміну та креатиніну».

### ? Прокоментуйте, будь ласка, призначення лікаря для корекції АТ.

**Я.А. Саєнко**: Підтримую обрану тактику. Рекомендації KDIGO (2021) містять поради щодо початку лікування інгібіторами РААС (БРА чи інгібіторами АПФ) пацієнтів з високим АТ, ХХН і суттєво підвищеною альбумінурією (G1-G4, A3) без діабету.

Таким хворим варто рекомендувати досягнення показників АТ 120-130/80 мм рт. ст. за допомогою АГП. Використання, наприклад, валсартану забезпечує позитивний вплив щодо профілактики прогресування ХХН у хворих із предіабетом/ЦД. Продемонстрована відсутність негативного впливу БРА як у монотерапії, так і в комбінації з іншими АГП на показник ШКФ (Burnier M. et al., 2019).

Як уже згадували, валсартан має позитивний, доведений і відчутний вплив на дисбаланс адипонектину та лептину (ФР прогресування ХХН): збільшує рівень адипонектину й зменшує такий лептину.

### ? Правила призначення інгібіторів АПФ і БРА за ХХН.

**Я.А. Саєнко**: При зниженні ШКФ <60 мл/хв/1,73 м$^2$ цільова доза для більшості інгібіторів АПФ має бути зменшена на 50%; за ШКФ <30 мл/хв/1,73 м$^2$ – на ¾; при вихідному рівні калію >5,5 ммоль/л не варто призначати інгібітори АПФ.

Титрують дозу під ретельним контролем стану пацієнта, рівнів АТ, креатиніну та калію. Показники креатиніну з розрахунком ШКФ і калію сироватки визначають перед призначенням препарату, згодом - 1 р/7-10 днів (3-5 днів за ШКФ <30 мл/хв/1,73 м$^2$) до досягнення дози, рекомендованої для цього препарату з урахуванням ШКФ.

**Діокор Соло рекомендований і не потребує корекції дози при ШКФ >10 мл/хв/1,73 м$^2$.**

**Діокор 80 мг і Діфорс рекомендовані та не потребують корекції дози за ШКФ >30 мл/хв/1,73 м$^2$.**

### ? Як розрахувати ШКФ?

**Я.А. Саєнко**: «Зазвичай застосовують формулу CKD-EPI. Як на мене, найпростіший спосіб розрахувати ШКФ – за допомогою смартфону (з використанням спеціальних додатків). Це суттєво економить час, адже процес потребує лише декілька хвилин.

### ? Чи слід зазначати в діагнозі ХХН її клінічний варіант («гіпертензивна нефропатія», «діабетична нефропатія» тощо)?

**Я.А. Саєнко**: Можна зазначити, але в більшості пацієнтів спостерігається змішаний ґенез ХХН. Обов'язково слід установити та зазначити в діагнозі стадію ХХН.

### ? Чи спостерігали ви в клінічній практиці реальне збільшення ШКФ у динаміці лікування? Якщо так, то через який час (орієнтовно) можна на нього очікувати? Чи успіхом є уже те, що показник не знижується?

**Я.А. Саєнко**: Спостерігаю регрес значення ШКФ досить часто. Звичайно, він не настає через 1-2 тиж лікування. Хорошого й стабільного результату вдається досягти приблизно через півроку за умови адекватного лікування – прийому цукрознижувальних засобів, АГП, статинів.

## Клінічний випадок 3

Пацієнт В., 58 років, що має ЦД 2 типу, звернувся до ендокринолога з метою контрольного огляду.

Об'єктивно: пацієнт підвищеного харчування (зріст – 182 см, маса тіла – 100 кг, ІМТ перевищує 30 кг/м$^2$, ОТ – 92 см). Має обмежену фізичну активність, не курить, епізодично вживає алкоголь (1 напій/тиж). Рівень АТ під час огляду – 160/100 мм рт. ст.

Анамнез: протягом 3 років має ЦД 2 типу, приймає метформін (Глюкофаж) у дозі 2000 мг 2 р/день, периндоприл/амлодипін 5/5 мг.

Дані лабораторних обстежень: рівень $HbA_{1c}$ – 6,6%, глюкоза крові натще – 6,0 ммоль/л, загальний ХС – 5,4 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – 2,37 ммоль/л, креатинін – 178 мкмоль/л. Клінічний аналіз сечі: щільність – 1014, білок – 1,9 г/л, альбумін – 28 мг/ммоль, еритроцити – 1 в полі зору, лейкоцити – 3 в полі зору; ШКФ – 42 мл/хв/1,73 м$^2$.

Діагноз: ЦД 2 типу. Аліментарно-конституційне ожиріння I ст. АГ, стадія II, ступінь 2, ризик дуже високий. ХНН, стадія 3Б, змішаного ґенезу (діабетична й гіпертензивна).

Рекомендовано: дотримуватися дієти та виконувати фізичні вправи, валсартан/амлодипін 160/10 мг (Діфорс 160) уранці, продовжувати прийом метформіну 1000 мг 2 р/день (з огляду на ШКФ), розувастатин 10 мг (Клівас) увечері.

### ? Чи правильну тактику обрав лікар-ендокринолог щодо ведення цього хворого?

**Д.А. Лашкул**: Авторитетні закордонні настанови визначають комбінацію блокаторів РААС і АК як оптимальний стандарт лікування. Таке поєднання допомагає покращити терапевтичну ефективність і нівелювати негативні впливи, притаманні кожному із класів АГП.

У дослідженнях призначення комбінації валсартану й АК після використання інгібіторів АПФ + АК супроводжувалося додатковим зниженням рівня АТ (рис.).

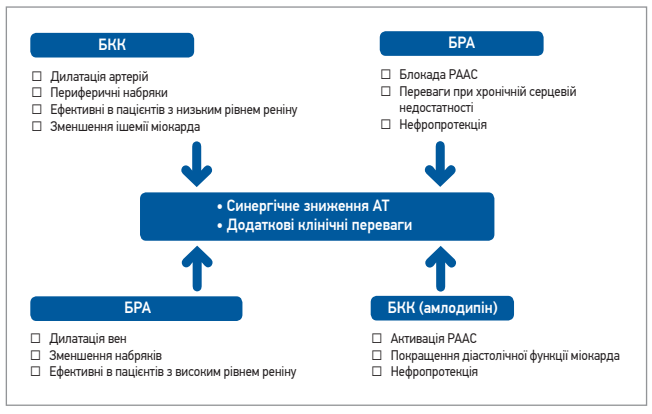



**Рис. Механізми синергічної взаємодії БРА й АК**

### ? Чому периндоприл/амлодипін замінили на валсартан/амлодипін (Діфорс 160)?

**Я.А. Саєнко**: В описаному клінічному випадку пацієнт спочатку приймав комбінацію периндоприл/амлодипін, однак з огляду на ШКФ 42 мл/хв/1,73 м$^2$, таке призначення замінили на валсартан/амлодипін (Діфорс 160). Комбінація валсартан/амлодипін забезпечує довготривалі переваги щодо нефропротекції порівняно з комбінацією периндоприл/амлодипін.

Довгострокове лікування БРА супроводжується кращими показниками виживання пацієнтів з діабетичною нефропатією, ніж такими на тлі прийому інгібіторів АПФ (Robles N.R. et al., 2009).

Загалом під час обрання терапії раджу керуватися даними авторитетних клінічних досліджень, надавати перевагу якісним препаратам, зокрема засобам швейцарської компанії Acino.

**Спікери резюмували, що менеджмент пацієнтів з АГ є досить різноплановим; він має ураховувати стадію, ступінь АГ, супутні стани та ФР. На пильну увагу заслуговують хворі з коморбідністю: предіабетом, ЦД і (особливо!) порушенням функції нирок. Блокатори РААС є АГП першої лінії. БРА, що належать до блокаторів РААС, характеризуються численними перевагами: високою прихильністю пацієнтів до лікування, здатністю запобігати появі ЦД і прогресуванню ХХН. Особливе місце серед представників класу БРА має валсартан завдяки наявності потужної доказової бази та фіксованих комбінацій з гідрохлортіазидом і амлодипіном.**

UA-DIOC-PIM-062021-037

*Підготувала* ***Олександра Марченко***

# COVID-19 та артеріальна гіпертензія: особливості ведення хворих

**21-23 травня в Одесі відбулася науково-практична конференція «Міжнародний досвід у діагностиці та лікуванні артеріальної гіпертензії». Участь у заході взяли провідні лікарі США, Франції, Сербії, Польщі, Болгарії та України. Розглядалися аспекти ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) й особливості їх лікування в реальній клінічній практиці.**

Ю.М. Сіренко

Розпочав конференцію **завідувач відділення вторинної легеневої гіпертензії ДУ «Національний науковий центр «Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), президент Всеукраїнського громадського об'єднання «Всеукраїнська антигіпертезнивна асоціація», доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко** доповіддю «Менеджмент артеріальної гіпертензії під час пандемії COVID-19».

– Більшість присвячених АГ наукових конференцій, що відбулись останнім часом, зосереджувалися на тому, як вести пацієнтів із гіпертензією під час епідемії COVID-19. При цьому багато уваги приділяється тому, чи можна розглядати гіпертензію як прогностичний параметр результату коронавірусної інфекції. Адже відомо, що наявність АГ серйозно ускладнює перебіг COVID-19 і впливає на рівень смертності. Тому актуальним є запитання, чи насправді гіпертензія є незалежним предиктором результату захворювання на COVID-19.

Метааналіз 16 великих досліджень і 24 публікацій показав, що АГ дійсно впливає на підвищення ризику критичного перебігу COVID-19. Цей ризик приблизно в 3 рази вищий у пацієнтів із супутньою АГ. Крім того, наявність підвищеного артеріального тиску (АТ) у пацієнтів із COVID-19, які мали до захворювання АГ, у 2,6 разу збільшує ризик летального наслідку [1].

Наступне важливе запитання – як впливає пандемія на контроль АТ? На жаль, ефективність контролю АТ значно знижується. По-перше, складна ситуація, пов'язана з пандемією, сама по собі є додатковим стресом (неприємні новини в ЗМІ; тривога за своє здоров'я та здоров'я близьких; незручності, пов'язані з карантином і самоізоляцією, обмеженням пересування, носінням маски тощо). По-друге, зміна способу життя в багатьох випадках призводить до переїдання, збільшення маси тіла й обмеження рухової активності, що негативно впливає на перебіг АГ. По-третє, підвищений АТ зумовлює декомпенсацію діабету й інших супутніх станів, які також є факторами ризику тяжкого перебігу COVID-19. По-четверте, пацієнти з будь-яких причин можуть припинити прийом антигіпертензивних препаратів і своєчасно не повідомити про це лікаря. Поряд із цим у зв'язку з карантином для хворих на гіпертензію взагалі обмежується можливість відвідати лікаря й отримати комплексну консультацію та якісну допомогу, відчути себе під наглядом. Таким чином, в умовах пандемії втрачаються не тільки головні важелі контролю АТ, а й адекватний контакт між лікарем і пацієнтом.

Зрозуміло, що така ситуація значно відбивається на якості лікуванні цих хворих. Основною проблемою при цьому є те, що через пандемію більшість консультацій пацієнтів з АГ відбувається в онлайн-форматі. Відтак, рівень АТ, що фіксується в історії хвороби, є не офісним (достовірним), а виміряним пацієнтом, тобто всі рекомендації та призначення лікарів спираються на цифри, які можуть бути недостатньо коректними. Тому під час консультації завжди важливо уточнювати, яким приладом для вимірювання тиску користується пацієнт. Також у неясних ситуаціях немає можливості огляду та додаткового обстеження хворого. З урахуванням цих проблем дистанційне рішення про корекцію лікування АГ зазвичай є необ'єктивним, можливі помилки.

Нерідко в клінічній практиці постає питання, чи насправді під час пандемії COVID-19 є принципова різниця між веденням пацієнтів із хронічною та вперше встановленою гіпертензією. На жаль, для вичерпної відповіді на нього сьогодні замало об'єктивної інформації. Проте метааналіз, виконаний китайськими дослідниками в липні 2020 року [2], показав, що на розвиток в майбутньому серцевої недостатності, госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії та смертність впливає не тривалість захворювання на АГ, а рівень АТ. Саме адекватний контроль тиску здатен покращити перебіг COVID-19.

У чому ж полягають особливості антигіпертензивної терапії в пацієнтів із COVID-19? Актуальною та найкращою терапевтичною стратегією медикаментозного лікування АГ доцільно вважати трикрокову терапію (ESC/ESH Hypertension Guidelines. Williams B., Mancia G. et al., 2018) (табл.).

Таблиця. **Трикрокова терапія АГ (ESH/SSC Hypertension Guidelines. Williams B., Mancia G. et al., 2018)**

| | Препарати | Примітки |
|---|---|---|
| **Крок 1** Подвійна комбінація | ІАПФ або БРА + БКК або діуретик | Монотерапія може бути застосована у хворих низького ризику та з АГ 1 ст. або в осіб дуже похилого віку (>80 років) і тендітних пацієнтів |
| **Крок 2** Потрійна комбінація | ІАПФ або БРА + БКК + діуретик | |
| **Крок 3** Потрійна комбінація + спіронолактон або інші засоби | Резистентна АГ: додати спіронолактон (25-50 мг) або інший діуретик, альфа- або бета-блокатор | Розглянути доцільність направлення до спеціалізованого центру для подальшого обстеження |
| Бета-блокатори розглядати на будь-якому етапі за наявності показань для їх застосування: ІХС, ХСН, після ІМ, ФП, у молодих жінок або тих, хто планує вагітність | | |

*Примітки: ІХС – ішемічна хвороба серця; ХСН – хронічна серцева недостатність; ІМ – інфаркт міокарда; ФП – фібриляція передсердь.*

Отже, чільне місце в лікуванні АГ посідають блокатори ренін-ангіотензинової системи (РАС). Основою для стартової комбінації є інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА), до яких додається блокатор кальцієвих каналів (БКК) або діуретик.

Показанням для призначення цих препаратів є:

- неускладнена АГ;
- АГ та ішемічна хвороба серця;
- АГ та хронічна серцева недостатність;
- АГ та хронічна хвороба нирок;
- АГ та діабет;
- АГ та високий серцево-судинний ризик.

Проте протягом останнього року виникали питання щодо доцільності прийому цих препаратів пацієнтами з COVID-19. Ширилися чутки про можливі проблеми і навіть ризики для життя, пов'язані із застосуванням блокаторів РАС такими пацієнтами. Так, у березні 2020 року британська газета Daily Mail оприлюднила статтю з нібито твердженням науковців, що медикаменти, які приймають 6,6 млн британців із високим АТ і діабетом, можуть збільшувати ризик смерті від COVID-19. Ця інформація швидко розійшлася світом, спричинивши занепокоєння й побоювання в осіб з АГ. Пізніше з'ясувалося, що своєю появою цей фейк завдячує надрукованому в авторитетному The Lancet листу-зверненню двох учених із Швейцарії, які висловили гіпотезу: хворі на АГ та діабет мають підвищений ризик інфікування вірусом COVID-19. Вчені припустили, що збільшення кількості рецепторів АПФ-2, зумовлене блокуванням РАС, призводить до підвищення ймовірності проникнення SARS-CoV-2 в клітину. Проте ця теорія не доведена ні в експерименті, ні в клінічній практиці. Крім того, вона легко спростовується завдяки широко відомим фактам: АПФ-1, який перетворює ангіотензин I на ангіотензин II, жодним чином не пов'язаний із механізмом проникнення SARS-CoV-2 в клітину. І навіть навпаки, блокада РАС зменшує можливість розвитку запальних процесів і подальшого фіброзу. Тому професійні наукові товариства й експерти звернулися до громадськості зі зверненнями, в яких наголосили, що пацієнти з АГ не повинні припиняти терапію ІАПФ або БРА і перейматися тим, що на тлі терапії цими препаратами під час пандемії COVID-19 ризик зараження начебто вищий. Це підтвердило й дослідження китайських вчених 2020 року, яке показало, що прийом блокаторів РАС збільшує виживаність при COVID-19 [3].

У вересні 2020 року на Європейському конгресі кардіологів було оприлюднено дані першого проспективного рандомізованого дослідження BRACE CORONA, проведеного бразильськими й американськими науковцями. У дослідженні взяли участь близько 700 пацієнтів із COVID-19, половина з яких отримувала блокатори РАС, решта ж не приймала такого лікування. Результати спостереження на 30-й день показали, що в пацієнтів, які продовжували приймати антигіпертензивні препарати, одужання відбувалося раніше, тривалість перебування в лікарні була меншою, а смертність – нижчою. Друге (американське) дослідження, виконане цього року, підтвердило зазначену тенденцію.

Що стосується іншої терапії при АГ, то нещодавній метааналіз показав, що супутній прийом статинів госпіталізованими пацієнтами з COVID-19 сприяв покращенню їхнього стану та зниженню ризику смерті [4].

На початку червня минулого року в журналі Cell Metabolism було надруковано китайське дослідження, яке також продемонструвало, що використання статинів знижує рівень смертності від COVID-19 (5,2% проти 9,4%).

Утім, останнє дослідження INSPIRATION-S, оприлюднене на сесії Американської колегії кардіологів, показало, що прийом статинів принципово не впливав на перебіг COVID-19 і рівень смертності від нього, проте все ж відзначалася невелика різниця між результатами лікування групи, учасники якої застосовували статини, і групи плацебо, якщо лікування починалось не менш ніж за 7 днів перед початком симптомів COVID-19. Отже, призначення статинів пацієнтам із коронавірусною інфекцією можна вважати доцільним.

Список літератури знаходиться в редакції.

*Підготував* ***Олександр Соловйов***

# ДІОРЕН

*Торасемід*

БХФЗ

## ОСНОВА СИМПТОМАТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

**ТОРАСЕМІД В ПОРІВНЯННІ З ФУРОСЕМІДОМ:[1,2]**

- **Покращує прогноз та знижує загальну і кардіальну смертність у хворих з СН**
- **Достовірно зменшує важкість задишки та підвищує якість життя пацієнтів з ГДСН**
- **Знижує частоту та тривалість госпіталізацій з приводу СН**

**Інформація* про лікарський засіб ДІОРЕН розчин для ін'єкцій.**
**Склад:** діюча речовина: торасемід;1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду 20 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Сечогінні препарати. Високоактивні діуретики. Код АТХ С03С А04. **Показання.** Лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу, наприклад, у випадку набряку легенів внаслідок гострої серцевої недостатності. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, препаратів сульфонілсечовини і до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Гостре порушення сечовипускання, наприклад, внаслідок гіпертрофії передміхурової залози. Період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** *Набряки та/або випоти, спричинені серцевою недостатністю.* Лікування слід розпочинати із застосування одноразової дози 2 мл лікарського засобу Діорен на добу, що еквівалентно 10 мг торасеміду. Якщо ефект недостатній, то дозу лікарського засобу Діорен можна збільшити до 4 мл на добу у вигляді одноразової дози (еквівалентно 20 мг торасеміду). *Гострий набряк легень.* Лікування треба розпочинати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл лікарського засобу Діорен, що еквівалентно 20 мг торасеміду. Залежно від отриманого клінічного ефекту, цю дозу можна повторити з інтервалом 30 хвилин. **Спосіб застосування.** Розчин для ін'єкцій вводити внутрішньовенно повільно. Вводити лише чистий прозорий розчин. Забороняється вводити розчин внутрішньоартеріально! **Побічні реакції.** *З боку кровотворної системи:* гемоконцентрація, тромбоцитопенія, еритроцитопенія та/або лейкоцитопенія (див. розділ «Особливості застосування»). *З боку імунної системи:* алергічні реакції. При внутрішньовенному застосуванні можуть спостерігатися гострі, потенційно небезпечні для життя реакції гіперчутливості (анафілактичний шок), що потребують негайної медичної допомоги. *Метаболічні розлади та порушення трофіки:* посилення метаболічного алкалозу, гіперглікемія, гіпокаліємія. *З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення (особливо на початку лікування), парестезії, синкопе, церебральна ішемія, сплутаність свідомості. *З боку органів зору:* порушення зору. *З боку органів слуху:* дзвін/шум у вухах, втрата/зниження слуху. *З боку серця:* ішемія міокарда, аритмія, стенокардія, гострий інфаркт міокарда. *З боку судинної системи:* тромбоемболічні ускладнення, артеріальна гіпотензія, порушення коронарного та центрального кровообігу. *З боку шлунково-кишкового тракту:* шлунково-кишкові розлади, наприклад, відсутність апетиту, біль у шлунку, нудота, блювання, діарея, запори. *З боку гепатобіліарної системи:* підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гамма-глутамілтрансферази) у крові. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Література:** 1). Mourad G., Haecker W., Mion C. Dose- dependent efficacy of torasemide in comparison with furosemide and placebo in advanced renal failure // ArzneimittelForschung/Drug Research. 1988; 308: 205208. 2). Vasavada N., Saha C., Agarwal R. A doubleblind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease // Kidney Int. 2003; 64 (2): 632-640.
*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Діорен розчин для ін'єкцій по 4 мл в ампулі з нейтрального безбарвного скла. По 5 ампул у касеті, по одній касеті в пачці. РП UA/18315/01/01 Наказ МОЗ України №399 від 05.03.2021.ю Інформація призначена для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ,лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на смінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я . Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною версією інструкції для медичного застосування препарату. **Виробник.** ПАТ «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод». Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

**Л.Г. Воронков,** д.м.н., професор, завідувач відділу серцевої недостатності ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

# Діорен: нові можливості діуретичної терапії гостро декомпенсованої серцевої недостатності

Л.Г. Воронков

**Переважна більшість випадків гостро декомпенсованої хронічної серцевої недостатності (СН) супроводжується об'ємним перевантаженням рідиною, наростанням симптомів та ознак застою. Першочергова мета лікування таких пацієнтів – полегшити застійні явища та повернути стан еуволемії, переважно шляхом призначення діуретиків. Основу інтенсивної діуретичної терапії в стаціонарі становлять внутрішньовенні петльові діуретики фуросемід і торасемід завдяки потужному та швидкому ефекту; крім того, всмоктування пероральних форм діуретиків у шлунково-кишковий тракт може бути пригнічене в пацієнтів із СН через набряк стінки кишечнику.**

Основним ефектом усіх діуретиків є підвищення екскреції натрію та води нирками, проте механізми й точки прикладання різняться. Торасемід абсорбується за допомогою транспортерів органічних аніонів у клітинах проксимальних трубочок, потім за участю MRP-4 (протеїну множинної лікарської резистентності 4) та інших транспортерів потрапляє в ниркові трубочки. У висхідній гілці петлі Генле торасемід діє на хлоридний рецептор Na-K-Cl-контранспортера і блокує реабсорбцію цих електролітів, що підвищує діурез, натрійурез і калійурез (рис. 1).

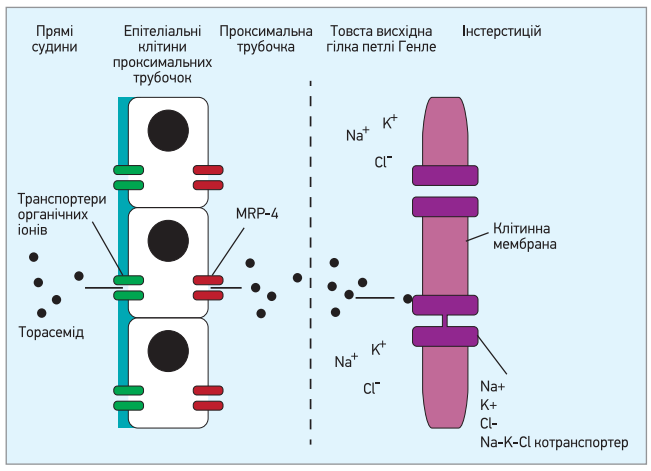



**Рис. 1. Механізм дії торасеміду (адаптовано з: Stirling A., Fisher M., 2018)**

Після внутрішньовенного застосування торасеміду діуретичний ефект швидко досягає свого максимуму протягом першої години і залишається постійним упродовж майже 12 годин. Збільшення діурезу досягається навіть у тих випадках, коли інші сечогінні засоби вже не чинять потрібного ефекту, наприклад при нирковій недостатності.

Фармакокінетика торасеміду та його метаболітів характеризується лінійною залежністю. Це означає, що його максимальна концентрація в сироватці крові та площа під кривою вмісту в сироватці крові збільшуються пропорційно до дозування.

При порушенні функції нирок фармакодинамічні характеристики торасеміду залишаються незмінними, а ступінь тяжкості ниркової недостатності на тривалість дії препарату не впливає. У пацієнтів із порушенням функцій печінки накопичення торасеміду та його метаболітів не відбувається.

При лікуванні СН торасемід має унікальні переваги (табл.). Порівняно з фуросемідом торасемід є у 2-4 рази потужнішим, рідше викликає гіпокаліємію, має довший період напіввиведення й більшу тривалість ефекту. Разом ці властивості забезпечують більш надійний і передбачуваний діуретичний ефект.

Доклінічні й невеликі клінічні дослідження продемонстрували, що торасемід зменшує активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом блокади альдостеронових рецепторів і зниження продукції альдостерону. Вважають, що така сприятлива нейрогормональна модуляція є одним із механізмів, за допомогою яких торасемід зменшує фіброз міокарда, викликає регрес ремодевлювання шлуночків і забезпечує інші корисні ефекти при СН за умови його тривалого застосування. Натомість фуросемід може підвищувати активність РААС, і цей феномен є можливим поясненням прогресування СН і погіршенням прогнозу в разі високодозової діуретичної терапії (Chioncel O. et al., 2018).

Короткодіючі діуретики, як-от фуросемід, провокують виражений натрийурез протягом 6 годин після введення, але вже через 18 годин у пацієнта можуть спостерігатися прояви так званого феномена рикошету внаслідок гіперактивації РААС. Екскреція $Na^+$ із сечею зростає, але після припинення діуретичного ефекту швидкість екскреції іонів $Na^+$ знижується до нижчого від початкового рівня. При застосуванні торасеміду, який відрізняється тривалою дією і додатково зменшує активність РААС, феномен рикошету практично відсутній.

Таблиця. **Потенційні переваги торасеміду порівняно з фуросемідом при лікуванні СН (Greene S.J., Mentz R.J., 2017)**

| |
|---|
| **Фармакологічні властивості, які краще підходять для ведення застою**<br>• Більш передбачуваний і надійний діуретичний ефект<br>- у 2-4 рази потужніший за фуросемід<br>- нижча вірогідність розвитку резистентності<br>• Більші період напіввиведення (3,5 vs 2 години) і тривалість ефекту (6-16 vs 6-8 годин)<br>• Нижчий ризик розвитку гіпокаліємії<br>• Відсутність впливу на тромбоксан А2 |
| **Сприятливий вплив на нейрогормони**<br>• Інгібування РААС<br>- зниження секреції альдостерону клітинами надниркових залоз<br>- блокада альдостеронових рецепторів, подібна до такої антагоністів альдостерону<br>- пригнічення низхідних ефектів ангіотензину II<br>• Зменшена симпатична активація |
| **Сприятливі ефекти на ремоделювання (реалізуються при тривалому застосуванні торасеміду)**<br>• Сповільнює або забезпечує регрес розвитку фіброзу міокарда<br>• Зменшує дилатацію і гіпертрофію шлуночків |

Повноцінна терапія застою рідини за допомогою активного діуретичного лікування є необхідною при СН, навіть якщо вона може тимчасово погіршити функцію нирок. Для визначення моменту, коли слід знизити інтенсивність діуретичної терапії, важливо вчасно розпізнати еуволемічний стан за допомогою клінічного обстеження, визначення натрійуретичного пептиду, ехокардіографічної оцінки тиску наповнення лівого шлуночка. Варто наголосити, що відсутність петльових діуретиків у схемі лікування тяжких хворих на СН упродовж навіть кількох діб може призвести до смерті від набряку легень. Зокрема, при лівосерцевій СН діуретик запобігає набряку легень, натомість при правосерцевій відтерміновує термінальну дисфункцію паренхіматозних органів (печінки та нирок).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів із СН (ESC, 2016), внутрішньовенні петльові діуретики рекомендовані всім пацієнтам із гострою СН та ознаками/симптомами перевантаження рідиною для покращення симптомів (клас рекомендації I, рівень доказів C). Діуретики слід призначити у вигляді періодичних болюсів (початковий болюс торасеміду – 10-20 мг) або постійної інфузії; дози і тривалість лікування залежать від симптомів і клінічного стану пацієнта (I, B). У хворих із резистентними набряками або недостатнім зменшенням симптомів петльові діуретики можна комбінувати з тіазидними або спіронолактоном (IIb, C).

Згідно з рекомендаціями з ведення СН Американської колегії кардіології / Американської асоціації серця (ACC/AHA, 2017), госпіталізованим пацієнтам із СН з ознаками значного перевантаженням рідиною необхідно негайно призначити петльові діуретики для зменшення смертності (I, B). За недостатньої відповіді можна підвищити дозу петльового діуретика або додати другий діуретик (IIa, B). Крім того, для покращення діурезу та збереження ниркової функції петльові діуретики можна поєднувати з інфузією допаміну в низькій дозі (IIв, B).

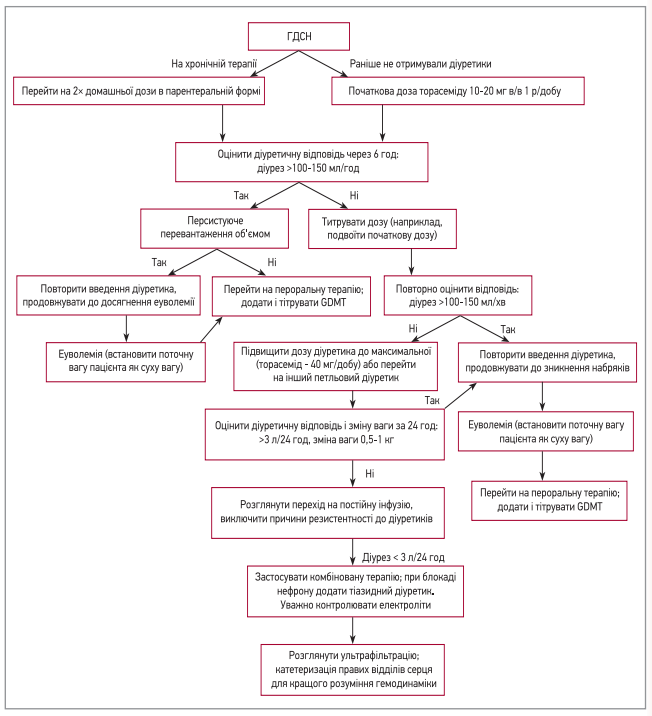



**Рис. 2. Алгоритм ведення гострої декомпенсованої СН (адаптовано з: Suri S.S. Pamboukian S.V., 2021)**

*Примітка: GDMT (guideline-directed medical therapy) – медикаментозна терапія, визначена настановами.*

На рисунку 2 представлений алгоритм ведення гострої декомпенсованох СН, нещодавно запропонований американськими експертами. Автори наголошують, що в пацієнтів із цим станом рекомендоване внутрішньовенне введення діуретиків. Початкова доза залежить від того, чи перебуває пацієнт на хронічній діуретичній терапії. Якщо ці препарати раніше не застосовувалися, слід почати з низької дози, наприклад торасемід 10-20 мг 1 р/добу. Натомість у пацієнтів, які отримували діуретики до госпіталізації, перша внутрішньовенна доза має бути вдвічі вищою за амбулаторну. Надалі дозу титрують залежно від відповіді пацієнта, яку оцінюють за діурезом та зменшенням ознак застою, як-от задишки, набряків та зниженням тиску в підключичних венах. Упродовж лікування діуретиками необхідно періодично, принаймні раз на добу, контролювати рівні електролітів. Після досягнення еуволемії пацієнта слід перевести на найнижчу ефективну дозу діуретика в пероральній формі, бажано торасеміду, з подальшим контролем ефективності лікування, здійснюваного у відповідності до існуючих настанов.

## ДОВІДКА «ЗУ»

**Нещодавно в Україні з'явився ін'єкційний торасемід Діорен (ПАТ НВЦ «Борщагівський хімікофармацевтичний завод»), який має оптимальне співвідношення високої якості та доступної ціни. Препарат випускається у формі ампул для внутрішньовенного введення, одна ампула (4 мл) містить 20 мг торасеміду. При набряках та/або випоті, спричинених СН, лікування розпочинають з одноразової дози 2 мл Діорену на добу; якщо ефект недостатній, дозу можна збільшити до 4 мл, а потім – до 8 мл на добу (не довше 3 діб). За гострого набряку легень початкова доза Діорену становить 4 мл, залежно від отриманого ефекту її можна повторити з інтервалом 30 хв. Максимальна добова доза становить 20 мл, що еквівалентно 100 мг торасеміду.**

Список літератури знаходиться в редакції.

# Потенційна користь деяких кардіологічних препаратів при лікуванні хворих на COVID-19

Коронавірусна інфекція (COVID-19), перші випадки якої були зареєстровані у 2019 р. в Ухані, Китай, уже у 2020 р. набула розмаху пандемії та стала однією з основних проблем глобальної охорони здоров'я. Одним із можливих шляхів боротьби з пандемією стала вакцинація проти збудника COVID-19 – коронавірусу, що спричиняє розвиток тяжкого респіраторного синдрому 2 типу (SARS-CoV-2), але для подолання пандемії за допомогою імунізації потрібен час. На цьому тлі кількість нових хворих на COVID-19 і випадків смерті від COVID-19 зберігається (з відомими коливаннями) на високому рівні.

Серед померлих від COVID-19 високий відсоток літніх пацієнтів із різними супутніми захворюваннями, насамперед із захворюваннями серцево-судинної (СС) системи (ССЗ). Ця сама категорія людей широко представлена в підгрупі хворих із тяжким перебігом COVID-19, що потребує госпіталізації, агресивної респіраторної підтримки, застосування противірусних препаратів, кортикостероїдів, імуномодуляторів й антикоагулянтів. Окрім цих препаратів, у разі розвитку COVID-19 у пацієнтів із ССЗ може бути корисною допоміжна терапія, спрямована на кардіопротекцію та корекцію судинної дисфункції. Цьому напряму терапії хворих на COVID-19 було присвячено недавно опублікований огляд угорських кардіологів Medvegy та Simonyi, основні положення котрого коротко представлені в цій статті [1].

## Зміни в міокарді при COVID-19

Як відомо, вірус SARS-CoV-2 проникає в клітини людини завдяки взаємодії з клітинним рецептором ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2). Як наслідок, високий вміст таких рецепторів у тканинах серця робить їх однією з мішеней SARS-CoV-2. Потенційними наслідками інфікування й пошкодження цих клітин можуть бути дисфункція ендотелію коронарних судин і подальша мікросудинна дисфункція (МСД) [2]. Розвиток кардиту та низький рівень оксигенації крові внаслідок дихальної недостатності, що супроводжує COVID-19, роблять свій внесок у подальший розвиток МСД і міокардіальної ішемії, наслідком чого стають пошкодження міокарда з розвитком кардіореспіраторної недостатності [3-5]. Додатковим чинником, який підсилює ушкодження міокарда, є поширене при COVID-19 тривожне збудження, що є наслідком прямого нейротропного ефекту SARS-CoV-2 і впливає на СС-систему через індукцію гіперсимпатикотонії, тахікардії, артеріальної гіпертензії та несприятливих метаболічних змін, які підсилюють міокардіальну жорсткість і МСД, що спричиняє розвиток, поширення та персистенцію міокардіальної ішемії. Описаний зв'язок між тривожним збудженням і розвитком ішемії міокарда підтверджується спостереженнями, зробленими серед людей, які пережили землетрус [6], а також при інсульті [7] і синдромі такоцубо [8, 9]. Сильна тривога також значно погіршує короткочасний і довгостроковий прогноз при гострому коронарному синдромі [10], аналогічним чином тривалий стан тривоги асоціюється з підвищенням рівнів СС-захворюваності та смертності при онкологічних захворюваннях і хронічному болю [11, 12]. У разі COVID-19 у тривожного стану є ще один несприятливий ефект, а саме опосередкований імуносупресією негативний вплив на перебіг вірусної інфекції [13]. Було продемонстровано, що тривога супроводжується підвищенням експресії інтерлейкіну (ІЛ)-10 та ІЛ-19 за допомогою активації β-рецепторів [14] і при цьому пригнічує продукцію інтерферону-γ за рахунок активації рецепторів глюкокортикоїдів [15]. Відомо, що достовірним біомаркером пошкодження міокарда, зокрема внаслідок МСД й ішемії, є підвищення рівня тропоніну [16]. У різних дослідженнях було показано, що підвищення цього біомаркера спостерігається у 20-44% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, при цьому ступінь підвищення тропоніну вищий у пацієнтів із супутніми ССЗ, включно з ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією, аритмією, серцевою недостатністю (СН) і цукровим діабетом, порівняно з хворими без цих супутніх захворювань (55 і 13% відповідно). Отже, було показано, що рівень смертності суттєво вищий серед хворих на COVID-19 із підвищеним рівнем тропоніну (51-61%) порівняно з хворими без підвищення рівня біомаркера (4,5-26%). З огляду на наведені фактори при лікуванні хворих на COVID-19 можуть бути корисні препарати, що чинять протитривожну дію (анксіолітики) та сприятливо впливають на функцію коронарних мікросудин (триметазидин і коензим $Q_{10}$).

## Анксіолітики

Клінічні дані підтверджують наявність зв'язку між гіперсимпатикотонією та тяжкістю ішемічної хвороби серця, а також між рівнем тривожності й тонусом симпатичної нервової системи. Поряд з іншими факторами ці зв'язки обґрунтовують широке застосування анксіолітиків (переважно бензодіазепінів) [17] при COVID-19, хоча й нині препарати цієї групи призначаються не всім хворим на COVID-19 із тривожним збудженням. На думку авторів огляду, розглядати призначення бензодіазепінів слід у всіх пацієнтів із поєднанням COVID-19 і тривожного розладу за відсутності таких протипоказань, як дихальна недостатність, тяжка гепатопатія, апное уві сні, міастенія гравіс і непереносимість бензодіазепінів. У пацієнтів із дихальною недостатністю на тлі зумовленої COVID-19 пневмонії або інших станів також можна розглядати застосування антидепресантів з анксіолітичним ефектом, наприклад інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (есциталопрам, венлафаксин, сертралін), з урахуванням необхідності обережного підбору дози при супутніх ССЗ. У разі тяжкої дихальної недостатності можна оцінити доцільність застосування інших анксіолітичних засобів, зокрема похідних дифенілметану (гідроксизин) і похідних азаспіродеканедіону (буспірон).

## Кардіологічні препарати

Згідно із сучасними настановами, в разі розвитку COVID-19 рекомендується продовжувати прийом препаратів, призначених раніше для лікування ішемічної хвороби серця або інших кардіологічних захворювань. Водночас пацієнтам, які раніше не отримували кардіологічні препарати, починати профілактичне лікування із застосуванням інгібіторів ренін-ангіотензинової системи (інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину II) у такій ситуації не рекомендується [18]. Проте автори огляду вважають за доцільне розглянути можливість застосування двох кардіологічних препаратів – триметазидину та коензиму $Q_{10}$ – із метою зниження ризику серйозних кардіологічних ускладнень COVID-19.

### Триметазидин

Спочатку використовуваний як антиангінальний/антиішемічний препарат [19-21], згодом триметазидин довів свою ефективність у лікуванні СН [22] і був включений у рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC) щодо ведення пацієнтів із СН [23]. Механізм дії препарату заснований на видозміні енергетичного метаболізму міокарда за рахунок пригнічення β-окиснення жирних кислот і активізації окислення глюкози. Цей ефект сприяє посиленню енергоутворення на 15% і зниженню споживання енергії міокардом. За даними клінічних досліджень, триметазидин збільшує загальну переносимість фізичних навантажень і час до розвитку симптомів на тлі фізичного навантаження в пацієнтів із мікросудинною стенокардією [19], а також знижує середньотижневу кількість нападів у хворих зі стабільною стенокардією [20]. За результатами метааналізу даних 3057 пацієнтів, препарат забезпечує зменшення тижневої кількості нападів стенокардії та потреби в нітрогліцерині при хронічному коронарному синдромі [21], а згідно з даними дослідження за участю пацієнтів, яким виконували черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ), він полегшував тяжкість транзиторної міокардіальної ішемії, що спостерігається під час ЧКВ [22, 23]. Клітинні ефекти триметазидину також підтримують застосування препарату в пацієнтів з ішемією/пошкодженням міокарда. Було показано, що триметазидин сприяє підтримці внутрішньоклітинних рівнів фосфокреатину й аденозинтрифосфату (АТФ), зменшує перевантаження клітин іонами кальцію та ступінь вільнорадикального пошкодження, а також запобігає апоптозу. Ці біохімічні властивості триметазидину перетворюються на клінічні ефекти при СН (як ішемічного, так і неішемічного походження), що підтверджує метааналіз 17 досліджень (955 пацієнтів), у якому триметазидин достовірно підвищував фракцію викиду лівого шлуночка, знижував функціональний клас СН за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA)

та збільшував переносимість фізичних навантажень [24]. На підставі цих даних у 2016 р. рекомендації щодо застосування триметазидину для лікування стабільної стенокардії в поєднанні із симптоматичною (клас II-IV за NYHA) СН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка присвоєно клас IIb, А в настанові ESC щодо діагностики та лікування пацієнтів із гострою та хронічною СН. Окрім того, з урахуванням даних експериментальних досліджень, які показали, що триметазидин знижує рівні прозапальних цитокінів у сироватці та тканинах серця, а також зменшує тяжкість макрофагальної інфільтрації міокарда, було висловлено припущення, що триметазидин є потенційним новим лікарським препаратом для профілактики й лікування індукованої сепсисом міокардіальної дисфункції [25].

### Коензим $Q_{10}$

Коензим $Q_{10}$ (убіхінон) широко представлений в еукаріотичних клітинах, є компонентом електронтранспортного ланцюга мітохондрій і бере участь у процесах аеробного клітинного дихання, спрямованого на продукцію енергії у вигляді АТФ [26]. Дослідження коензиму $Q_{10}$ виявили в нього мембраностабілізувальні та протизапальні властивості, а також здатність до поліпшення функції судинного ендотелію [27-29]. Активність ендогенного коензиму $Q_{10}$ залежить від його концентрації в організмі, на яку впливають вік, характер харчування, а також супутні захворювання, зокрема хронічна СН, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, нейродегенеративні захворювання та злоякісні новоутворення [26, 29, 30]. Цікаво, що перелічені чинники збігаються з факторами ризику розвитку серйозних ускладнень COVID-19 (вік ≥65 років, чоловіча стать і такі супутні захворювання (в порядку зменшення): ССЗ, цукровий діабет, хронічна хвороба легенів, артеріальна гіпертензія й онкологічні захворювання [31]). Результати клінічних досліджень свідчать про те, що прийом коензиму $Q_{10}$ до початку операції (150-180 мг) дає змогу знизити кількість реперфузійних аритмій при виконанні аортокоронарного шунтування [32]; крім того, використання коензиму $Q_{10}$ сприяє зниженню захворюваності та смертності при хронічній СН [33]. Результати недавнього метааналізу (14 досліджень, дані 2149 пацієнтів) показали, що прийом коензиму $Q_{10}$ у дозах 30-100 мг/добу при СН знижує ризик смерті на 31% порівняно з контрольною групою пацієнтів і забезпечує поліпшення переносимості фізичного навантаження [34]. Наведені дані дають змогу припустити, що застосування триметазидину та коензиму $Q_{10}$ може принести терапевтичну користь в умовах COVID-19, найперше за рахунок зниження ризику розвитку СС-ускладнень. Однак і не виключено, що ці препарати зможуть впливати на перебіг COVID-19 за рахунок пригнічення реплікації вірусів, але ця гіпотеза потребує подальшого глибокого вивчення [35].

### Висновки

Отже, на думку угорських фахівців, включення до схеми лікування COVID-19 анксіолітиків, триметазидину та коензиму $Q_{10}$ може підвищити ступінь захисту пацієнтів від пошкодження міокарда, знизити інтенсивність запалення та загалом потенційно поліпшити результати лікування COVID-19, особливо в літніх хворих із такими супутніми захворюваннями, як артеріальна гіпертензія, ССЗ і цукровий діабет. Слід зазначити, що ні триметазидин, ні коензим $Q_{10}$ раніше не використовувалися систематично для лікування хворих на COVID-19, тому будь-які висновки авторів мають виключно гіпотетичний характер. Водночас, з огляду на те що COVID-19 здатна спричиняти розвиток і посилювати перебіг МСД, міокардіальної ішемії та СН, Medvegy й Simonyi вважають, що використання зазначених препаратів (корисних при лікуванні ішемії міокарда та СН за відсутності COVID-19) як допоміжної терапії при COVID-19 є досить обґрунтованим [1].

Список літератури знаходиться в редакції.

*Підготував* ***Микола Горін***

Medicine Review. «Кардіологія», 2021, № 2 (61).

# Артеріальна гіпертензія: огляд сучасних рекомендацій

**22-23 травня відбулася онлайн-конференція «Практика сімейного лікаря в запитаннях та відповідях». Онлайн-практикум базувався на доповідях провідних фахівців країни, оглядах свіжих практичних даних, адаптованих до застосування лікарями первинної ланки.**

С.В. Король

**Професор кафедри військової медицини Української військово-медичної академії (м. Київ), доктор медичних наук Світлана Валеріївна Король** представила ґрунтовний огляд сучасних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) з акцентами на ключових відмінностях в американських та європейських настановах.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1422, з квітня 2017 року українські лікарі можуть користуватися міжнародними рекомендаціями щодо діагностики та лікування найпоширеніших захворювань, провідним з яких залишається АГ.

Один із ключових немедикаментозних методів лікування АГ – нормалізація способу життя пацієнта, що в деяких випадках у разі адекватного комплаєнсу «лікар-пацієнт» є достатнім для нормалізації показників артеріального тиску (АТ) хворого. Підтримання здорового способу життя передбачає контроль маси тіла, АТ, рівня цукру крові, дотримання дієти, фізичні навантаження не менше 5 р/тиж тривалістю від 30 до 45 хв, утримання від куріння. Окружність талії не має перевищувати 102 см у чоловіків і 88 см у жінок. Згідно з доказовою медициною, шляхом корекції вищезазначених факторів ризику есенціальної АГ можна попередити розвиток фатальних або інвалідизуючих серцево-судинних подій у близько 80% випадків.

АГ класифікують за ступенем і стадіями тяжкості; крім того, існує різниця в класифікаціях європейських та американських настанов. Відповідно до останнього документа ESH/ESC (2018) АГ класифікують за ступенем підвищення АТ (табл.).

Таблиця. **Класифікація АГ за ступенем підвищення АТ**

| Категорія | Систолічний АТ, мм рт. ст. | Діастолічний АТ, мм рт. ст. |
|---|---|---|
| Оптимальний АТ | <120 | <80 |
| Нормальний АТ | 120-129 | 80-84 |
| Високий нормальний АТ | 130-139 | 85-89 |
| АГ 1 ступеня | 140-159 | 90-99 |
| АГ 2 ступеня | 160-179 | 100-109 |
| АГ 3 ступеня | ≥180 | ≥110 |
| Ізольована систолічна АГ | ≥140 | <90 |

Важливо підкреслити, що Американське товариство кардіологів відносить показники систолічного АТ >129 мм рт. ст. і діастолічного АТ >89 мм рт. ст. до АГ 1 ступеня. Такий перерозподіл показників АТ спричинив надзвичайне навантаження на систему охорони здоров'я Сполучених Штатів Америки, адже кількість пацієнтів з діагнозом АГ зросла майже вдвічі. Проте така стратегія акцентує важливість вчасної діагностики та корекції такого смертельно небезпечного захворювання, як АГ.

Стадійна класифікація АГ базується на ступені ураження органів-мішеней.

АГ 1 стадії характеризується відсутністю ураження органів-мішеней; на цьому етапі розвитку захворювання застосування лише немедикаментозних методів лікування може бути достатнім для нормалізації тиску.

Під АГ 2 стадії розуміють наявність у пацієнта уражених органів-мішеней, а саме:

- гіпертрофії лівого шлуночка за даними рентгенографії, електро- та ехокардіографії;
- мікроальбумінурії та/або рівня креатиніну <133 ммоль/л у чоловіків і <124 ммоль/л у жінок;
- товщини інтими-медіа сонних артерій >0,9 мм або наявність атеросклеротичних бляшок.

АГ 3 стадії установлюють на підставі підтверджених за допомогою лабораторних та інструментальних методів дослідження ускладнень з боку органів-мішеней, до яких входять:

- задокументований інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність IIa-III стадій;
- гостре порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака, судинна деменція, гостра гіпертензивна енцефалопатія;
- рівень креатиніну >133 ммоль/л у чоловіків і >133 ммоль/л у жінок;
- крововилив або ексудат з набряком зорового нерва чи без нього;
- розшаровуюча аневризма аорти;
- оклюзивне ураження периферичних артерій.

Скринінг АГ базується на повторювальному вимірюванні АТ, рівень доказовості С. У пацієнтів з оптимальним АТ рекомендують проводити контроль АТ 1 р/5 років, з нормальним АТ – 1 р/3 роки, з високим нормальним АТ – щороку. В осіб з АТ ≥140/90 мм рт. ст. (тобто з АГ) необхідно моніторувати рівень як офісного, так і домашнього АТ постійно.

Нормальні показники АТ варіюють від способу його вимірювання; у випадку вимірювання АТ у кабінеті лікаря т. зв. офісне вимірювання асоціюється з рівнем АТ >140/90 мм рт. ст. При амбулаторному варіанті вимірювання денний середній АТ не має перевищувати 135/85 мм рт. ст., нічний – 120/70 мм рт. ст., добовий не має бути меншим за 130/80 м рт. ст. АТ >140/85 при вимірюванні вдома свідчить про наявність АГ.

Діагностика АГ передбачає оцінку об'єктивного статусу, лабораторну й інструментальну діагностику. До фізикального обстеження належать визначення маси тіла, зросту, індексу маси тіла, окружності талії, АТ на обох руках, аускультація серця, судин шиї, точок проєкції ниркових артерій, неврологічне обстеження та обстеження очного дна. Обов'язковими для визначення лабораторними показниками в пацієнтів з АГ є загальний аналіз крові та сечі, рівень цукру в плазмі крові натще та глікозильований гемоглобін, ліпідограма, рівень калію та натрію, сечової кислоти, креатиніну, печінкові проби (білірубін, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза), білок у сечі. До інструментальних методик у гіпертензивних пацієнтів належать електро- й ехокардіографія.

Стратифікація пацієнтів з АГ відбувається за допомогою двох шкал: Фремінгемської та SCORE, відповідно до яких лікар визначає стратегію персоніфікованого лікування.

До дуже високого ризику розвитку серцевих захворювань належать пацієнти із задокументованими перенесеними інфарктом, інсультом, транзиторною ішемічною атакою, операціями з реваскуляризації судин, аневризмами аорти, захворюваннями периферичних артерій, ангіографічно чи підтвердженими за допомогою ультразвуку стенозами >50%, наявним цукровим діабетом (ЦД) у поєднанні з ураженням органів-мішеней, швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв/1,73м$^2$; серцево-судинний ризик за шкалою SCORE становить >10%.

Особи з високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) характеризуються переважанням окремих факторів ризику: загальний холестерин >8 ммоль/л чи АТ >180/110 мм рт. ст.; наявністю ЦД без факторів ризику й ураження органів-мішеней, наявністю гіпертрофії лівого шлуночка, ШКФ від 30 до 59 мл/хв/1,73 м$^2$; серцево-судинний ризик складає 5-10%.

Проміжний та низький ризики розвитку летального ССЗ протягом 10 років становлять 1-5% і <1% відповідно.

Ініціація стартової терапії залежить від поєднання високого АТ та стратифікованого високого чи дуже високого ризику ССЗ.

Так, фармакотерапія на додаток до модифікації способу життя призначається первинним пацієнтам у випадках:

- комбінації високого нормального АТ і дуже високого ризику ССЗ;
- АГ 1 ступеня та проміжного / низького ризику ССЗ у випадку недосягнення цільових рівнів АТ після 3-6 міс немедикаментозної корекції АГ;
- АГ 1 ступеня та високого / дуже високого ризику ССЗ, хронічної хвороби нирок (ХХН) і ураження органів-мішеней;
- АГ 2-3 ступенів з контролем АТ для перегляду терапії через 3 міс лікування.

В Європейських протоколах з менеджменту АГ (2018) рекомендовано більш диференційовано підходити до досягнення цільових значень систолічного АТ, а саме:

- цільові рівні АТ для пацієнтів віком <65 років становлять 130-120 мм рт. ст. у разі хорошої переносимості – I, A; за винятком коморбідної нефрологічної патології (140-130 мм рт. ст.);
- для пацієнтів віком >65 років – 140-130 мм рт. ст. за хорошої переносимості – I, A;
- у хворих віком ≥80 років – >160/90 мм рт. ст. – I, A.

Діастолічний АТ не має перевищувати 80 мм рт. ст. у всіх хворих незалежно від рівня АТ і супутніх захворювань – IIa, B.

У сучасних настановах рекомендовано застосовувати як стартову фармакотерапію пацієнтів з АГ подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів переважно в одній таблетці – рівень доказовості I, B. Така стратегія забезпечує покращення комплаєнсу «лікар-пацієнт» і «пацієнт-лікування», отже, й прогнозу та перебігу захворювання зі зменшенням соціоекономічного навантаження на державу, знижуючи час непрацездатності населення, зумовлений госпіталізацією внаслідок ускладнення ССЗ.

До переваг фіксованих комбінованих варіантів фармакотерапії АГ належать:

- вища ймовірність досягнення цільових рівнів АТ;
- менший ризик серцево-судинних ускладнень;
- низький ризик розвитку побічних реакцій;
- краща прихильність до лікування;
- ліпша мотивація людей продовжувати лікування;
- більше довіри до лікаря.

Згідно з чинними рекомендаціями, препаратами першої лінії (рівень доказовості I, A) залишаються інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β-блокатори (БАБ), антагоністи кальцію (АК) та тіазидні й тіазидоподібні діуретики. Проте необхідно зауважити, що відповідно до настанов 2018 року БАБ потрібно призначати за умови коморбідності зі стенокардією, інфаркту міокарда в анамнезі, серцевої недостатності, а також з метою контролю серцевого ритму (I, A).

Оптимальними комбінаціями антигіпертензивних препаратів з найвищим рівнем доказовості є поєднання тіазидних діуретиків та ІАПФ; тіазидних діуретиків і БРА; тіазидних діуретиків й АК; БРА та АК, АК й ІАПФ.

Основний алгоритм лікування первинних хворих з АГ базується на комбінації двох антигіпертензивних препаратів (ІАПФ/БРА + АК/діуретик) в одній таблетці. При недосягненні цільового рівня АТ у пацієнта рекомендовано перейти на потрійну комбінацію антигіпертензивних препаратів (ІАПФ/БРА + АК + діуретик, бажано в одній таблетці). В разі резистентної гіпертензії пропонується додати до потрійної комбінації антигіпертензивних препаратів спіронолактон (25-50 мг/добу) чи α- або β-блокатор з обов'язковим дообстеженням з метою виключення симптоматичного ґенезу АГ.

Така базисна фармакотерапія показана пацієнтам з АГ та ураженням органів-мішеней, цереброваскулярними захворюваннями, ЦД і захворюваннями периферичних артерій. Монотерапія АГ можлива лише у випадку АГ 1 ступеня з низьким ризиком, віку до 80 років і в ослаблених пацієнтів.

Особливості призначення стандартної терапії у хворих на АГ з наявністю супутньої патології:

- у пацієнтів з АГ та ішемічною хворобою серця стартова гіпотензивна терапія включає подвійну комбінацію антигіпертензивних препаратів в одній таблетці: ІАПФ/БРА + БАБ/АК або АК + діуретик / БАБ чи БАБ + діуретик. За недостатньої ефективності призначеної терапії рекомендованою є потрійна комбінація з вищезазначених препаратів;
- у разі поєднання в пацієнта АГ і ХХН початкова гіпотензивна терапія складається з подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів: ІАПФ/БРА + АК / тіазидний чи петльовий діуретик. Вибір діуретика залежить від ШКФ, при зменшенні якої до <30 мл/хв тіазидні / тіазидоподібні діуретики є неефективними. За недосягнення цільового АТ рекомендована потрійна комбінація антигіпертензивних препаратів: ІАПФ/БРА + АК + діуретик. Слід зауважити, що зниження ШКФ і підвищення рівня креатиніну до >30% за нетривалий проміжок часу можуть свідчити про реноваскулярну етіологію АГ;
- за коморбідності АГ і хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка не слід використовувати препарати з негативним інотропним ефектом, як-от недигідропіридинові АК (верапаміл та дилтіазем). Отже, стартова терапія таких пацієнтів складається з комбінації ІАПФ/БРА + діуретик + БАБ. За відсутності достатнього гіпотензивного ефекту до стандартної терапії додають антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон);
- алгоритм базисного лікування АГ у поєднанні з фібриляцією передсердь передбачає призначення таких варіантів подвійної комбінації антигіпертензивних препаратів: ІАПФ/БРА + БАБ/АК або БАБ + АК. Наступним кроком при недосягненні поставленої мети лікування є додавання діуретика до представлених раніше комбінацій. Необхідно закцентувати увагу на важливості включення до комплексної фармакотерапії коморбідності АГ і фібриляції передсердь перорального антикоагулянту, якщо він показаний за шкалою $CHA_2DS_2$-VASc. Окрім того, важливо пам'ятати, що загальноприйнята комбінація БАБ з негідропіридиновими АК не рекомендується до застосування в зв'язку з їхнім потенціюванням негативного хронотропного ефекту.

*Підготувала* ***Світлана Семенчук***

# Проблеми неадекватного знеболення та шляхи їх вирішення

**8 червня відбувся телемарафон «Лікарня без болю», організований Асоціацією анестезіологів України, Українською асоціацією швидкого відновлення після операції та Українською асоціацією регіонарної аналгезії та терапії болю. У заході взяли участь провідні вітчизняні лікарі. Обговорювалися проблеми організації знеболювання в Україні та світі, ведення пацієнтів із больовим синдромом у різних клінічних ситуаціях.**

**Завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук Іван Іванович Лісний** виступив із доповіддю «Національна стратегія знеболювання в Україні», яку почав зі слів відомого анестезіолога Michael Cousins (2007): «Нездатність адекватного лікування болю вважають ознакою непрофесійного медичного обслуговування, неетичної медичної практики та порушенням фундаментальних прав людини».

У 2010 р. на міжнародній конференції в Монреалі (Канада) була прийнята декларація, основним положеннями якої було визнання життя без болю одним з основних прав людини, забезпечити яке зобов'язана медична спільнота (декларація затверджена ВООЗ і ООН).

Проте статистика говорить, що сьогодні 80% людей не мають достатнього доступу до лікування помірного й сильного болю, а близько 90% пацієнтів, які зазнали хірургічних втручань, відчувають гострий післяопераційний біль; при цьому 75% пацієнтів, які відчувають післяопераційний біль, розцінюють його як середній, сильний і нестерпний.

Біль є одним із п'яти життєво важливих ознак, які підлягають контролю поряд із температурою тіла, артеріальним тиском, пульсом і частотою дихання. Якісне знеболювання сприяє прискореному відновленню в післяопераційному періоді й позбавляє пацієнта від непотрібних страждань.

У 1993 р. у шпиталі св. Луки (м. Монреаль, Канада) була проголошена стратегія pain-free hospital («лікарня без болю»). Її ключові моменти: біль – це загальна проблема медичної спеціальності; вся лікарня має брати участь у кампанії проти болю. Програма включає три клінічні підходи:

- зменшення хірургічного чи процедурного болю;
- інтеграція нефармакологічних підходів;
- зміна методів анестезії та знеболення для мінімізації болю та потреби в опіоїдах.

У 1985 р. були створені перші служби гострого болю (СГБ) у США та Німеччині. Відтоді в розвинених країнах програма pain-free hospital отримала значний розвиток і підтримується на державному рівні. Створення СГБ сприяло активному впровадженню нових методів лікування болю (пацієнт-контрольована аналгезія, пролонгована епідуральна аналгезія, пролонгована спінальна анестезія, пацієнт-контрольована епідуральна аналгезія). Досвід створення СГБ і запровадження програми pain-free hospital показує значне зниження інтенсивності болю в пацієнтів.

В Україні перша СГБ організована в 1998 р. в обласній клінічній лікарні ім. Мечникова (м. Дніпро). У 2011 р. – у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку та клініці «Борис». Нині дедалі більше клінік розглядають можливість створення на своїй базі СГБ для реалізації програми pain-free hospital.

У цьому проєкті мають бути задіяні медпрацівники, професійні й державні організації та самі пацієнти. Основними діями на шляху до реалізації програми мають бути створення групи, що складається з експерта щодо лікування болю, фармацевта й лікарів інших спеціальностей, а також моніторинг якості з боку хворих/медперсоналу й регулярна оцінка за шкалами інтенсивності болю.

Для того щоб клініка могла називатися pain-free hospital, вона має відповідати цілій низці важливих критеріїв:

- чітка політика щодо оцінки інтенсивності та лікування гострого болю;
- стандартизовані протоколи з лікування болю;
- постійний тренінг медперсоналу щодо лікування болю;
- імплементація принципу «Оцінка болю як 5-й життєвий принцип».

Ключовими завданнями як СГБ, так і pain-free hospital мають бути забезпечення адекватної аналгезії, зниження побічних ефектів болю та його хронізації, поліпшення якості життя хворого.

**Президент ГО «Асоціація анестезіологів України», професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Олександрович Дубров** представив доповідь «Проблема неадекватного знеболення в Україні та світі».

Переважна більшість медичних працівників (майже 95%) вважає, що проблеми болю в стаціонарах узагалі не існує. Проте іншу думку мають пацієнти: 59% опитаних вважали, що знеболення, котре вони отримували під час лікування, було недостатнім.

Треба пам'ятати, що біль є однією з головних причин розвитку післяопераційних ускладнень. Відчуття болю є негативною біологічною потребою, оскільки його формування завжди пов'язане зі зміною основних гомеостатичних констант.

Пошкодження тканин призводить до активації нейроендокринних структур, які забезпечують інтегративно-контрольну діяльність центральної нервової системи, та виникнення ноцицептивної системи. Ноцицептивна функціональна система є конкретним фізіологічним апаратом, який за порушеннями цілісності захисних покривів організму й розвитком енергодефіциту здатен визначати невідповідність швидкості регенерації новій біологічній потребі та вмикати адаптаційно-компенсаторні реакції, спрямовані на інтенсифікацію енергозабезпечення й уникнення структурних пошкоджень.

Клінічними наслідками неадекватного знеболення є:

- затримка заживлення рани через підвищення тонусу симпатичної нервової системи;
- неспроможність анастомозу;
- підвищений ризик легеневих ускладнень;
- підвищений ризик тромбоемболії;
- стійка гіперадренергічна стресова реакція з артеріальною гіпертензією;
- коронарна ішемія;
- безсоння;
- когнітивна дисфункція.

Однією з головних причин неадекватного знеболення є наявність побічних ефектів у препаратів різних фармацевтичних груп (нестероїдні протизапальні засоби, опіоїди тощо). Тож останнім часом стає пріоритетною концепція мультимодальної аналгезії, що полягає в одночасному призначенні декількох препаратів із різними механізмами дії. Ця концепція була розроблена з метою досягнення максимального аналгетичного ефекту з одночасним зниженням частоти та вираженості побічних ефектів. Залежність від морфію й опіоїдів сприяла розповсюдженню мультимодального підходу, який передбачає застосування неопіоїдів і регіонарних методів анестезії для підвищення ефективності та зменшення кількості побічних ефектів. Регіонарна анестезія дає змогу знизити дозу опіатів, зменшує ризик венозної тромбоемболії, покращує реабілітацію хворих. Рекомендованими місцевими анестетиками є ропівакаїн, бупівакаїн, левобупівакаїн.

Таблиця. **Алгоритм лікування болю (згідно з уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги «Контроль періопераційного болю», 2016)**

| | | |
|---|---|---|
| Біль малої інтенсивності (пахова грижа, варикозне розширення вен, лапароскопія) | Біль середньої інтенсивності (ендопротезування тазостегнового суглоба, гістеректомія, щелепно-лицьова хірургія) | Біль високої інтенсивності (торакотомія, абдомінальна хірургія, операції на аорті, заміна колінного суглоба) |
| | | (I) Парацетамол й інфільтрація рани місцевим анестетиком; (II) НПЗП (за відсутності протипоказань); (III) Епідуральна аналгезія, або блокада основного периферичного нерва чи сплетення, або використання опіатних аналгетиків |
| | (I) Парацетамол й інфільтрація рани місцевим анестетиком; (II) НПЗП (за відсутності протипоказань); (III) Блокада периферичного нерва (одноразове введення чи безперервна інфузія) або використання опіатів | |
| (I) Парацетамол й інфільтрація рани місцевим анестетиком; (II) НПЗП (за відсутності протипоказань); (III) Регіонарна аналгезія. Додати слабкий опіат або в малій кількості сильний опіат із поступовим збільшенням дози за потреби | | |

*Примітка: НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат.*

**Професор кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Юрій Леонідович Кучін** розповів про загальні рекомендації щодо лікування гострого болю.

Механізм болю складається не тільки з трансдукції, трансмісії, модуляції та перцепції. Насправді він являє собою значно складніший нейробіологічний процес, характер якого залежить від таких факторів, як центральна та периферична сенситизація, нейроімунологічні явища, нервова пам'ять, пластичність нервової системи тощо. У кожної людини вони проявляються по-різному. Саме тому ступінь болю не можна оцінювати без участі самого пацієнта.

Обов'язковим етапом ведення хворого є вимірювання болю. Для цього використовуються валідні засоби оцінювання болю для моніторингу якості періопераційного знеболення та вчасної його корекції відповідно до плану.

Для лікування періопераційного болю рекомендується застосовувати мультимодальну аналгезію з використанням різних аналгетичних препаратів, а також їх комбінацій, включаючи нефармакологічні (сильна рекомендація, високий рівень доказовості; The Journal of Pain, 2016). Доцільно розглядати можливість застосування черезшкірної електростимуляції як доповнення до інших методик знеболення. Крім того, рекомендовано когнітивно-поведінкові методи, гіпноз, позитивну мотивацію пацієнта тощо.

Що стосується системної терапії, то перевага віддається пероральним опіатам, внутрішньом'язового введення слід уникати. Також рекомендується пацієнт-контрольована аналгезія з адекватним моніторингом седації, респіраторної функції та побічних ефектів. У більшості випадків варто застосовувати парацетамол ± НПЗП, а в дорослих пацієнтів без протипоказань – пероральний целекоксиб. Окрім того, показані локальна й топічна фармакотерапія (інфільтрація місцевим анестетиком, підшкірна інфільтрація + внутрішньосуглобове введення анестетиків тривалої дії тощо) та периферичні локальні техніки.

**Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук Дмитро Валерійович Дмитрієв** висвітлив тему «Традиційні помилки в лікуванні гострого болю».

До основних типів помилок у лікуванні болю належать:

- помилки введення;
- помилки, пов'язані з апаратурою;
- помилки призначення;
- помилки, пов'язані з неправильними рішеннями та діями пацієнта.

Аналіз бази даних MEDMARX (2005-2015) показав, що переважна більшість помилок у лікуванні болю пов'язана з діями медсестер (60,3%), на другому місці – помилки фармацевтів (24,5%), на третьому – анестезіологів (8,6%), на четвертому – пацієнтів (5,5%).

Помилки часто бувають спричинені неправильною оцінкою ступеня болю та порушенням термінів уведення знеболювальних препаратів або неправильною їх комбінацією, а також на стадії приготування препаратів, документування знеболювання та моніторингу болю.

Однією з невиправданих помилок є відмова хірургів проводити локальну інфільтрацію країв післяопераційної рани місцевими анестетиками, а анестезіологів – регіонарну анестезію (особливо враховуючи те, що опіоїди далеко не завжди справляються зі своїм завданням). Окрім того, в післяопераційному періоді рідко використовують ад'юванти.

На жаль, більшість із цих проблем зумовлена недостатньо сформованою культурою призначення знеболювальних препаратів, їх обмеженим асортиментом і відсутністю затверджених стандартів післяопераційного знеболювання.

**Позаштатний альголог Луцької міської клінічної лікарні Руслан Васильович Мельник** представив доповідь під назвою «Наслідки неадекватного знеболення».

Неадекватне знеболення – одне з порушень невід'ємних прав людини, наголосив доповідач. Причинами неефективної терапії болю є недостатні знання та нерозуміння необхідності плану знеболювання. Неадекватна аналгезія спричиняє низку патологічних процесів, які заважають повноцінному одужанню та збільшують частоту ускладнень, а також подовжує перебування пацієнта в стаціонарі.

Наслідками гострого болю є біль під час руху та кашлю, неглибоке дихання та порушення відхаркування (що призводить до розвитку порушень дихальних функцій, пневмонії тощо), підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень, гіпоксії, органні дисфункції.

Статистика показує, що в кожного десятого з оперованих пацієнтів розвивається хронічний післяопераційний біль, а в 35-57% із них присутній невропатичний компонент, який збільшує вираженість болю та погіршує якість життя. Хронізація гострого болю насамперед відбувається за рахунок периферичної та центральної сенситизації.

Периферична сенситизація – це відповідь периферичних закінчень нервів на вплив медіаторів запалення, що зумовлює підвищення чутливості ноцицепторів до дії пошкоджувальних стимулів, зниження порогу ноцицепції та підвищення збудливості периферичних закінчень рецепторів, які передають ноцицептивний сигнал із периферичних тканин. Сплеск активності периферичних ноцицепторів призводить до підвищеної збудливості нейронів заднього рогу, що є центральною сенситизацією. Із центральною сенситизацією пов'язані феномен «взведення» (wind-up), тривала потенціація та вторинна гіпералгезія.

Прогностичними факторами виникнення хронічного болю є наявність перед- і післяопераційного гострого болю, повторна операція, психологічна лабільність, жіноча стать, молодий вік, генетична схильність тощо.

*Підготував* ***Олександр Соловйов***

# Клінічні ситуації хворих із хронічними захворюваннями вен нижніх кінцівок у практиці сімейного лікаря

І.М. Гудз

**У березні – квітні відбулися онлайн-зустрічі лікарів у рамках науково-практичної фахової школи-семінару «Клінічні рекомендації у загальній практиці сімейного лікаря та терапевта». Захід охоплював найважливіші аспекти роботи лікарів загальної практики та сімейної медицини з акцентом на сучасні умови медичної практики – пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19) та пов'язані з нею обмеження функціонування медичних закладів.**

Під час школи-семінару **завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Іван Михайлович Гудз** представив слухачам клінічні ситуації хворих із хронічними захворюваннями вен (ХЗВ) нижніх кінцівок, які можуть зустрітися в практиці сімейного лікаря. Пропонуємо нашим читачам виступ І.М. Гудза в зручному для сприйняття форматі «запитання – відповідь».

**? Як часто в практиці сімейного лікаря зустрічаються пацієнти із ХЗВ?**

Згідно зі статистикою, ХЗВ спостерігаються у 8 з 10 пацієнтів лікаря загальної практики – сімейної медицини (Rabe E. et al., 2012). 5 з 10 терапевтів консультують пацієнтів з варикозною хворобою щонайменше 1 раз на тиждень.

**? Чи варто сімейному лікарю або терапевту лікувати ХЗВ самостійно? Чи краще скерувати пацієнта до хірурга?**

У значній частині випадків сімейний лікар може самотужки впоратися з лікуванням хворого на ХЗВ, особливо якщо йдеться про пацієнтів із початковими стадіями захворювання, коли рекомендації щодо зміни способу життя, призначення патогенетично обґрунтованого лікування можуть вплинути на перебіг захворювання та певною мірою сповільнити прогресування. Це дуже важливо, оскільки в час пандемії COVID-19 обсяг планових операцій різко скоротився, тому в пацієнтів не завжди є можливість проконсультуватися в судинного хірурга.

**? Як класифікуються ХЗВ?**

Сьогодні лікарі в практичній діяльності застосовують оновлену класифікацію CEAP (табл. 1).

Таблиця 1. **Огляд клінічних класів (C) CEAP класифікації, перегляд 2020 року (Lurie F. et al., 2020)**

| Клінічні прояви (C) | |
|---|---|
| C0 | Вени не візуалізуються та не пальпуються |
| C1 | Телеангіектазії або ретикулярний варикоз |
| C2 | Варикозні вени |
| C2r | Рецидив варикозних вен |
| C3 | Набряк |
| C4 | Зміни шкіри або підшкірних тканин унаслідок ХЗВ |
| C4a | Пігментація або екзема |
| C4b | Ліподерматосклероз чи біла атрофія |
| C4c | Флебектатична корона |
| C5 | Трофічна виразка, що загоїлась |
| C6 | Відкрита трофічна виразка |
| C6r | Рецидив відкритої трофічної виразки |

*Примітка: кожен клінічний клас характеризується індексом із зазначенням наявності (симптомів, s) або відсутності симптомів (безсимптомної, a).*

**? Якими є основні симптоми ХЗВ?**

Типовими симптомами ХЗВ є біль, свербіж і тяжкість у ногах, нічні судоми, відчуття набряку та пульсації, симптом неспокійних ніг, парестезії, втомлюваність ніг. Такі симптоми з'являються або посилюються при довготривалому перебуванні в положенні сидячи чи стоячи, в спеку, після гарячої ванни, в передменструальному періоді.

**? Які чинники сприяють розвитку ХЗВ?**

В основі хронічних захворювань вен лежать спадковість (слабкість сполучної тканини) та стать. Частіше хворіють жінки, причому нерідко ХЗВ може розвинутися під час вагітності.

Сприятливими факторами розвитку ХЗВ є надмірна вага й ожиріння, похилий вік, тромбоз глибоких вен, у жінок – прийом оральних контрацептивів.

Спосіб життя також значною мірою впливає на виникнення патологічних станів з боку вен: імовірність варикозу є більшою за довготривалого перебування в стоячому чи сидячому положенні, малорухливого способу життя, бідного на клітковину раціону.

**? Що лежить в основі патогенезу ХЗВ?**

На сьогодні встановлено, що однією з основних причин ХЗВ є хронічне запалення в стінці вен і клапанах, яке виникає внаслідок довгоіснуючої венозної гіпертензії. Хронічне запалення та венозна гіпертензія призводять до зміни стінки вен (варикозна деформація) і руйнування венозних клапанів, в результаті чого виникає рефлюкс крові з подальшим прогресуванням венозної гіпертензії. Формується хибне коло патогенезу ХЗВ. У подальшому в патологічний процес залучається мікроциркуляторне русло, проникність капілярів підвищується, що призводить до пастозності нижніх кінцівок і набряків. Без адекватного патогенетичного лікування захворювання прогресує, виникають трофічні зміни шкіри, а в подальшому венозні виразки.

Згідно з даними деяких досліджень, від початкових стадій ХЗВ до розвитку трофічних змін шкіри проходить від 25 до 40 років (Jantet G., 2002).

**? Яким має бути лікування ХЗВ?**

За всіх класів ХЗВ показані зміни способу життя та патогенетично обґрунтована консервативна терапія. На стадіях C2-C6 призначається компресійна терапія, пацієнтам з трофічними змінами шкіри та виразками (C4, C6) призначається місцеве лікування. Склеротерапію застосовують, починаючи з класу C1, а мініінвазивні методики (ЕВЛА, РЧА й ін.) або відкриту хірургію – починаючи з другого клінічного класу з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта.

## Клінічний випадок 1

Пацієнтка, 28 років, офісний працівник, консультується із сімейним лікарем у телефонному режимі і скаржиться на тяжкість та напруженість у ногах, що з'являються ввечері, пастозність стоп при носінні взуття на високих підборах, «неспокійні ноги» при засинанні. Водночас хвора відзначає, що за спекотної пори року симптоми посилюються, з'являється періодичний біль у ногах. Супутні захворювання відсутні. Оскільки можливості очних консультацій у час COVID-19 обмежені, пацієнтка надіслала лікарю за допомогою додатка Viber фотографії обох ніг, на яких не помітно жодних патологічних змін, у т. ч. розширення вен або трофічних змін шкіри.

**? Що варто зробити в цьому випадку: призначити лікування, скерувати пацієнтку на ультразвукову діагностику (УЗД) або порекомендувати консультацію судинного хірурга?**

Згідно із класифікацією CEAP, у цієї пацієнтки наявний клас C0,3s, за якого спостерігаються симптоми ХЗВ, але видимі ознаки варикозно розширених вен відсутні. Відповідно до наявної доказової бази, такій хворій показані зміна способу життя та патогенетично обґрунтована консервативна терапія. Остання в цьому випадку має включати веноактивні препарати.

**? Який веноактивний препарат обрати для такої пацієнтки та чому саме?**

На фармацевтичному ринку України багато препаратів, які впливають на ті чи інші ланки патогенезу ХЗВ: запалення судинної стінки, зниження тонусу вени, погіршення лімфовідтоку, порушення мікроциркуляції, зростання проникності капілярів (табл. 2). За даними доказової медицини, серед великої кількості венотоніків мікронізована очищена флавоноїдна фракція (МОФФ; Детралекс® 1000, компанія «Серв'є», Франція) має достатню кількість доказів щодо ефективності та безпеки у лікуванні ХЗВ. Мікронізована очищена флавоноїдна фракція – це комплекс активних речовин, що містить 90% діосміну та 10% чітко дозованої флавоноїдної формули гесперидину.

Таблиця 2. **Доведені ефекти різних венотоніків (Nicolaides A., Kakkos S., Eklof B. et al., 2014)**

| Препарат | Підвищення тонусу вен | Зниження проникності капілярів | Покращення лімфовідтоку | Протизапальна дія | Корекція гемореологічних порушень |
|---|---|---|---|---|---|
| МОФФ | + | + | + | + | + |
| Немікронізовані чи синтетичні діосміни | - | - | - | - | - |
| Рутин або рутозиди (троксерутин) | + | + | + | - | + |
| Екстракт винограду культурного | - | - | - | - | - |
| Екстракт виноградних кісточок | - | + | - | - | - |
| Екстракт рускусу | + | + | - | - | - |
| Екстракти гінкго | - | - | - | - | - |
| Кальцію добезилат | + | + | + | - | + |

*Примітка: «+» – докази наявні, «-» – докази відсутні.*

**? Чи існують рекомендації, які вказують на доцільність застосування Детралексу?**

Так. В останньому рекомендаційному документі Європейського товариства судинної хірургії щодо лікування хронічних захворювань вен (Wittens C. et al., 2015) зазначено, що мікронізованій очищеній флавоноїдній фракції властивий сильний рівень рекомендацій щодо зменшення найбільшої кількості симптомів та ознак хронічних захворювань вен (болю, тяжкості, відчуття розпирання, набряків, судом, почервоніння і змін шкіри), зменшення функціонального дискомфорту та покращення якості життя пацієнтів із ХЗВ. За даними метааналізу 7 досліджень, Детралекс® 1000 зменшує ризик розвитку

тяжкості в нижніх кінцівках на 65%, болю – на 47%, судом – на 49% (рис.) (Kakkos S.K., Nikolaides A.N., 2018).

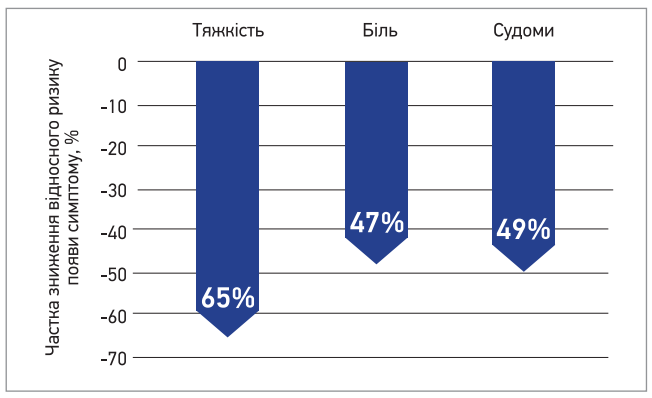



**Рис. Вплив Детралексу на тяжкість, біль та судоми в нижніх кінцівках**

**? Якою є ефективність Детралексу порівняно з іншими препаратами?**

Безумовно, Детралекс® 1000 є ефективнішим за більшість інших медикаментів щодо усунення набряків. Так, середнє зменшення окружності щиколотки на тлі прийому Детралексу на 38% перевищує аналогічний показник для екстракту рускусу та гідроксиетилрутозиду, вчетверо – для простого діосміну (Allaert F.A., 2012). Слід відзначити суттєве покращення якості життя при тривалому прийомі препарату Детралекс® 1000 (Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs. Guidelines according to scientific evidence. // Int Angiol. – 2018 – 37 (3)).

**? Як Ви вважаєте, чи можливо замінити оригінальний препарат на генерик? Чи позначиться це на ефективності лікування?**

За даними порівняльного дослідження I. Zupanets і співавт. (2018), дані щодо ефективності та безпеки, отримані при доклінічному й клінічному вивченні Детралексу, неприпустимо поширювати на інші флавоноїдні препарати-аналоги. Це пояснюється тим, що цим препаратам притаманний різний ступінь мікронізації, у зв'язку із чим їх не можна вважати фармацевтично еквівалентними. Близько 93% мікрогранул, що містяться в таблетці Детралексу, мають розмір 1-5 мкм. Для порівняння: в двох інших препаратах флавоноїдів українського виробництва такий розмір мають лише близько 10 та 13% гранул.

**? Чи є дієвою місцева терапія при ХЗВ?**

На жаль, можливості місцевої терапії обмежені, оскільки топічні препарати не здатні впливати на венозну гемодинаміку. Місцеве лікування показане в разі розвитку венозної екземи (С4) або відкритої виразки (С6).

### Клінічний випадок 2

Пацієнтка, 58 років, домогосподарка, скаржиться на тяжкість та напруженість у лівій нозі під вечір, набряк у ділянці кісточки. Хвору також турбують свербіж і біль за ходом варикозно розширених вен. Анамнез захворювання становить >20 років. Супутні патологічні стани відсутні.

Оскільки можливості очних консультацій у час COVID-19 обмежені, пацієнтка надіслала лікарю за допомогою додатка Viber фотографію лівої ноги, на якій помітні виражені варикозні вени на задній поверхні стегна та гомілки.

**? Якою має бути тактика сімейного лікаря в цьому випадку?**

Оскільки є зміни вен і набряк, ХЗВ цієї пацієнтки можна віднести до класу С2-С3. Під час ухвалення рішення щодо оптимальної тактики ведення слід урахувати, що ХЗВ має здатність до прогресування. Так, за відсутності лікування в цієї хворої із часом можуть з'явитися трофічні порушення шкіри. Саме тому доцільно попередити пацієнтку про необхідність консультації судинного хірурга та, безумовно, рекомендувати зміну способу життя і призначити консервативне лікування з доведеною ефективністю, а також компресійну терапію.

**? Якою є роль УЗД при діагностиці ХЗВ?**

УЗД дозволяє виявити ділянки рефлюксу – зворотного току крові та вибрати правильну тактику хірургічного лікування.

**? Які методи інвазивного лікування ХЗВ мають доведену ефективність?**

Серед сучасних інвазивних методів лікування варикозу – відкриті хірургічні втручання, термічна та хімічна абляція тощо. Оптимальний метод втручання обирає судинний хірург.

### Клінічний випадок 3

Пацієнтка, 60 років, скаржиться на набряк, тяжкість та біль у ногах при тривалому перебуванні в положенні сидячи або стоячи. Протягом останніх 5 років відзначає зміну кольору шкіри внутрішньої поверхні правої гомілки; 2 тиж тому в цій ділянці відкрилася трофічна виразка.

За даними анамнезу, 10 років тому була проведена операція на венах правої нижньої кінцівки, проте із часом хвора помітила появу нових варикозно розширених вен.

**? Що Ви можете порадити цій пацієнтці з урахуванням неможливості провести планове обстеження у зв'язку з накладеними пандемією COVID-19 обмеженнями?**

Головна проблема таких пацієнтів – пізня діагностика ХЗВ. В Україні частка варикозу, діагностованого на стадіях С4-С6, у 2,5 разу перевищує цей показник у світі. Безумовно, цій пацієнтці потрібна консультація судинного хірурга, оскільки операція має усунути причину появи виразки, а патогенетично обґрунтована консервативна терапія (компресійна та системна терапія, місцеві засоби тощо) має прискорити загоєння виразки. Не слід нехтувати компресією: за даними дослідження ESCHAR, правильне проведення компресійної терапії дозволило впродовж року досягти загоєння венозних виразок у 80% випадків, проте без усунення патологічних рефлюксів високою є ймовірність рецидиву виразки. Що стосується оптимального консервативного лікування, то в цьому випадку також є доцільним застосування Детралексу, який дозволяє достовірно зменшити вираженість симптомів ХЗВ і в комбінації з компресійною терапією прискорює час загоєння венозної виразки на 5 тиж (Coleridge-Smith P. et al., 2005). Окрім Детралексу, доказову базу щодо лікування первинних венозних виразок мають пентоксифілін і сулодексид (Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs. Guidelines according to scientific evidence. // Int Angiol. – 2018 – 37 (3)).

*Підготувала* ***Лариса Стрільчук***

DTX-C2 (2020-2021)-17

# Менінгококова інфекція: діагностика та профілактика

## Резолюція Наради експертів

*18 травня 2021 року, онлайн*

**На Нараді експертів були розглянуті питання епідеміологічної ситуації та стану діагностики менінгококової інфекції (МІ) в Україні, розробки рекомендацій щодо тактики та стратегії її вакцинопрофілактики в розрізі чинних національних і міжнародних настанов з імунопрофілактики інфекційних захворювань.**

Невирішеними питаннями в діагностиці та профілактиці МІ залишаються: значення менінгокока в захворюваності на інфекційні хвороби в Україні (істинна поширеність генералізованих форм МІ з урахуванням менінгококцемії та гнійних менінгітів у різних вікових групах), окреслення груп ризику та профілактика хвороби серед цих осіб, низький рівень лабораторної діагностики потенційних випадків МІ (гнійних менінгітів і септицемій) в Україні, гармонізація національних стандартів діагностики та вакцинопрофілактики МІ з міжнародними рекомендаціями.

Менінгококова інфекція наразі залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я. Медико-соціальна значимість МІ зумовлена переважним ураженням дитячого населення, високою летальністю, значним відсотком інвалідизації після перенесеного захворювання.

Щороку у світі реєструють близько 300-500 тис. випадків МІ, з них 30-50 тис. летальних. В Україні у 2019 році було зареєстровано 299 випадків МІ (50 – у дітей до 1 року), але багаторічне спостереження показує хвилеподібні коливання захворюваності. Менінгококова інфекція може вбивати здорових людей будь-якого віку протягом лише кількох годин від початку появи перших симптомів. Це захворювання, хоча й не є широко розповсюдженим, лідирує серед інфекційних причин смерті в дітей.

Менінгококова інфекція, за даними статистики, займає провідне місце за летальністю серед інших інфекційних захворювань (10-17% усіх випадків МІ), є основною причиною бактеріальних менінгітів. Найвищий рівень захворюваності на МІ реєструється в дітей віком до 1 року. Другий пік захворюваності та смертності припадає на підлітковий вік, третій – на осіб похилого віку з найвищим рівнем смертності. Понад 70-90% випадків МІ зумовлені *Neisseria meningitidis* серогруп A, B і C. Великий відсоток зразків збудника не піддається серотипуванню. Найтяжчим перебігом із високою летальністю відзначаються випадки захворювання, спричинені серогрупами A та C. Міграція населення та поширення подорожей зумовлюють зростання актуальності рідкісних серогруп збудника Y та W, які є найбільш небезпечними для груп ризику й осіб старшого віку. Поширення носійства менінгококів різних серогруп в Україні не досліджене.

Можливості верифікації збудників бактеріального менінгіту дуже обмежені в лікувальних закладах і зазвичай зводяться до бактеріологічного дослідження. Низька чутливість цього методу може бути зумовлена неправильним і несвоєчасним забором зразків біоматеріалу (наприклад, на тлі антибіотикотерапії), недофінансуванням мікробіологічних лабораторій і відсутністю якісних середовищ. Через це частка бактеріальних менінгітів із невстановленою етіологією коливається в межах 50-65% і щороку збільшується. Майже не використовуються більш чутливі сучасні методи лабораторної діагностики зразків ліквору: проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) можливе лише в деяких лабораторіях, а метод латексної аглютинації на сьогодні взагалі не використовується. Зазначені методи могли б дозволити підвищити виявлення збудника бактеріального менінгіту на 30-35%.

Значна частка випадків МІ характеризується блискавичним перебігом. Генералізовані форми МІ (менінгококовий сепсис, менінгіт, менінгоенцефаліт) перебігають найтяжче, майже завжди супроводжуються розвитком ускладнень і вимагають надання пацієнтам складної та високовартісної медичної допомоги. Економічні витрати на лікування та подальшу реабілітацію таких хворих значні і перевищують витрати на імунопрофілактику. Серед усіх інвазивних бактеріальних інфекцій генералізовані форми МІ становлять найбільшу небезпеку для життя і здоров'я дитини. Це обумовлює необхідність вдосконалення підходів до профілактики, ранньої діагностики, надання своєчасної та ефективної медичної допомоги таким хворим, оптимізації системи епідеміологічного нагляду за МІ.

На думку експертів, імунопрофілактика МІ з використанням сучасних вакцин є найефективнішим способом попередження захворюваності, зниження дитячої смертності, інвалідності та поширеності носійства збудника в популяції. Після перенесеного захворювання формується серогрупоспецифічний імунітет, який не захищає від повторного зараження. Саме тому перенесена МІ в анамнезі не є протипоказанням для вакцинації.

Необхідність активного впровадження вакцинопрофілактики МІ в Україні зумовлена непередбачуваністю епідеміології цього захворювання, активною міграцією населення, яка створює передумови для інтенсивної циркуляції збудника, появою нових гіпервірулентних штамів *N. meningitidis*. Водночас сучасні ефективні кон'юговані вакцини для профілактики МІ відкривають можливість масової профілактики цього захворювання. Зараз вакцинація проти МІ входить до Календаря щеплень у понад 20 країнах світу (США, Австралія, Канада, Велика Британія, Іспанія, Бельгія, Нідерланди тощо), в багатьох із них – з додатковою вакцинацією у підлітковому віці.

В Україні вакцинація проти МІ в рамках Національного календаря профілактичних щеплень не проводиться, проте входить до переліку рекомендованих вакцин. Наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 11.08.2014 № 551 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні» регламентує перелік рекомендованих щеплень і групи населення, яким вони показані для запобігання інфікуванню при підвищеному ризику. Вакцинація проти МІ входить до переліку рекомендованих вакцин у дітей і дорослих для профілактики цієї інфекції за епідпоказаннями (при епідемічному підйомі захворюваності з генералізованими формами (особи, які мешкають на ендемічних територіях; особи, котрі перебувають у вогнищах інфекції, спричиненої менінгококом); у пацієнтів після ало-/автотрансплантації стовбурових гемопоетичних клітин із функціональною чи анатомічною аспленією (зокрема серпоподібноклітинною анемією); у пацієнтів із первинними імунодефіцитами з порушеннями системи комплементу (дефіцити компонентів комплементу C1, C2, C3, C4, C5-C9, пропердину, фактора B). Слід звернути увагу на функціональну аспленію – ситуацію, за якої селезінка не може повноцінно виконувати свою функцію. Такий стан досить розповсюджений і часто супроводжує автоімунні, ревматологічні захворювання, целіакію, запальні захворювання кишечнику, хронічні хвороби печінки та нирок, інші захворювання. Водночас міжнародні настанови мають значно ширший перелік груп високого ризику щодо захворюваності на МІ. До цього переліку включені підлітки та молоді дорослі; особи, які проживають в умовах скупченості; ВІЛ-інфіковані особи; особи, котрі приймають препарати – інгібітори комплементу; мандрівники; працівники клінічних і наукових мікробіологічних лабораторій, які працюють із *N. meningitidis* тощо.

**З метою гармонізації національних стандартів діагностики та профілактики з міжнародними рекомендаціями, удосконалення діагностики МІ експерти ухвалили:**

1. Рекомендувати департаментам охорони здоров'я обласних державних адміністрацій та м. Києва, центрам громадського здоров'я проводити на регулярній основі освітні та науково-практичні семінари для медичних фахівців різного профілю з метою підвищення обізнаності про МІ, її діагностику (з фокусом на своєчасне встановлення попереднього діагнозу та правильний забір матеріалу для мікробіологічного дослідження), лікування та профілактику, можливості та показання до вакцинопрофілактики.
2. Звернутись із цією резолюцією до професійних лікарських (особливо суміжних спеціальностей), пацієнтських і батьківських громадських організацій, релігійних організацій щодо їхнього залучення до освітніх заходів із метою поширення інформації про МІ, її ризики та наслідки, можливості профілактики та популяризації імунопрофілактики серед населення.
3. Звернутись із цією резолюцією до МОЗ України щодо забезпечення клінічних і мікробіологічних, бактеріологічних лабораторії (відділи, відділення) на місцевому та національному рівні (включно із центральною лабораторією) обладнанням, середовищами і тест-системами для виявлення *N. meningitidis* та її серотипування відповідно до міжнародних стандартів. Ці лабораторії мають бути забезпечені необхідними витратними матеріалами для лабораторної діагностики, можливостями ПЛР та латексної аглютинації. Створити і впровадити валідовані та стандартизовані національні протоколи з верифікації збудника МІ.
4. Запропонувати МОЗ України оновити протоколи з клінічної та лабораторної діагностики, лікування та профілактики МІ відповідно до міжнародних стандартів та забезпечити їх реалізацію. Це дозволить покращити діагностику та забезпечити надання адекватної медичної допомоги пацієнтам з МІ.
5. Рекомендувати МОЗ України створення робочої групи експертів для перегляду та оновлення наказу МОЗ України від 15.04.2005 № 170 «Про затвердження методичних вказівок з мікробіологічної діагностики менінгококової інфекції та гнійних бактеріальних менінгітів» або підготувати новий наказ «Про вдосконалення епідеміологічного нагляду та лабораторної діагностики інвазійних бактеріальних захворювань, що контролюються вакцинацією» відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) із лабораторних методів діагностики менінгітів, зумовлених *N. meningitidis*, міжнародних настанов і сучасних методів діагностики
6. Рекомендувати МОЗ України створення робочої групи експертів для перегляду та оновлення наказу МОЗ України від 11.08.2014 № 551 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні» відповідно до міжнародних рекомендацій: визначити епідпоказання, при яких рекомендовано щеплення, та розширити перелік груп ризику, котрим рекомендована специфічна імунопрофілактика. Рекомендовано до переліку груп ризику додати такі групи:
   - підлітки віком від 11 років та молоді дорослі віком до 24 років;
   - військовослужбовці;
   - медичний персонал, який надає допомогу пацієнтам з інфекційною патологією (у тому числі медперсонал бригад швидкої допомоги, приймальних відділень тощо);
   - особи, які проживають в умовах скупчення (гуртожитки, казарми тощо);
   - багатодітні сім'ї;
   - особи, які доглядають за пацієнтами з груп ризику щодо МІ за медичними показаннями;
   - ВІЛ-інфіковані особи;
   - особи, які приймають препарати – інгібітори комплементу (екулізумаб, равулізумаб);
   - мандрівники в країни з високим рівнем поширеності МІ;
   - працівники мікробіологічних лабораторій, які працюють з *N. meningitidis*.
7. Надіслати цю резолюцію в МОЗ України, ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», до Національної технічної групи експертів із питань імунопрофілактики МОЗ України для обґрунтування й імплементації запропонованих заходів з епідеміології, діагностики та профілактики МІ.
8. Надіслати цю резолюцію до представництв міжнародних організацій, таких як Бюро ВООЗ в Україні та ЮНІСЕФ, і заручитись їхньою підтримкою в поширенні інформації про необхідність розширення показань до імунопрофілактики МІ в Україні.

Результатом упровадження запропонованих пропозицій стане зниження захворюваності на МІ, смертності та попередження тяжких інвалідизуючих ускладнень інвазивних менінгококових захворювань, покращення епідеміологічного контролю, діагностики та профілактики МІ, гармонізація національних стандартів діагностики та профілактики МІ з міжнародними рекомендаціями.

**За підтримки компанії Pfizer.**

# Чому результати лабораторної діагностики алергічних захворювань не завжди корелюють із клінічним діагнозом?

С.В. Зайков

**У рамках онлайн-конференції «Життя без алергії. УкраїнаNEXT», яка відбулася 12 березня, президент Асоціації алергологів України, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Вікторович Зайков представив доповідь «Чому результати лабораторної діагностики алергічних захворювань не завжди корелюють із клінічним діагнозом пацієнта?». Основний акцент доповідач зробив на особливостях діагностики алергічних захворювань і визначив найбільш доказові методи дослідження *in vitro*.**

На сьогодні основними завданнями алергологічного обстеження вважаються діагностика алергічної патології з огляду на клінічні прояви конкретного випадку захворювання, отримання відповіді на запитання «Чи має пацієнт алергію?», проведення диференційної діагностики, визначення причинно-значущого алергену, рівня сенсибілізації (гіперчутливості) до певних алергенів, підбір алергенів для алергенспецифічної імунотерапії (ACIT) і здійснення раціональних елімінаційних заходів.

Принципи алергодіагностики є загальними для всіх алергічних захворювань. Згідно з консенсусним документом WAO-ARIA-GA²LEN із точної молекулярної діагностики алергічних захворювань, основними є клініко-анамнестичний і фізикальний методи, шкірні та провокаційні тести з алергенами, функціональна лабораторно-інструментальні методи.

Існують два діагностичні підходи в алергології. Перший із них передбачає визначення діагнозу шляхом послідовної реалізації клініко-анамнестичного методу (виявлення симптомів, впливу, толерантності, супутньої нозології), проведення шкірного прик-тестування та лабораторної діагностики. Інший підхід передбачає застосування цих самих методів, але у зворотному порядку. На думку алергологів, він має використовуватися лише як виняток, зокрема в період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19).

## Які особливості має лабораторно-інструментальний метод діагностики алергії?

Головним завданням лабораторної діагностики алергопатології є визначення алергічної природи наявної в пацієнта симптоматики. Не менш важливим є виявлення конкретних алергенів, до яких виникла гіперчутливість. Указане дасть змогу розробити оптимальний план лікування з використанням елімінаційних заходів, а також підібрати адекватну ACIT й оцінити результати лікування.

Лабораторна діагностика алергії *in vitro* є третім етапом діагностики алергічних захворювань (рівень доказовості B) і передбачає визначення специфічних антитіл класу IgE до екстрактів та окремих компонентів алергенів. Показаннями до її проведення є:

- складні в діагностичному плані випадки (наявність чіткої симптоматики за відсутності об'єктивних даних анамнезу й алергологічного обстеження *in vivo*);
- ранній вік пацієнта;
- необхідність постійного застосування антигістамінних препаратів;
- загострення захворювання;
- алергодерматози, особливо атопічний дерматит у стадії загострення;
- вагітність;
- дистанційне обстеження (набуває особливої важливості в період пандемії COVID-19).

Достеменно відомо, що рівень специфічних антитіл класу IgE корелює з діагнозом алергічної патології. Проте сенсибілізація до алергенів не завжди означає, що пацієнт має алергопатологію. Особливо це стосується дітей, у котрих сенсибілізація є природним явищем, яке не має клінічного значення. Скринінгові тести в цьому випадку можуть показати клінічно неактуальну сенсибілізацію.

Однак якщо в пацієнта встановлено неалергічний фенотип нозології, зокрема бронхіальної астми, він усе-таки потребує дообстеження. У результаті застосування більш специфічних методів діагностики приблизно в половини таких пацієнтів буде виявлено алергічну сенсибілізацію. Саме тому слід пам'ятати, що пацієнти з діагнозом неалергічної тяжкої астми здебільшого потребують ретельнішого обстеження, адже іноді така патологія може виявитися все ж алергічного генезу.

## Що на сьогодні відомо про діагностику алергії *in vitro*?

Вимірювання специфічних IgE-антитіл вважається найскладнішим імунологічним лабораторним методом, адже він полягає у виявленні надзвичайно низьких концентрацій титрів антитіл у сироватці крові. Нині існує кілька різних тестів для визначення специфічних титрів антитіл класу IgE *in vitro* й важливо знати особливості кожного з них, щоби встановити точний діагноз і гарантувати правильне лікування пацієнта з алергією.

Як одноплексні, так і мультиплексні системи є корисними для діагностики алергії. Вибір типу залежатиме від складності кожного випадку та конкретних потреб пацієнта. При цьому якісний діагностичний тест на алергію має демонструвати оптимальний баланс між аналітичною чутливістю та специфічністю, підкріплюватися достатньою кількістю наукових даних, які підтверджують його клінічну значущість, характеризуватися широким набором алергенів й економічною ефективністю.

З огляду на наукові дані та досвід повсякденної клінічної практики стає зрозуміло, що результати різних комерційних діагностичних тестів на алергію *in vitro* не є взаємозамінними. Тож важливо, щоби клініцисти докладали всіх зусиль для послідовного застосування того чи іншого методу виявлення специфічних IgE з метою діагностики, лікування та подальшого спостереження. Слід зазначити, що будь-яка зміна діагностичного тесту *in vitro* неминуче потребуватиме всебічних валідаційних досліджень за участю як лабораторії, так і лікарів. Окрім того, зміна методу тестування може мати наслідки для ведення пацієнта з алергією й потенційно негативно впливати на діагностику, вибір методу лікування та подальшого спостереження, а також збільшувати прямі й непрямі витрати з боку пацієнта.

Стратегія алерготестування включає три етапи. Перший із них передбачає скринінг алергії до найпоширеніших інгаляційних і харчових алергенів (Phadiatop, Phadiatop Infant, мікси алергенів) і дає змогу відповісти на запитання «Алергія це чи ні?». Другий етап полягає в застосуванні цільних екстрактів алергенів, третій – молекулярних алергенних компонентів. Необхідним є використання однієї й тієї самої технології в діагностичному пошуку від масових скринінгових тестів до кількісних вимірювань алергенспецифічних IgE до натуральних екстрактів і далі до молекулярних алергокомпонентів. Різні платформи мають різну специфічність і чутливість, тому комбінувати їх некоректно.

## Який метод алергодіагностики *in vitro* обрати?

При вирішенні питання щодо використання певного методу лабораторного алергологічного дослідження найперше варто звернути увагу на валідацію діагностичних *in vitro* алерготестів. Зважаючи на виклики, зумовлені різницею в аналізах для визначення *in vitro* специфічного IgE, група експертів представила в документі VALIDA project низку рекомендацій щодо наслідків, які може мати використання певної технології *in vitro*, та впливу на лікування пацієнта з алергічною патологією (Casas et al., 2020).

Рівні специфічних антитіл класу IgE ≥0,1 kU/l вважаються позитивними та мають діагностичне значення, адже вказують на розвиток сенсибілізації ще до початку клінічної симптоматики. Отже, кількісні алерготести мають бути достатньо чутливими задля надання клініцистам інформації про рівні специфічних антитіл IgE, починаючи з 0,1-0,3 kU/l, особливо в дітей молодшого віку.

На сьогодні метод ImmunoCAP є золотим стандартом алергодіагностики та найбільше відповідає визначеним критеріям якості. Клінічна цінність ImmunoCAP для діагностики алергії *in vitro* підтверджується серйозною доказовою базою (найбільша кількість опублікованих досліджень). Саме тому результатам ImmunoCAP довіряють клініцисти в усьому світі.

## Чому важливий зовнішній контроль якості?

Програма оцінки якості для тестів специфічного IgE Quality Club, яка допомагає проводити аудит лабораторного вимірювання показників, має найкращу точність досліджень, забезпечує надійність і впевненість у результатах, дає змогу здійснити раннє визначення помилки та проблем калібрування й характеризується відсутністю скарг пацієнта на результат.

Направлення контрольних сироваток від лабораторій що 4 міс у референс-лабораторію, яка визначатиме правильність проведеного дослідження, є надзвичайно важливим. Наприклад, лабораторії-учасники Quality Club отримують одну чи дві пробірки з сироваткою невідомих їм пацієнтів із зазначенням виміряти рівень алергенспецифічних IgE до певного алергену та відправити результати в референс-центр. У відповідь вони отримують докладний звіт про референтні значення титрів антитіл досліджуваних сироваток і порівняння їхніх результатів із результатами інших лабораторій у всьому світі. У разі значних відхилень лабораторія може вчасно вжити необхідних заходів щодо виправлення ситуації, щоб запобігти видачі недостовірних результатів. Саме тому найперше при виборі методу діагностики потрібно звертати увагу на його якість і достатню кількість доказових даних, які її підтверджують.

## Чому ж результати лабораторної діагностики алергії не завжди корелюють із клінічним діагнозом?

Сенсибілізація до алергенів не завжди означає наявність алергопатології, оскільки в дітей, зокрема, являє собою природне явище, що не має клінічного значення. Скринінгові тести можуть показати клінічно неактуальну сенсибілізацію, а визначення низької концентрації специфічних антитіл класу IgE може бути недоступним для низки лабораторних методів. До того ж лабораторні тести різних виробників мають різну чутливість і специфічність, тому комбінувати їх недоцільно.

Крім того, не всі діагностичні тести на алергію характеризуються прийнятним балансом між аналітичною чутливістю та специфічністю, оптимальним набором алергенів і достатньою кількістю наукових даних, які підтверджують їхню клінічну значущість. Саме тому недотримання вимоги щодо використання однієї й тієї самої технології в діагностичному пошуку від масових скринінгових тестів до кількісних вимірювань специфічних IgE-антитіл до натуральних екстрактів і молекулярних алергокомпонентів може мати негативні наслідки.

**Отже, лабораторні методи дослідження, що мають доказову базу, посідають чинне місце в специфічній алергодіагностиці. Отримані дані обов'язково слід оцінювати в комплексі з даними анамнезу пацієнта та результатами шкірного тестування з алергенами. Існує ціла низка об'єктивних і суб'єктивних причин, які впливають на результати лабораторних методів дослідження. Можливо, через них результати лабораторного алергологічного дослідження не завжди корелюють із клінічним діагнозом алергопатології. Розв'язання вказаних проблем дасть змогу ефективніше діагностувати та лікувати алергію.**

*Підготувала* ***Лілія Нестеровська***

# Коінфекції та вторинні легеневі інфекції в пацієнтів із COVID-19: складнощі діагностики й лікування

**Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) зумовлює виникнення великої кількості випадків коінфекцій із широким різноманіттям патогенів. Наразі виявляється й описується лише незначна частка коінфекцій у разі COVID-19. Така ситуація спричинена обмеженими можливостями доступних методів діагностики, що не завжди можуть підтвердити наявність живого патогена та схильні до значної варіабельності лабораторних даних. Водночас приєднання вторинних бактеріальних інфекцій значно погіршує стан пацієнта та підвищує ризик несприятливого перебігу COVID-19, особливо її тяжких форм. Покращити ситуацію може вчасна діагностика бактеріальних ускладнень і призначення адекватної антибіотикотерапії.**

## Механізми активації бактеріальної мікрофлори при вірусних інфекціях дихальних шляхів

Вірусні інфекції спричиняють бактеріальну колонізацію дихальних шляхів за допомогою різних механізмів. За даними Bakaletz (2017), вірусна інфекція залежно від збудника може зумовлювати гістологічні та функціональні зміни дихальних шляхів, включаючи ушкодження епітелію, втрату клітин, гіперплазію келихоподібних клітин, порушення секреції слизу, зниження мукоциліарного кліренсу, порушення синтезу сурфактанта, зниження поглинання кисню. Перелічені зміни призводять до порушення клітинного й гуморального факторів імунітету, спричиняючи загальну імуносупресію, котра, своєю чергою, зумовлює зміни мікробіому зі збільшенням кількості бактеріальних патогенів і призводить до вивільнення бактерій із біоплівок (Golda A. et al., 2011).

Вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів асоційовані зі зростанням чисельності нормальної бактеріальної мікрофлори, збільшують ризик розвитку вторинних бактеріальних інфекцій середнього вуха, синусів і респіраторного тракту. Виникнення вторинних інфекцій у пацієнтів із COVID-19 на тлі наявного вірус-індукованого запалення є очікуваним, але частота таких ускладнень може бути різною. Підвищує ймовірність виникнення вторинної бактеріальної інфекції використання стероїдів та/або імуномодулювальних препаратів (Tesoriero J.M. et al., 2021).

Тяжчий перебіг хвороби збільшує ймовірність використання інвазивних методів лікування та моніторингу, а також штучної вентиляції легень, що знову-таки підвищує ризик розвитку вторинних бактеріальних інфекцій.

У нещодавній публікації N. Cimolai, дослідивши проблемні питання діагностики та перебігу супутніх із SARS-CoV-2 інфекцій, дійшов висновку, що ранній етап коронавірусної інфекції асоційований здебільшого з бактеріальними патогенами, які є типовими представниками мікробіому дихальної системи. Пізні коінфекції, особливо в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, частіше спричиняються нозокоміальними чи опортуністичними патогенами. Як і передбачалося, лікування в умовах стаціонара асоціюється з ризиком інфікування мультирезистентними бактеріями. Загалом ідентифікація копатогенів була пов'язана з тривалішим перебуванням у стаціонарі, тяжкістю перебігу захворювання та несприятливими подіями.

## Поширеність бактеріальної коінфекції в пацієнтів із COVID-19

Дані про частоту, мікробіологічний склад і наслідки інфекційних ускладнень COVID-19 є обмеженими. Нижче подаємо огляд публікацій, які ставили собі за мету дослідити наявні дані щодо особливостей перебігу ко- та суперінфекцій у разі COVID-19.

Chong і співавт. (2020) виконали огляд досліджень, у яких було описано підтверджені культуральним методом випадки вторинних бактеріальних і грибкових інфекцій, які виникли протягом 48 год після надходження пацієнта з COVID-19 у стаціонар. Критерієм виключення було визначення супутнього патогена під час госпіталізації пацієнтів із коронавірусною інфекцією.

Огляд базувався на даних 28 обсерваційних досліджень (n=5047), 78,6% з яких були ретроспективними, а 21,4% – проспективними. Частота вторинних бактеріальних інфекцій серед госпіталізованих пацієнтів становила 16% (580/3633) і коливалася в межах 4,8-42,8% згідно з даними 14 досліджень. Частота вторинних грибкових інфекцій становила 6,3% (171/2703) і коливалася в межах 0,9-33,3% у 18 обсерваційних дослідженнях.

Переважна більшість пацієнтів, у яких розвинулася вторинна бактеріальна чи грибкова інфекція, мали тяжкий перебіг COVID-19 і потребували штучної вентиляції легень і лікування в умовах відділення інтенсивної терапії.

За даними 24 обсерваційних досліджень, у посівах із верхніх дихальних шляхів найчастіше виділяли такі бактеріальні збудники: *Pseudomonas aeruginosa* – 21,1% (75/355), *Klebsiella species* – 17,2% (61/355), *Staphylococcus aureus* – 13,5% (48/355), *Escherichia coli* – 10,4% (37/355), *Stenotrophomonas maltophilia* – 3,1% (11/355). Грибкові мікроорганізми були здебільшого представлені родом *Aspergillus*; у всіх дослідженнях найчастіше виявляли *A. fumigatus*, але траплялися й *A. favus*, *A. calidoustus*, *A. citrinoterreus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. versicolor*. В обсерваційному дослідженні, проведеному Fekkar і співавт., було описано рідкісні знахідки: в посівах із верхніх дихальних шляхів пацієнтів із надтяжким перебігом COVID-19 виявлено гриби роду *Mucor*, а також *Fusarium proliferatum* (Menon A.A. et al., 2020; Blanco J.L. et al., 2020; Mang S. et al., 2020).

Середній час встановлення діагнозу вторинної бактеріальної та грибкової інфекції від моменту госпіталізації дорівнював 10 (від 2 до 21) та 9 (від 4 до 18) діб відповідно. Емпірична антибіотикотерапія застосовувалася в 60-100% випадків. У більшості обсерваційних досліджень відсутні дані щодо антибіотикорезистентності виявлених патогенів; однак у деяких публікаціях було описано виявлення в культурах верхніх дихальних шляхів і крові критичних хворих на COVID-19 таких мультирезистентних мікроорганізмів, як *Klebsiella pneumoniae*, що виробляє β-лактамазу розширеного спектра (ESBL); ESBL *E. coli*; мультирезистентна *P. aeruginosa*; резистентна до карбапенемів *K. pneumoniae*; а також резистентна до метициліну *S. aureus* (MRSA) (Garcia-Vidal C. et al., 2020; Yang Y. et al., 2020; Barrasa H. et al., 2020).

Метою систематичного огляду й метааналізу Musuuza та співавт. (2021) було вивчення частоти інфекційних ускладнень та особливостей їхнього перебігу в пацієнтів із COVID-19. У цій публікації використано дані 118 досліджень, які описували клінічні ознаки та наслідки коінфекцій і суперінфекцій (SARS-CoV-2 + інші патогенні організми) в госпіталізованих та амбулаторних хворих.

Сукупна частота коінфекцій становила 19% (95% довірчий інтервал (ДІ) 14-25%), суперінфекцій – 24% (95% ДІ 19-30%). Щодо типів патогенів, то вони розподілилися так: вірусні коінфекції – 10% (95% ДІ 6-14%), вірусні суперінфекції – 4% (95% ДІ 0-10%), бактеріальні коінфекції – 8% (95% ДІ 5-11%), бактеріальні суперінфекції – 20% (95% ДІ 13-28%), грибкові коінфекції – 4% (95% ДІ 2-7%), грибкові суперінфекції – 8% (95% ДІ 4-13%).

У 78 дослідженнях були наявні дані про специфічні мікроорганізми, асоційовані з ко- та суперінфекціями у хворих на COVID-19 (табл. 1). Трьома найчастішими патогенними бактеріями серед пацієнтів із коінфекціями були *K. pneumoniae* (9,9%), *Streptococcus pneumoniae* (8,2%) та *S. aureus* (7,7%); найчастішими грибками, що спричиняли коінфекції, були представники роду *Aspergillus*. Серед пацієнтів із суперінфекціями найчастіше виділяли такі бактерії, як *Acinetobacter spp.* (22,0%), *Pseudomonas* (10,8%), *E. coli* (6,9%), а також грибки роду *Candida* (18,8%).

Загальна частота коморбідних станів серед учасників становила 42% (95% ДІ 35-49%). У пацієнтів із коінфекціями коморбідні стани траплялись у 32% випадків (95% ДІ 24-41%); в осіб із суперінфекціями коморбідність була наявна в 54% (95% ДІ 42-65%).

Порівняно з пацієнтами, що були інфіковані лише SARS-CoV-2, хворі з коінфекціями та суперінфекціями мали вищу смертність (співвідношення шансів 3,31; 95% ДІ 1,82-5,99). Пацієнти з коінфекціями в середньому мали більшу тривалість госпіталізації, тоді як особи із суперінфекціями частіше потребували штучної вентиляції легень і довше перебували на ній (Buehler, Zinkernagel et al., 2021).

Таблиця 1. **Кількість випадків інфікування бактеріальними та грибковими патогенами при COVID-19 (Musuuza et al., 2021)**

| Патоген | Коінфекція (n=1910) | Суперінфекція (n=480) |
|---|---|---|
| **Бактерії:** *S. aureus* | 148 (7,7%) | 13 (2,7%) |
| *Haemophilus influenza* | 127 (6,6%) | 6 (1,3%) |
| *Mycoplasma pneumoniae* | 82 (4,3%) | 6 (1,3%) |
| *Acinetobacter spp.* | 78 (4,1%) | 107 (22,3%) |
| *E. coli* | 73 (3,8%) | 33 (6,9%) |
| *S. maltophilia* | 10 (0,5%) | 18 (3,8%) |
| *K. pneumoniae* | 189 (9,9%) | 28 (5,8%) |
| *S. pneumoniae* | 156 (8,2%) | 4 (0,8%) |
| *Chlamydia pneumoniae* | 29 (1,5%) | 0 (0%) |
| *Bordetella* | 3 (0,2%) | 0 (0%) |
| *Moraxella catarrhalis* | 32 (1,7%) | 2 (0,4%) |
| *Pseudomonas* | 67 (3,5%) | 52 (10,8%) |
| *Enterococcus faecium* | 14 (0,7%) | 22 (4,6%) |
| **Грибки:** *Mucor* | 6 (0,3%) | 1 (0,2%) |
| *Candida spp.* | 19 (1,0%) | 90 (18,8%) |
| *Aspergillus* | 128 (6,7%) | 65 (13,5) |

## Діагностика бактеріальних ускладнень у разі COVID-19

Діагностика бактеріальних ускладнень у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, пов'язана з певними труднощами. У зв'язку з перевантаженням відділень, а також із метою мінімізації генерування аерозолів і поширення інфекції посіви (харкотиння, крові тощо) та бронхоскопічні дослідження лікарі виконують досить рідко.

Крім того, клінічна підозра на бактеріальну пневмонію при COVID-19 проблематична через феномен перекриття багатьох загальних і респіраторних симптомів, як-от гарячка, слабкість, кашель, задишка. Рентгенологічні зміни також не дають змоги відрізнити вірусний пневмоніт від вторинної бактеріальної пневмонії.

Запідозрити наявність бактеріальної інфекції можна за умови підвищення рівня прокальцитоніну та його динамічного зростання в часі, збільшення частки нейтрофілів (табл. 2). Утім, вирішальне значення має посів харкотиння, а також визначення чутливості висіяного збудника до антибіотиків.

Таблиця 2. **Можливі лабораторно-інструментальні ознаки бактеріальної коінфекції та їхні особливості при COVID-19**

| Лабораторні маркери | |
|---|---|
| **Нейтрофільний лейкоцитоз** | Характерний для типових бактеріальних інфекцій, але не атипових збудників. Для COVID-19 притаманні нормальна/низька кількість лейкоцитів із лімфоцитозом або лімфопенією за тяжкого перебігу (Ding Q. et al., 2020; Yang X. et al., 2020; Huang C. et al., 2020) |
| **Прокальцитонін** | Підвищується при бактеріальних інфекціях, але не є специфічним маркером, оскільки високі його показники можливі при гострому респіраторному дистрес-синдромі, тяжкому пошкодженні серця та нирок, поліорганній недостатності (Metlay J. et al., 2019). За легкого перебігу COVID-19 рівень прокальцитоніну зазвичай перебуває в межах норми (<0,5 мкг/л), за тяжкого – часто ≥0,5 мкг/л (Zhou F. et al., 2020; Yang X. et al., 2020) |

## Вибір антибіотика за підозри на бактеріальну коінфекцію

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 07.01.2021 «Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» на сьогодні маємо такі рекомендації щодо використання антибіотиків:

- показанням до емпіричної антибактеріальної терапії у хворих на COVID-19 є приєднання бактеріальної коінфекції та/або суперінфекція (бактеріальна негоспітальна пневмонія, вентилятор-асоційована пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів, сепсис, септичний шок тощо). Бактеріальна коінфекція та/або суперінфекція спостерігаються менш ніж у 8-10% пацієнтів із COVID-19. Пацієнти, які перебувають у палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактеріальної коінфекції та/або суперінфекції порівняно з пацієнтами в інших відділеннях;
- недоцільне застосування антибіотикотерапії може призвести до розвитку бактеріальної резистентності й інфекції *Clostridioides difficile*;
- у разі підозрюваної чи підтвердженої COVID-19 із легким перебігом не призначати антибіотики з лікувальною чи профілактичною метою;
- у переважній більшості випадків призначення антибактеріальних препаратів амбулаторним пацієнтам є недоцільним.

Якщо наявне приєднання бактеріальної інфекції, то в цьому випадку можна використовувати антибіотики. Вибір антибактеріальної терапії має ґрунтуватися на етіологічному чиннику та, якщо змога, передбачати перехід із парентеральної форми введення на пероральну. Тривалість емпіричної антибактеріальної терапії має бути скорочена до мінімально прийнятного терміну (3-7 днів) із наступним призначенням етіологічно спрямованої антибактеріальної терапії після отримання результатів бактеріологічного дослідження та з урахуванням динаміки клінічного стану пацієнта.

У разі легкого перебігу захворювання перевагу варто віддавати монотерапії захищеними пеніцилінами, макролідами або цефалоспоринами II покоління.

За середньотяжкого перебігу доцільне поєднання захищених пеніцилінів або цефалоспоринів II-III покоління і макролідів. У разі алергії на β-лактами можна використовувати респіраторні фторхінолони.

На вітчизняному ринку відомим представником цефалоспоринів III покоління є препарат Сорцеф® (цефіксим), респіраторних фторхінолонів – Тімоксі® (моксифлоксацин) виробництва компанії «Алкалоїд АД Скоп'є» (Македонія). Слід зазначити, що Сорцеф® ефективний щодо більшості патогенів бактеріальних коінфекцій, які часто трапляються при COVID-19, зокрема *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* та *E. coli*. Крім пневмонії, він показаний за інфекцій верхніх дихальних шляхів, ЛОР-органів, сечостатевої системи. Порівняно з іншими парентеральними цефалоспоринами III покоління Сорцеф® має ширший спектр протимікробної дії; високу активність до мікроорганізмів, резистентних до β-лактамаз; низький відсоток побічних реакцій. Пероральна форма препарату Сорцеф® дає можливість широко застосовувати його в схемах ступінчастої терапії. У разі прийому Сорцеф® у таблетованій формі відбувається швидке, незалежне від прийому їжі, всмоктування препарату з досягненням пікової концентрації в плазмі крові через 4 год. Пролонгований період напіввиведення дає змогу використовувати Сорцеф® 1 раз на добу.

Тімоксі® є респіраторним фторхінолоном IV покоління з бактерицидною дією. Препарат накопичується в тканинах і клітинах-мішенях (слизова оболонка бронхів, бронхіальний секрет, альвеолярні макрофаги) в концентраціях, які значно перевищують мінімально пригнічувальні рівні та концентрацію в плазмі крові. Саме це забезпечує високий рівень ерадикації внутрішньоклітинних атипових збудників, які часто спричиняють бактеріальні коінфекції у хворих на COVID-19 (Lansbury L. et al., 2020). Іншими особливостями Тімоксі® є активність щодо 97% усіх відомих анаеробів, що значно перевищує активність інших фторхінолонів, а також висока терапевтична ефективність щодо бактерій, резистентних до β-лактамних і макролідних антибіотиків.

## Допоміжна терапія

Безперечно, лікування інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів доцільно доповнити ефективним мукорегуляторним засобом, оскільки утворення та накопичення в'язкого мокротиння одночасно з пригніченням мукоциліарного кліренсу зумовлюють подальше прогресування запальних змін. Ефективним секретолітичним препаратом є Бронлес, до складу якого входить карбоцистеїн. Мукорегуляторний ефект карбоцистеїну пов'язаний з активацією сіалової трансферази – ферменту келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів. Карбоцистеїн нормалізує кількісне співвідношення кислих і нейтральних сіаломуцинів бронхіального секрету, відновлює його в'язкість та еластичність, активізує діяльність миготливого епітелію й покращує мукоциліарний кліренс. Окрім того, карбоцистеїн сприяє регенерації слизової оболонки дихальних шляхів, нормалізує її структуру, зменшує гіперплазію келихоподібних клітин і продукування слизу, виявляє протизапальний ефект за рахунок кінін-інгібувальної активності сіаломуцинів, що забезпечує зменшення набряку та бронхообструкції.

**Отже, бактеріальні коінфекції в пацієнтів із COVID-19 можуть бути серйозним ускладненням, особливо за тяжкого перебігу коронавірусної хвороби. Тому лікарям слід пам'ятати про можливість приєднання бактеріальної інфекції та вчасно реагувати за підозри на її розвиток. У разі легкого перебігу захворювання перевагу варто віддавати монотерапії захищеними пеніцилінами. При середньотяжкому перебігу COVID-19 виправданим є призначення цефалоспоринів II-III покоління чи респіраторних фторхінолонів (за поганої переносимості β-лактамів).**

*Підготувала* ***Ганна Гаврюшенко***

# Стимулотон®

## Європейський сертралін

## Переваги Стимулотону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- **Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості[1]**
- **Стимулотон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років[2]**
- **Зручний режим дозування — один раз на добу[2]**
- **Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології[3]**
- **Сертралін — оптимальний препарат для лікування перинатальної депресії**
- **Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну[4]**
- **Володар Премії за Інновацію 2004 року**
- **Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах 50 мг і 100 мг**

1. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746-58. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 3. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2–8. 4. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг блістер, № 30; табл. в/о 100 мг блістер, № 28. Показання. Великі депресивні епізоди; запобігання рецидиву великих депресивних епізодів; панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії; обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років; соціальний тривожний розлад; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами МАО. Побічні реакції. Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота. Категорія відпуску. Відпускається за рецептом лікаря. Р.П. № UA/3195/01/01–02.
Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

**Контакти представника виробника в Україні:**
**04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.**
**Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38**

EGIS