

«ЛІКИ УКРАЇНИ»

№ 3 (269) 2023

Науково-практичний журнал для лікарів та провізорів. Заснований у 1996 р.

Виходить 10 разів на рік

Головний редактор: Барна О. М.**Редакційна рада**

Бабак О. Я., Базилевич А. Я., Барна О. М., Бенца Т. М., Біловол О. М., Ветютнева Н. О., Вороненко Ю. В., Гойда Н. Г., Головач І. Ю., Господарський І. Я., Дуда О. К., Жарінов О. Й., Журавльова Л. В., Заболотний Д. І., Зіменковський Б. С., Зозуля І. С., Іванов Д. Д., Колесник Т. В., Кузнецова С. М., Лизогуб В. Г., Маньковський Б. М., Медведь В. І., Павлишин Г. А., Селюк М. М., Скибчик В. А., Тронько М. Д., Фадеєнко Г. Д., Феценко Ю. І., Целуйко В. Й., Шунько Є. Є., Ягенський А. В., Алієва Е. (Азербайджан), Гіоргадзе О. Р. (Грузія), Гольдман Р. (США), Давидович Н. (Канада), Данилкова Н. (США), Зіммет П. (Австралія), Круду Д. (Молдова), Сакалош В. (Італія), Сегал П. (Ізраїль), Сливка Ю. (США), Сміт П. (США), Хертоге Т. (Бельгія), Грехем Я. (Ірландія), Чатурведи А. (Індія)

Видається за наукової підтримки Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

Журнал «Ліки України» включений до міжнародних наукометричних та спеціалізованих баз даних: Index Copernicus (Польща), Google Scholar, Загальнодержавної реферативної бази даних «Україніка наукова», УРЖ «Джерело»

Журнал «Ліки України» є науковим фаховим виданням з медичних і фармацевтичних наук з 09.06.1999 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України

Передплатний індекс 40543

Засновник і видавець: ТОВ «Медікс Груп»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №20786-10586ПР від 13.06.2014 року, видане Міністерством юстиції України

Наклад 12 000 прим. Ціна договірна

Підписано до друку: 25.04.2023 р.

Адреса редакції та видавця: 03035, м. Київ, вул. Митрополита Василя Липківського, буд. 45. тел. (044) 246-09-60, 246-09-61
e-mail: info@health-medix.com, www.lu-journal.com.ua

Віддруковано в ТОВ «Друкарня «Літера»: 04119, Київ, вул. Сім'ї Хохлових, 8-А.

© – матеріал, що публікується на правах реклами.

Відповідальність за достовірність, зміст і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською, англійською).

Редакція не завжди поділяє думки авторів публікацій.

① – Інформація для лікарів та фармацевтів. Підлягає розповсюдженню на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Передрук або інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій, рекламних або інших матеріалів дозволено лише за письмової згоди редакції та з посиланням на джерело і дотриманням вимог законодавства.

Начальник видавничого відділу: Корост Я.

Випусковий редактор: Мотрук Д.

Дизайн і верстка: ТОВ «Медікс Груп»

Розповсюдження: ТОВ «Медікс Груп»

© «ЛІКИ УКРАЇНИ», 2023

© ТОВ «МЕДІКС Груп», 2023

Київ, ТОВ «Медікс Груп», 2023



«MEDICINES OF UKRAINE»

№ 3 (269) 2023

Scientific and practical journal for physicians and pharmacutists. Founded in 1996

Is published 10 times a year

Chief editor: Barna O. M.**Editorial Council**

Babak O. J., Basilevich A. Ya., Barna O. M., Bentsa T. M., Bilovol O. M., Vetutneva N. O., Voronenko Ju. V., Hoida N. H., Golovach I. Yu., Gospodarsky I. Ya., Duda O. K., Zharinov O. Y., Zhuravliova L. V., Zabolotnyi D. I., Zimenkovskiy B. S., Zozulia I. S., Ivanov D. D., Kolesnyk T.V., Kuznetsova S. M., Lyzogub V. G., Mankovskiy B. M., Medved V. I., Pavlyshyn G. A., Selyuk M. M., Skybchuk V. A., Tronko M. D., Fadiyenko H. D., Feschchenko Yu. I., Tseluiko V. J., Shapovalov V. V., Shunko Je. Je., Alieva E. (Azerbaijan), Giorgadze E. R. (Georgia), Robert Goldman (USA), Davydovych N. (Canada), Danylkova N. (USA), Paul Zimmet (Australia), Crudu D. (Moldova), Sakalosh V. (Italy), Segal P. (Israel), Slyvka Y. (USA), Smith P. (USA), Hertoge T. (Belgium), Ian Graham (Ireland), Anoop Chaturvedi (India)

Is published with the scientific assistance of P.L. Shupik National University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine, O. O. Bogomolets National Medical University

The journal «Medicine of Ukraine» is included in the international scientometric and specialized databases: Index Copernicus (Poland), National referral database «Ukraine Science», URZH «Source»

«Medicine of Ukraine» journal is a scientific specialized publication of medical and pharmaceutical sciences since 09.06.1999

Is recommended by Scientific Council of P. L. Shupik University of Health of Ukraine Ministry of health of Ukraine

Prepay index 40543

Founder and publisher: LLC «Medix Group»**Certificate of state registration of a legal entity** KV №20786-10586PR of 13.06.2014 given by Ministry of Justice of Ukraine

Circulation 12 000 issues. Negotiated price

Date of going to print 25.04.2023

Editorial office and publisher address: 03035, # 45, Metropolitan Vasyl Lipkovsky, Kyiv. Tel.: (044) 246-09-60, 246-09-61

E-mail: info@health-medix.com. www.lu-journal.com.ua

Published in LLC«Drukarnia«Litera» 04119, 8-A Simyi Khohlovykh str., Kyiv

© – sponsored features

Advertiser is responsible for accuracy, content, and spelling of promotional material. Articles are published in the original language (Ukrainian, English). Editorial board does not always share the opinions of the authors of articles.

① – Information for physicians and pharmacists. Is to be distributed at specialized seminars, conferences and symposia on medical subjects. May not be reproduced in any form in whole or in part, including articles, illustrations, advertisements or other materials without express written permission from the editorial board, only with reference and compliance with legislation.

Head of the publications department: Ya. Korost**Production editor:** D. Motruk**Design and layout:** LLC «Medix Group»**Distribution:** LLC «Medix Group»

© «Medicines of Ukraine», 2023

© LLC «MEDIX Group», 2023

Зміст

Contents

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ

| | |
|--|---|
| СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ «НАДАННЯ ДОПОМОГИ ПРИ СПОНТАННОМУ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОМУ КРОВОВИЛИВІ». ВИБРАНІ ПОЛОЖЕННЯ | 5 |
|--|---|

ЛЕКЦІЇ, ОГЛЯДИ

| | |
|---|----|
| СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ І ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ НЕБИВОЛОЛУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ КАРДІОВАСКУЛЯРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ Г. М. Солов'ян, Т. В. Міхалева, Л. О. Андросова..... | 15 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| НОВІ МОЖЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ІНСОМНІЇ У ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ С. Г. Бурчинський, М. А. Калініченко..... | 22 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| ТЕОРЕТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВИДІВ ПОКУПОК ТА СТИМУЛЮВАННЯ ЗБУТУ В АПТЕЦІ М. Катинська..... | 28 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ЯК НАСЛІДОК ПРЯМОГО ВПЛИВУ COVID-19 НА НЕРВОВУ СИСТЕМУ М. М. Орос..... | 33 |
|---|----|

ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

| | |
|--|----|
| ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМА ПРИ ГІПЕРТРОФІЇ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ О. О. Бутко | 38 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| ТЕСТОВІ ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ | 44 |
|--|----|

ОФІЦІЙНІ СТОРІНКИ, НОВИНИ, КОМЕНТАРІ

| | |
|--|----|
| ЯКІ ПРОЦЕСИ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ВПЛИВАЮТЬ НА ДЕМЕНЦІЮ ТА ХВОРОБУ АЛЬЦГЕЙМЕРА? | 46 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| МОЗ ОПРИЛЮДНИВ ПРОФЕСІЙНІ СТАНДАРТИ ПРОФЕСІОНАЛІВ ТА ФАХІВЦІВ У СФЕРІ ФАРМАЦІЇ | 46 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| ВІТАМІН С МАКСИМАЛІЗУЄ МОЖЛИВОСТІ ЗДОРОВОГО ОРГАНІЗМУ ТА МІНІМІЗУЄ ВПЛИВИ НА СТАН НЕЗДОРОВОГО | 46 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| ВИСТАВКА PUBLIC HEALTH 2023 В УМОВАХ ВІЙНИ ВІДБУЛАСЯ! | 47 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| РЕІМБУРСАЦІЯ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ: ПРОФІЛЬНЕ МІНІСТЕРСТВО ПІДГОТУВАЛО НОРМАТИВНУ БАЗУ | 48 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| ПІСЛЯ ЗАПРОВАДЖЕННЯ Е-РЕЦЕПТА ОБСЯГИ АПТЕЧНОГО ПРОДАЖУ ЗРОСЛИ НА 350 %..... | 48 |
|--|----|

STANDARDS OF CARE

| | |
|---|---|
| STANDARDS OF MEDICAL CARE "PROVIDING ASSISTANCE FOR SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE". SELECTED PROVISIONS | 5 |
|---|---|

LECTURES, REVIEWS

| | |
|--|----|
| CURRENT ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS FOR THE USE OF NEBIVOLOL IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES A. M. Solovyan, T. V. Mikhalieva, L. O. Androsova | 15 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| NEW OPPORTUNITIES FOR THE PHARMACOTHERAPY OF INSOMNIA IN THE PRACTICE OF A FAMILY DOCTOR S. G. Burchinsky, M. A. Kalinichenko | 22 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| THEORETICAL STUDY OF TYPES OF PURCHASES AND SALES PROMOTION IN PHARMACY M. Katynska | 28 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| COGNITIVE IMPAIRMENT AS A RESULT OF THE DIRECT IMPACT OF COVID-19 ON THE NERVOUS SYSTEM M. M. Oros..... | 33 |
|---|----|

CONTINUING MEDICAL EDUCATION (CME)

| | |
|--|----|
| ELECTROCARDIOGRAM IN HYPERTROPHY OF THE HEART O. O. Butko | 38 |
|--|----|

| | |
|-----------------------------------|----|
| TEST TASKS FOR SELF-CONTROL | 44 |
|-----------------------------------|----|

OFFICIAL PAGES, NEWS, COMMENTS

| | |
|---|----|
| WHAT PROCESSES IN THE BRAIN AFFECT THE OCCURRENCE OF DEMENTIA AND ALZHEIMER'S DISEASE? | 46 |
|---|----|

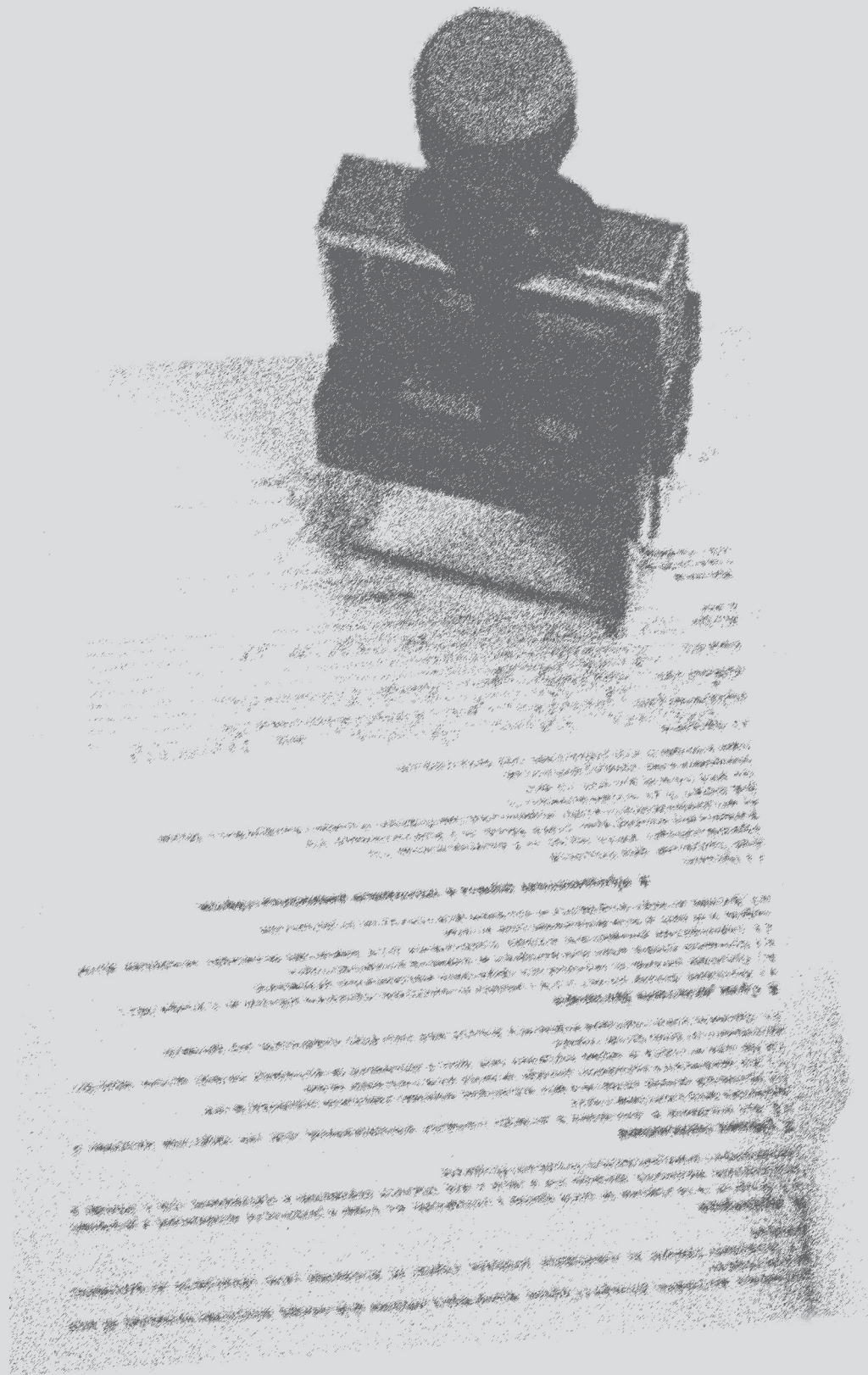
| | |
|--|----|
| THE MINISTRY OF HEALTH PUBLISHED THE PROFESSIONAL STANDARDS OF PROFESSIONALS AND SPECIALISTS IN THE FIELD OF PHARMACY..... | 46 |
|--|----|

| | |
|---|----|
| VITAMIN C: MAXIMIZES THE CAPABILITIES OF A HEALTHY BODY AND MINIMIZES THE EFFECTS ON AN UNHEALTHY ONE | 46 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| THE EXHIBITION PUBLIC HEALTH 2023 IN THE CONDITIONS OF WAR TOOK PLACE! | 47 |
|---|----|

| | |
|--|----|
| REIMBURSEMENT OF MEDICAL PRODUCTS: THE RELEVANT MINISTRY HAS PREPARED A REGULATORY FRAMEWORK..... | 48 |
|--|----|

| | |
|--|----|
| AFTER THE INTRODUCTION OF E-PRESCRIPTION – THE VOLUME OF PHARMACY SALES INCREASED BY 350% | 48 |
|--|----|



Стандарти лікування

Стандарти медичної допомоги «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому крововиливі». Вибрані положення

Загальна частина

Діагноз: Спонтанний внутрішньомозковий крововилив

Коди стану або захворювання

НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

I61 Внутрішньомозковий крововилив

I61.0 Внутрішньомозковий крововилив у півкулю, субкортикальний

I61.1 Внутрішньомозковий крововилив у півкулю, кортикальний

I61.2 Внутрішньомозковий крововилив у півкулю, неуточнений

I61.3 Внутрішньомозковий крововилив у стовбур головного мозку

I61.4 Внутрішньомозковий крововилив у мозочок

I61.5 Внутрішньомозковий внутрішньошлуночковий крововилив

I61.6 Внутрішньомозковий крововилив множинної локалізації

I61.8 Інший внутрішньомозковий крововилив

I61.9 Внутрішньомозковий крововилив, неуточнений

Єдиний класифікатор попередніх діагнозів для бригад екстреної медичної допомоги:

K90 Підозра на гострий мозковий інсульт

| | |
|------------------|--|
| АТ | артеріальний тиск |
| ВМК | внутрішньомозковий крововилив |
| ВЧТ | внутрішньочерепний тиск |
| ГМІ | гострий мозковий інсульт |
| ЕЕГ | електроенцефалографія |
| ЕКГ | електрокардіографія |
| ЕМД | екстрена медична допомога |
| ЗВД | зовнішній вентрикулярний дренаж |
| ЗОЗ | заклад охорони здоров'я |
| КМП | клінічний маршрут пацієнта |
| КПК | концентрат протромбінового комплексу |
| КТ | комп'ютерна томографія |
| ЛЗ | лікарські засоби |
| МНВ | міжнародне нормалізоване відношення |
| МР | магнітно-резонансна (ангіографія/венографія) |
| МРТ | магнітно-резонансна томографія |
| МСКТ | мультиспіральна комп'ютерна томографія |
| НМГ | низькомолекулярний гепарин |
| РГК | рівень глюкози крові |
| САТ | систолический артеріальний тиск |
| СКТ | спіральна комп'ютерна томографія |
| ТГВ | тромбоз глибоких вен |
| Форма 003/о | Медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о), затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та Інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974 |
| ЦАА | церебральна амілоїдна ангіопатія |
| ЧДР | частота дихальних рухів |
| ЧСС | частота серцевих скорочень |
| ШКГ | шкала ком Глазго |
| GRE/SWI | градієнт-ехо/ зображення, зважені за магнітною сприйнятливістю |
| mRS | модифікована Шкала Ренкіна |
| SpO ₂ | сатурація крові киснем |

Стандарт 1. Організація надання первинної або екстреної медичної допомоги на догоспітальному етапі

Положення стандарту медичної допомоги

Усі пацієнти з підозрою на гострий мозковий інсульт (ГМІ) підлягають терміновій госпіталізації бригадами екстреної медичної допомоги до визначеного закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) або до ЗОЗ, що знаходиться в іншій адміністративно-територіальній одиниці, якщо такий заклад є ближчим до місця перебування пацієнта, в якому наявне інсультне відділення (інсультний блок, інсультний центр).

Надання первинної або екстреної медичної допомоги пацієнтам з підозрою на ГМІ здійснюється у точці першого медичного контакту та надається: бригадами екстреної (швидкої) медичної допомоги Центрів екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, станцій екстреної (швидкої) медичної допомоги, лікарнями відділень екстреної (невідкладної) медичної допомоги багатопрофільних лікарень, які входять у систему екстреної медичної допомоги;

- бригадами пунктів невідкладної медичної допомоги для дорослого та дитячого населення;
- лікарнями загальної практики – сімейними лікарями, лікарями інших спеціальностей (у випадку виявлення такого пацієнта у помешканні або під час прийому).

Об'єднання

Рання діагностика та початок лікування пацієнтів з ГМІ, зокрема з внутрішньомозковим крововиливом (ВМК), після появи його перших симптомів гарантовано веде до зниження смертності, запобігає тяжким ускладненням та сприяє оптимальному одужанню.

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05 листопада 2020 року 2524, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 22 грудня 2020 року за 1277/35560 «Про затвердження Єдиного класифікатора попередніх діагнозів для бригад екстреної медичної допомоги»; наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25 вересня 2020 року № 2203, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 11 листопада 2020 року за № 1120/35403 «Про затвердження Порядку організації надання медичної допомоги пацієнтам із підозрою на гострий мозковий інсульт у системі екстреної медичної допомоги»; постанова Кабінету Міністрів України від 16 грудня 2020 року № 1271 «Про норматив прибуття бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги на місце події»; наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05 червня 2019 року № 1269 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги».

Обов'язкові критерії якості

1. Усі пацієнти з діагнозом «Підозра на гострий мозковий інсульт» госпіталізуються до ЗОЗ, у якому наявне інсультне відділення (інсультний блок, інсультний центр).
2. На догоспітальному етапі тип ГМІ не визначається.
3. Час доправлення пацієнта у ЗОЗ не повинен перевищувати

100 хвилин від виклику ЕМД (цільовий час від виклику до доїзду бригади ЕМД ≤ 20 хвилин, цільовий час перебування бригади екстреної медичної допомоги на місці події ≤ 20 хвилин, цільовий час транспортування пацієнта ≤ 60 хвилин) і має бути зазначений у медичній документації.

4. Діагностичні заходи на догоспітальному етапі включають:

4.1. Збір анамнезу, в тому числі визначається та документується час виникнення симптомів (тобто час, коли останній раз пацієнта бачили або чули без ознак інсульту) та час виявлення симптомів (тобто час, коли пацієнта побачили або почули з симптомами інсульту).

4.2. Проведення фізикального огляду та оцінка стану пацієнта за шкалою ком Глазго (ШКГ) (див. додаток 1) та шкалою AVPU (див. додаток 5).

4.3. Оцінку та документування вітальних функцій пацієнта (артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), частота дихальних рухів (ЧДР), температура тіла, рівень глюкози крові, сатурація киснем крові (SpO_2), при рівні $SpO_2 \leq 94\%$ надається додатковий кисень).

4.4. Знімається ЕКГ або передача біометричних ЕКГ-сигналів у консультативний телеметричний центр для вирішення термінових питань інтерпретації ЕКГ; копія залишається у ЗОЗ (паперова або електронна).

5. Забезпечити венозний доступ (катетеризація периферичної вени).

6. Забезпечити прохідність дихальних шляхів.

7. Транспортується пацієнт з піднятим головним кінцем нош до 30° .

8. Попереджається ЗОЗ щодо планованої госпіталізації пацієнта з підозрою на ГМІ не пізніше 15 хвилин до планованого часу госпіталізації.

9. Заходи, що не мають проводитись на догоспітальному етапі медичної допомоги:

9.1. Не проводиться корекція підвищеного рівня артеріального тиску за умови доставки пацієнта у ЗОЗ до 60 хвилин.

9.2. За умови транспортування пацієнта більше 60 хвилин та рівня артеріального тиску вище 220/120 мм рт. ст. проводиться його зниження у межах 15% від початкового (не використовуються пероральні препарати, магнію сульфат, клонідин).

9.3. Не застосовуються лікарські засоби (ЛЗ) з потенційним нейропротекторним, метаболічним, протинабряковим ефектом, антитромботичною дією (антиагреганти, антикоагулянти), магнію сульфат та введення через рот їжі, рідини, ЛЗ.

9.4. Не проводиться корекція підвищеного рівня глюкози за умови доставки пацієнта до 60 хвилин до ЗОЗ.

9.5. За наявності гіпоглікемії у пацієнта $\leq 3,5$ ммоль/л – вводиться глюкоза внутрішньовенно.

9.6. За умови транспортування пацієнта більше 60 хвилин та рівня гіперглікемії вище 25 ммоль/л проводиться зниження до рівня менше 20 ммоль/л за допомогою інсулінів короткої дії.

Стандарт 2. Первинна клінічна оцінка пацієнта з діагнозом «Підозра на гострий мозковий інсульт»

Положення стандарту

Первинна клінічна оцінка здійснюється ЗОЗ, до якого транспортується пацієнт із підозрою на ГМІ, з метою встановлення

диференційного діагнозу за типом інсульту та подальшого планування діагностичних і лікувальних заходів.

- ЗОЗ, які приймають пацієнтів з підозрою на ГМІ, повинні мати можливість забезпечити в цілодобовому режимі:
- МСКТ/МРТ нейровізуалізацію;
- моніторинг вітальних функцій;
- лабораторний контроль показників гомеостазу;
- надання необхідної допомоги спеціально підготовленим за проблемою інсульту медичним персоналом;
- консультацію лікаря-нейрохірурга (в тому числі засобами телемедицини).

Обґрунтування

Розмір ураження головного мозку, а внаслідок цього і обсяг неврологічного дефіциту, може бути зменшений за умови вчасної діагностики та початку лікування в перші години після розвитку інсульту, тобто у межах так званого терапевтичного вікна. Для розуміння потреб кожного пацієнта з ВМК потрібна ефективна та цілеспрямована діагностика. Пацієнти, які надходять до ЗОЗ з підозрою на ВМК, часто мають значні фізіологічні відхилення та супутні захворювання, які можуть ускладнювати процес діагностики та лікування. Захворювання, такі як гіпертензія або наявність коагулопатії, можуть вплинути на рішення щодо лікування.

З огляду на те, що ураження великих судин є частою причиною нетравматичного ВМК, необхідно проводити подальші нейровізуалізаційні дослідження з використанням СКТ-ангіографії, МР-ангіографії або цифрової субтракційної ангіографії для виявлення можливих артеріовенозних мальформацій, аневризм або випадків тромбозу синусів твердої мозкової оболонки. Маркери КТ, пов'язані з цими основними мікроангіопатіями, включають множинні хронічні лакуни та ураження стовбура, глибокої сірої речовини, перивентрикулярні і підкіркові ураження білої речовини. На МРТ можна побачити ці самі зміни, а також збільшення периваскулярних просторів на T2-зважених зображеннях, церебральні мікрокрововиливи або корковий поверхневий сидероз на чутливих до крові послідовностях (T2*/GRE та/або SWI).

Ширше використання МРТ у гострих/післягострих стадіях виявляє віддалені точкові гіперінтенсивні ураження на дифузно-зважених зображеннях у 25% пацієнтів зі спонтанним ВМК. Етіологія, що лежить в основі цих змін, в даний час вивчається, але, мабуть, тісно пов'язана зі ступенем тяжкості мікроангіопатії. В таких випадках можна розглянути можливість пошуку джерел емболії до тих пір, поки не з'ясується їх клінічне значення.

Хоча оптимальні цільові значення АТ для пацієнтів, у яких виник спонтанний ВМК, невідомі, вважається, що систолічний артеріальний тиск (САТ) понад 180 мм рт. ст. збільшує ризик повторного крововиливу і збільшення розмірів гематоми. Раннє інтенсивне зниження артеріального тиску знижує зростання гематоми. Варіабельність АТ в найгострішому і гострому періодах пов'язана з гіршими результатами лікування. Результати останніх досліджень свідчать, що у разі дуже високих вихідних показників САТ (≥ 220 мм рт. ст.) дуже швидке та значне його зниження асоціюється з гострим ушкодженням нирок і може погіршувати результати лікування. Цільовий рівень САТ у більшості випадків становить нижче 160 мм рт.ст., проте нижчий цільовий рівень САТ (< 140 мм рт. ст.), ймовірно, є безпечним.

Термінова консультація лікаря-нейрохірурга необхідна при великому ВМК, доступному для хірургічного втручання, або якщо крововилив викликає обструктивну гідроцефалію, має клінічні ознаки дислокації (наприклад, зниження рівня свідомості, зміни зіниць); вирішити питання щодо необхідності хірургічного втручання може лише лікар-нейрохірург.

Обов'язкові критерії якості

1. При поступленні до ЗОЗ пацієнт із підозрою на ГМІ терміново (протягом 10 хвилин) має бути оглянутий лікарем-невропатологом або, за відсутності лікаря-невропатолога, лікарем-нейрохірургом.

2. За відсутності на місці лікарів-невропатологів та/або лікарів-нейрохірургів необхідно застосовувати протоколи для зв'язку з відповідними експертами за допомогою технології телемедицини (Telestroke), щоб прискорити оцінку пацієнта та прийняття рішень щодо транспортування до ЗОЗ більш високого рівня надання медичної допомоги.

3. Діагностичні заходи під час первинної клінічної оцінки включають:

3.1 Збір анамнезу, в тому числі анамнезу захворювання, анамнезу життя, сімейного анамнезу, медикаментозного анамнезу із зазначенням історії прийому ліків, особливо антитромботичної терапії (антиагреганти, антикоагулянти).

3.2. Проведення фізикального огляду та оцінка рівня свідомості пацієнта за ШКГ (див. додаток 1).

3.3. Оцінку неврологічного дефіциту, обумовленого ГМІ, за шкалою NIHSS (див. додатки 2, 3).

3.4. Оцінку та документування вітальних функцій пацієнта (АТ, ЧСС, ЧДР, температура тіла, рівень глюкози крові, SpO_2); при рівні $SpO_2 \leq 94\%$ дається додатковий кисень.

3.5. Лабораторні дослідження:

- загальний клінічний аналіз крові (включно з підрахунком числа тромбоцитів);
- біохімічний аналіз крові (глюкоза, сечовина, креатинін, калій, натрій, загальний білок, С-реактивний білок);
- коагуляційний гемостаз (міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)).

4. Провести невідкладну оцінку щодо потреби у забезпеченні прохідності дихальних шляхів за допомогою ендотрахеальної інтубації у пацієнтів, у яких сума балів за ШКГ знижується та/або становить ≤ 8 , наявне неадекватне спонтанне дихання з ЧДР ≤ 8 або ≥ 40 за 1 хвилину, патологічні типи дихання або $SpO_2 \leq 90\%$ при самостійному диханні з інсуфляцією кисню зі швидкістю потоку 5–8 л/хв.

5. Пацієнти з підозрою на ВМК повинні пройти нейровізуалізацію за допомогою безконтрастної МСКТ або МРТ відразу після стабілізації дихальних функцій з метою підтвердження діагнозу, локалізації та розміру крововиливу:

5.1. Проведення безконтрастної МСКТ головного мозку або МРТ головного мозку в аксіальній проекції в режимах DWI з картами ADC, FLAIR, T2*(GRE)/SWI протягом 60 хвилин з часу поступлення до ЗОЗ.

5.2. Визначення об'єму (розміру) гематоми при виявленні ВМК (в мл, cm^3).

Візуалізація внутрішньочерепних судин за допомогою МСКТ-ангіографії або безконтрастної МР-ангіографії (ToF) для виключення структурної судинної патології, такої як аневризма, артеріовенозна мальформація або тромбоз церебральних венозних синусів, за наявності наступних критеріїв:

- вік <50 років;
- жіноча стать;
- лобарне або субтенторіальне розташування ВМК;
- супутній внутрішньошлунчковий крововилив;
- відсутність нейровізуалізаційних маркерів хвороби дрібних судин головного мозку;
- розташування гематоми наближене до латеральної щілини або в медіобазальних відділах лобних часток;
- поєднання ВМК з нейровізуалізаційними ознаками субарахноїдального крововиливу;
- відсутність артеріальної гіпертензії або порушень коагуляції.

7. Забезпечення контролю артеріального тиску:

7.1. Вимірювання АТ відразу після прибуття до відділення невідкладної допомоги ЗОЗ та моніторинг кожні 15 хвилин у подальшому до досягнення бажаного цільового рівня АТ і підтримки його протягом перших 24 годин.

7.2. Досягнення цільової верхньої межі САТ на рівні нижче 140–160 мм рт. ст. протягом 1–2 годин з моменту встановлення діагнозу ВМК та утримання цих рівнів протягом щонайменше 24–48 годин.

7.3. Досягнення більш низького цільового показника (тобто <140 мм рт. ст.), за наявності наступних ознак:

- поступлення протягом 6 годин після появи симптомів; САТ не вище 220 мм рт. ст.;
- антикоагулянтна терапія;
- наявність нейровізуалізаційних маркерів збільшення розмірів крововиливу; нормальна функція нирок.

7.4. Використання парентеральних ЛЗ для постійного контролю АТ протягом перших 24 годин (наприклад, урапідилу, еналаприлу, метопрололу).

7.5. Подальший моніторинг АТ (після 24 годин) слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта відповідно до стабільності показників життєво важливих функцій і внутрішньочерепного тиску (ВЧТ) (Стандарт 4 п. 5).

8. Для визначення необхідності хірургічного втручання та узгодження подальших діагностично-лікувальних заходів після нейровізуалізації всім пацієнтам з підтвердженим діагнозом ВМК мають бути проведені огляд та консультація лікаря-нейрохірурга протягом 30 хвилин за наявності даного спеціаліста у ЗОЗ або протягом 2 годин засобами телемедицини за відсутності даного спеціаліста у ЗОЗ; огляд включає оцінку пацієнта за Шкалою ІСН (див. додаток 9).

Бажані критерії якості

1. Під час фізикального обстеження провести оцінку рівня свідомості пацієнта за Шкалою FOUR (див. додаток 6).

2. Провести оцінку за модифікованою Шкалою Ренкіна (mRS) стану пацієнта до виникнення симптомів поточного інсульту (див. додаток 4).

3. Проведення неконтрастної МСКТ головного мозку або МРТ головного мозку в аксіальній проекції в режимах DWI з картами

ADC, FLAIR, T2* (GRE)/SWI протягом 30 хвилин з часу поступлення до ЗОЗ.

4. Одночасне з неконтрастною візуалізацією головного мозку проведення МСКТ-ангіографії або безконтрастної МР-ангіографії (ToF) у разі підозри щодо структурної патології мозкових судин.

5. КТ-венографія або МР-венографія для оцінки наявності тромбозу церебральних венозних синусів у разі підозри на цю патологію.

6. МРТ (обов'язково з режимами T2* (GRE)/SWI) для всіх пацієнтів з ВМК для отримання інформації щодо структурних мікроангіопатичних змін для підтвердження діагнозу спонтанного ВМК у результаті захворювання дрібних судин головного мозку, викликаного хронічною гіпертензією та/або церебральною амілоїдною ангіопатією.

7. Цифрова субтракційна ангіографія (селективна церебральна ангіографія) для уточнення структурної патології мозкових судин при її виявленні за результатами МСКТ-ангіографії або безконтрастної МР-ангіографії (ToF).

8. Визначення рівня D-димера.

Стандарт 3. Госпіталізація до інсультного відділення Положення стандарту

До інсультного відділення (інсультний блок, інсультний центр) госпіталізуються пацієнти з діагнозом ВМК, які не потребують корекції вітальних функцій, за виключенням пацієнтів, яким необхідне ургентне хірургічне втручання.

Пацієнти зі зниженим рівнем свідомості (за ШКГ ≤ 12 балів), психомоторним збудженням (делірієм) або ті, хто потребують корекції вітальних функцій, госпіталізуються у відділення анестезіології та інтенсивної терапії.

Обґрунтування

Лікування в інсультному блоці знижує до 30% ймовірність смерті та втрати працездатності у чоловіків та жінок будь-якого віку з легким, помірним або тяжким інсультом. Лікування в інсультному блоці характеризується скоординованим міждисциплінарним командним підходом, що забезпечує запобігання ускладнень і рецидиву інсульту, прискорення мобілізації та забезпечення ранньої реабілітації.

Дані свідчать про те, що у пацієнтів з інсультом (зокрема з ВМК), які отримують лікування в інсультних блоках, менше ускладнень, більш рання мобілізація, і пневмонія розпізнається раніше.

Пацієнтів слід лікувати саме у відокремленому інсультному блоці, оскільки віддалене ведення за локальними маршрутами та дистанційна допомога інсультної команди не дає тієї ж користі, що лікування в інсультному блоці. Доступ до ранньої реабілітації є ключовим аспектом лікування в інсультному блоці.

Обов'язкові критерії якості

1. При поступленні пацієнта до інсультного відділення проводиться оцінка за ШКГ, оцінка неврологічного статусу та вітальних функцій, які в подальшому повинні повторюватися не рідше, ніж один раз на годину (за Шкалою NIHSS не рідше одного разу на 6 годин) протягом перших 24 годин, залежно від стабільності пацієнта.

2. Потенційно нестабільні пацієнти, а саме: пацієнти з об'ємом ВМК ≥ 30 см³, низькою (≤ 12 балів) або такою, що знижується, оцін-

кою за ШКГ, погіршенням неврологічного статусу, інфратенторіальним розташуванням ВМК, супутнім внутрішньошлуночковим крововиливом або гідроцефалією, рефрактерною гіпертензією та/або нейровізуалізаційними ознаками збільшення розмірів ВМК, потребують постійного ретельного спостереження (тобто оцінки нейровітальних ознак, включно з оцінкою за шкалою NIHSS (див. додатки 2, 3), щогодини протягом перших 24 годин).

3. Заходи, що не мають проводитись при госпіталізації до інсультного відділення:

3.1. Не встановлювати сечові катетери стабільним пацієнтам без затримки сечі.

3.2. Не використовувати транексамову кислоту або іншу гемостатичну терапію для лікування спонтанного ВМК; Л3 з потенційним нейропротекторним, метаболічним ефектом; колоїдні розчини; розчин магнію сульфату; потенційно протиангіотензивні препарати, окрім зазначених у Стандарті 4 (п. 5).

Бажані критерії якості

Госпіталізація пацієнтів зі зниженим рівнем свідомості (за ШКГ ≤ 12 балів), психомоторним збудженням (делірієм) або іншими медично нестабільними ознаками (які потребують корекції вітальних функцій) у відділення анестезіології та інтенсивної терапії неврологічного/нейрохірургічного профілю.

Стандарт 4. Ведення пацієнтів з ВМК під час лікування в інсультному відділенні

Положення стандарту медичної допомоги

Під час перебування в інсультному відділенні пацієнти з ВМК отримують відповідну терапію, в тому числі медикаментозну, спрямовану на підтримку вітальних функцій, профілактику та своєчасне лікування ускладнень, ранню реабілітацію, вторинну профілактику.

Обґрунтування

Для пацієнтів, які отримували варфарин до ВМК, лікування концентратом протромбінового комплексу (КПК) перевершує внутрішньовенне введення свіжозамороженої плазми. Лікування ідаруцизумабом ефективно інгібує антикоагулянтні ефекти у пацієнтів, які потребують хірургічного втручання або інших інвазивних процедур, які раніше отримували лікування прямим пероральним антикоагулянтом – дабігатраном.

Ведення пацієнтів зі спонтанним ВМК має значні індивідуальні особливості, включає своєчасне виявлення та лікування можливих ускладнень та забезпечення вторинної профілактики.

Обов'язкові критерії якості

1. Для пацієнтів, які отримували антикоагулянтну терапію до ВМК, слід припинити прийом антикоагулянтів, а також розглянути негайне зупинення їх ефектів, незалежно від основного показання для антикоагуляції:

1.1. Негайно деактивувати препарати групи антагоністів вітаміну К (АВК) (наприклад варфарин або аценокумарол) за допомогою введення концентрату протромбінового комплексу (КПК) в дозі 10–20 ОД на кг маси тіла при МНВ від 1,3 до 2,0, а при МНВ $>2,0$ – 20–50 ОД на кг маси тіла (з максимальною разовою дозою 3000 ОД), після внутрішньовенного введення 10 мг вітаміну К1 (фітоменадіону) (якщо час після останнього прийому АВК не перевищує 48 годин).

1.2. негайно припинити прийом інгібіторів фактора Ха (апіксабан, ривароксабан) і призначити терапію 4-факторним КПК у дозі 50 ОД на кг маси тіла з максимальною разовою дозою 3000 ОД (якщо час після останнього прийому інгібітора фактора Ха не перевищує 24 годин).

1.3. негайно припинити дію дабігатрану шляхом введення ідаруцизумабу; вводити загальну дозу 5 г двома внутрішньовенними болюсними дозами по 2,5 г кожна з інтервалом не більше 15 хвилин (дози слід вводити послідовно, немає необхідності в перерві між дозами) (якщо час після останнього прийому дабігатрану не перевищує 24 годин).

1.4. Ввести протамін, якщо пацієнт отримав низькомолекулярний гепарин (НМГ) у лікувальній дозі протягом останніх 12 годин.

1.5. негайно припинити внутрішньовенну інфузію гепарину, якщо пацієнт отримував її на момент виникнення ВМК, і ввести протамін.

1.6. негайно припинити прийом антитромбоцитарних препаратів (наприклад, ацетилсаліцилова кислота (АСК), клопідогрель, тикагрелор).

1.7. Не проводити трансфузію тромбоконцентрату при відсутності значної тромбоцитопенії. Показання до трансфузії тромбоконцентрату:

- тяжким пацієнтам за відсутності гострої кровотечі при кількості тромбоцитів $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$;
- пацієнтам, яким заплановано виконання інвазивних маніпуляцій (встановлення центральних венозних катетерів, ендоскопія та біопсія, люмбальна пункція та лапаротомія) при кількості тромбоцитів $\leq 50 \times 10^9/\text{л}$;
- пацієнтам, яким заплановані внутрішньочерепні та нейрораксальні оперативні втручання, при кількості тромбоцитів $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$.

2. 3 метою **профілактики ранніх ускладнень** ВМК має бути забезпечено:

2.1. Контроль температури тіла щонайменше кожні 6 годин протягом перших 72 годин та зниження за допомогою парацетамолу або метамізолу при показниках $\geq 37,5^\circ\text{C}$, включно з фізичними методами охолодження за неефективності фармакологічних.

2.2. Припідняття на 30° узголів'я ліжка пацієнта.

2.3. Контроль АТ.

2.4. Контроль рівня глюкози крові щонайменше кожні 6 годин протягом перших 72 годин та корекція гіперглікемії відповідно до положень протоколу FeSS (див. додаток 10).

2.5. Проведення скринінгу порушення функції ковтання (див. додаток 8) протягом перших 24 годин після госпіталізації.

2.6. До проведення скринінгу на порушення функції ковтання не давати пацієнту нічого через рот (ЛЗ, їжу, рідину).

2.7. Оцінювання функції ковтання фахівцями з мови та мовлення (логопед, терапевт мови та мовлення).

2.8. У випадку виявлення дисфагії введення рідини та харчування через назогастральний зонд.

2.9. Нормовентиляція при проведенні ШВЛ з рівнем PaCO_2 35–40 мм рт. ст. (уникати гіпервентиляції).

3. Для профілактики **венозної тромбоемболії (ВТЕ)**: тромбозу глибоких вен (ТГВ) та/або тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) має бути забезпечено:

3.1. Медикаментозна профілактика, за необхідності, НМГ (еноксапарин) через 48 годин після початку симптомів та після документально підтвердженої стабілізації гематоми при нейровізуалізації:

- для документування стабілізації гематоми потрібна додаткова нейровізуалізація, яка проводиться мінімум через 24 години від первинної;
- за відсутності можливості призначення НМГ (наприклад, тяжка ниркова недостатність з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації менше 30) призначити нефракціонований гепарин.

3.2. Заборона використання медичного компресійного трикотажу (панчох).

4. Для корекції **судомного синдрому** необхідно забезпечити:

4.1. Контроль за виникненням судом, в тому числі під час моніторингу вітальних функцій та неврологічного статусу у пацієнтів, у яких спостерігались судоми на початку розвитку ВМК, та повторної судомної активності (з документуванням).

4.2. Лікування повторних судом у пацієнтів із ВМК відповідно до рекомендацій з лікування судом при інших неврологічних станах.

4.3. Проведення короткострокової протисудомної терапії у випадку одиничного судомного нападу, який виник на початку або впродовж перших 24 годин після ВМК (найгостріший період) і самостійно минув; не використовувати протисудомні препарати тривалої дії.

4.4. Не використовувати протисудомні препарати у пацієнтів з ВМК з профілактичною метою та м'язові релаксанти для корекції судомного синдрому.

4.5. У разі виникнення нападів, які не минають самостійно та які вперше виникли, у пацієнтів, госпіталізованих із ВМК, призначення протисудомних ЛЗ.

5. 3 метою корекції підвищеного **внутрішньочерепного тиску** (ВЧТ) (клінічні ознаки підвищеного ВЧТ включають зниження рівня свідомості, розширені зіниці зі зниженням фотореакцій, нове ураження 6-ї пари черепних нервів або інші неврологічні симптоми, які не можна локалізувати, посилення головного болю та/або нудота/блювання, а також підвищення артеріального тиску зі зниженою частотою серцевих скорочень і нерегулярними/зниженими дихальними рухами (рефлекс Кушинга), які корелюють з результатами повторної нейровізуалізації) необхідно:

5.1. Уникати компресії судин шиї, особливо при фіксації трахеостомічних трубок, у пацієнтів з підвищеним ВЧТ.

5.2. Використовувати консервативні методи зниження ВЧТ у випадку підозри на його підвищення:

- підйом узголів'я ліжка на 30°C ;
- методи нейрозахисту (нормотермія, нормоглікемія);
- знеболювання та легка седация (контрольована аналгоседация препаратами короткої дії).

5.3. Тимчасово призначити гіперосмотичні препарати (манітол та/або 3 % розчин натрію хлориду) для зниження ВЧТ у пацієнтів з ВМК з клінічними ознаками дислокації перед хірургічним втручанням під контролем рівня натрію крові.

5.4. Не призначати з профілактичною метою та рутинно гіперосмотичні препарати (манітол та/або 3 % розчин натрію хлориду); кортикостероїди для лікування ВЧТ при ВМК.

5.5. Консультація лікаря-нейрохірурга у випадку появи ознак гідроцефалії при повторній нейровізуалізації.

Бажані критерії якості

1. За необхідності довготривалого знаходження назогастрального зонда для годування пацієнта не раніше 21 дня розглянути можливість перкутанної ендоскопічної гастростомії.

2. Використовувати пристрої для переміжної пневматичної компресії, починаючи з першого дня госпіталізації.

3. Безперервний моніторинг ЕЕГ для діагностики безсудомного епілептичного статусу в пацієнтів зі зниженим рівнем свідомості, який не відповідає розмірам і розташуванню ВМК.

Стандарт 5. Хірургічне лікування

Положення стандарту медичної допомоги

Хірургічне лікування ВМК спрямоване на усунення механічної компресії мозку, дислокації мозку, оклюзійної гідроцефалії та до зменшення неврологічного дефіциту в пацієнтів, у яких консервативне лікування неефективне.

Проведення хірургічного втручання у пацієнтів із хірургічно доступними супратенторіальними крововиливами та клінічними ознаками дислокації (наприклад, зниження рівня свідомості, анізокорія), особливо у наступних підгрупах: пацієнти віком до 65 років, поверхневе розташування ВМК (менше або дорівнює 1 см від поверхні кори), наявність супутньої патології судин головного мозку (артеріальна аневризма, артеріовенозна мальформація, кавернозна ангиома) або пухлина.

Обґрунтування

Патофізіологічні зміни, які розвиваються в пошкодженій мозковій речовині навколо крововиливу, зумовлені як підвищенням механічним тиском згустка крові, так і подальшою токсичною дією крові на прилеглі мозкові структури.

Хірургічне втручання для видалення супратенторіального ВМК у ранні терміни може усунути причину крововиливу, запобігти повторній кровотечі, а також вторинному ушкодженню головного мозку та прогресуванню дислокаційних змін за рахунок усунення синдрому об'ємного утворення в порожнині черепа.

Відносними протипоказаннями до операції є наявність тяжкої соматичної патології (цукровий діабет, ниркова, печінкова, серцево-судинна та легенева патологія в стадії декомпенсації, гіпокоагуляція, сепсис, онкологічні захворювання у термінальній стадії).

Обов'язкові критерії якості

1. До початку хірургічного втручання має бути отримано підтвердження блокування дії антикоагулянтів: $MNH \leq 1,3$ для варфарину.

2. Встановлення зовнішнього вентрикулярного дренажу (ЗВД) пацієнтам зі зниженим рівнем свідомості та оклюзійною гідроцефалією внаслідок внутрішньошлуночкового крововиливу або мас-ефекту.

3. Проведення хірургічного втручання пацієнтам із крововиливом у мозочок, особливо зі зниженням рівня свідомості, у випадку появи нових стовбурових симптомів або якщо діаметр крововиливу становить 3 см та більше: проведення ЗВД має відбуватися в поєднанні з видаленням гематоми при супутній гідроцефалії.

4. Постійний клінічний моніторинг пацієнтів з гідроцефалією та нормальним рівнем свідомості, проведення ЗВД при перших ознаках зниження рівня свідомості та верифікації прогресування ознак гідроцефалії за даними контрольної нейровізуалізації.

5. Хірургічне видалення гематоми зазвичай не проводиться, якщо стан пацієнта стабільний і немає ознак дислокації.

6. Не проводити внутрішньошлуночковий фібриноліз для лікування спонтанного внутрішньошлуночкового крововиливу з супутнім ВМК або без нього (може знизити ризик смерті, але, з іншого боку, збільшує шанси на залежність/інвалідизацію з балом за mRS 4–5).

7. Не проводити рутинно стереотаксичний фібриноліз і дренажування (метод MISTIE (tPA)) (знижує смертність в порівнянні з медикаментозним лікуванням, але не покращує функціональні результати).

Бажані критерії якості

1. Проведення ендоскопічного видалення глибокого та поверхневого ВМК для зменшення об'єму гематоми.

2. Проведення декомпресійної краніотомії без видалення гематоми при глибоких ВМК, які викликають дислокаційні зміни і супроводжуються підвищенням ВЧТ.

3. До початку хірургічного втручання має бути отримано підтвердження блокування дії антикоагулянтів: підтвердження введення ідаруцизумабу для дабігатрану; підтвердження введення КПК для інгібітора фактора Ха.

Стандарт 6. Рекомендації при виписці зі стаціонару

Положення стандарту медичної допомоги

Тривалість стаціонарного лікування визначається ступенем тяжкості інсульту та охоплює найгостріший період (перші 24 години) та гострий період (перші 7 днів) для пацієнтів, які потребують цілодобового спостереження лікаря, період стаціонарного лікування може бути продовжений.

Рання виписка пацієнта з інсультного відділення додому можлива у разі інсульту легкого або середнього ступеня тяжкості, за умови подальшого продовження реабілітації мультидисциплінарною командою в ЗОЗ, що надають вторинну амбулаторну медичну допомогу.

Обґрунтування

Планування виписки та надання індивідуальної програми реабілітації та профілактики повторного інсульту позитивно впливає на результати медичної допомоги та реабілітації на вторинному амбулаторному та первинному рівнях медичної допомоги.

Обов'язкові критерії якості

1. Оцінка наявності факторів ризику судинних захворювань (таких як неправильне харчування, відсутність фізичного навантаження, надмірна маса тіла (співвідношення талії і стегон), шкідливі звички (вживання алкоголю, куріння), підвищений АТ тощо.

2. Оцінка ризику рецидиву ВМК:

- клінічні фактори – вік, артеріальна гіпертензія, антикоагулянтна терапія, лакунарний інсульт в анамнезі;
- нейровізуалізація – лобарне (поверхневе) розташування, ознаки ЦАА, наявність асоційованого конвексального субарахноїдального крововиливу та наявність і кількість церебральних мікрокрововиливів та/або коркового поверхневого сидерозу на GRE/SWI MPT-послідовностях;

- у випадку відсутності морфологічного діагнозу ймовірна ЦАА може бути діагностована на основі модифікованих Бостонських критеріїв (див. додаток 7).
3. Надати рекомендації щодо модифікації способу життя (фізичної активності, здорового харчування, зменшення споживання алкоголю, відмову від куріння тощо).
 4. Не обмежувати авіаперельоти для пацієнтів після перенесеного ВМК понад звичайних обмежень.
 5. Активний моніторинг, лікування та контроль АТ у довгостроковій перспективі для забезпечення підтримки цільового рівня АТ постійно нижче 130/80 мм рт. ст., в тому числі з використанням домашніх пристроїв для моніторингу АТ.
 6. У пацієнтів з ВМК, яким показано лікування антикоагулянтами, рішення щодо початку або відновлення антикоагулянтної терапії повинні прийматися індивідуально відповідно до ризику повторної геморагії та тромбоемболії:
 - якщо антикоагулянтна терапія вважається необхідною та показано лікування прямими оральними антикоагулянтами (ПОАК) (наприклад, при фібриляції передсердь), терапія ПОАК є кращою, ніж терапія з використанням варфарину;
 - терапію ПОАК не слід використовувати у пацієнтів із механічними серцевими клапанами та внутрішньомозковим крововиливом.
 7. Оптимальний час і стратегія щодо антитромботичної терапії (антитромбоцитарної або антикоагулянтної) після ВМК повинні бути індивідуалізовані для конкретного пацієнта (1 місяць для антиагрегантів, 4–8 тижнів для антикоагулянтів).
 8. Не призначати статини для вторинної профілактики внутрішньомозкового крововиливу; для пацієнтів із ВМК, у яких наявні супутні показання для зниження холестерину, лікування статинами має бути індивідуалізованим, враховувати загальний тромботичний ризик, а також можливість підвищеного ризику ВМК при лікуванні статинами.

Бажані критерії якості

Після ВМК пацієнти мають пройти оцінку наявного неврологічного дефіциту та функціональних обмежень, коли це необхідно (когнітивна оцінка, скринінг на депресію, перевірка придатності до водіння автомобіля, потреба в потенційній реабілітації та в допомозі у повсякденній діяльності).

Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає стаціонарну медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з ВМК.
2. Відсоток пацієнтів з ВМК, яким проведена нейровізуалізація протягом 60 хвилин з часу доставки пацієнта до ЗОЗ.
3. Відсоток пацієнтів з ВМК, у яких досягнута цільова верхня межа систолічного артеріального тиску на рівні нижче 140–160 мм рт. ст. протягом 1–2 годин з моменту встановлення діагнозу ВМК та утримання цих рівнів протягом щонайменше 24–48 годин.
4. Відсоток пацієнтів з ВМК, яким проведена консультація лікаря-нейрохірурга протягом 30 хвилин за наявності даного спеціаліста у ЗОЗ або протягом 2 годин засобами телемедицини за відсутності даного спеціаліста у ЗОЗ з оцінкою за шкалою ICH.
5. Відсоток пацієнтів з ВМК, яким проведено нейрохірургічне втручання.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у ЗОЗ, що надає стаціонарну медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з ВМК.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на стандарті медичної допомоги «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому кроволивлі».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів – клінічний маршрут пацієнта (КМП) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинним стандартам даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

- 2022 рік – 90 %;
- 2023 рік та подальший період – 100 %.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу пацієнтам з ВМК, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються спеціалізованими стаціонарами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх спеціалізованих стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з ВМК, зареєстрованим в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість спеціалізованих стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з ВМК (відділення інтенсивної терапії, відділення екстреної медичної допомоги, спеціалізовані інсультні відділення багатопрофільних лікарняних закладів, зареєстрованих в районі обслуговування).

Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість спеціалізованих стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з ВМК, зареєстрованих в районі обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість спеціалізованих стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з ВМК, зареєстрованих в районі обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП пацієнтам з ВМК.

Джерелом інформації є КМП, наданий спеціалізованим стаціонаром, який надає допомогу пацієнтам з ВМК.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Відсоток пацієнтів з ВМК, яким проведена нейровізуалізація протягом 60 хвилин з часу доставки пацієнта до ЗОЗ.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на стандарті медичної допомоги «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому кроволиві».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу пацієнтам з ВМК, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються спеціалізованими стаціонарами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх спеціалізованих стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з ВМК, зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, доставлених до ЗОЗ з ВМК. Джерелом інформації є: Медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о).

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, доставлених до ЗОЗ з ВМК, яким проведена нейровізуалізація протягом 60 хвилин. Джерелом інформації є: Медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

3. Відсоток пацієнтів з ВМК, у яких досягнута цільова верхня межа систолічного артеріального тиску на рівні нижче 140–160 мм рт. ст. протягом 1–2 годин з моменту встановлення діагнозу ВМК та утримання цих рівнів протягом щонайменше 24–48 годин.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на стандарті медичної допомоги «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому кроволиві».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу пацієнтам з ВМК, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються спеціалізованими стаціонарами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх спеціалізованих стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з ВМК, зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ВМК, які лікувалися у ЗОЗ за звітний період. Джерелом інформації є: Медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о).

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ВМК, у яких досягнута цільова верхня межа систолічного артеріального тиску на рівні нижче 140–160 мм рт. ст. протягом 1–2 годин з моменту встановлення діагнозу ВМК та утримання цих рівнів протягом щонайменше 24–48 годин.

Джерелом інформації є: Медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

4. Відсоток пацієнтів з ВМК, яким проведена консультація лікаря-нейрохірурга протягом 30 хвилин за наявності даного спеціаліста у ЗОЗ або протягом 2 годин засобами телемедицини за відсутності даного спеціаліста у ЗОЗ з оцінкою за шкалою ICH.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на стандарті медичної допомоги «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому кроволиві».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану стаціонарну медичну допомогу пацієнтам з ВМК, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються спеціалізованими стаціонарами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх спеціалізованих стаціонарів, які надають допомогу пацієнтам з ВМК, зареєстрованих в районі обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ВМК, які лікувалися у ЗОЗ за звітний період. Джерелом інформації є: Медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о).

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ВМК, яким проведена консультація лікаря-нейрохірурга протягом 30 хвилин за наявності даного спеціаліста у ЗОЗ або протягом 2 годин засобами телемедицини за відсутності даного спеціаліста

у ЗОЗ з оцінкою за шкалою ICH, на момент початку звітнього періоду.

Джерелом інформації є: Медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

5. Відсоток пацієнтів з ВМК, яким проведено нейрохірургічне втручання.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги

Індикатор ґрунтується на стандарті медичної допомоги «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому кроволиві».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження стандарту медичної допомоги не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, яка має обчислювати індикатор: спеціалізовані стаціонари, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються спеціалізованими стаціонарами, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надсилаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх спеціалізованих стаціонарів, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ВМК, які лікувалися у ЗОЗ за звітний період. Джерелом інформації є: Медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о).

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ВМК, яким проведено нейрохірургічне втручання.

Джерелом інформації є: Медична карта стаціонарного хворого (Форма 003/о).

Значення індикатора наводиться у відсотках.

Перелік літературних джерел, використаних при розробці стандарту медичної допомоги

1. Електронний документ «Клінічна настанова, заснована на доказах «Надання допомоги при спонтанному внутрішньомозковому кроволиві», 2021.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14.02.2012 № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28.04.2012 за № 661/20974.

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за 2001/22313 (зі змінами).

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.07.2014 № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13.08.2014 за № 959/25736.

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.06.2019 № 1269 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації екстреної медичної допомоги».

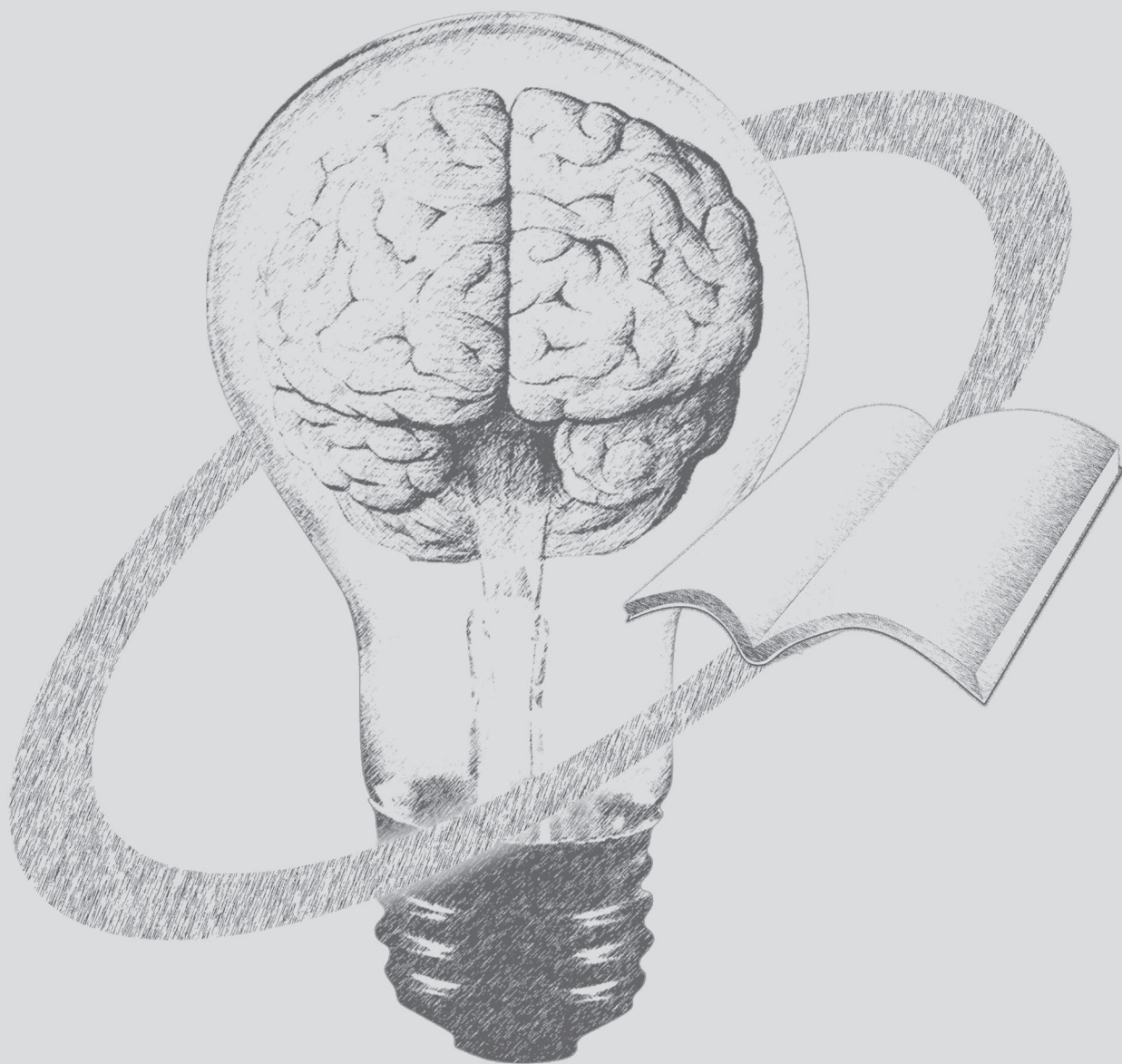
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25.09.2020 № 2203 «Про затвердження Порядку організації надання медичної допомоги пацієнтам із підозрою на гострий мозковий інсульт у системі екстреної медичної допомоги», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 11.11.2020 за 1120/35403.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.11.2020 № 2524 «Про затвердження Єдиного класифікатора попередніх діагнозів для бригад екстреної медичної допомоги», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 22.12.2020 за № 1277/35560.

8. Постанова Кабінету Міністрів України від 16.12.2020 № 1271 «Про норматив прибуття бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги на місце події».

Повний текст документа доступний за посиланням:

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_08_standart_vmk.pdf



Лекції, огляди

УДК 616.12 + 615.22

Г. М. СОЛОВ'ЯН, Т. В. МІХАЛЕВА, Л. О. АНДРОСОВА

/ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна/

Сучасні досягнення і перспективи застосування небівололу в лікуванні пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями

Резюме

Огляд присвячений клінічному застосуванню бета-адреноблокатора (БАБ) з вазодилатативними властивостями – небівололу. Розглянуто основні фармакологічні властивості та характеристики препарату, його кардіоселективність та механізми вазодилатативної дії. Показано особливе місце небівололу в лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії (АГ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та серцевої недостатності (СН). Препарат не чинить діабетогенної дії при тривалому застосуванні, сприятливо впливає на показники ліпідного та вуглеводного обмінів. У хворих на ІХС демонструє антиангінальну та антиішемічну дію, знижує частоту рецидивів після виконання операцій на коронарних артеріях (КА). Препарат добре переноситься та ефективно знижує показники смертності у пацієнтів з хронічною СН, старших 70 років, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка. У лікуванні ІХС при цукровому діабеті 2-го типу перевагу надають вазодилатативним бета-адреноблокаторам. При необструктивних ураженнях КА небіволол обирають серед існуючих БАБ для лікування мікросудинної стенокардії. Застосування небівололу в пацієнтів з АГ характеризується, крім антигіпертензивного ефекту, сприятливим впливом на функцію ендотелію, метаболічний профіль, центральну гемодинаміку, якість життя пацієнтів, а також сприятливішим профілем побічних ефектів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, оксид азоту, небіволол

Артеріальна гіпертензія – захворювання багатофакторного походження та один із основних факторів ризику серйозних серцево-судинних подій, які є провідними причинами захворюваності та смертності в усьому світі [33]. Без належного лікування існує ймовірність виникнення функціональних та/або структурних змін в органах-мішенях, що призводить до їх пошкодження і розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту, гострого набряку легень, ретинопатії, ниркової недостатності [32].

Починаючи з середини ХХ століття пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ) отримали можливість відстрочити розвиток інвалідизуючих ускладнень завдяки появі антигіпертензивних препаратів (АГП). Перші АГП становили групу тіазидних діуретиків, а потім з'явився перший бета-адреноблокатор (БАБ) пропранолол. З тих пір фармакологічний клас БАБ значно розширився – на сьогодні ці препарати поділяють на три покоління, кожне з яких має свої властивості. Результати останніх досліджень і мета-аналізів поставили під сумнів їх роль у лікуванні АГ. Однак усі ці дослідження і мета-аналізи вивчали результати застосування БАБ першого і другого покоління, у зв'язку з чим виникає питання, чи не мають нові БАБ – препарати третього покоління – переваг перед традиційними БАБ. Останніми роками ця група поповнилась препаратом з унікальними фармакологічними властивостями – небівололом. Небіволол належить до третьої генерації високоселективних метаболічно нейтральних БАБ із вазодилатативними властивостями та мінімальним впливом на бронхіальну прохідність.

Бета-адренорецептори. Сучасна терапія есенціальної АГ заснована на медикаментозній терапії, що включає застосування різних класів АГП [1]. Нині до АГП першого вибору відносять діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), а також БАБ при наявності відповідних показань [37]. Місцем впливу ефектів БАБ є бета-адренорецептори (β -АР), які відіграють важливу роль у регуляції функції серцево-судинної системи. Ці рецептори діляться на три основні підтипи: β_1 -, β_2 - і β_3 -АР, які по-різному представлені в тканинах організму. β_1 -АР домінують у серцевій тканині, β_2 -АР – у легенях, β_3 -АР виявлені в жировій тканині і в серці. Усі β -АР входять до родини рецепторів, поєднаних із внутрішньоклітинним G-білком. Після активації рецептора G-білок дисоціює, а його α -субодиниця активує трансмембранну аденілатциклазу (АЦ). Потім АЦ перетворює АТФ на цАМФ, який активує протеїнкіназу А (ПКА). ПКА фосфорилує ключові ферменти і канали, що призводить до реалізації різноманітних ефектів у різних тканинах. Зокрема, у провідній тканині серця цАМФ збільшує притік катіонів через канали HCN [9], що прискорює поширення потенціалу дії, призводячи до підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). У міокарді ПКА фосфорилує кальцієві канали L-типу, ріанодинові рецептори і тропонін I, що зумовлює поліпшення скоротливості і діастолічної релаксації міокарда. Відтак, ефекти активації β -АР збільшують величину серцевого викиду.

Типи БАБ. БАБ є гетерогенним класом препаратів, призначених для лікування різних станів, у тому числі АГ. Найважливішою характеристикою бета-адреноблокаторів є ступінь їх кардіоселективності. Перше покоління (пропранолол, соталол) представлено неселективними препаратами, які діють як на β_1 -, так і на β_2 -рецептори. Результатом стає чимало побічних ефектів, зокрема бронхоспазм і порушення метаболізму. Препарати другого покоління (атенолол, метопролол, бисопролол та інші) впливають переважно на β_1 -АР, завдяки чому мають сприятливіший профіль побічних ефектів [15]. Препарати третього покоління (небіволол, карведилол, лабеталол) – це β_1 -адреноблокатори з додатковою вазодилатаційною дією, які характеризуються кращим профілем гемодинамічних ефектів разом із меншою кількістю несприятливих метаболічних побічних ефектів. БАБ третього покоління відрізняються між собою, включаючи фармакокінетичні властивості, внутрішню симпатичну активність (ВСА) і антиаритмічні ефекти (так звана мембраностабілізуюча активність). Загально визнано, що в розвитку есенціальної АГ значну роль відіграє надмірна активація симпатичної нервової системи і ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Блокуючи β -АР АГП класу БАБ модулюють гіперактивацію цих систем, що веде до зниження внутрішньоклітинного рівня цАМФ і ПКА з подальшим розвитком негативних хроно-, іно- і лузитропного ефектів. Проте, механізм реалізації гіпотензивного ефекту БАБ досі остаточно не вивчений [14].

Небіволол. Небіволол, що належить до класу селективних блокаторів β_1 -адренорецепторів третього покоління, складається з рацемічної суміші двох енантіомерів: *D*-небівололу, який має антагоністичну дію на β_1 -адренорецептори, та *L*-небівололу, судинного агоніста β_3 -адренорецепторів [38]. Антагоністи β_1 -адренорецепторів сприяють зменшенню серцевого викиду, блокують серцеві β_1 -адренорецептори та зменшують вивільнення реніну шляхом інгібування β_1 -адренорецепторів у юктагломерулярних клітинах нирок, зменшуючи активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [6]. Небіволол є БАБ третього покоління, що демонструє високоселективну блокаду β_1 -АР і NO-опосередковану вазодилатацію без ВСА і мембраностабілізуючої активності. До цього часу небіволол залишається високоселективним β_1 -антагоністом (афінність до β_1 -АР у 321 раз вища, ніж до β_2 - і β_3 -АР) [19]. На рисунку 1 зображена хімічна структура небівололу, яка вказує на існування препарату у вигляді двох (*L*- і *D*-) енантіомерів [37].

Небіволол – два ізомери, два механізми дії

Афінність *D*-небівололу до β_1 -рецепторів у 175 разів перевищує афінність *L*-небівололу, а відтак саме *D*-небіволол відповідає за серцеві ефекти препарату. У свою чергу, за ендотеліальне вивіль-

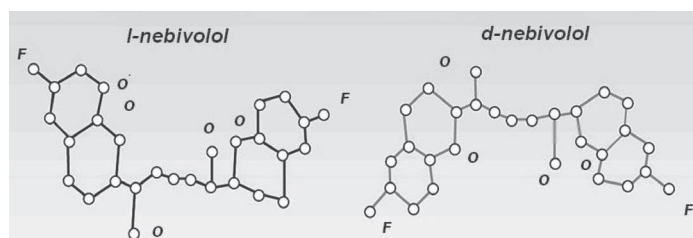


Рис. 1. Хімічна структура *L*- і *D*-небівололу [37]

нення NO відповідає, перш за все, *L*-небіволол [36]. *D*-небіволол блокує β_1 -АР у провідній системі серця і кардіоміоцитах; *L*-небіволол збільшує доступність NO, ймовірно, за рахунок механізмів, які сприяють підвищенню активності та ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Вироблення NO в ендотеліальних клітинах приводить до фізіологічної вазодилатації та артеріодилатації, м'якого зниження переднавантаження та постанвантаження, зниження кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка (ЛШ), усунення діастолічної дисфункції серця. Крім того, небіволол впливає на β_3 -АР, найменш вивчений тип β -АР, що, можливо, викликає розвиток низки кардіопротекторних ефектів [5]. Сьогодні чітко встановлено, що *D*-небіволол спричиняє також вазодилатацію за рахунок активації β_3 -адренорецепторів, які ідентифіковані в коронарних мікросудинах. Така специфічна додаткова дія БАБ особливо актуальна у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), при якій порушення синтезу NO призводить до розвитку ряду патофізіологічних реакцій, погіршуючи прогноз. Впливаючи на β_3 -рецептори ендотелію, небіволол приводить до вивільнення ендотеліального фактора релаксації та уповільнює його розпад. Окрім того, показано, що *D*-небіволол має помірну α_1 -адреноблокувальну активність. Ендотеліальна відповідь судин на небіволол частково пов'язана з його взаємодією з естрогеновими рецепторами, за допомогою чого реалізується швидкий судинорозширювальний ефект. Позитивний ефект небівололу також полягає в розширенні клубочкових капілярів опосередковано через зниження позаклітинного рівня АТФ, з подальшою стимуляцією P2Y-пуринорецептора, який призводить до вивільнення NO з ендотелію ниркових клубочків.

Ефекти оксиду азоту. Судинні та гемодинамічні ефекти небівололу визначені як основні характеристики механізму його дії [22]. Ці ефекти опосередковуються стимуляцією синтезу оксиду азоту (NO), важливого системного вазодилатора, ферментом ендотеліальною NO-синтазою (eNOS). Зв'язування з β_3 -адренорецепторами, розташованими в ендотелії, сприяє активації та вивільненню eNOS та NO, що характеризує судинорозширювальну дію препарату. Інші важливі характеристики цього лікарського засобу пов'язані зі зниженням рівня асиметричного диметиларгініну – ендогенного конкурентного інгібітора ізоформ NOS, пов'язаного з серцево-судинними та ендотеліальними розладами, пригніченням вироблення активних форм кисню, що характеризує його як препарат з антиоксидантними властивостями. Поєднання цих механізмів зумовлює кардіоселективні та кардіопротекторні характеристики лікарського засобу і виправдовує його ефективність у зниженні АТ, а отже, застосуванні при лікуванні АГ. Найважливішим ефектом NO є вазодилатація, опосередкована стимуляцією гуанілатциклази (ГЦ). Стимуляція ГЦ супроводжується підвищенням рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і активацією протеїнкінази G, яка знижує внутрішньоклітинний рівень іонів Ca^{2+} й інгібує вазоконстрикцію [40]. Опосередковане небівололом збільшення біодоступності NO сприяє зниженню рівня активних форм кисню, що зумовлено взаємодією між NO і супероксидами. Ці ефекти мають клінічне значення, оскільки ендотеліальна дисфункція як наслідок нестачі NO бере участь у розвитку АГ [18], а антиоксидантні ефекти небівололу ведуть до поліпшення ендотеліальної функції, що сприятиме зниженню АТ.

Надзвичайно важливою з клінічної точки зору є доведена в експерименті здатність небівололу запобігати прогресуванню атеросклеротичного ураження судин, що реалізується виключно за рахунок NO-модулювальної дії [8]. Vrethm та співавт. (2000), вивчаючи ендотеліальні та гладеньком'язові клітини коронарних артерій (КА), взяті при трансплантації у хворих з дилатаційною кардіоміопатією, досліджували, чи можуть небіволол та інші БАБ позитивно впливати на прогностично несприятливі зміни судин. За даними дослідження ендотеліальних клітин встановлено, що небіволол сприяє утворенню NO, знижує вивільнення ендотеліну, незалежно пригнічує проліферацію клітин. Отримано клінічне підтвердження експериментальних даних щодо збільшення коронарного кровотоку [16]. Це відбувається в результаті зменшення периферійного опору КА за допомогою збільшення синтезу NO, що визначає поліпшення коронарної мікроциркуляції і є надзвичайно важливим для пацієнтів з ІХС. Посилення вивільнення NO ендотеліоцитами під впливом небівололу з одночасним інгібуванням проліферації гладеньком'язових клітин може уповільнити або навіть запобігти прогресуванню атеросклерозу, а також знизити частоту виникнення рецидивів після виконання операцій на КА, що може відкрити нові горизонти застосування цього препарату у лікуванні серцево-судинних захворювань [27].

Встановлено, що у хворих з есенціальною гіпертензією дисфункція ендотелію є відповідальною за підвищення серцево-судинного ризику [18]. Дисфункція ендотелію була показана як зниження вазодилатації у відповідь на інфузію ацетилхоліну в осіб з гіпертензією, порівняно з особами з нормальним артеріальним тиском (АТ). Підвищена активність симпатичної нервової системи також є характерною рисою есенціальної гіпертензії. Показано, що частота серцевих скорочень є вищою у хворих з гіпертензією, ніж в осіб з нормальним АТ. До того ж, мінущі підвищення ЧСС і АТ мають позитивну предиктивну цінність. Лікарський засіб з подвійним механізмом дії, такий як небіволол, що викликає дилатацію, підвищуючи доступність NO, і знижує ЧСС, пригнічуючи симпатичну активність, може бути ідеальним для лікування есенціальної АГ [20].

Небіволол є ефективним АГП з довготривалою дією – препарат ефективний протягом 24 годин, співвідношення мінімальної і максимальної концентрації небівололу в крові становить 89 %. Ця характеристика небівололу має велике клінічне значення, оскільки одним з пояснень гірших результатів застосування БАБ у більш ранніх клінічних дослідженнях є коротка тривалість дії препаратів, таких як атенолол [26]. Пролонгований період напівведення небівололу може додатково сприяти зростанню комплаєнтності пацієнта за рахунок прийому препарату один раз на добу.

Вплив на центральну гемодинаміку. Кілька досліджень продемонстрували, що величина центрального АТ є сильнішим предиктором серцево-судинних захворювань, ніж АТ, виміряний на плечовій артерії. Morgan T. і співавт. [28] показали, що застосування БАБ асоціюється з неоптимальним зниженням центрального АТ, порівняно з іншими АГП. У зазначених дослідженнях використовувалися БАБ перших поколінь, тоді як небіволол потенційно може забезпечувати вираженіше зниження центрального АТ через властиві йому вазодилатаційні ефекти. Застосування небівололу пов'язано зі значним зниженням центрального АТ, порівняно з

використанням БАБ перших поколінь. Фармакологічна викликана брадикардія призводить до синхронізації вихідної та відбитої пульсової хвилі, що призводить до підвищення центрального артеріального тиску в аорті. У порівнянні з атенололом, небіволол сприяє значно вираженішому зниженню центрального тиску і, відповідно, зменшує жорсткість артерій. У дослідженні Polonia J. і співавт. [30] зниження центрального АТ під впливом небівололу було зіставним зі зниженням показника на тлі прийому блокаторів рецепторів ангіотензину. Виявили, що небіволол не тільки ефективно знижує центральний АТ, а й зменшує індекс відображення пульсової хвилі.

Упродовж багатьох років БАБ успішно використовуються для лікування хворих на ІХС. Антиангінальний та антиішемічний ефекти небівололу представлені в ряді робіт, де показано статистично значуще покращення толерування фізичного навантаження при проведенні тесту з дозованим фізичним навантаженням (збільшення часу до початку нападу, а також часу до появи депресії сегмента ST). На тлі застосування небівололу суттєво знизилася частота та функціональний клас (ФК) стенокардії, кількість епізодів німіої ішемії міокарда за результатами моніторингування ЕКГ. Ефективність небівололу у хворих на ІХС пов'язується з високою β_1 -селективною активністю, що зумовлює зниження споживання кисню міокардом, а також ЧСС та АТ (особливо систолічного).

Зміни функції ендотелію судин, що призводять до порушення вивільнення ендотеліоцитами NO, відіграють важливу роль у прогресуванні атеросклерозу, а також у виникненні рестенозу після ангіопластики або коронарного шунтування. Посилення агрегації, адгезія тромбоцитів і лейкоцитів на стінці судини при дисфункції ендотелію, а також посилена міграція моноцитів до внутрішньої оболонки стимулюють вивільнення факторів росту, які, своєю чергою, можуть викликати проліферацію гладеньком'язових клітин у стінці судини. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні NESCIО [27] при порівнянні ефективності метопрололу сукцината та небівололу у зниженні частоти внутрішньостенозових рестенозів після перкутанного коронарного втручання, показано перевагу небівололу ($p=0,014$) у профілактиці рестенозів після стентування (термін спостереження 6 міс, $n=79$). У пацієнтів з ІХС, які приймали подвійну антитромбоцитарну терапію, і тих, які приймали небіволол, був значно нижчим рівень залишкової АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, порівняно з початковим її значенням, ніж у пацієнтів групи бісопрололу [12]. Отже, небіволол може бути кращим вибором терапії БАБ у пацієнтів з ІХС, які отримують подвійну антитромбоцитарну терапію, порівняно з іншими БАБ.

Метаболічні ефекти небівололу. Відомо, що традиційні БАБ викликають метаболічні порушення і збільшують ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, порівняно з іншими АГП, що підтверджується результатами дослідження INVEST [7]. В основі цих ефектів лежить інгібування β_2 -АР, що знаходяться в підшлунковій залозі, печінці і судинах скелетних м'язів, яке негативно впливає на вивільнення інсуліну, глюконеогенез, глікогеноліз і стимульоване інсуліном поглинання глюкози. Крім того, традиційні БАБ зумовлюють збільшення маси тіла, що сприяє погіршенню профілю метаболічних ефектів препаратів [3]. Небіволол, як високоселективний β_1 -адреноблокатор із судинорозширювальними властивостями,

значною мірою позбавлений цих ефектів і тому чинить нейтральний або навіть сприятливий вплив на метаболічні параметри. Так, небіволол у дозі 5 мг/добу, який приймався упродовж 3 міс., ефективно знижував АТ і забезпечував поліпшення більшості метаболічних параметрів, в тому числі рівні глюкози і ліпідів натще, а також знижував рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) [31]. У дослідженні Ozyildiz A. і співавт. [29], в яких проводилося порівняння метаболічних ефектів небівололу та іншого БАБ 3-го покоління – карведилолу, було показано, що обидва препарати сприятливо впливають на рівень глюкози в крові, чутливість до інсуліну і рівень загального холестерину.

Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 13.05.2020 р. (№1128) було внесено зміни в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Небілет®. Показання: 1. Артеріальна гіпертензія. Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії. 2. Хронічна серцева недостатність (ХСН). Лікування ХСН легкого ступеня та помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих від 70 років. 3. Хронічна ішемічна хвороба серця (ХІХС). Лікування симптоматичної ХІХС.

Спосіб застосування та дози Небілету при ІХС

Лікування ІХС слід починати із поступового підвищення дози до визначення підтримувальної оптимальної дози для кожного пацієнта. Початкову дозу слід підвищувати кожні 1–2 тижні залежно від переносимості: зі 1,25 мг небівололу до 2,5 мг небівололу один раз на добу, потім до 5 мг один раз на добу, а потім 10 мг один раз на добу. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг небівололу один раз на добу. Дані для особливих груп хворих стосуються пацієнтів як із ХСН, так і з ХІХС.

У лікуванні ІХС при ЦД 2-го типу перевагу надають вазодилатційним БАБ (табл. 1) [2].

Значна частина хворих (до 70 %), яким проводять коронарографію через стенокардію та ознаки ішемії міокарда, не мають обструкції коронарних артерій, але мають виражену ішемію – неструктивна коронарна хвороба (2021 АНА/ACC/AHA/CHES/

Таблиця 1. Американська асоціація кардіологів з 2020 року надає переваги вазодилатуючим бета-адреноблокаторам у лікуванні ІХС при ЦД типу 2

| Ведення пацієнтів зі стабільною стенокардією | |
|---|---|
| Медикаментозна терапія | |
| Основний проблемний аспект: антиангінальні лікарські засоби не сприяють зниженню захворюваності та смертності при стабільній ІХС та мають різну антиангінальну ефективність | |
| БАБ | Перевага надається вазодилатуючим БАБ з менш вираженими метаболічними ефектами |
| Блокатори кальцієвих каналів (БКК) | Уникати застосування недигідропіридинової БКК у пацієнтів з дисфункцією лівого шлуночка або разом з БАБ |
| Нітрати пролонгованої дії | Тривале застосування може викликати толерантність й ендотеліальну дисфункцію |
| Ранолазин | Гемодинамічно нейтральний; помірне зниження рівня HbA _{1c} |
| Реваскуляризація | |

SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines) [21].

Дані Експертного консенсусу (2021 An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International study Group) [24] щодо ішемії при неструктивних ураженнях коронарних артерій пояснюють медикаментозну терапію та обирають небіволол серед існуючих БАБ при лікуванні мікросудинної стенокардії [Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries (INOCA): Coronary Microvascular dysfunction (CMD)/Vasospastic angina (VSA)]. Лікування ішемії в пацієнтів без коронарної обструкції (табл. 2) [24].

У контексті лікування АГ на тлі супутнього ЦД значний інтерес становлять дані експериментальних досліджень [17], які продемонстрували позитивний вплив небівололу на молекулярні механізми, відповідальні за гіперреактивність ниркових артерій.

Таблиця 2. Медикаментозна терапія пацієнтів з неструктивним ураженням коронарних артерій

| Діагноз | Лікування | Механізм дії |
|---------------------------|---|--|
| Мікросудинна стенокардія | Бета-блокатори (небіволол 2,5–10 мг/добу) | ↓ Споживання кисню міокардом Антиоксидантні властивості |
| | Блокатори кальцієвих каналів (амлодипін 10 мг/добу) | Релаксація гладеньком'язових клітин ↓ Споживання кисню міокардом |
| | Ранолазин (375–750 мг двічі на добу або 500–1000 мг двічі на добу у США) | Поліпшення індексу резерву мікросудинної перфузії у пацієнтів з мікросудинною стенокардією і зниженим резервом коронарного кровотоку |
| | Триметазидин (35 мг двічі на добу) | Підвищення толерантності клітин до ішемії за рахунок підтримання клітинного гомеостазу |
| | Інгібітори АПФ (раміприл 2,5–10 мг), БРА | Поліпшення резерву коронарного кровотоку ↓ Навантаження на міокард Можуть впливати на зворотність ремоделювання малих судин |
| Вазоспастична стенокардія | Блокатори кальцієвих каналів (амлодипін 10 мг, або верапаміл SR 240 мг, або дилтіазем SR 90 мг двічі на добу, або 120–360 мг одноразово чи з розподілом на частини) | ↓ Спонтанного чи індукованого спазму коронарних судин за рахунок релаксації гладеньком'язових клітин ↓ Потреби міокарда в кисні |
| | Нітрати (ізокорбідіу мононітрат XL 30 мг) | Спонтанного чи індукованого спазму коронарних судин за рахунок релаксації гладеньком'язових клітин ↓ Потреби міокарда в кисні |
| | Нікорандил (10–20 мг двічі на добу) | Активізація калієвих каналів з релаксацією гладеньком'язових клітин |
| | Статини (розувастатин 10–20 мг) | Поліпшення функції ендотелію коронарних судин |

Показана також здатність препарату викликати як ендотеліязалежну, так і ендотелійнезалежну релаксацію судин нирок на тлі чіткого гіпоглікемічного ефекту.

Одним із ускладнень системної АГ є хронічна СН. Систолічна дисфункція ЛШ у хворих на АГ частіше пов'язана з перенесеним інфарктом міокарда, рідше є проявом декомпенсації гіпертензивного серця. Порушення діастолічної функції міокарда ЛШ проявляється вже на ранніх етапах формування гіпертензивного серця та, певно, є найчастішою причиною розвитку СН у хворих на АГ. При діастолічній формі СН скорочувальна здатність міокарда ЛШ збережена, проте внаслідок порушення процесів реполяризації міокарда знижується наповнення ЛШ у діастолу, що призводить до зменшення ударного об'єму (УО) серця. Зниження УО серця, своєю чергою, є ключовим моментом, що запускає ланцюг нейрогуморальних механізмів, які виступають підґрунтям клінічної маніфестації СН. Донедавна позитивний вплив БАБ на прогноз у хворих з СН вважався доведеним лише у хворих на систолічну дисфункцію ЛШ. На цей час завершено понад 20 плацебо-контрольованих досліджень ефективності та безпеки БАБ у лікуванні хворих з СН на тлі систолічної дисфункції ЛШ (як ішемічного, так і неішемічного генезу). Результати досліджень показали, що карведилол (COPERNICUS) та бісопролол (CIBIS II) можуть успішно застосовуватися для лікування хворих із систолічною дисфункцією ЛШ та СН. Подібні дані були отримані щодо ретардної форми метопрололу (MERIT-HF). За даними дослідження ENECA, терапія небівололом у пацієнтів з ХСН і фракцією викиду ЛШ (ФВ ЛШ) менше 35 % приводила до значного поліпшення скорочувальної функції ЛШ, порівняно з початковими величинами, на 35,7 %, тоді як у групі плацебо – на 19 % [10]. Таким чином, доцільність призначення БАБ при систолічній дисфункції ЛШ не викликає сумніву.

Донедавна залишалося незрозумілим питання доцільності призначення БАБ пацієнтам старших вікових груп, а також те, чи має значення ФВ ЛШ при призначенні цих препаратів. Велике багаточентрове завершене дослідження SENIORS продемонструвало сприятливий вплив небівололу на прогноз у хворих з СН за наявності збереженої ФВ ЛШ [13]. Головною кінцевою точкою у цьому дослідженні було зниження загальної смертності та/або частоти кардіоваскулярних госпіталізацій. Особливо вивчали показники загальної та серцево-судинної смертності, а також вплив небівололу на зниження ризику раптової коронарної смертності (РС). У дослідженні взяли участь 2128 хворих ≥ 70 років з діагнозом СН I–IV ФК за NYHA: ФВ ≤ 35 %. Середній вік становив 72,6 року. Зменшення ризику будь-якого летального результату у хворих літнього і старечого віку становило 14 %. Було продемонстровано також статистично значуще зниження показника загальної смертності у групі хворих на ФВ ≤ 35 % (на 38 %). Слід відмітити, що у зазначених раніше дослідженнях, у яких вивчали БАБ у лікуванні пацієнтів з СН, зниження показника загальної смертності становило 34 %, при тому, що середній вік хворих був на 10 років меншим. На підставі цих даних сьогодні небіволол розглядається як високоефективний препарат у лікуванні всіх вікових груп пацієнтів з СН. У хворих з ФВ > 35 % головний показник – зниження загальної смертності та госпіталізацій – зменшився на 18 %. Аналіз усіх вивчених ішемічних подій у пацієнтів з СН, що розвинулася внаслідок ІХС, у дослідженні SENIORS, які отримували небіволол або плаце-

бо, показав, що небіволол значуще знижує на 34 % кількість ішемічних подій у пацієнтів з ХСН.

Оскільки оксид азоту є важливим медіатором вазодилатації, його дефіцит відіграє ключову роль у процесах розвитку АГ, порушення тонуусу артерій, зниження коронарного резерву, гіпертрофії ЛШ. Саме завдяки стимуляції синтезу NO небіволол не лише ефективно контролює АТ, а й сприятливо впливає на частоту виникнення серйозних ускладнень, включаючи загальну та серцево-судинну смертність, що було переконливо доведено у дослідженні SENIORS серед пацієнтів з ХСН. Українці важливо, що це дослідження було виконано у пацієнтів літнього віку – середній вік становив 76 років – і відповідав середньому віку пацієнтів з ХСН у популяції. Це перше і поки що єдине дослідження, в якому окремо вивчено вплив БАБ на прогноз ХСН за збереженої систолічної функції ЛШ.

Нефропротекторна дія небівололу. Раннє виявлення вторинних захворювань відіграє визначальну роль у прогнозі пацієнтів з АГ [25]. Williams B. і співавт. (2018) описують системну АГ як другу причину хронічної хвороби нирок (ХХН) та діабетичну нефропатію – як першу [37]. Це відбувається тому, що в гіпертонічному стані збільшується нирковий кровотік, що стимулює вироблення активних форм кисню в артеріолах, клубочкових клітинах. Ці зміни підвищують судинний опір і зменшують вивільнення NO. Сукупність цих факторів обумовлює початок ураження судин нирок [25]. При поєднанні системної АГ з гіперглікемією відбувається збільшення генерації активних форм кисню, що сприяє виникненню запальних процесів, погіршенню синтезу білка та спричиняє розвиток фіброзу [39]. Коли ці пошкодження зберігаються, відбувається прогресуюче зниження функції нирок до тяжкої ниркової недостатності. Надзвичайно важливо контролювати АТ у пацієнтів з АГ разом із призначенням ліків для запобігання пошкодженню нирок [38]. У літературі наявні дані щодо вивчення дії небівололу при різних захворюваннях нирок, але виникають сумніви, чи чинить він захисний ефект на нирки. Проведено огляд з метою дослідження доказів стосовно впливу небівололу на захворювання нирок, зокрема оцінки його можливої ренопротекторної дії. Вплив небівололу на захворювання нирок вивчали на експериментальних моделях на тваринах або за участю людей. На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що лікування небівололом можна застосовувати для запобігання погіршенню або виникненню ниркових захворювань у пацієнтів із легкими/помірними змінами ниркових маркерів (протеїнурія, мікроальбумінурія, сечовина в плазмі крові або сечі, креатинін у плазмі крові та сечі), водночас із наявністю системної АГ. Цей блокатор бета-адренорецепторів має диференційований вплив, порівняно з іншими препаратами зазначеного класу, особливо у пацієнтів із системною АГ у поєднанні з цукровим діабетом, оскільки він не має негативного впливу на метаболізм. У той самий час не було показано, що небіволол має нефропротекторну дію при тяжкій формі ХХН, а також у пацієнтів літнього віку з нирковою недостатністю. Тому стадія захворювання нирок, вік пацієнтів та інші захворювання – серцеві або метаболічні – безпосередньо можуть впливати на захисні властивості цього препарату [11].

Переносимість небівололу. Небіволол характеризується відмінною переносимістю і слабкою виразністю побічних ефектів, з

яких найпоширенішими є головний біль, підвищена втомлюваність, парестезія та запаморочення [4]. У разі використання високих доз препарату спектр побічних ефектів може розширитися за рахунок брадикардії, атріовентрикулярної блокади і синдрому Рейно, однак частота цих явищ істотно нижча, ніж при використанні БАБ 1-го і 2-го покоління. Через низьку спорідненість до β_2 -АР небіволол практично позбавлений таких побічних ефектів як бронхоспазм, медикаментозна астма і метаболічні порушення. До рідкісних побічних ефектів належить і дія на ЦНС, пов'язана зі здатністю препарату проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Загалом небіволол має сприятливіший профіль побічних ефектів, порівняно з іншими БАБ та АГП [34]. Одним із характерних для БАБ побічних ефектів є підвищена втомлюваність під час фізичних навантажень. Velasco A. і співавт. [35] показали, що небіволол, на відміну від метопрололу, не порушує прекапілярну вазодилатацію в скелетних м'язах під час фізичних навантажень. Автори припустили, що саме це є причиною меншої втомлюваності і кращої переносимості фізичних навантажень під час терапії небівололом.

Наявна інформація – новий консенсус ЄТК щодо АГ та еректильної дисфункції (2020) – вказує на різноспрямований вплив антигіпертензивних препаратів на еректильну функцію: діуретики та бета-адреноблокатори мають найгірший профіль, а блокатори рецепторів ангіотензину і небіволол – найкращий. Небіволол, підвищуючи доступність NO, зменшує вираженість еректильної дисфункції у чоловіків з АГ. Застосування небівололу було пов'язане зі зниженням загальної поширеності еректильної дисфункції на 2,09 % [23]. При цьому частота еректильної дисфункції становила 7,1 % у групі метопрололу і тільки 1,61 % – у групі небівололу. Крім безпеки і доброї переносимості небіволол демонструє нейтральний вплив на якість життя у пацієнтів з АГ. Більше того, перераховані вище ефекти небівололу здатні підвищити знижену якість життя, що потенційно сприяє збільшенню комплаєнтності пацієнтів. Ця можливість підтверджується результатами дослідження SENIORS [13], у якому частота дострокового припинення прийому небівололу становить 27 % порівняно з 25 % у групі плацебо. Загальні показники якості життя в учасників цього дослідження були зіставними в групах небівололу і лозартану, при цьому зниження діастолічного АТ було більш вираженим у групі небівололу.

Висновки

Метою останніх клінічних досліджень небівололу було порівняння ефективності, безпеки та переносимості препарату з параметрами традиційних бета-адреноблокаторів, а також докладніше вивчення специфічних властивостей небівололу. Небіволол є бета-адреноблокатором 3-го покоління, який використовується для лікування СН та АГ і має унікальні характеристики, що забезпечують йому низку переваг перед традиційними БАБ. У хворих з ІХС препарат демонструє антиангінальну та антиішемічну дію, знижує частоту рецидивів після виконання операцій на коронарних артеріях. У лікуванні ІХС при ЦД 2-го типу перевагу надають вазодилатаційним бета-адреноблокаторам. Небіволол обирають серед існуючих БАБ для лікування мікросудинної стенокардії при неструктурних ураженнях КА. Застосування небівололу у пацієнтів з АГ характеризується, крім антигіпертензивного ефекту,

сприятливим впливом на функцію ендотелію, метаболічний профіль, центральну гемодинаміку, якість життя, а також більш сприятливим профілем побічних ефектів. Загалом очевидно, що небіволол має цілу низку переваг перед БАБ 1-го і 2-го покоління. Небіволол належить до високоселективних метаболічно нейтральних бета-адреноблокаторів з вазодилатаційними властивостями та мінімальним впливом на бронхіальну прохідність.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Review / D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – P. e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
- On behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Scientific Statement From the American Heart Association / S. Arnold, D. Bratt, G. Barsness [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – P. e779–e806. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678.
- Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial / G. Bakris, V. Fonseca, R. Katholi [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292. – P. 2227–2236. DOI: 10.1001/jama.292.18.2227.
- Beneficial effects of nebivolol in comparison with atenolol on safety and tolerability in essential hypertension / V. Bhosole, S. Inamdar, V. Karande [et al.] // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2014. – Vol. 8. – P. Hc01–04. DOI: 10.7860/JCDR/2014/7728.4419.
- Cannavo A. Targeting β_3 -Adrenergic receptors in the heart: selective agonism and β -blockade / A. Cannavo, W. Koch // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 69. – P. 71–78. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000444.
- Che Q. Beta-blockers for hypertension: are they going out of style? / Q. Che, M. Schreiber, M. Rafey // *Cleve Clin. J. Med.* – 2009. – Vol. 76. – P. 533–542. DOI: 10.3949/ccj.m.76a.09.030.
- Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST)) / R. Copper-Deffoff, J. Cohen, G. Bakris [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98. – P. 890–894. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.04.030.
- Therapeutic dose of nebivolol, a nitric oxide-releasing beta-blocker, reduces atherosclerosis in cholesterol – bed rabbits / F. De Nigris, F. Mancini, M. Balestrieri [et al.] // *Nitric Oxid.* – 2008. – Vol. 14. – P. 57–64. DOI: 10.1016/j.niox.2008.03.004.
- DiFrancesco D. The role of the funny current in pacemaker activity / D. DiFrancesco // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 106. – P. 436–446. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.208041.
- Edes J., Gasior Z., Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study / J. Edes, Z. Gasior, K. Wita // *Eur. J. Heart Fail.* – 2005. – Vol. 7. – P. 631–639. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.015.
- Does nebivolol have renoprotective action in patients with chronic kidney disease conditions? An integrative review / Encinas J., Peiro C., Perez M. [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 905. – P. 174–180. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174180.
- Influence of Different β -Blockers on Platelet Aggregation in Patients With Coronary Artery Disease on Dual Antiplatelet Therapy / V. Ignjatovic, S. Pavlovic, V. Miloradovic [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 21. – P. 44–52. DOI: 10.1177/1074248415581175.
- Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M. Flather, M. Shibata, A. Coats [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 215–225. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi115.
- Fongemie J. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence / J. Fongemie, E. Felix-Getz // *Drugs*. – 2015. – Vol. 75. – P. 1349–1371. DOI: 10.1007/s40265-015-0435-5.
- Frishman W. Beta-adrenergic receptor blockers in hypertension: alive and well / Frishman W. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2016. – Vol. 59. – P. 247–252. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.10.005.
- Galderisi M. Beta-blockers and coronary flow reserve: the impotence of a vasodilatory action / M. Galderisi, A. D'Errico // *Drugs*. – 2008. – Vol. 68. – P. 579–590. DOI: 10.2165/00003495-200868050-00002.

17. Protective effects of nebivolol and reversal of endothelial dysfunction in diabetes associated with hypertension / A. Georgescu, D. Popov, E. Dragan [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 10. – P. 149–158. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.05.031.
18. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension / E. Gkaliokousi, E. Gavrilaki, A. Triantafyllou, S. Douma // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 17. – P. 85. DOI: 10.1007/s11906-015-0596-3.
19. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: Result of adouble-blind randomized multicentre trial / G. Grassi, F. Trevano, A. Facchini [et al.] // *Blood Press.* – 2003. – Vol. 12. – P. 35–40. DOI: 10.1080/08038020310023271.
20. Gray C. L. Nebivolol: a new antihypertensive agent / C. L. Gray, U. A. Ndefo // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2008. – Vol. 65. – P. 1125–1133. DOI: 10.2146/ajhp070459.
21. 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of chest pain: A Report of The American College of Cardiology/ American Heart Association joint Committee on Clinical Practice Guidelines / M. Gulati, P. D. Levy, D. Mukherjee [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 144. – P. e368–e454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001029.
22. Gupta S. Nebivolol: a highly selective betal-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide / S. Gupta, H. Wright // *Cardiovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 26. – P. 189–202. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2008.00054.x.
23. The comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on erectile dysfunction in the cases with coronary artery bypass surgery / O. Gur, S. Gurkan, G. Yumun, P. Toker // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 23. – P. 91–95. DOI: 10.5761/atcs.0a.16-00242.
24. 2021 An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group / V. Kunalian, A. Chieffo, P. Camici [et al.] // *EuroIntervention.* – 2021. – Vol. 16. – P. 1049–1069. DOI: 10.4244/EIJY20M07_01.
25. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European society of hypertension task force document / G. Mancia, S. Laurent, E. Agabiti-Rosei [et al.] // *Blood Press.* – 2009. – Vol. 18. – P. 308–347. DOI: 10.3109/08037050903450468.
26. Mann S. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient / S. Mann // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2017. – Vol. 11. – P. 54–65. DOI: 10.1016/j.jash.2016.11.007.
27. Michels R., Kresznai K., Makel W. Nebivolol inhibition of coronary artery smooth muscle cell proliferation after percutaneous coronary artery intervention. Results of the NESIO Study, a randomized, double blind trial / R. Michels, K. Kresznai, W. Makel // *Eur. Rev. Med. Pharmac. Sci.* – 2011. – Vol. 15. – P. 264–269.
28. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure / T. Morgan, J. Lauri, D. Bertram, A. Anderson // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17. – P. 118–123. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.012.
29. Effects of Carvedilol Compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension / A. Ozyildiz, S. Eroglu, U. Bal [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 22. – P. 65–70. DOI: 10.1177/1074248416644987.
30. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with beta-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blocker / J. Polonia, L. Bartosa, J. Silva, S. Bertopurini // *Blood Press. Monit.* – 2010. – Vol. 15. – P. 235–239. DOI: 10.1097/MBP.0b013e32833c8a64.
31. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study / A. Schmidt, C. Graf, K. Brixius, J. Scholze // *Clin. Drug. Investig.* – 2007. – Vol. 27. – P. 841–849. DOI: 10.2165/00044011-200727120-00006.
32. Schmieider R. E. End organ damage in hypertension / R. E. Schmieider // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2010. – Vol. 107. – P. 866–873. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0866.
33. The top 10 causes of death. World Health Organization [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата звернення: 10.02.2022). – Назва з екрана.
34. Van Bortel L. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: metaanalysis / L. Van Bortel, F. Fici, F. Mascagni // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2008. – Vol. 8. – P. 35–44. DOI: 10.2165/00129784-200808010-00005.
35. Differential effects of nebivolol vs metoprolol on microvascular function in hypertensive humans / A. Velasco, E. Solow, A. Price [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Cir. Physiol.* – 2016. – Vol. 311. – P. H118–H124. DOI: 10.1152/ajpheart.00237.2016.
36. The effects of newer beta-adrenoreceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease / M. Wehland, J. Grosse, U. Simonsen [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmac.* – 2012. – Vol. 10. – P. 378–390. DOI: 10.2174/157016112799959323.
37. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
38. Investigation of the different adrenoceptor targets of nebivolol enantiomers in rat thoracic aorta / T. Quang, B. Rozec, L. Audigane, C. Dauthier // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 156. – P. 601–608. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00074.x.
39. Zhang J. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy / J. Zhang, J. Lin, X. Qin // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2018. – Vol. 64. – P. 85–92. DOI: 10.1590/1806-9282.6401.85.
40. Zhano Y., Vanhoutte P., Leung S. Vascular nitric oxide: Beyond Enos / Y. Zhano, P. Vanhoutte, S. Leung // *J. Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 120. – P. 83–94. DOI: 10.1016/j.jphs.2015.09.002.

Summary

Current achievements and prospects for the use of nebivolol in the treatment of patients with cardiovascular diseases

A. M. Solovyan, T. V. Milkhalieva, L. O. Androsova

SI «National Scientific Center «The M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

A literature review deals with the clinical use of nebivolol as a beta-blocker (BB) with vasodilating properties. The principal pharmacological properties and characteristics of the drug, its cardioselectivity and mechanisms of vasodilation are presented. The special place of nebivolol in the treatment of essential arterial hypertension (AH), coronary heart disease (CHD) and heart failure (HF) is outlined. The drug does not possess a diabetogenic activity with a long-term use, and impacts favourably on the parameters of lipid and carbohydrate metabolism. In CHD patients, nebivolol demonstrates the anti-anginal and anti-ischemic activities, and reduces the frequency of angina recurrence after coronary artery interventions. The drug is well tolerated and characterized by a high effectiveness with respect to the reduction of mortality rates in patients with chronic HF over 70 years of age, regardless of the left ventricular ejection fraction. Vasodilating BB are preferred in the treatment of CHD patients with type 2 diabetes. In case of non-obstructive coronary lesions, nebivolol is chosen among existing BBs for the treatment of microvascular angina. The use of nebivolol in AH patients, in addition to the antihypertensive effect, is characterized by a favorable impact on the function of endothelium, the metabolic profile, central hemodynamics, health-related quality of life of patients, as well as more favorable profile of side effects.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, heart failure, nitric oxide, nebivolol

УДК 616.8-009.836.14

С. Г. БУРЧИНСЬКИЙ¹, М. А. КАЛІНІЧЕНКО²¹ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України, Київ, Україна²КНП «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 10», Запоріжжя, Україна/

Нові можливості фармакотерапії інсомній у практиці сімейного лікаря

Резюме

У статті наведено сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та лікування різних форм порушень сну – інсомній (диссомній). Особливу увагу приділено ситуаційним інсомніям у зв'язку з актуальністю станів хронічного стресу, що виступає головним чинником зазначених розладів. Проведено аналіз переваг і недоліків різних лікарських засобів, що застосовуються сьогодні для фармакотерапії інсомній у вітчизняній клінічній практиці. Детально розглянуто механізми та клінічні можливості нового вітчизняного комбінованого засобу Гаммавітал, перш за все, в контексті ситуаційних інсомній. Обґрунтовано доцільність поєднання окремих компонентів **Гаммавіталу**, що мають синергичний вплив на основні патогенетичні шляхи порушень сну.

Ефективність та безпека клініко-фармакологічної дії Гаммавіталу дозволяє рекомендувати його як засіб вибору при лікуванні стрес-залежних форм порушень сну в практиці сімейного лікаря.

Ключові слова: інсомнія, стрес, лікування, **Гаммавітал**

Проблема впливу гострого та хронічного стресу на організм і його роль у розвитку різних патологій сьогодні є однією з провідних як у медичному, так і в медико-соціальному плані, та безпосередньо постає у професійній діяльності різних фахівців – неврологів, кардіологів, гастроентерологів, пульмонологів, ендокринологів, психіатрів тощо, а також лікарів-інтерністів широкого профілю та, насамперед, сімейних лікарів. Особливої актуальності набуває патологічний вплив тривалого, хронічного психоемоційного стресу, що лежить в основі формування різноманітних «хвороб цивілізації» – неврозів, психосоматичної, цереброваскулярної патології тощо.

Сьогодні, в умовах військового стану, коли практично всі мешканці нашої країни живуть в умовах гострого або хронічного стресу, психоемоційні розлади (тривога, депресія, панічні напади, фобії тощо) стають тим невід'ємним фоном, на якому розвиваються серйозні соматичні та неврологічні порушення. Саме тому зазначені преморбідні стани потребують наразі пильної уваги, насамперед з боку сімейного лікаря.

Одним із найважливіших симптомокомплексів, що супроводжує згадані «хвороби цивілізації», є інсомнія (порушення сну).

Інсомнії – одні з найбільш значущих синдромів у різних сферах медицини. Прогресуючи і закріплюючись, розлади сну призводять до погіршення клінічного перебігу соматичних і неврологічних захворювань, невротизації особистості, розвитку тривожних і депресивних станів та майже завжди – до зниження працездатності, трудової активності й, у результаті, соціальної дисфункції [1, 16].

Особливо слід наголосити на взаємозв'язку порушень сну із тривожними розладами. У ситуаціях гострого або хронічного стресу тривога різного ступеня вираженості може бути як раннім супутником стрес-реакції, так і її наслідком. У будь-якому разі розвиток

інсомній та тривожних розладів має спільну патофізіологічну та нейрохімічну основу, про що докладніше буде сказано нижче.

Не менш актуальним є взаємозв'язок порушень сну і депресій. Інсомнії спостерігаються у 80–90 % пацієнтів із депресією [31, 35]. В основі цих розладів лежать: а) ослаблення біосинтезу та рецепторного зв'язування з МТ-1 та МТ-2-мелатоніновими рецепторами основного фізіологічного регулятора біологічних ритмів в організмі – мелатоніну; б) компенсаторна гіперактивація серотонінергічних 5-НТ-2а-рецепторів унаслідок дефіциту серотонінергічної медіації [20]. Пацієнтам із депресією притаманні порушення засинання та пробудження, переривчастий сон, тривожні та/або кошмарні сновидіння, дезорганізація структури сну з наступною відсутністю відчуття відпочинку тощо [21]. У клінічному плані дуже важливим є ступінь виразності інсомнічних розладів як один із провідних критеріїв самооцінки стану здоров'я пацієнтами з депресією. У більшості випадків спостерігається чітка кореляція між вираженістю афективного компонента та тяжкістю інсомнії, частотою супутніх тривожних розладів, а також імовірністю виникнення рецидиву [12].

На сьогодні в розвинених країнах на розлади сну різної етіології страждають 30–45 % населення, а 95 % людей протягом життя мали проблеми зі сном [1, 13]. До основних критеріїв інсомній належать:

- 1) незадоволення якістю сну;
- 2) порушення процесу засинання не менше 3 разів на тиждень протягом 1 місяця;
- 3) психологічний стан страху та/або стурбованості самими порушеннями сну та його наслідками;
- 4) погане самопочуття та порушення професійних і соціальних функцій внаслідок розладів сну [9].

Також інсомнії часто трапляються при різноманітних патологіях невротичної, психосоматичної та органічної природи. При неврозах порушення сну можна розглядати як облігатний прояв клінічної картини захворювання і, одночасно, найважливіший механізм його прогресування. Інсомнії при психосоматичних хворобах відіграють важливу діагностичну роль, особливо на ранніх стадіях, а при багатьох формах патології органічного характеру призводять до утворення негативного емоційного фону, що утруднює лікування і демотивує пацієнта.

Однак порушення сну при всіх вищезгаданих станах становлять все ж таки меншу частку спектру інсомнічних розладів. Основна питома вага належить **ситуаційним інсомніям**, тобто тимчасовим порушенням сну, які виникають у здорових людей в результаті впливу гострого чи хронічного стресогенного чинника (психоемоційне перевантаження, різка зміна способу життя чи місця проживання тощо), або при позмінній роботі та вимушеному недотриманні біологічних ритмів. Порушення циркадності на тлі послаблення біологічних функцій їхнього основного регулятора – мелатоніну – є важливим фактором розвитку стійких інсомній та супутніх депресивних розладів. При цьому в більшості випадків інсомнія поєднується з відчуттям тривоги та нервовою напругою, або ж з пригніченістю та гіпотимією, що типово для стрес-індукованих нервових розладів. Відсутність своєчасної та адекватної корекції стрес-залежних порушень сну в осіб працездатного віку (на кшталт «все мине – і сон налагодиться») загрожує в подальшому вельми небажаними наслідками, зокрема розвитком психосоматичної чи невротичної патології.

Прийнятий нині загальний погляд на терапію інсомній ґрунтується на першочерговому лікуванні основного захворювання, тобто на підході до інсомній як до синдрому у складі клінічної картини тієї чи іншої патології [10]. Цей підхід цілком виправданий при інсомніях у рамках неврозів, психосоматичної та органічної патології, коли застосування снодійних засобів може розглядатися як одна з ланок комплексної патогенетичної та/або симптоматичної терапії. В умовах ситуаційних стрес-залежних порушень сну, тобто коли «основного захворювання» немає, необхідна інша концепція лікувального впливу.

При ситуаційній інсомнії, зрозуміло, ідеальним було б усунення причин і зменшення частоти стресорної реакції та/або нормалізація способу життя, проте сьогодні на практиці ізолювати людину від стресу неможливо. Тому при терапії стрес-індукованих розладів на чільне місце ставиться інший підхід – оптимально можлива корекція патологічних наслідків стресу і, зокрема, інсомнії. Треба пам'ятати, що у початково здорових людей (поза рамками психоневрологічної, психосоматичної чи органічної патології) в умовах тривалого стресу інсомнія, за відсутності належної корекції, прогнозовано матиме тенденцію до прогресування та хронізації; як наслідок, вона може стати самостійним чинником або навіть пусковим механізмом розвитку неврозу чи будь-якої психосоматичної патології [34]. Тому своєчасний прийом відповідного снодійного засобу – доцільного саме в даних обставинах – може розглядатися не тільки як симптоматичне лікування, а й як важливий елемент фармакопрофілактики конкретного стрес-залежного захворювання.

До критеріїв «ідеального снодійного» відносять наступне:

- 1) здатність досить швидко викликати сон, близький до фізіологічного, без порушень його структури та нічних пробуджень;
- 2) збереження бадьорості та доброго самопочуття протягом дня (відсутність постсомнічного синдрому);
- 3) відсутність супутніх соматогенних та психогенних ефектів;
- 4) відсутність перехресної токсичності та клінічно значущих взаємодій з іншими препаратами;
- 5) відсутність ризику звикання, залежності та передозування [3, 12].
- 6) можливість корекції за допомогою снодійного засобу супутньої тривожної та депресивної симптоматики, що дозволяє зменшити невиправдану поліпрагмазію та підвищити економічну доступність лікування. Відомо, що проблема поєднання інсомнії, тривоги і депресії є однією з провідних у психоневрології та заслуговує на особливу увагу. Патогенез порушень сну та тривожних розладів має багато спільного: зокрема, системний регуляторний дисбаланс різних нейромедіаторів на різних ступенях структурно-функціональної організації ЦНС – від молекулярного до рівня цілісного мозку [4, 11]. Початковою ланкою у формуванні зазначеного дисбалансу є дисфункція ГАМК-ергічної системи.

Як відомо, ГАМК є важливим гальмівним медіатором головного мозку, який утворюється з глутамату (збуджувального нейромедіатора) шляхом його декарбоксілювання. Впливаючи на постсинаптичні ГАМК-ергічні рецептори, ГАМК викликає стійку гіперполяризацію нейронів, що знижує їхню збудливість. Саме порушення ГАМК-залежних процесів у ЦНС опосередковують подальшу дисфункцію серотонін-, катехоламін- та пептидергічних систем, що поступово набувають при подальшому розвитку та прогресуванні інсомнії та тривожних розладів, роль самостійних патогенетичних механізмів. Тому базова нейрофармакологічна терапія як порушень сну, так і синдрому тривоги, особливо на ранніх етапах, повинна ґрунтуватися на застосуванні лікарських засобів із спрямованою активуючою дією щодо ГАМК-ергічної медіації [27].

Щодо лікування інсомній на тлі депресивних розладів, особливо при супутній цереброваскулярній патології, то тут, окрім корекції мелатонін- та серотонінергічних порушень, доведена доцільність одночасного впливу на клітинні (нейрональні) процеси, зокрема на розвиток гіпоксії та порушення мембранного транспорту внаслідок ішемії [2]. Зазначені механізми лежать в основі дефіциту нейропластичності, який розглядається сьогодні як морфологічна основа депресії [17].

В оцінці якості та ефективності фармакотерапії інсомній існують два методи: суб'єктивний (оцінка задоволеності сном) та інструментальний (оцінка даних полісомнографічного дослідження). Враховуючи ту обставину, що інсомнія – це насамперед суб'єктивний патологічний стан, тісно пов'язаний з особистісними характеристиками пацієнта, а полісомнографія не є рутинною процедурою, першою практичною метою лікування інсомнії слід обирати досягнення суб'єктивної задоволеності сном, а як оцінку ефективності – ступінь цієї задоволеності. З цієї позиції, корекція тривожних та/або депресивних симптомів лише сприятиме комплаєнтності до терапії та покращить усвідомлення її результатів. Полісомнографічне дослідження

дження дозволяє об'єктивізувати та оцінити ефект від лікування, а також точніше підібрати потрібний медикамент.

Який же засіб із арсеналу сучасних снодійних препаратів (гіпнотиків) є препаратом першої лінії у фармакотерапії ситуаційних інсомній?

Свого часу справжню революцію в нейропсихофармакології, в тому числі у застосуванні снодійних засобів, зробили відкриття та впровадження у практику **бензодіазепінів** (БД) (з 1960-х рр.). Хоча основна маса цих препаратів належить до групи анксиолітиків, значна кількість БД-похідних розглядаються як медикаменти гіпнотичного (снодійного) типу [2, 19].

Бензодіазепіни ефективні в малих дозах, мають значно меншу токсичність і кількість побічних ефектів, порівняно з багатьма нейротропними засобами, внаслідок достатньої широти терапевтичного індексу. БД мінімально взаємодіють із медикаментами соматичного типу дії і тому їх часто призначають лікарі загальної практики. БД діють переважно на фазу повільного сну, збільшуючи її тривалість [1].

Втім, препарати цієї групи як снодійні засоби не позбавлені істотних недоліків. У їх основі лежить, з одного боку, неселективне зв'язування БД (особливо перших поколінь) з усіма типами бензодіазепінових рецепторів як у ЦНС, так і на периферії, а з іншого – тривалий період їх напіввиведення з організму, що особливо притаманно таким популярним БД як нітразепам та діазепам. Згадані властивості призводять до формування досить вираженого постсомнічного синдрому (ранкова млявість, м'язова слабкість, порушення уваги та координації, головний біль тощо), а при тривалому неконтрольованому прийомі високих доз – до розвитку звикання та залежності. Однак не менший потенційний ризик становлять і короткоживучі БД (триазолам, темазепам), оскільки ймовірність звикання та залежності є найвищою саме для цих препаратів [15].

Серед інших снодійних засобів, які застосовуються у вітчизняній клінічній практиці, слід згадати **доксиламін**. Він є досить ефективним, сприяє швидкому засинанню та не порушує структуру сну. Однак за рахунок своїх центральних гістаміно- та м-холіноблокувальних властивостей доксиламін має низку істотних побічних ефектів: виражену постсомнічну дію, сухість у роті, запори, порушення акомодатції, утруднення сечовипускання, підвищення внутрішньоочного тиску та інші небажані антихолінергічні явища. Крім того, доксиламін не впливає на основний нейромедіаторний механізм порушень сну – дисфункцію ГАМК-ергічної системи, що ставить під сумнів його ефективність при ситуаційній інсомнії на фоні хронічного стресу.

Прогресивним кроком у розвитку фармакології снодійних засобів стало впровадження у практику похідних **циклопіролону** та, зокрема, зопіклону – родоначальника снодійних засобів «нового покоління» – Z-препаратів. Важливими сторонами дії цього засобу є швидкість ефекту, відсутність вираженого впливу на структуру сну. Але водночас прийом зопіклону в ряді випадків супроводжується проявами постсомнічного синдрому, негативними суб'єктивними відчуттями – слабкістю, пригніченим настроєм, металевим чи гірким присмаком у роті, іноді – нудотою і блюванням, явищами амнезії, а також певним ризиком

звикання та залежності, що обмежує його застосування при ситуаційній інсомнії.

Нарешті, останній із Z-препаратів, що з'явився у вітчизняній практиці – **залеплон** – оптимально поєднує максимальну швидкість дії, відсутність впливу на структуру сну і практично повну відсутність постсомнічного синдрому. Однак короточасний ефект даного засобу (до 4-х годин) дозволяє його застосування лише в осіб, які мають проблеми із засинанням; натомість, при дуже частих формах інсомнії, що проявляються частими нічними та/або ранніми ранковими пробудженнями, залеплон неефективний.

Важливо зазначити, що Z-препарати не мають будь-якої самостійної анксиолітичної або антидепресивної дії. Тому для категорії осіб із відповідною симптоматикою необхідні додаткові призначення, що підвищує ризик розвитку побічних ефектів і збільшує вартість лікування.

Популярні седативні засоби, зокрема, фітопрепарати на основі валеріани, собачої кропиви, меліси, пасифлори, хмелю тощо, які нерідко використовуються також як снодійні, можуть бути ефективними як коректори психоемоційного балансу і лабільності настрою (тобто саме як заспокійливі засоби), але не як реальні гіпнотики. Седативним препаратам властиві скоріше загально-модульовальні неспецифічні впливи на нейромедіаторний баланс в цілому, що дозволяє розглядати ці засоби в контексті супутньої, симптоматичної, але не патогенетичної терапії при поєднанні інсомнії та тривожних розладів.

Аналогічно, не можна вважати інструментом вибору для лікування інсомній і препарати мелатоніну. Слід пам'ятати, що мелатонін є гормоном-регулятором циркадних ритмів, а власне снодійна терапевтична дія йому притаманна лише незначною мірою. Мелатонін – це насамперед центральний адаптоген. Його застосування може бути корисним при порушеннях сну внаслідок десинхронозу (тривалі авіаперельоти, чергування денного та нічного робочого часу), іноді – у осіб старше 55 років з дефіцитом функції епіфіза, але не у випадках гострого чи хронічного психоемоційного стресу, які є причиною переважної більшості ситуаційних інсомній. У той же час, фізіологічна активація процесів біосинтезу мелатоніну може бути корисним фактором комплексної фармакотерапії порушень сну, про що докладніше буде сказано нижче.

Зважаючи на певні недоліки у терапевтичних можливостях існуючих снодійних засобів, а також складний багатоланковий патогенез інсомній і часте поєднання з тривожними та депресивними розладами, основні шляхи оптимізації фармакотерапії порушень сну можуть полягати у наступному:

- застосування лікарських засобів з максимально широким патогенетичним механізмом дії, відмінним від традиційних гіпнотиків;
- розробка та впровадження в практику комбінованих препаратів з мультимодальним синергічним ефектом щодо основних шляхів патогенезу інсомній.

Результатом реалізації зазначених підходів стала поява на фармацевтичному ринку України інноваційного вітчизняного комбінованого засобу із поєднаною снодійною, анксиолітичною, антидепресивною та тимостабілізуювальною дією – **Гаммавіталу**.

ГАММАВИТАЛ — мелодія спокою та рівноваги!

Гаммавітал принципово відрізняється як від інших комбінованих нейротропних препаратів, так і від конвенційних гіпнотиків. До його складу (1 капсула) входять:

- магнію дигліцинат – 300 мг (в перерахунку на іонізований Mg^{2+} – 42,3 мг; гліцин – 257,7 мг);
- вітамін B6 – 10 мг;
- ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) – 300 мг;
- шафран – 40 мг;
- 5-гідрокситриптофан – 50 мг.

Аналіз механізмів дії та клінічних можливостей **Гаммавіталу** доречно розпочати з більш рідкісних компонентів цього засобу.

Шафран (*Crocus sativus*) є однією з популярних в медицині квіткових рослин з вираженими нейро- та психотропними властивостями [25]. Його клініко-фармакологічні ефекти визначаються наявністю в рильцях шафрану двох каротиноїдів – кроцину та сафраналу, що мають різні, але дуже цінні взаємодоповнювальні ефекти. **Сафранал** активує ГАМК-ергічну систему шляхом зв'язування з небензодіазепіновими сайтами ГАМК-A-рецепторів, посилюючи дію ендогенної ГАМК, наслідком чого є наявність у шафрану снодійної та м'якої анксиолітичної дії [7, 24, 25]. Шафран сприяє збільшенню тривалості сну та його якості за рахунок подовження фази глибокого (повільнохвильового, NREM) сну; це досягається завдяки активації специфічних ГАМК-ергічних гальмівних нейронів у вентролатеральному преоптичному ядрі і паралельному пригніченню активуючих нейронів у туберомамільярній зоні мозку [22]. Тобто, шафран запобігає поверхневному сну з частими пробудженнями та нічними кошмарами, що є однією з найчастіших форм інсомнії у клінічній практиці. Також доведено, що шафран здатний поліпшувати харчову поведінку, зменшуючи відчуття голоду; тому його використання буде доцільним у випадках інсомнії, що асоційована з непереборним бажанням їсти [37].

Інший компонент – **Кроцин** – має антидепресивні властивості за рахунок інгібування зворотного захоплення біогенних амінів (серотоніну, норадреналіну та дофаміну), діючи подібно до класичних антидепресантів, а також чинить нейропротекторний (антиоксидантний) ефект, що може поліпшувати процеси нейропластичності та запобігати подальшому розвитку депресивних розладів [7, 29, 32]. Отже, шафран забезпечує як максимально фізіологічну корекцію провідних клінічних проявів інсомнії, так і позитивний вплив на супутню тривожну та депресивну симптоматику, що робить його одним із найперспективніших засобів при порушеннях сну різного ґенезу. До того ж, шафран є максимально безпечним при застосуванні. Для нього не характерні постсомнічний синдром, седация, когнітивна дисфункція, відсутні ризики звикання та залежності.

5-НТР (5-гідрокситриптофан) є метаболічним попередником серотоніну та мелатоніну в ланцюгу їх біосинтезу в ЦНС. Дефіцит мелатоніну при старінні та хронічному стресі є не стільки безпосереднім чинником інсомнії, скільки фактором дезінтеграції циркадних ритмів, що опосередковано призводить і до порушень сну, і до розвитку тривожно-депресивних розладів [21]. Тому екзогенне введення не самого мелатоніну, а його попередника, який стимулює його біосинтез у межах фізіологічної потреби, є найдоцільнішим у фармакотерапії інсомнії.

Роль серотоніну в регуляції циркадних ритмів та розвитку афективних розладів широко відома [30]. Застосування 5-НТР з метою активації біосинтезу природного серотоніну розглядається як один з найбільш безпечніших напрямів фармакотерапії депресій легкого та помірного ступенів з мінімальним ризиком побічних ефектів (в тому числі «серотонінового синдрому») і з достатньою ефективністю при станах гіпотимії [14, 33]. Тому поєднання в одній лікарській формі шафрану та 5-НТР забезпечує синергічний ефект щодо активації ГАМК-, серотонін- та мелатонінергічних процесів у ЦНС, послаблення яких є основою розвитку інсомнії, тривоги та депресії. В результаті широкого впливу на зазначені механізми досягається комплексна нормалізація нейромедіаторного дисбалансу, що є проблематичним при застосуванні монопрепаратів аналогічного типу дії.

ГАМК (гамма-аміномасляна кислота) є природним нейромедіатором, що відіграє ключову роль у реалізації процесів центрального гальмування в різних ділянках мозку шляхом взаємодії із специфічними ГАМК-рецепторами. Для ГАМК властиве поєднання заспокійливої та м'якої психостимулювальної дії, що має своїм наслідком позитивний вплив на психоемоційні, когнітивні та неврологічні функції, а також на якість та тривалість сну [18]. ГАМК-ергічні інтернейрони, що координують процеси збудження та гальмування у ЦНС, також мають синаптичні контакти з периваскулярними нейронами та гладенькими міоцитами мозкових артерій, і беруть участь у паракринній регуляції шляхом власної продукції оксиду азоту NO. Завдяки цьому механізму, ГАМК-ергічна активація ліквідує стрес-індуковані судинні спазми. На відміну від більшості нейромедіаторів, для ГАМК не передбачено механізму зворотного захоплення з синаптичної щілини; натомість, ГАМК перетворюється на сукцинат, що потрапляє до мітохондріального циклу Кребса та стає живильним субстратом, сприяючи синтезу АТФ та поліпшуючи енергетичні резерви нервових клітин.

Первинний дефіцит ГАМК лежить в основі розвитку синдрому тривоги, який ґрунтується на утворенні «порочного кола» нейромедіаторного дисбалансу [36]. Саме ГАМК відіграє найважливішу роль як нейромедіатор, який значною мірою «замикає» на собі функціональні взаємозв'язки з іншими трансмітерними системами мозку [18]. Переважна більшість сучасних снодійних засобів реалізує свої ефекти саме через ГАМК-ергічну систему. Тому наявність ГАМК у **Гаммавіталі** дозволяє зменшити клінічні прояви недостатності гальмівних процесів у ЦНС, в тому числі внаслідок хронічного стресу, і посилити снодійні, анксиолітичні та нейропротекторні властивості зазначеного засобу.

Магнію дигліцинат. Магній є одним з найпопулярніших компонентів комбінованих лікарських засобів, що широко використовуються у неврології, кардіології, гінекології тощо. Але щодо магнію саме у складі **Гаммавіталу**, то виділяють дві принципові його особливості:

- наявність у формі дигліцинату;
- унікальність з погляду поєднання з іншими компонентами.

Біологічне значення магнію в організмі є надзвичайно багатограним. Він служить обов'язковим кофактором для більш ніж 300 ферментів, що регулюють різні функції організму (в тому числі ацетилхолінестерази та глутамінсинтетази) [28]. Магній відіграє провідну роль в енергетичному, пластичному та електролітному

обміні, у процесах мембранного транспорту, де він виступає природним антагоністом кальцію. Не менше значення мають і центральні ефекти магнію. Магній є потужним природним антистресовим фактором, що гальмує процеси збудження у ЦНС та знижує чутливість організму до зовнішніх впливів. Механізми даних ефектів визначаються здатністю магнію стабілізувати нейрональні мембрани, нормалізувати їх фосфоліпідний склад та проникність для різних іонів. Підвищення мембранної проникності, що виникає при дефіциті магнію, призводить до зсуву нормальних співвідношень поза- та внутрішньоклітинної концентрації іонів K^+ , Na^+ і Ca^{2+} , внаслідок чого порушується електрична активність клітинних мембран. Відповідно, страждають генерація, проведення та передача нервового імпульсу, що прогнозовано призводить до зрушень центральної регуляції [8, 28]. Важливо підкреслити, що аналогічний механізм є основою патологічного впливу хронічного стресу, при якому мембранна дестабілізація служить провідним чинником розвитку стрес-залежної патології.

З іншого боку, в умовах дефіциту магнію всередину нейронів надходить надлишок іонів кальцію, внаслідок чого активуються кальційзалежні протеази, ендонуклеази, протеїнінази. Це створює умови для некрозу або передчасного апоптозу нервових клітин. Магній є відомим антагоністом ендотеліну-1, ангіотензину II, нейропептиду Y, «повільних» кальцієвих каналів гладеньких міоцитів судинної стінки, а також індуктором синтезу простагліцину; таким чином, магній здатен поліпшувати як мозковий кровообіг, так і системну гемодинаміку, знімаючи негативні стрес-індуковані впливи [28].

З точки зору посилення фізіологічних ефектів магнію, дуже перспективно виглядає його наявність у **Гаммавіталі** у формі солі гліцину. Гліцин є однією з важливих амінокислот, яка полегшує глутамат- та аспартатзалежну нейротрансмісію в головному мозку; це сприяє процесам нейропластичності, покращує пам'ять, увагу, концентрацію, інтелектуальні здібності, набуття нових навичок. З іншого боку, в спинному мозку гліцин, впливаючи на специфічні рецептори, забезпечує пресинаптичне гальмування мотонейронів клітинами Реншоу; завдяки цьому гліцин має протисудомну дію. Також відомо, що гліцин здатний активувати вивільнення ГАМК [7]. Отже, гліцин і ГАМК у складі **Гаммавіталу** вдало доповнюють один одного в якості фізіологічних стабілізаторів нейромедіаторного балансу і одночасно підсилювачів біологічної активності іонів магнію. Такий своєрідний «тріумвірат» дозволяє впливати на різноманітні ланки патогенезу інсомнії, не враховуючи ефекти шафрану та 5-НТР.

Вітамін В6 (піридоксин) у складі **Гаммавіталу** відіграє найважливішу роль в основних процесах метаболізму: обміні амінокислот, синтезі нейромедіаторів і багатьох ферментів, має нейро-, кардіо- і гепатотропну, а також гемопоетичну дію. Піридоксин поліпшує всмоктування магнію в кишечнику, запобігаючи його дефіциту, покращує його транспорт у клітини та сприяє внутрішньоклітинному накопиченню, потенціює фармакологічні ефекти магнію. У свою чергу, магній сприяє активації вітаміну В6 у печінці. Сфера застосування препаратів, що містять комбінацію магнію та піридоксину, виявилася надзвичайно широкою. Вони успішно використовуються в лікуванні серцево-судинних захворювань, остеопорозу, цукрового діабету, передменструального синдрому, а також з

профілактичною метою при хронічній фізичній та розумовій перевтомі, хронічному стресі, головному болю та розладах сну [3, 5].

Завершуючи аналіз механізмів дії та клініко-фармакологічних можливостей **Гаммавіталу**, можна зробити наступні висновки:

1. Унікальність складу і обґрунтованість (фармакологічна і клінічна) поєднання компонентів **Гаммавіталу** дозволяє характеризувати цей препарат як інноваційний комплексний засіб для профілактики та лікування широкого кола стрес-залежних розладів ЦНС.

2. **Гаммавітал** можна вважати оптимальним інструментом для лікування ситуаційних інсомній, а також порушень сну при неврозах, тривожно-депресивних захворюваннях, психосоматичній і цереброваскулярній патології.

3. **Гаммавітал**, на відміну від переважної більшості снодійних засобів, дозволяє також одночасно впливати на супутні прояви тривожності та депресії в рамках інсомнії. Це дає можливість зменшити дозу або ж взагалі відмовитися від паралельного призначення анксиолітиків, антидепресантів, психостимуляторів та інших психотропних засобів, тим самим підвищивши комплаєнс, зменшивши ризики розвитку побічних ефектів та збільшивши економічну доступність лікування (уникання небажаної поліпрагмазії).

4. **Гаммавітал** за рахунок вмісту натуральних біологічно активних речовин і природних метаболітів є безпечним засобом, що значно перевершує за цим показником інші нейро- та психотропні медикаменти хімічної природи.

Схема застосування **Гаммавіталу** в якості снодійного засобу є надзвичайно простою та зручною: по 1–2 капсули на ніч за 30–60 хвилин до сну. При ситуаційній інсомнії на фоні гострого або хронічного стресу доцільно приймати **Гаммавітал** протягом 1 місяця (з можливістю повторення курсу 2–3 рази на рік), а при інсомнії на тлі тієї чи іншої форми патології – 3–4 місяці з подальшою оцінкою доцільності продовження його прийому.

Отже, терапевтичні можливості **Гаммавіталу** виходять далеко за межі власне інсомнії та тривожно-депресивних розладів несприхотичного рівня. Саме тому подальше накопичення клінічного досвіду застосування цього засобу в різних галузях медицини, і, насамперед, в сомнології, без сумніву, є перспективним.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Аведисова А. С. Терапия расстройств сна: современные подходы к назначению гипнотиков / А. С. Аведисова. – ИА, 2008. – 111 с.
2. Бурчинский С. Г. Современные снотворные средства / С. Г. Бурчинский // Вісник Фармакол. Фарм. – 2001. – № 1–2. – С. 27–32.
3. Бурчинский С. Г. Проблема дефицита магния в организме: методы фармакологической коррекции / С. Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2004. – № 18. – С. 27.
4. Бурчинский С. Г. Тревожные расстройства в общей медицинской и неврологической практике: проблемы фармакотерапии / С. Г. Бурчинский // Рац. Фармакогер. – 2008. – № 4. – С. 43–47.
5. Применение препарата Магне-В6 для лечения тревожно-депрессивных состояний у больных эпилепсией / В. В. Калинин, Е. В. Железнова, Т. А. Рогачева и др. // Журн. Невропатол. Психиат. – 2004. – Т. 104, № 8. – С. 51–55.
6. Коваленко І. В. Психосоматичні розлади: діагностика та лікування / І. В. Коваленко. – Вінниця, 2010. – 28 с.
7. Кошовий О. М. Застосування Гаммавіталу у лікуванні тривожних та депресивних розладів несприхотичного рівня / О. М. Кошовий // Ліки України. – 2022. – № 5–6. – С. 26–30.

8. Нейротропные эффекты магния в лечении патологии нервной системы // Міжнар. Неврол. Журн. – 2017. – № 6. – С. 93–102.
9. Полуэктов М. Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне / М. Г. Полуэктов // Журн. Неврол. Психиат. – 2011. – Т. 111., № 9, вып. 2. – С. 10–18.
10. Хаустова О. О. Сучасні підходи до лікування порушень сну / О. О. Хаустова, О. С. Чабан // Сімейна Мед. – 2004. – № 1. – С. 8–11.
11. Якулов Э. З. Тревога, депрессия и инсомния – единство или автономность функциональных расстройств / Э. З. Якулов, Ю. В. Трошина // Журн. Неврол. Психиат. – 2016. – Т. 116, № 5. – С. 119–124.
12. Abad V. C. Sleep and psychiatry / V. C. Abad, C. Guilleminault // Dialogues Clin. Neurosci. – 2005. – Vol. 7. – P. 291–303.
13. Appleton J. K. Hypnotics: past, presence, future / J. K. Appleton // Modern Neuropharmacology. – Vol. 4. – Chicago: Illinois Univ. Press, 2012. – P. 164–198.
14. Birdsall T. C. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor / T. C. Birdsall // Altern. Med. Rev. – 1998. – Vol. 3. – P. 271–280.
15. Hypnotics and Triazolobenzodiazepines – best predictors of high-dose benzodiazepine use: results from the Luxembourg National Health Insurance Registry / J.-B. Cloos, V. Bocquet, I. Rolland-Portal [et al.] // Psychoter. Psychosomat. – 2015. – Vol. 84. – P. 273–283.
16. Drake L.C. Insomnia causes, consequences and therapeutics: an overview / L.C. Drake, T. Roehrs, T. Roth // Depression & Anxiety. – 2003. – Vol. 18. – P. 163–176.
17. Duman R. S. Theories of depression – from monoamines to neuroplasticity // Neuroplasticity: a new approach to the pathophysiology of depression / R. S. Duman. – London : Sci. Press, 2004. – P. 1–12.
18. Ellergast J. P. Gamma-aminobutyric acid - mediated neurophysiological effects in the central nervous system / J. P. Ellergast // Brain neurophysiology, 2nd ed. – Chicago : Univ. Press, 2015. – P. 497–530.
19. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia / A. M. Holbrook, R. Crowther, A. Lotter [et al.] // CMAJ. – 2000. – Vol. 162. – P. 225–233.
20. Trazodone and insomnia – a systematic review / K. Y. Jaffer, T. Cgong, B. Vanle [et al.] // Innov. Clin. Neurosci. – 2017. – Vol. 14. – P. 24–34.
21. Lam R. W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants / R. W. Lam // Int. Clin. Psychopharmacol. 2006. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. S25–S29.
22. Safran enhances non-rapid eye movement sleep in pentobarbital-treated mice / Z. Liu, X. H. Xu, T. Y. Liu [et al.] // CNS Neurosci. Ther. – 2012. – Vol. 18. – P. 623–630.
23. Lindmark A. P. Anxiety Disorders / A. P. Lindmark // Psychopathological Syndromes in General Practice. – N.Y. : Owen Press, 2014. – P. 64–92.
24. Effect of Saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis / W. Mars, M. Lane, T. Rocks [et al.] // Nutr. Rev. – 2019. – Vol. 77. – P. 557–571.
25. Munirah M. P. Crocus sativus for insomnia: a systematic review and meta-analysis / M. P. Munirah, M. N. Norhayati, M. Noraini // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19. – DOI: 10.3390/ijerph191811658.
26. Does cognitive recovery after treatment of poststroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with poststroke depression / K. Narashima, K.-L. Chan, J. T. Kosier [et al.] // Amer. J. Psychiat. – 2003. – Vol. 160. – P. 1157–1162.
27. Redoux L. Neurotransmitter basis of anxiety // Anxiety: basic and clinical research. – N.Y. : Hammerworth Press, 2001. – P. 36–50.
28. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects / N.E.L. Saris, E. Mervaala, H. Karppanen [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2000. – Vol. 249. – P. 1–26.
29. Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: current evidence and potential mechanisms of action / M. Shafiee, S. Arekhi, A. Omranzadeh [et al.] // Affect. Disord. – 2018. – Vol. 227. – P. 330–337.
30. Slattery D. A. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms / D. A. Slattery, A. L. Hudson, D. J. Nutt // Fundam. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 18. – P. 1–21.
31. Serotonergic drugs for depression and beyond / S. M. Stahl, C. Lee-Zimmerman, S. Cartwright [et al.] // Curr. Drug Targets. – 2013. – Vol. 14. – P. 578–585.
32. The efficacy of saffron in the treatment of mild to moderate depression: a meta-analysis / B. Toth, P. Hegyi, T. Lantos [et al.] // Planta Med. – 2019. – Vol. 85. – P. 24–31.
33. Turner E. H. Serotonin la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan / E. H. Turner, J. M. Loftis, A. D. Blackwell // Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 109. – P. 325–338.
34. Van Reeth O. Physiology of sleep (review). Interactions between stress and sleep: from basic research to clinical situations / O. Van Reeth // Sleep Med. Rev. – 2000. – Vol. 4. – P. 201–219.
35. Effects of antidepressants on sleep / A. Wichniak, A. Wierzbicka, M. Walecka [et al.] // Curr. Psychiat. Rep. – 2017. – Vol. 19. – P. 63.
36. Wyatt B. K. Anxiety and depressive disorders: pharmacotherapeutic advantages and limitations / B. K. Wyatt // Anxiety: Diagnostics, Clinics and Pharmacotherapeutic Aspects. – Chicago. : Univ. Press, 2009. – P. 208–221.
37. Hydro-alcoholic extract of Crocus sativus L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial / A. A. Naorbala, S. Akhondzadeh, N. Tahmacebi-Pour [et al.] // J. Ethnopharmacol. – 2005. – Vol. 97 (2). – P. 281–284.

Summary

New opportunities for the pharmacotherapy of insomnia in the practice of a family doctor

S. G. Burchinsky¹, M. A. Kalinichenko²

¹Chebortaryov Institute of Gerontology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Center for Primary Health Care No. 10, Zaporizhzhia, Ukraine

The article discusses modern problems of etiology, pathogenesis, clinic and treatment of various forms of sleep disorders – insomnia. Special attention is paid to situational insomnia in connection with the relevance of chronic stress states as a leading factor in the mentioned form of sleep disorders. An analysis of the advantages and disadvantages of various drugs used today for the pharmacotherapy of insomnia in domestic clinical practice was carried out. The mechanisms and clinical possibilities of the new domestic combined remedy Gammavital as an innovative and promising tool for the treatment of sleep disorders, first of all, situational insomnia, are considered in detail. Reasoned expediency of combining individual components of Gammavital in the specified combination with the aim of synergism of their effect on the main pathogenetic ways of formation of sleep disorders. The combination of effectiveness and safety of the clinical and pharmacological action of Gammavital allows to recommend it as a tool of choice in the treatment of stress-dependent forms of sleep disorders in the practice of a family doctor.

Key words: insomnia, stress, treatment, Gammavital

УДК 616.12

Maryna KATYNSKA, PhD (Pharmaceutical Sciences), Kyiv, Ukraine

Theoretical study of types of purchases and sales promotion in pharmacy

Summary

Domestic scientists made a significant contribution to the research of pharmacy sales marketing, means of sales promotion and the proper principles of the organization of pharmaceutical service to the population.

But the modern pharmaceutical market is developing, and this requires research and generalization of methods of ethical stimulation of purchases by customers of pharmacies.

Sales promotion is fundamentally different from advertising. Advertising only describes the advantages of the product and thereby psychologically increases the buyer's confidence in the profitability of the purchase, and stimulation always offers the buyer something tangible in return if he decides to buy.

Key words: sales promotion, promotions, advertising, ethical marketing tools, pharmacy sales hall, pharmacist, pharmacist's assistant, pharmacy buyer

Sales promotion is an action to attract buyers by providing them with additional material benefits when making a purchase.

Advertising increases the overall attractiveness of the product, and sales promotion increases the desire to make a purchase. Many sales promotions are carried out against the background of significant advertising support, both for the drugs and for the promotions themselves.

There are three types of purchases depending on the motivation of the buyer:

- clearly planned;
- vaguely planned;
- unplanned (impulsive).

A clearly planned purchase is characterized by the fact that the buyer has determined in advance which drugs he is going to purchase at the pharmacy on his own or with a doctor's prescription.

Usually, buyers who have clearly planned their purchase rarely and reluctantly change their decisions, as they save time and effort. Such buyers do not want to change their habits formed over the years; save time and effort; do not want to take risks – reduce the possibility of an unsuccessful choice of a drug or parapharmaceutical.

Buyers who have clearly planned their purchase include those who have prescriptions from a doctor. If customers understand that the drug prescribed by the doctor is too expensive for them, they are asked to replace it with a cheaper drug – the front desk employee must explain to the customer that the price of the drug is determined by its quality, safety, minimal side effects and contraindications, and other advantages.

Methods of influencing the buyer with a clearly planned purchase:

- advertising in the pharmacy;
- consultations of a pharmacist or first-line pharmacist;
- informing about new medicinal products produced by this manufacturer;
- placement of departments with additional points of sale in such a way that the buyer can see other products (for example,

seasonal products: in the summer – tanning cream, in the spring – allergy medicine);

- informing about products that can be used together with purchased products (together with cold medicines – vitamins).

A vaguely planned purchase – the buyer has determined the type of medicinal product, but has not yet decided on the manufacturing company, form of release, dosage, etc.

Such a buyer can examine the assortment offered by the pharmacy, pay attention to advertising, and consult with the front desk employee. Thus, in this case, the time to make a decision increases significantly and the probability of making an impulse purchase increases.

Methods of influencing the buyer with a vaguely planned purchase:

- advertising;
- presentation by corporate block;
- special thematic showcases;
- showcases from the manufacturer;
- consultation of a pharmacist or first-line pharmacist.

Unplanned (impulse) purchase – the buyer decides to make a purchase directly at the pharmacy. Impulse products are presented in the pharmacy in such a way as to make the buyer want to buy them.

About 40 % of people tend to make unplanned purchases, and most of them are women. The tendency to stock up, interest in the bright, shiny and beautiful, the tendency to be distracted from the main purpose of the purchase, etc. make a woman an ideal buyer of impulse goods.

When sales promotions are held in pharmacies, the product usually goes to the buyer cheaper. Even direct price discounts are possible. However, sales promotion should not be confused with price reduction as such. Sales promotion aimed not at finding the optimal price level, but at increasing demand with the help of price or other temporarily introduced benefits.

Goals of sales promotion:

- stimulation of trial purchase;
- increasing the impact of advertising;

- decrease in inventory;
- familiarizing doctors with the new drug, ensuring the loyalty of doctors;
- stimulating the sale of a new product by trade;
- formation of partnership relations with trade for the promotion of the drug.

Stimulating a trial purchase is particularly effective:

- when introducing a fundamentally new class of medicinal product to the market;
- when introducing a drug to the market that has clear advantages over existing ones;
- if the drug has properties and advantages that are difficult or impossible to describe in words (subjective feelings after taking).

The task of increasing the impact of advertising exploits another important feature of sales promotion as a marketing tool: the ability to attract a variety of skeptical consumers to the drug.

The goal of reducing inventory often comes to the fore in relation to repeat purchases.

During a sales promotion, customers who usually use this drug increase their purchases. As a rule, there is no long-term increase in sales in this way. Extra packaging purchased during the campaign will allow the regular consumer to not buy these drugs longer after the end of the promotion.

Thus, the general effect of stimulation will be quite limited.

However, some tactical goals are achieved: companies get rid of excess stocks of drugs that are only months away from the expiration date, or reduce the warehouse stock (and free up «dead» working capital in it) before the seasonal sales pause, for the benefit of themselves and the consumer.

The goal of familiarizing doctors with a new drug/ensuring the loyalty of doctors refers mainly to the market of prescription drugs and is considered in connection with the activities of medical/pharmaceutical representatives.

The purpose of stimulating sales of a new product by trade is related to the problem of distribution of commercial risks between the manufacturer, wholesale and retail branches of trade.

The commercial organization is usually not satisfied with the purchase of a new drug under normal conditions. After all, there may be no demand for it. In this case, the funds spent on it will be lost.

In pharmacy, this problem is particularly relevant due to the huge assortment of products. In most cases, adding one more item to the thousands already available in the pharmacy remains simply unnoticed by the consumer. That is, a small trial batch of 10 packages purchased by a pharmacy can be sold for several months. It is impractical and undesirable to add new medicinal products to a large number of drugs that are slowly sold in the pharmacy.

The purpose of forming partnership relations with trade for the promotion of the drug is connected with the need to eliminate the fundamental conflict of interests of the manufacturer and the trade network. For the manufacturer, any of the drugs it produces is the object of comprehensive attention. It is important that the final consumer buys it, and not competitors' drugs.

But when trading, a specific drug is of interest if it brings enough profit. If working with a competing drug is more profitable, refusing to

purchase this drug is a normal reaction of a pharmacy or wholesale supplier.

To achieve market success, the drug should not just be kept in the assortment. You need to work with it individually: place it in a favorable place in the window, advise the buyer in time, etc. Solving these tasks is the goal of most sales promotion campaigns.

With successful implementation, they are able to form partnerships between the manufacturer and trade organizations regarding the promotion of the medicinal product. During the campaign, it is possible to increase sales significantly (usually by about 50 %).

Also, in addition to increasing the volume of sales, after the end of the campaign there remains a «train of developed habits». A pharmacist or a pharmacist's assistant – an employee of the front desk continues to recommend this drug in certain cases, and an employee of a wholesale company actively promotes it, although the promotion campaign has already stopped.

Stimulating consumers is, first of all, effective when it causes a flow of test purchases and, accordingly, new buyers. The most obvious way to achieve this is through a direct price cut.

Most buyers will not make a trial purchase of an expensive drug at full price, but it is quite possible to purchase it at a discount. The vulnerability of this sales promotion option is that the buyer does not know the normal price without a discount for new drugs.

Therefore, he cannot estimate the amount of savings. This is partially assessed if there are analogues of the drug on the market, the price of which is a reference point.

The most versatile technique that allows you to reduce the price without harming the reputation of the drug is the emphasis during the promotional campaign on the temporary nature of the discounts. The buyer is informed of the base price and the validity period of the reduced price. The downside of this incentive campaign is the impossibility of often resorting to this technique. A discounted price should not be perceived by consumers as the norm.

Prizes are particularly popular among consumer incentive tools: goods are offered for free or at reduced prices to a buyer who has purchased one or more packages of the promoted drug.

A variety of bonuses are «2+1» type promotions, when the same drug that the buyer purchased is offered as a bonus. It is obvious that this technique is equivalent to reducing the average price of the drug per package.

A method of stimulation similar in nature to premiums is the use of large bonus package packages, which, without increasing the price, represent an increased number of units of the medicinal product compared to standard packages of the medicinal product.

Among other end-user stimulation technologies in the pharmaceutical market, there are raffles and contests. A pharmacy visitor who purchased a package of the promoted drug is automatically entered into an instant lottery (usually a win-win) or contest and receives a prize.

The most diverse options for stimulating the consumer are often accompanied by demonstrations at the point of sale. If there is a demonstration of the drug in the pharmacy hall, it can usually be bought right there on more favorable terms. Therefore, it is more correct to consider demonstrations as a component that enhances the impact of a sales promotion campaign.

The following can be singled out as modern effective methods of sales promotion:

Sampling. Free delivery of product samples is considered one of the classic methods of sales promotion. There are several goals: to inform the public about a new product, to divert the attention of the audience from the active advertising of a competitor, simply to increase sales of a product at a specific point. If sampling is organized correctly, it can increase product sales by 200%. Combined with other marketing tools, sampling remains an important component of sales promotion, which is used by many companies.

Discounts have long been one of the best ways to drive sales. Numerous sales and product discounts can significantly increase sales.

Contests and lotteries, which are aimed specifically at sales promotion, have somewhat lost their popularity, but are still actively held.

Promotions most often boil down to: «Buy two packages – get the third one for free.» Often such a simple action turns out to be quite effective. Promotions can be calculated both for impulse and thought-out sales. It is important to clearly set deadlines.

«Add-on gift» – receiving a gift when purchasing a product. This method realizes two goals: it promotes the impulse sale of the product and the interest of the audience.

Advertising newspapers. Some pharmacy chains distribute their advertising newspapers right at the entrance. They contain information about discounts on certain medicines. Such distribution of newspapers is designed so that a potential buyer-visitor of the pharmacy will receive information from the newspaper at the entrance and pay attention to discounted goods or other novelties in the premises of the pharmacy.

A money-back guarantee is an important point in sales promotion. Buyers are more willing to buy new products for themselves if there is a possibility of returning money without problems. In recent years, the number of companies that not only guarantee money back, but also openly report about it, has increased.

Encouragement of front desk workers. It is used by pharmacy chains and pharmacies as a sales promotion factor: a fixed salary and a percentage of sales.

For effective design and placement of goods on shelves, racks and showcases in the pharmacy, use of Point of sales (POS) materials and color and visual perception in the pharmacy, I provide the following recommendations.

The facade of the pharmacy functionally marks the place of sale of medicines and helps a pedestrian or a driver to notice the pharmacy from afar. As a method of attracting visitors, it is advisable to advertise in shop windows, where messages about low prices for certain drugs are posted. The facade must provide general information about the pharmacy: a sign indicating the hours of operation, the nearest pharmacies, the next pharmacy.

The entrance is a kind of gateway between the street and the world of drugs. This zone helps the potential buyer (and for now only the visitor to the pharmacy) to adapt and adjust to making purchases, so it should be free. One of the common mistakes is to locate in this area or in its immediate vicinity the showcases with popular «current» drugs. This reduces the profit, as the visitor is deprived of the motive to go further to the pharmacy and purchase the medicine.

The trading hall is a place of demonstration and product selection. Its functional purpose is to create a feeling of comfort for choosing a drug or a related product. It is very important to ensure easy access to shop windows, it is recommended to leave 60% of the hall area free for the passage of customers.

In addition, the design of the hall is an important feature that determines the overall impression of the pharmacy.

For example, it can emphasize the elite nature of the pharmacy, or the functional nature of the pharmacy («no extra expense is spent on the furnishings, that's why the prices are low»).

Various presentations and promotions are organized in the hall, the pharmacy staff comes into direct contact with the visitor.

The display area (open self-service shelves, display window) is of the greatest interest, as it is where the practical selection of goods takes place. It is in this zone that a competent presentation and targeted advertising (for specific drugs sold) should be carried out.

Effective places for displaying goods are allocated:

- the best place to place the product is at the buyer's eye level (140–170 cm);
- the package must be returned to the buyer with the front side (the one where the name of the drug is indicated) to the buyer, the buyer must see the package and the inscription on it;
- the location of the product, in addition to focusing on the convenience of the visitor, also performs other functions (prevents theft, protects against direct sunlight, provides separation from heating devices, etc.);
- the location of the product should not interfere with the free movement of the pharmacist/pharmacist's assistant.

The cash register is a zone of so-called psychological stress. Here, the buyer makes the final purchase decision, spends money. At the cash register, it is important to create all the conditions for impulsive buying (placement of additional points of sale with the most popular over-the-counter drugs and various goods – chewing gum, toothbrushes, etc.).

The presentation or advertising of the product in the pharmacy is carried out by placing information, advertising materials, trade equipment and devices that perform advertising and demonstration functions (stands, displays). Areas of location of informational and advertising materials can be: the facade of a pharmacy organization, shop windows, sales equipment, walls, windows, columns, doors, floor, ceiling, points of sale, etc.

In pharmacies that use an open form of product sales, advertising materials can be attached to baskets for selecting products.

The most common means of informational and advertising polygraphy are:

- advertising posters;
- postcards;
- stickers on shelves (shelf tokens);
- hanging mock-ups of the product, made larger than life size (mobile phones);
- wobblers (from the English «wobble» «oscillate, swing») pendants on a movable leg, which is attached to the surface at one end;
- dummies – life-size or enlarged copies of goods or their packaging;

- flags, pennants and garlands;
- saucers for receiving money with the company logo or brand name, etc.

The first principle when placing means of advertising and informational support is their optimality. It is especially relevant for pharmacy organizations, given the restrictions on the use of advertising materials for prescription drugs. It is optimal to advertise for no more than 15–20 % of products.

When presenting and delivering informational material to the consumer, the KISS principle («Keep it short and simple» should be followed). Informational and advertising materials must be placed taking into account lighting and the angle of view of the buyer.

The rule of presence is that the assortment that arrived at the pharmacy must be transferred to the sales hall in a timely manner, and the advertised positions must be on sale.

The principle of FIFO (First In, First Out) is used to rotate medicines on the shelves and sell them according to their shelf life— the previously laid out medicine must be sold first.

To increase sales, pharmacies, especially with high traffic, use external advertising. The key task of outdoor advertising is to make the pharmacy as visible as possible to pedestrians passing by it. Usually, the most important factor of visibility is a large outdoor advertising element that lights up and is located perpendicular to the flow of pedestrians. Also, bright and noticeable external showcases, light boxes, etc., play a significant role.

The appropriate theme of shop windows is the products presented in the pharmacy. It must be taken into account that the bulk of buyers come for medicines and the predominance of parapharmaceutical products in external advertising may repel some potential buyers.

The visibility of the name, logo, slogan (advertising mottos that are well remembered, especially if they correspond to reality) are appropriate and useful.

In the case of wide sidewalks, it is advisable to install billboards in front of the pharmacy, which attract the attention of those passers-by who did not notice the sign and showcase.

Usually, for pharmacies with low traffic, outdoor advertising plays a much smaller role. Most customers visit such pharmacies purposefully; the number of «spontaneous» buyers is small. For inconspicuous pharmacies located in courtyards, in the depths of shopping centers, signposts (signposts) that help to find the way play an important role (especially at the stage of opening a pharmacy): arrows on the walls, poles, etc. The exterior of a pharmacy with low traffic should be quite attractive, but it is better to minimize the design cost.

Comfortable and effective advertising in the sales hall of the pharmacy is:

- placement of large mock-ups of the product and posters in those places where placement of the product itself is ineffective (above human height, in the background, etc.);
- for some products (cosmetics, medical equipment, biologically active additives and non-prescription drugs with a wide range of consumers) effective presentations, specialized consultants of the manufacturer, price promotions;
- leaflets in «pockets» along the counter and near the windows, in which the corresponding product is placed, are an important additional stimulus for impulse demand;

- the main part of leaflets in other places (for example, on a table in a «quiet» corner of a pharmacy) is ineffective and mostly goes to waste. Useful reminder advertising: in shop windows, on cash register plates, wobblers;
- similarly, as for external showcases, advertising of manufacturers in the pharmacy hall must be controlled to avoid negative effects. In pharmacies, where the majority of visitors come for medicines, excessive advertising of non-pharmaceutical assortment can harm the pharmacy's attendance;
- advertising of manufacturers in the pharmacy hall (for example, posters) plays an auxiliary role in comparison with merchandising and should not occupy the best places, which should be given under showcases displaying the most profitable products.

The main purpose of placing POS materials in the sales hall of the pharmacy is to direct the potential buyer of the product to the place where it is displayed, to help navigate the entire variety of the offered product, to get acquainted with the new products of the market and to increase the level of sales.

So, the most effective types of internal advertising are defined as:

Posters are wall-mounted advertising media of large sizes. They are colorful and have a small amount of text. Quickly attract attention to the advertised product.

Labels and stickers – they are attached next to the product itself, directly on the product. The advantages are small size, ease of use and a clear, understandable meaning. Disadvantages – after use and traces of the adhesive mass remain. Can be used as «entrance» advertising when placed on the front door of the pharmacy.

Reference catalogs containing a list of products with detailed characteristics, price, terms of sale and product image.

Booklets – sheets printed on both sides and having one or more folds. They are most often made in color with drawings and photographs.

Postcards – standard format pages with text on one or both sides. Advertising information about a specific product is reported.

Prospectuses – advertising materials in the form of brochures with a predominance of photographs or diagrams to demonstrate the pharmacy's products or services.

Mobiles – hanging mock-ups of the product, made in a size that exceeds the real one. Their feature and difference from other means of internal advertising is that they are attached to the ceiling and can be seen from anywhere in the pharmacy. Usually, mobile phones are used in pharmacies with an open display of goods, where a clear classification of the goods is important for the buyer, because the main function of mobile phones is to indicate where this or that product is placed. Some mobiles can rotate, thereby drawing additional attention to the product.

Dummies – copies of goods or their packages, which are enlarged in size or have natural size. They can be placed on shop windows in cases where it is not possible to directly display the product itself on the shop window due to its properties (for example, heat-labile drugs), as well as when designing the external shop window of a pharmacy.

Shelf racks are designed to highlight a number of products of the same brand. Most often, they are fixed on the end part of the shelf. They are most effective when placed vertically. The shelftalker has

two functions – advertising and protective (protects the product from falling and damage in case of its open display).

Shelf organizers – help to visually separate part of the shelf and organize the display in this part. Separate one type of product from another. They help to separate individual products, ensure the accuracy of product presentation and make the buyer «stop».

Wobblers are advertising images on a movable leg, which are attached to the surface at one end and attract attention due to their vibration.

Saucers for receiving money (coin boxes, cash plates) – special saucers on which advertising information about the manufacturer of the product or about the product itself can be applied. Placed at the cash register.

Souvenir products – packages, calendars with pharmacy or product advertisements, wall, pocket calendars, shelf calendars, pens, notebooks, key chains, etc.

Conclusions

Sales promotion is one of the most important tools for promoting over-the-counter drugs. With the development of the pharmaceutical market, there is an increasing variety of ways to stimulate sales of medicinal products.

These include: purchase incentives by awarding prizes; raffles for buyers of certain drugs; promotions of the «2+1» type, when a pharmacy visitor who bought two packages of vitamins is given a third for free.

But the work of manufacturers with distributors and pharmacies, or wholesale suppliers with retail networks (a complex system of discounts, special conditions, etc.) is also an incentive.

Резюме

Теоретичне дослідження видів покупок та стимулювання збуту в аптеці

Марина Катинська, кандидат фармацевтичних наук, Київ Україна

Вітчизняні науковці зробили значний внесок у дослідження маркетингу аптечного збуту, засобів стимулювання збуту та відповідних засад організації фармацевтичного обслуговування населення.

Але сучасний фармацевтичний ринок розвивається, а це потребує дослідження та узагальнення методів етичного стимулювання покупок споживачів аптек.

Стимулювання збуту принципово відрізняється від реклами. Реклама лише описує переваги товару і тим самим психологічно підвищує впевненість покупця у вигідності покупки, а стимулювання завжди пропонує покупцеві щось відчутне натомість, якщо він вирішить купити.

Ключові слова: стимулювання збуту, акції, реклама, інструменти етичного маркетингу, торговий зал аптеки, фармацевт, асистент фармацевта, покупець в аптеці

Stimulating the implementation of a trial purchase with some degree of conventionality can be called the core goal of sales promotion.

This motive is intended to force the buyer to try the drug in order to temporarily draw it into use.

The effect and advantages of the medicinal product are revealed only in the process of their actual use.

The effectiveness of the inventory from the point of view of merchandising is related to the rules of assortment and trade inventory.

A group of rules related to effective inventory of goods deals with the problems associated with creating a level of inventory sufficient to meet consumer demand. In practice, this means that preference will be given to those suppliers that provide a convenient and reliable delivery system.

Additional Information. The author declares no conflict of interest.

List of used literature

1. Современные аспекты формирования лояльности клиентов аптеки / З. Н. Мнушко, И. В. Пестун, Н. В. Сотникова, А. С. Бабичева // Провизор. – 2010. – № 23. – С. 14–20.
2. Гала Л. О. Розробка структури стандартів належної аптечної практики / Л. О. Гала // Запороз. мед. журн. – 2014. – № 1. – С. 87–90.
3. Дмитренко Л. А. Менеджмент і маркетинг у фармації : навч. посіб. / Л. А. Дмитренко, Н. П. Завадська, Н. М. Косяченко. – 2-е вид. випр. – К. : ВСВ «Медицина», 2015. – 144 с.
4. Сучасні аспекти фармацевтичної практики в Україні: колективна монографія; за наук. ред. Б. П. Громова / Б. П. Громовик, А. В. Горілик, І. Я. Городецька та ін. – Львів : Ліга-Прес, 2014. – 386 с.
5. Менеджмент і маркетинг в фармації и парфюмерно-косметической отрасли. Модуль 1. Менеджмент в фармації и парфюмерно-косметической отрасли: учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов фармацевтического факультета / Н. А. Ткаченко, В. А. Демченко, Н. М. Червоненко, Т. П. Заричная. – Запорожье : ЗГМУ, 2015. – 106 с.

УДК 616-036.21

М. М. ОРОС

/Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна/

Когнітивні порушення як наслідок прямого впливу COVID-19 на нервову систему

Резюме

COVID-19 насамперед є респіраторним захворюванням, однак, як показують спостереження, приблизно у двох третин госпіталізованих пацієнтів виявляється ураження центральної нервової системи (ЦНС), переважно ішемічне, інколи геморагічне та зрідка – енцефалітичне. Поки що не з'ясовано, чи ішемічне ураження передається шляхом прямого, чи запального впливу вірусу на ЦНС судин і наскільки воно є вторинним для екстракраніальної кардіореспіраторної хвороби. Тяжка форма COVID-19 часто пов'язана з неврологічним дефіцитом. Серед пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), котрі мали сприятливий результат застосування штучної вентиляції легень (ШВЛ) і були обстежені після припинення лікування, седації та нервово-м'язової блокади, 69% заявили про збудження та хвилювання, 65% – про розгубленість, 67% – про ознаки ураження кортикоспінального тракту і 33% – про дизексичний синдром.

Ключові слова: COVID-19, центральна нервова система, когнітивні порушення

COVID-19 (SARS-CoV-2) є насамперед респіраторним захворюванням, але може пошкоджувати й інші органи, включаючи мозок. Подібно до вірусів тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS (CAPEC)) та близькосхідного респіраторного синдрому (MERS (MEPC)) [1–3], SARS-CoV-2 також уражає мозок [4], причому багато спостережень вказують на значні неврологічні порушення у хворих на COVID-19 [5]. Ураження центральної нервової системи (ЦНС), включаючи неспецифічну енцефалопатію (головний біль, сплутаність свідомості та дезорієнтація) вперше було задокументовано у 53/214 (25%) госпіталізованих пацієнтів у місті Ухань, Китай [6]. Пізніші дослідження в Європі подають вищі показники ураження ЦНС: 69% з 58 госпіталізованих пацієнтів у французькому дослідженні [7] та 31% із 125 випадків у Великобританії із зміненими психічними станами, включаючи психоз та нейрокогнітивні зміни [8]. У недавньому звіті було описано дизексичний синдром, що складається з неухвальної дезорієнтації або поганої координації [7]. Більше того, нейрорадіологічні обстеження мікроструктурних пошкоджень та порушення функціональної цілісності мозку при тримісячному спостереженні у пацієнтів, які відновилися від COVID-19 [9], вказують на потенційні довгострокові неврологічні розлади у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 [10]. Гострі захворювання судин головного мозку (ССЗ) зазвичай проявляються як ішемічний інсульт, але іноді – як внутрішньомозковий кроволив (ІМК), який виявився важливою клінічною особливістю при COVID-19. Повідомлялося про часті випадки енцефаліту із ураженням стовбура мозку [5]. Залучення ЦНС до неврологічних проявів частіше спостерігається у пацієнтів старшого віку та тяжкохворих на COVID-19 [6]. Виходячи з мінімальної поширеності неврологічних ускладнень при SARS і MERS, було показано [5], що із зареєстрованих на той час 4,8 млн випадків COVID-19 у 1805–9671 розвинулися ускладнення ЦНС.

Відомо, що коронавіруси людини тропні до ЦНС та завдають шкоди безпосередньою нейротоксичністю або активацією імун-

ної відповіді господаря [1]. Схильність SARS-CoV-2 до мозкових судинних травм значно підвищує ризик хронічного ураження головного мозку не тільки через кумулятивний руйнівний ефект мультифокальної церебральної ішемії або крововиливу, а й потенційно через хронічні постінфекційні ускладнення ССС, включаючи дисфункцію ендотеліального та гематоенцефалічного бар'єру (ВГБ) та регуляцію прозапальних цитокінів у мозку [11]. Раніше повідомлялося, що тривалий когнітивний спад, пов'язаний з атрофією гіпокампа [12], ускладнюється системним запаленням, що пов'язане з тяжким сепсисом [13, 14]. У даній роботі розглянуто патофізіологічні процеси та фактори ризику, схожі для COVID-19 та деменції, причому особлива увага приділяється ролі цереброваскулярних захворювань та участі ренін-ангіотензинової системи (табл. 1). Також розглядається можливий вплив SARS-CoV-2 на збільшення ризику розвитку деменції у майбутньому, особливо у людей з основними захворюваннями судинної системи та супутніми захворюваннями, такими як діабет та гіпертензія.

На відміну від SARS, та MERS пацієнти, хворі на COVID-19, мають значний ризик розвитку гострої форми ЦВЗ. Дослідження показують, що ЦВЗ уразило 2–6% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [5]. Патофізіологія ССЗ при COVID-19 ще не є повністю вивчена. Індукована запаленням дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВЗ), часто ускладнена легеневою емболією, була задокументована у значній частині пацієнтів з нервово-судинними ускладненнями і, ймовірно, буде основним фактором, що сприяє найгострішим випадкам ЦВЗ при COVID-19 [22], особливо у молодих людей. У нещодавньому огляді [23] висвітлено ряд шляхів, які включають локалізовану дисфункцію ендотеліальних клітин та нерегульовану імунну активацію, що сприяє утворенню ДВЗ при ГРДС у COVID-19-пацієнтів. Також показано, що SARS-CoV-2 вражає та інфікує ендотеліальні клітини в судинних руслах у багатьох тканинах [24], однак поки що невідомо, чи ендотеліальні клітини в судинній системі головного мозку вражаються так само.

Таблиця 1. Патолофізіологічні процеси, що сприяють посиленню ризику хронічного неврологічного захворювання, включаючи деменцію, в пацієнтів з COVID-19

| Патолофізіологічні процеси | Джерела |
|---|-----------------------------------|
| 1. Гіпоксія та церебральна гіперфузія, вторинна до кардіореспіраторних захворювань (гіпоксично-ішемічна травма мозку, дифузно біла пошкоджена речовина) | [25, 26] |
| 2. Коагулопатія з тромботичною оклюзією судини головного мозку (тромбоз мозкової артерії, дисемінований, внутрішньосудинна коагуляція) | [22] |
| 3. Церебральні мікросудинні ушкодження і дисфункція (ендотеліт, пошкодження перичиту, витікання BBB, порушення функцій нервово-судинної системи, порушення ауторегуляції, порушення роботи судин) | [23, 24] |
| 4. Дисрегуляція ренін-ангіотензинової системи (надмірна активність класичної RAS-сигналізації) | [125, 127, 60, 161] |
| 5. Енцефаліт SARS-CoV-2 / постінфекційний енцефаліт (рідко) (вірусна нейроінвазія ЦНС через волокна нюхового нерва або судинні чи аутоімунні порушення, травму ЦНС) | [27, 28, 38] Переглянуто у [5] |

Вплив вірусу SARS-CoV-2 на нервову систему

Антиген SARS-CoV-2 і РНК було виявлено у тканинах головного мозку при патологоанатомічних дослідженнях людини, антиген був в основному в межах довгастого мозку та нижніх черепно-мозкових нервах [28]. SARS-CoV-2 був виявлений у лікворі (спинномозковій рідині) пацієнта з вірусним енцефалітом [29], а також при розтині нервових та капілярних ендотеліальних клітин у тканині мозку хворих на COVID-19 [30]. Ці спостереження потребують підтвердження у подальших дослідженнях, зокрема отримані при високих значеннях Ct, які використовуються для ПЛР-детектування вірусної РНК. Хоча ретроградний аксональний транспорт через нюхову цибулину, пов'язаний з аносмією, є потенційним шляхом нейроінвазії, ймовірно, що судинно-мозкова система відіграє важливішу роль у надходженні вірусу в ЦНС. Ангіотензинперетворювальний фермент-2 (АПФ-2) – головний рецептор SARS-CoV-2, широко представлений ендотеліальними клітинами [31] та перичитами по всьому тілу [32], однак аналіз загальнодоступних баз даних вказує на те, що АПФ-2 також представлений і в мозку [33].

Незважаючи на очевидний низький рівень мРНК АПФ-2 всередині мозку [34–37], SARS-CoV-2 інфікує індуковані плюрипотентні і стовбурові клітини, нервові стовбурові клітини та клітини-попередники, нейросфери та нейрони кори головного мозку (усі вони виявляють АПФ-2) [38–41]. Ці дані свідчать про те, що рівні мРНК не обов'язково відображають білок АПФ-2 або активність ферментів у мозку, хоча варто зауважити, що частина досліджень (наприклад, [38–41]) опублікована лише на серверах препринтів та потребує подальшої експертної перевірки. АПФ-2 було виявлено імуногістохімічним способом у судинах головного мозку людини після смерті [38, 42]. Попередньо опубліковане дослідження, проведене лабораторією Бетсгольца, вказує на те, що АПФ-2 також збагачений перичитами мозку [43]. Окрім АПФ-2 були ідентифіковані інші стикувальні рецептори для SARS-CoV-2, зокрема базигін (BSG, CD147) (препринт [44]) та нейропалін (NRP1) (препринт [45]), причому вони яскраво виражені в ендотеліальних клітинах і перичитах [46]. Ці рецептори можуть

відігравати важливу роль як разом, так і незалежно від АПФ-2, при зараженні вірусом та патогенезі захворювання [46].

Активізація ендотелію головного мозку в низці хворобливих станів, включаючи хворобу Альцгеймера (ХА), пов'язана зі збільшенням вираження інтегринів та селектинів, які є відповідальними за прикріплення, прив'язку та проходження імунних клітин через гематоенцефалічний бар'єр. Це призводить до інфільтрації мозкової тканини імунними клітинами, включаючи нейтрофіли, моноцити і лімфоцити, сприяючи патогенезу захворювання [47]. З огляду на активацію ендотелію та інфільтрацію запальних клітин у легенях та інших тканинах при COVID-19, можливо, що активація ендотелію мозку та інфільтрація імунними клітинами також сприяють неврологічним порушенням у багатьох пацієнтів, хоча це теж необхідно встановити.

Перичити – це муральні (стінові) клітини, розташовані в базальній мембрані мікросудин [48], що сполучаються з ендотеліальними клітинами для підтримки цілісності гематоенцефалічного бар'єру [49] і регулюють основні функції судин: кровотік [50] і нервово-судинне зчеплення, ендотеліальний трансцитоз [51] та ангіогенез [52]. Транскриптомічний аналіз мишачого серця [32, 53] та мозку [54–56] вказує на те, що перичити демонструють високий рівень АПФ-2 і тому є ймовірними цілями SARS-CoV-2. Біопсія легень у чотирьох госпіталізованих з приводу COVID-19-пацієнтів виявила різке зменшення перичитового покриву альвеолярних капілярів на додаток до потовщення капілярних стінок [57]. Виродження перичита і, як наслідок, порушення ендотеліальної сигналізації та гомеостазу, ймовірно, є важливими факторами, що сприяє судинній нестабільності при COVID-19 [32]. У мишей з дефіцитом перичитів (Pdgrfbret /ret) рівні фактора фон Віллебранда, який сприяє агрегації і коагуляції тромбоцитів, підвищені, це приводить до припущення, що втрата перичита сприяє проангіогенній реакції у пацієнтів з COVID-19 [43]. Ці дослідження наводять на думку, що перичитна дисфункція є медіатором патолофізіології при COVID-19. Поки що невідомо, чи вироджуються перичити в мозку, чи стають дисфункціональними у хворих на COVID-19 пацієнтів з неврологічними проявами.

Нещодавнє дослідження демонструє нейроінвазивний потенціал SARS-CoV-2 [38]. Було знайдено АПФ-2-залежну інфекцію нервових клітин всередині органодів мозку людини та гіпоксіоподібні метаболічні зміни й пошкодження у сусідніх неінфікованих клітинах. Експресія гуманізованого АПФ-2 у мозку мишей, експериментально заражених SARS-CoV-2, спричинила ремоделювання судин по всій корі та значно збільшила їх смертність. Автори обстежили тканини мозку у трьох пацієнтів з COVID-19 та виявили, що спайковий білок SARS-CoV-2 може міститися в стінках дрібних судин, а також імунопозитивність білків у деяких кортикальних нейронах. Однак ці висновки потребують підтвердження.

Тактика медикаментозної протекції когнітивних порушень

При когнітивних розладах накопичуються патологічні протеїни, зазвичай проти них і націлене лікування моноклональними антитілами. Однією з поширених теорій, що впливають на прогресування хвороби Альцгеймера, є амілоїдний каскад. За фізіологічних умов білок-попередник амілоїду розщеплюється альфа-секретазою та гамма-секретазою. У разі дії на даний протеїн бета-се-

кретази та ню-секретази утворюється так званий бета-амілоїд – головний винуватець амілоїдного каскаду [9]. Альфа-синуклеїн – пресинаптичний нейрональний протеїн, що генетично і нейропатологічно пов'язаний з хворобою Паркінсона [10]. Моноклональні антитіла проти β-амілоїду та α-синуклеїну допомагають в подальшому його розщепленні і виведенні їх метаболітів. При судинній деменції також були знайдені β-амілоїд та тау-протеїн, як і при хворобі Альцгеймера, але не в такій значній кількості. Ймовірно через це поки не існує досліджень лікування антиамілоїдними антитілами деменції судинного генезу.

Існуючі затверджені методи фармакологічного лікування подекуди приводять до незначного покращення або взагалі не впливають на когнітивні порушення. Особливо це стосується пацієнтів з легким ступенем когнітивних розладів. На сьогоднішній день існує декілька препаратів, які знаходяться на II та III етапах клінічних досліджень відносно лікування хвороби Альцгеймера чи Паркінсона. Загалом кожен з цих засобів націлений на взаємодію з бета-амілоїдом. Адуканумаб (Aducanumab) – перше моноклональне антитіло, що затверджене управлінням продовольства та медикаментів США (FDA) з червня 2021 року – отримав позитивні результати з приводу покращення когніції за MMSE (Mini-Mental State Examination) та CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale Sum Boxes) [11].

Враховуючи відсутність доказової терапії, на перший план при лікуванні когнітивних порушень при вірусних інфекціях виходять препарати з мінімальною кількістю побічних ефектів та прокогнітивним ефектом, зокрема препарат фенібут (Ноофен).

Ноофен® за своєю хімічною структурою є похідним ГАМК та β-фенілетиламіну, і за рахунок поєднання гальмівної (ГАМК-ергічної) та активувальної (дофамінергічної) дії здатний максимально повно (проте по-іншому, ніж Адаптол®) впливати на провідний системний механізм розвитку неврозів – нейромедіаторний дисбаланс. Ноофен® – засіб, який, по суті, не має аналогів серед похідних ГАМК і серед нейротропних препаратів у цілому. Крім того, за рахунок своєї клітинної (нейрональної) дії Ноофен® підвищує адаптаційний потенціал нейронів, покращує енергетичний обмін та посилює синтез макроергічних сполук (АТФ, АДФ), нормалізує співвідношення аеробних та анаеробних процесів. Ноофен® також значно покращує показники оперативної пам'яті, асоціативного експерименту, коректурного тесту, тобто чинить позитивний комплексний мнемоторний ефект і зумовлює виражену психоенергізувальну дію [25, 26].

Терапевтичний потенціал препарату Ноофен® виявляється в суттєвому підвищенні розумової та фізичної працездатності,

насамперед на тлі вираженості типових для невротичних розладів симптомів фізичної та психічної астенії, зменшенні відчуття напруги та страху, емоційної лабільності та покращання якості життя в цілому [18, 27]. Крім того, для препарату властивий нетиповий для класу ноотропів та анксиолітиків прямий вегетостабілізуючий ефект, насамперед щодо стабілізації функцій серцево-судинної системи в рамках АГ та різних клінічних проявів ВД при неврозах [28, 29].

Нарешті, винятковою властивістю для ноотропного засобу є анальгезивний ефект препарату Ноофен® [26], особливо якщо згадати про частоту і вираженість психогенних больових синдромів при багатьох клінічних формах неврозів. Цей ефект, очевидно, реалізується через вплив на нейромедіаторні процеси, задіяні у проведенні больових імпульсів (активація ГАМК- та опіатергічних систем у ЦНС, підвищення утворення енкефалінів, зниження активності структур таламуса – своєрідного підкіркового «колектора» відчуття болю (спино-таламічні провідникові шляхи).

Висновок

Церебрально-судинні захворювання – основне ускладнення тяжкої форми COVID-19. Це, ймовірно, призведе до тривалого ушкодження мозку та збільшить ризик інсульту і судинних когнітивних порушень. Деякі порушення метаболізму, які впливають на пацієнтів із COVID-19, також можуть збільшити ризик розвитку ХА. Деменція та COVID-19 мають багато супутніх захворювань і факторів ризику, включаючи вік, стать, артеріальну гіпертензію, діабет, ожиріння та наявність АППЕ є4, більшість з яких пов'язані з надмірно активною РАС, цереброваскулярною дисфункцією та нейрозапаленням. Ці спільні супутні захворювання та подібні механізми можуть також пояснити високий рівень захворюваності та підвищений рівень смертності серед людей з деменцією [59, 259, 260]. Існує нагальна потреба в дослідженнях, щоб краще зрозуміти патогенез неврологічних порушень при COVID-19, деякі з яких, ймовірно, були прихованими, і поширеність яких може бути значно занижена. Це розуміння є важливим для встановлення довгострокових наслідків захворювання (включаючи потенціал підвищеного ризику деменції в деяких випадках) та визначення засобів запобігання або зменшення ушкодження мозку.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Summary

Cognitive impairment as a result of the direct impact of COVID-19 on the nervous system

M. M. Oros

Uzhgorod National University, Uzhhorod, Ukraine

COVID-19 is primarily a respiratory disease, however, observations show that approximately two-thirds of hospitalized patients develop central nervous system (CNS) involvement, mostly ischemic, sometimes hemorrhagic, and occasionally encephalitic. So far, it has not been clarified whether the ischemic lesion is transmitted by direct or inflammatory effect of the virus on the CNS of the vessels and to what extent it is secondary to extracranial cardiorespiratory disease. Severe COVID-19 is often associated with neurological deficits. Among patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) who had a favorable outcome of mechanical ventilation (VLC) and were examined after treatment, sedation, and neuromuscular blockade were discontinued, 69 % reported agitation and agitation, 65 % – about confusion, 67 % – about signs of damage to the corticospinal tract, and 33 % – about dysexic syndrome.

Key words: COVID-19, central nervous system, cognitive disorders

Стаття надійшла в редакцію: 01.04.2023

Стаття пройшла рецензування: 06.04.2023

Стаття прийнята до друку: 13.04.2023

Received: 01.04.2023

Reviewed: 06.04.2023

Published: 13.04.2023

ПРИЄДНУЙТЕСЬ ДО НАШОЇ СПІЛЬНОТИ НА FACEBOOK!



Завітайте до нас!

Журнал «ЛІКИ УКРАЇНИ»
є науковим фаховим
виданням з медичних
та фармацевтичних наук та
має свою сторінку на facebook.
Медичні та фармацевтичні
новини з перших вуст.

<https://www.facebook.com/LU.Medix>



Журнал
«МИСТЕЦТВО ЛІКУВАННЯ» –
загальнонаціональне
повнокольорове видання
для практикуючих лікарів,
представлене на facebook.

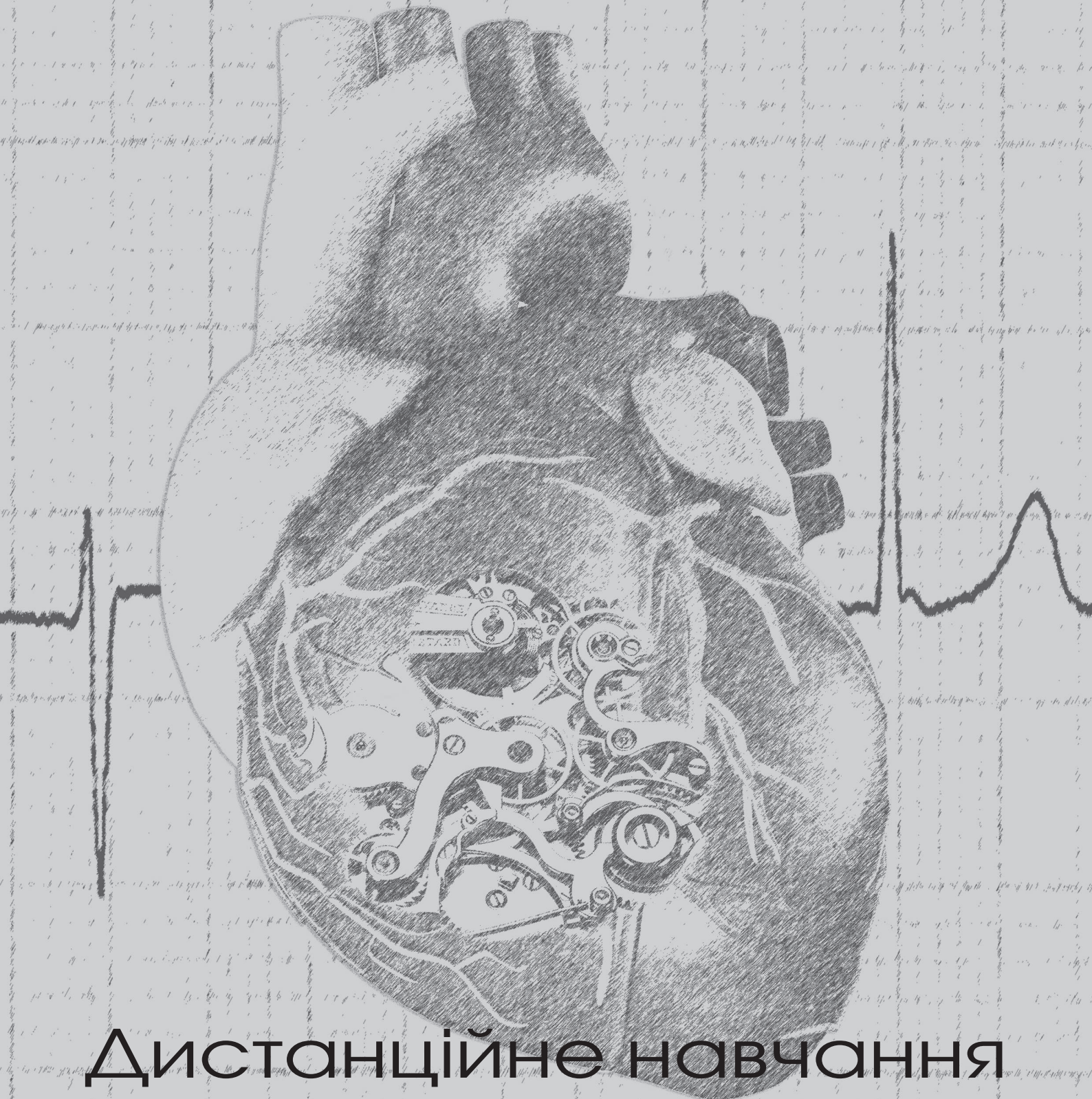
<https://www.facebook.com/ML.Medix>

МІСТЕЦТВО
ЛІКУВАННЯ

GROUP
MEDIX

Ліки
КРАЇНИ

КОМПАНІЯ «МЕДІКС ГРУП» –
УКРАЇНСЬКЕ ВИДАВНИЦТВО
СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ПРЕСИ,
ВІДОМЕ СВОЇМИ ВИДАННЯМИ



ДИСТАНЦІЙНЕ НАВЧАННЯ

фах – кардіологія

ВИПУСК 3/2023

УДК 616.12

О. О. БУТКО

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Електрокардіограма при гіпертрофії відділів серця

Резюме

Стаття присвячена визначенню електрокардіографічних ознак гіпертрофії різних відділів серця. Описуються зміни, які відбуваються на ЕКГ при гіпертрофії передсердь та шлуночків, а також при комбінованих гіпертрофіях. Наведений матеріал ґрунтується на європейських та американських рекомендаціях з аналізу ЕКГ при гіпертрофіях та ведення хворих на артеріальну гіпертензію, також наведені нові критерії гіпертрофії лівого шлуночка, які описані в сучасній літературі.

Ключові слова: серце, гіпертрофія, електрокардіограма, рекомендації

Гіпертрофія відділів серця є ускладненням різноманітних серцевих захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, легенева гіпертензія, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії тощо. Виявлення та оцінка гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) є важливою метою клінічної електрокардіографії (ЕКГ). Її значення в останні роки посилилося з визнанням того, що гіпертрофію можна зменшити за допомогою терапії. Антигіпертензивна терапія, спрямована на зниження артеріального тиску (АТ), може призвести до регресії ГЛШ, а регресія ГЛШ та запобігання її прогресуванню пов'язані зі зниженням ризику серцево-судинної захворюваності та смертності.

Окрім того, ГЛШ асоціюється з підвищеним ризиком раптової серцевої смерті (РСС), яка є однією з провідних причин серцево-судинної смертності в усьому світі. Слід зазначити, що ГЛШ, діагностована за допомогою ЕКГ, має чітке прогностичне значення для ризику розвитку серцево-судинних подій, в тому числі і РСС, показуючи, що ГЛШ на ЕКГ є маркером несприятливого електричного ремоделювання навіть за відсутності гіпертрофії за даними ехокардіографії. Дослідження показують, що електричні властивості серця, особливо уповільнена швидкість електричної провідності, пов'язана із фіброзом, також можуть збільшувати вольтаж QRS на ЕКГ. Таким чином, у деяких хворих з ознаками ГЛШ на ЕКГ відсутня анатомічна ГЛШ (і навпаки). Причому обидва варіанти гіпертрофії мають незалежне один від одного прогностичне значення.

Гіпертрофія передсердь

Гіпертрофія правого передсердя

Для гіпертрофії правого передсердя (ГПП) характерно:

- високий загострений зубець Р в II, III та aVF відведеннях, висота зубця Р перевищує 2–2,5 мм;
- ширина його не збільшена, рідше – дещо збільшена, до 0,11–0,12 с;
- у відведенні aVR глибокий загострений негативний зубець Р;
- зубець PV1 високий загострений або двофазний з різким переважанням першої позитивної фази. Високий загострений зубець Р при ГПП може спостерігатися не тільки у відведенні V1, а іноді з V1 по V5.

- При ГПП індекс Макруза часто менше 1,1 (відношення тривалості зубця Р до тривалості сегмента PQ, в нормі дорівнює 1,1–1,6). При супутній дилатації правого передсердя зубець Р не тільки збільшений за амплітудою, а й розширений. Передсердний комплекс ЕКГ при ГПП називають **P-pulmonale**. Це пов'язано з тим, що ГПП часто спостерігається при хронічному легеневому серці, легеневої гіпертензії, повторних тромбоемболіях у системі легеневої артерії, вроджених вадах серця з переважанням правих його відділів (рис. 1).

Гіпертрофія лівого передсердя

При гіпертрофії лівого передсердя (ГЛП):

- зубець Р широкий, часто двогорбий у відведеннях I, II, aVL, V5, V6. Ширина його зазвичай перевищує 0,10–0,12 с. Рідше на вершині зубця Р спостерігається плато. Зубець Р може бути зазубреним на вершині, причому відстань між зазубринками перевищує 0,02 с.
- висота зубця Р або не збільшена, або збільшена незначно.
- У відведенні aVR зубець Р широкий двогорбий негативний.
- У відведенні V1 реєструється переважно негативний зубець Р, або зубець P_{v1} може бути двофазним з різким переважанням другої негативної фази.
- Індекс Макруза при ГЛП збільшений і зазвичай перевищує 1,6, що пов'язано зі збільшенням тривалості збудження гіпертрофованого лівого передсердя.

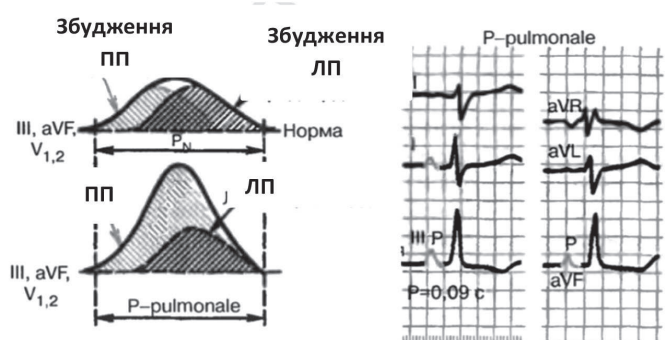


Рис. 1. Зміни зубця Р при гіпертрофії правого передсердя

Електрокардіографічні ознаки гіпертрофії або збільшення лівого передсердя можуть бути обумовлені як гіпертрофією передсердя, так і його дилатацією або їх поєднанням. Розширення зубця P значною мірою пов'язано з дилатацією лівого передсердя, тому збільшення ширини зубця P свідчить про виражену дилатації лівого передсердя.

Передсердний комплекс ЕКГ при гіпертрофії лівого передсердя називають **P-mitrale**. Найчастіше він спостерігається у хворих мітральним стенозом, проте зрідка відзначається і у хворих з недостатністю мітрального клапана, при аортальних вадах серця, гіпертонічній хворобі (рис. 2).

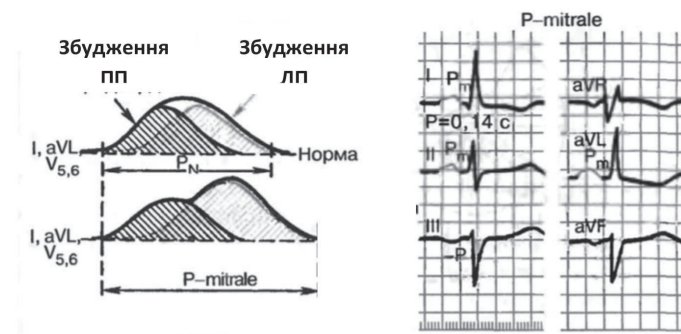


Рис. 2. Зміни зубця P при гіпертрофії лівого передсердя

Гіпертрофія обох передсердь

При комбінованій гіпертрофії обох передсердь на ЕКГ з'являються одночасно ознаки гіпертрофії правого і лівого передсердь. Збільшення правого передсердя зазвичай проявляється в III і aVF відведеннях, де реєструється високий загострений зубець P.

Гіпертрофію лівого передсердя краще видно у відведеннях I, aVL, V5, V6, де часто спостерігається при цьому широкий двогорбий зубець P. Тривалість зубця P збільшується у всіх відведеннях. Найбільше значення для діагнозу комбінованої гіпертрофії обох передсердь має ЕКГ у відведенні V1. У відведеннях V1 або V1, V2 реєструється двофазний зубець P з різко вираженими першою позитивною і другою негативною фазами. Перша висока позитивна загострена фаза зубця P_{V1} обумовлена збудженням гіпертрофованого правого передсердя. Друга широка негативна фаза зубця P_{V1} пов'язана з гіпертрофією лівого передсердя.

Індекс Макруза при гіпертрофії обох передсердь зазвичай не відрізняється від норми. Це пов'язано з тим, що на ЕКГ відбувається одночасне збільшення тривалості зубця P і сегмента PQ.

Гіпертрофія лівого шлуночка

При ГЛШ збільшується величина електричного потенціалу ЛШ під час деполяризації та подовжується період збудження потовщеної стінки. Напрямок реполяризації ЛШ при цьому змінюється на протилежний у зв'язку з тим, що поки хвиля деполяризації із затримкою дійде від ендокарда до епікарда, субендокардіальні шари вже починають реполяризуватися і вектор реполяризації змінює свою полярність. Збільшення маси ЛШ призводить до зростання амплітуди комплексу QRS і

зміщення електричної осі серця вліво. У лівих грудних відведеннях виявляють збільшення амплітуди і тривалості зубця R. У відведеннях V1 V2 реєструється глибокий, дещо розширений зубець S. При значній ГЛШ з розвитком дистрофічних та склеротичних процесів у гіпертрофованому міокарді виникають зміни реполяризації у вигляді косонизхідного зміщення сегмента ST нижче ізолінії у відведеннях V5 V6, з переходом в асиметричний зубець T (рис. 3).

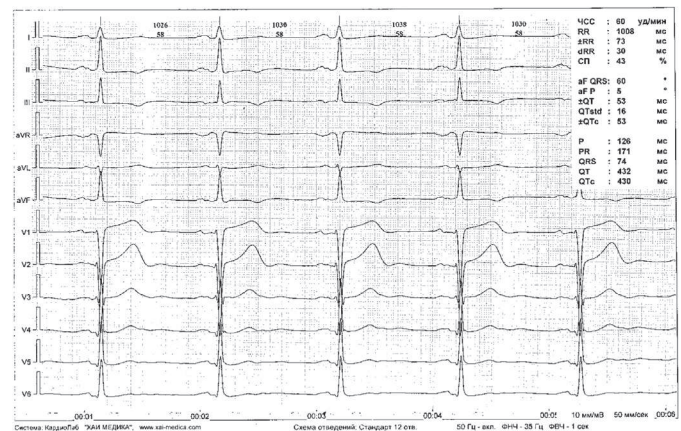


Рис. 3. Гіпертрофія лівого шлуночка на ЕКГ з наявністю вторинних змін реполяризації ЛШ, гіпертрофія лівого передсердя

Виділяють вольтажні (або амплітудні) критерії ГЛШ, та невольтажні критерії. Основою діагностики ГЛШ є вольтажні критерії. Але треба зазначити, що вольтажні критерії є високоспецифічними і водночас низькочутливими і як правило визначаються лише у хворих із вираженою гіпертрофією ЛШ, невольтажні критерії можуть виявлятися чутливішими і доповнюють їх.

Вольтажні (амплітудні) критерії ГЛШ

Європейське Товариство Кардіологів в Рекомендаціях з ведення хворих на артеріальну гіпертензію 2018 р. рекомендує використовувати декілька простих ЕКГ критеріїв для виявлення ГЛШ:

1. **Критерій Соколова-Лайона:** $SV1 + RV5 (V6) \geq 35$ мм;
2. **Вольтаж RavL** ≥ 11 мм;
3. **Вольтажний індекс Корнелла:** $SV3 + RaVL > 20$ мм у жінок та > 28 мм у чоловіків;
4. **Добуток Корнелла:** добуток вольтажного індексу Корнелла і тривалості комплексу QRS, який розраховують за формулою:
 $(RaVL + SV3) \times QRS$ – для чоловіків та
 $(RaVL + SV3 + 8) \times QRS$ – для жінок.
 Критерієм ГЛШ є значення добутку Корнелла > 2440 мм \times мс. Також загальноприйнятими є такі вольтажні критерії:
5. Вольтажний критерій Льюїса $(R I + S III - R III - S I) \geq 17$ мм.
6. Вольтажний критерій Губнера-Андерлейдера $(R I + S III) \geq 25$ мм.

У 2017 році був запропонований новий простий високочутливий (70 %) та високоспецифічний (89 %) для діагностики ГЛШ критерій Пегуеро-Ло Престі – сума вольтажу найглибшої S хвилі у будь-якому відведенні та S хвилі у V4 $(Sd + SV4) \geq 23$ мм (для жінок), ≥ 28 мм (для чоловіків) (рис. 4).

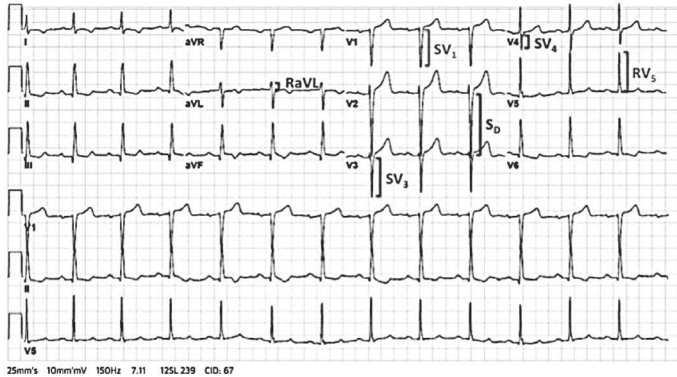


Рис. 4. Визначення вольтажних критеріїв на ЕКГ (Соколова-Лайона, Корнела, Пегуеро-Ло Престі).

Невольтажні критерії ГЛШ

З метою підвищення чутливості методу ЕКГ у визначенні ГЛШ застосовують такі невольтажні критерії:

1. **Помірне відхилення електричної осі серця (ЕОС) вліво** (до -30°) або горизонтальне її положення.

2. **Помірне розширення комплексу QRS**, яке може проявлятися як:

- подовження часу внутрішнього відхилення (інтервал часу між початком комплексу QRS та піком R) у V5 та V6 $>0,05$ с;
- неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса (в V5, V6 ЕКГ має вигляд зубця R, зубець $qv5, v6$ відсутній, а комплекс QRS дещо розширений до 0,10–0,12 с і нерідко зазубрений. Сегмент ST v5, v6 може бути розташований на ізолінії або нижче неї).

3. **Зміни сегмента ST і зубця T.**

Сегмент ST V5, V6 характеризується косонизхідною депресією з дугою, зверненою опуклістю догори. Зубець T у відведеннях V5, V6 часто негативний асиметричний з найбільшим зниженням на кінці зубця T. У початкових стадіях ГЛШ зміни сегмента ST і зубця T можуть бути відсутні. Потім спостерігається збільшення амплітуди позитивного зубця T у відведеннях V5, V6. На наступному етапі послідовного розвитку ГЛШ відбувається поступове сплюснення зубця T, до нього приєднується помірне зниження сегмента ST. Нарешті, при вираженій ГЛШ спостерігається значне зниження сегмента ST і з'являється негативний асиметричний зубець T. Зниження сегмента ST і негативний зубець T у відведеннях V5, V6 свідчать про розвиток дистрофічних і склеротичних процесів у міокарді лівого шлуночка. Раніше вищевказані зміни описувалися як «перевантаження ЛШ», але зараз рекомендовано замінити їх на «вторинні зміни ST-T» (Рекомендації АНА/ACCF/HRS, 2009 р.).

Особливо яскравими і різноманітними є зміни ЕКГ у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію (ГКМП). Часто спостерігається виражена ГЛШ, яка відповідає вольтажним критеріям, зміни процесів реполяризації у вигляді глибокої депресії ST та інверсії T, наявність патологічних зубців Q, «гігантські» негативні симетричні зубці T, часто при ізольованій гіпертрофії верхівки (рис. 5). У невеликій кількості випадків спостерігається підйом сегмента ST, який нагадує зміни ЕКГ при STEMI.



Рис. 5. Виражена гіпертрофія лівого шлуночка зі значними змінами реполяризації у хворого на гіпертрофічну кардіоміопатію

4. **Збільшення лівого передсердя (p-mitrale).**

5. **Подовження інтервалу QT**

З метою збільшення чутливості визначення ГЛШ на ЕКГ була розроблена шкала Ромхілт-Естес (табл. 1). Ця шкала враховує вольтажні і невольтажні критерії гіпертрофії ЛШ. За даною шкалою значення ≥ 5 балів свідчить про наявність ймовірної ГЛШ, 4 бали – можливої.

Таблиця 1. ЕКГ-діагностика ГЛШ за критеріями Ромхілт-Естес

| Критерії | Бали |
|--|-----------------|
| Один з критеріїв щодо змін комплексу QRS: • максимальна амплітуда R або S у відведеннях від кінцівок ≥ 20 мм • амплітуда S у відведеннях V1, V2 ≥ 30 мм • амплітуда R у відведеннях V5, V6 ≥ 30 мм | 3 бали |
| Зміни ST-T (ознаки перевантаження ЛШ з відхиленням векторів сегмента ST і зубця T протилежно комплексу QRS): • без прийому дигіталісу • з фоновим застосуванням дигіталісу | 3 бали 1 бал |
| Зміни зубця P: негативна фаза зубця P у відведенні V1 ≥ 1 мм, тривалістю 0,04 с і більше | 2 бали |
| Відхилення ЕОС до -30° | 1 бал |
| Тривалість комплексу QRS більше 0,09 с | 1 бал |
| Час внутрішнього відхилення у відведеннях V5, V6 $\geq 0,05$ с | 1 бал |

Фремінгемський критерій також враховує наявність вольтажних і невольтажних критеріїв: Зміни ST-T + хоча б один із вольтажних критеріїв (Соколова-Лайона або Губнера-Андерлейдера або R_{aVL} або $S_{V1/V2} \geq 25$ мм або $R_{V5/V6} \geq 25$ мм).

До нових критеріїв відносять **Перуджиа критерій** – Зміни ST-T та/або Корнельський вольтажний критерій та/або за шкалою Ромхілт-Естес ≥ 5 балів.

Гіпертрофія правого шлуночка

Унаслідок фізіологічної переваги потенціалів більш масивного лівого шлуночка, як правило, незначну гіпертрофію правого шлуночка (ГПШ) складно виявити на ЕКГ. Виражена ГПШ призводить до відхилення ЕОС вправо та повороту серця навколо поздовжньої осі за годинниковою стрілкою (або правим шлуночком вперед, синдром QIIISI). Інколи внаслідок емфіземи легень серце відхиляється верхівкою назад (синдром трьох S).

1. **Відхилення ЕОС вправо** як правило незначне – від +95 гр до +110 гр. Відхилення вправо більше ніж +110 гр більш достовірно вказує на ГПШ.

2. **Поворот серця верхівкою назад** характеризується глибоким, іноді переважаючим, зубцем S у відведеннях I, II, III (S-тип, або «синдром трьох S»).

3. **Збільшення амплітуди зубця R в aVR більше 4 мм.** У відведенні aVR для гіпертрофії правого шлуночка характерна поява пізнього зубця R, ЕКГ в цьому відведенні має вигляд QR або rSR'. Пізньому зубцю R у цьому випадку передують зубець Q або зубці rS. Висота пізнього RaVR зазвичай перевищує 5 мм, може спостерігатися RaVR \geq Q(S)aVR, що достовірно вказує на ГПШ.

4. **Зміщення перехідної зони вліво у грудних відведеннях.** При цьому виражений зубець S реєструється в усіх грудних відведеннях до відведення V6.

5. **Збільшення часу внутрішнього відхилення у V1 більше 0,03 с.**

6. **Депресія сегмента ST та інверсія T у відведеннях, де реєструється високий зубець R (III, aVF, V1).** При наявності дистрофічних змін у гіпертрофованому правому шлуночку можуть спостерігатися зміни в кінцевій частині шлуночкового комплексу. У відведеннях із глибоким зубцем S може реєструватися підйом сегмента ST.

7. **Збільшення правого передсердя (p-pulmonale)** часто супроводжує зміни ЕКГ при ГПШ.

Розрізняють декілька варіантів ГПШ. Перший варіант – різко виражена гіпертрофія правого шлуночка. Другий варіант – правий шлуночок гіпертрофований, але менше лівого, проте збудження в ньому тече уповільнено, довше, ніж у лівому шлуночку. Третій варіант трапляється при помірній ГПШ, коли він значно менше лівого.

Перший тип гіпертрофії ПШ («R тип»)

Цей тип ГПШ характеризується високим зубцем R у відведенні V1, що відображає потенціали збільшеного правого шлуночка (рис. 6). Шлуночковий комплекс при цьому може мати форму R, RS, qR, зубець S при цьому або зменшений, або відсутній. Такий тип ЕКГ спостерігається при різкій ГПШ, яка обумовлена перевантаженням тиском, частіше при вроджених вадах серця, первинній легеневій гіпертензії. Поява маленького зубця qV1 пов'язана із гіпертрофією правої половини міжшлуночкової перетинки, яка змінює напрямок початкової деполаризації в протилежний бік. Якщо немає помітного переважання вектора правої половини міжшлуночкової перетинки над вектором лівої її половини, тобто обидва вектори приблизно рівні, зубець qV1 може бути відсутнім. У відведенні V6 зазвичай ЕКГ має вигляд rS або RS, рідше Rs (з вираженим глибоким зубцем S). Чим більше ГПШ, тим більше висота Rv1, тим глибше Sv6 і тим менше амплітуда rv6, і навпаки. Також при цьому типі гіпертрофії спостерігаються зміни ST-T у правих грудних відведеннях.

При такому типі ГПШ можуть спостерігатися вольтажні критерії:

- Критерії Майєрса:
 - Rv1 >7 мм;
 - Sv1, v2 \leq 2 мм;
 - Sv5 \geq 10 мм;
 - Rv5, v6 < 3 мм.
- Критерії Соколова:
 - RaVR >4 мм;
 - Rv1 + Sv5/Sv6 > 10,5 мм



Рис. 6. R-тип гіпертрофії правого шлуночка

Другий тип гіпертрофії ПШ («блокадний тип»)

Другий тип ГПШ характеризується розщепленням шлуночкового комплексу у відведенні V1 у вигляді rSR' за типом неповної блокади правої ніжки пучка Гіса (рис. 7). При цьому частіше амплітуда зубця R' збільшена. Чим більше ГПШ, тим вище зубець Rv1, тим глибше зубець Sv6 і тим менше амплітуда зубців Sv1 і Rv6, і навпаки. Згодом неповна блокада переходить у повну блокаду правої ніжки. Цей тип гіпертрофії трапляється при перевантаженні правого шлуночка об'ємом, частіше при мітральному стенозі, дефекті міжшлуночкової або міжпередсердної перегородки, вираженій недостатності трикуткового клапана, а також може бути присутній при хронічному легеневому серці.

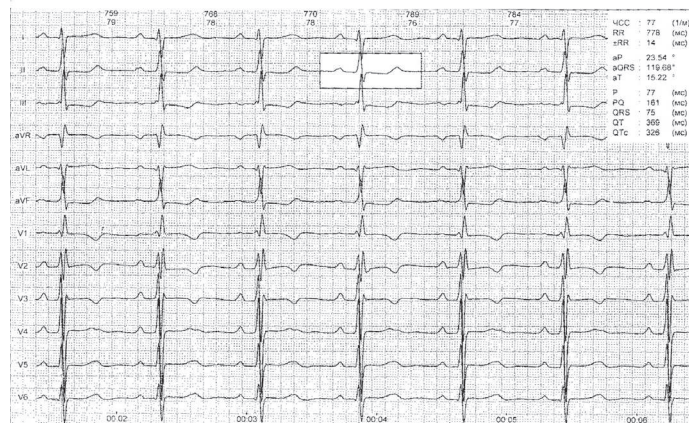


Рис. 7. «Блокадний тип» гіпертрофії правого шлуночка

Третій тип гіпертрофії ПШ («S тип»)

Третій тип характеризується вираженим зубцем S та низькоамплітудним зубцем r (шлуночковий комплекс типу rS) починаючи з V1 та у всіх грудних відведеннях (рис. 8). Інколи при цьому виявляється виражений S в I, II, III відведеннях (S-тип ЕКГ), а також можуть спостерігатися комплекси типу rS' у відведеннях I і aVL або III і aVF. Цей тип ЕКГ частіше трапляється у хворих на емфізему легень з розвитком хронічного легеневого серця. Його пов'язують зі зміщенням серця дозад, що обумовлено головним чином емфіземою легень. ЕОС серця при цьому в основному проектується на негативні частини осей грудних відведень.

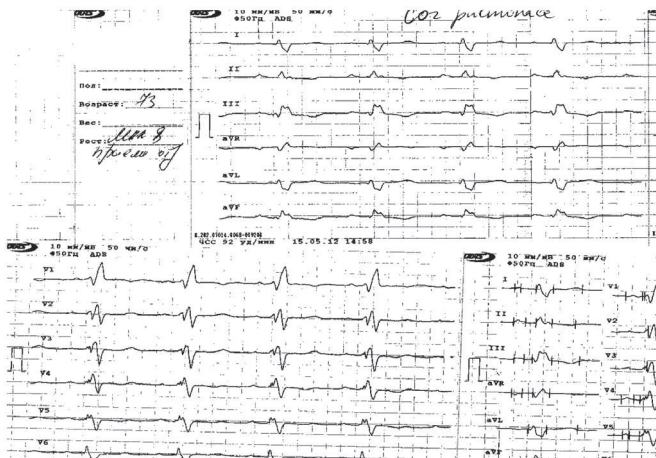


Рис. 8. ЕКГ при хронічному легеневому серці

У деяких хворих із легеневим серцем може виявлятися **комплекс типу QS у правих грудних відведеннях V1-V3** у комбінації з явними ознаками ГПШ в інших відведеннях. Ця ознака часто потребує проведення диференційної діагностики з гострим інфарктом міокарда в ділянці перегородки.

Також для діагностики ГПШ може бути застосований **критерій Butler-Leggett (BL)**, заснований на принципі, що активація вільної стінки ЛШ виробляє сили, спрямовані назад і вліво (PL). Цим силам протистоять сили, генеровані вільною стінкою ПШ, які спрямовані вперед (A) і праворуч (R). Ця концепція може бути виражена формулою $(A + R - PL)$, що включає кожну з цих сил, виміряну на стандартній ЕКГ з 12 відведеннями. Таким чином можна розрахувати BL індекс. У нормальній ситуації сили ЛШ домінують, але якщо маса міокарда ПШ збільшується, спостерігається збільшення правої та передньої сил, що призводить до вищого бала BL.

Цей критерій розраховується на основі вимірювання висоти зубців на ЕКГ: $\max R V1,2 (A) + \max SI, aVL(R) - S V1 (PL) > 6 \text{ mm}$.

Гіпертрофія обох шлуночків

Розпізнавання ознак комбінованої гіпертрофії обох шлуночків є складним завданням з огляду на те, що ознаки збільшення правого та лівого шлуночків нерідко нівелюють одна одну (рис. 9, 10).

Ознаки гіпертрофії лівого шлуночка у грудних відведеннях можуть поєднуватися з:

- відхиленням ЕОС вправо;

Summary

Electrocardiogram in hypertrophy of the heart

O. O. BUTKO

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

The article is devoted to the definition of electrocardiographic signs of hypertrophy of different parts of the heart. The changes that occur on the ECG with hypertrophy of the atria and ventricles, as well as with combined hypertrophies, are described. The given material is based on European and American recommendations for ECG analysis in hypertrophy and management of patients with arterial hypertension, as well as new criteria for left ventricular hypertrophy, which are described in modern literature.

Key words: heart, hypertrophy, electrocardiogram, recommendations

Стаття надійшла в редакцію: 09.04.2023

Стаття пройшла рецензування: 16.04.2023

Стаття прийнята до друку: 24.04.2023

- високим зубцем R в aVR більше 4 мм;
 - збільшенням зубця R в V1-V2 більше 7 мм;
 - неповною або повною блокадою ПНПГ;
 - зменшенням амплітуди зубців S в V1-V2;
 - зміщенням перехідної зони у грудних відведеннях ліворуч;
 - змінами ST-T у правих грудних відведеннях.
- Ознаки явної гіпертрофії правого шлуночка в грудних відведеннях (високий R в V1, зміщення перехідної зони вліво) поєднуються з:
- Збільшенням амплітуди зубців R у лівих грудних відведеннях, $RV6 \geq RV5 > RV4$ або $RV4 \leq RV5 > RV6$;
 - Збільшенням амплітуди зубців S у правих грудних відведеннях;
 - Відхиленням ЕОС вліво або горизонтальне положення ЕОС.



Рис. 9. Комбінована гіпертрофія лівого і правого шлуночків у хворого на гіпертрофічну кардіоміопатію



Рис. 10. Комбінована гіпертрофія лівого і правого передсердь та шлуночків у хворої на рестриктивну кардіоміопатію

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції

Received: 09.04.2023

Reviewed: 16.04.2023

Published: 24.04.2023

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 3/2023

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

1. Для гіпертрофії правого передсердя характерно:

- а) високий гострий $>2,5$ мм зубець Р у II, III, AVF відведеннях;
- б) високий широкий зубець Р у I, II, AVL відведеннях;
- в) гострий P II, III, avF висотою до 2 мм.

2. Ознаки, що підтверджують гіпертрофію лівого передсердя:

- а) високий гострий зубець Р у II відведенні з амплітудою $>2,5$ мм;
- б) розщеплений зубець P II з інтервалом розщеплення $>0,04$ с, тривалістю 0,10 с;
- в) двогорбий широкий зубець P I, avL, тривалістю $>0,12$ с.

3. Для гіпертрофії лівого шлуночка характерно:

- а) високий зубець R в V5, V6 з співвідношенням $R V6 < R V5 < R V4$;
- б) високий зубець R у V2, V3 з конфігурацією QRS за типом qR або Rs;
- в) $R V6 > R V5 > R V4$.

4. При гіпертрофії лівого шлуночка:

- а) $QRS > 0,12$ с;
- б) $QRS = 0,10 - 0,11$ с;
- в) QRS не більше 0,10 с.

5. Сегмент ST при вираженій гіпертрофії лівого шлуночка:

- а) в V1, V2 вище ізолінії більше 3 мм;
- б) в I, AVL, V5, V6 косонизхідна депресія, дискордантна до QRS;
- в) в II, III, avF косонизхідна депресія, конкордантна до QRS.

6. Непрямі ознаки гіпертрофії лівого шлуночка:

- а) неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса;
- б) відхилення електричної осі вертикально і вниз;
- в) пізній зубець R в AVR >4 мм.

7. При вираженій гіпертрофії правого шлуночка:

- а) в V1 QRS має вигляд qR або R;
- б) перехідна зона у відведенні V2;
- в) в V1 $QRS - rS (SV1 > rV1)$.

8. Для гіпертрофії правого шлуночка характерна закономірність:

- а) чим $>$ ступінь гіпертрофії, тим $>$ зубець SV1 і $<$ зубець RV1;
- б) чим $>$ ступінь гіпертрофії, тим $>$ зубець RV1 і $<$ зубець SV1;

в) чим $>$ ступінь гіпертрофії, тим $>$ зрушення перехідної зони до правих грудних відведень.

9. Сегмент ST при вираженій гіпертрофії правого шлуночка:

- а) в V1, V2 розташований нижче ізолінії;
- б) в V1, V2 розташований вище ізолінії;
- в) в V5, V6 знаходиться на ізолінії.

10. S-тип гіпертрофії правого шлуночка характерний для:

- а) мітральних вад із правощлуночковою недостатністю;
- б) вродженого стенозу легеневої артерії;
- в) хронічного легеневого серця.

11. Вибрати ознаки, характерні для гіпертрофії правого шлуночка:

- а) електрична вісь: відхилена вправо або типу SI-SII-SIII;
- б) час активації правого шлуночка в V1 $<0,04$ с;
- в) конфігурація QRS у відведеннях V5-6 за типом Rs.

12. Ознаки, що дозволяють підозрювати гіпертрофію правого шлуночка при явній гіпертрофії лівого шлуночка:

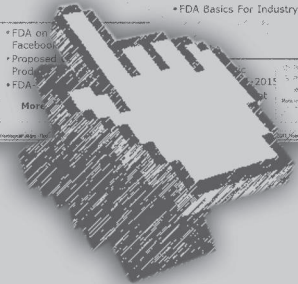
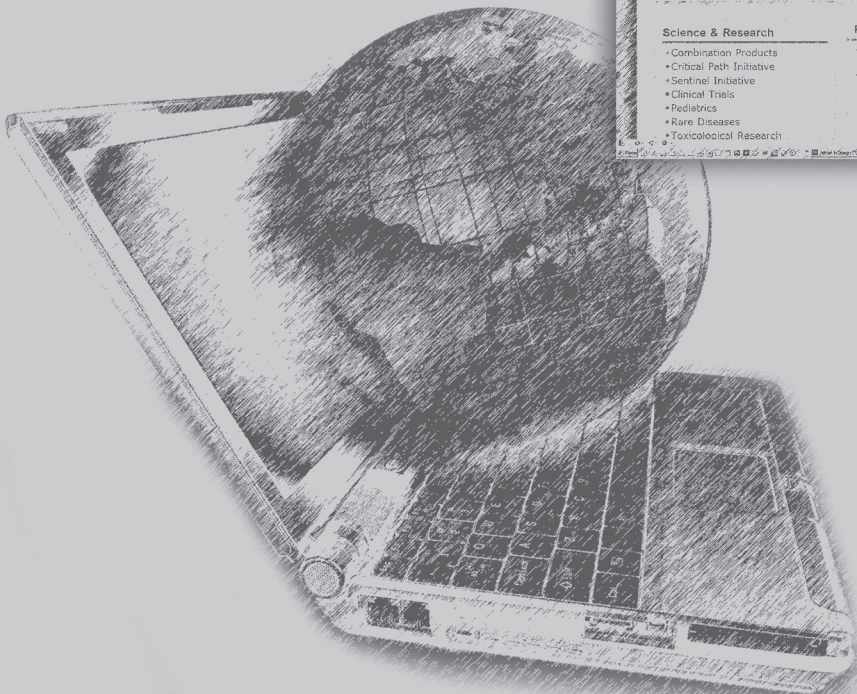
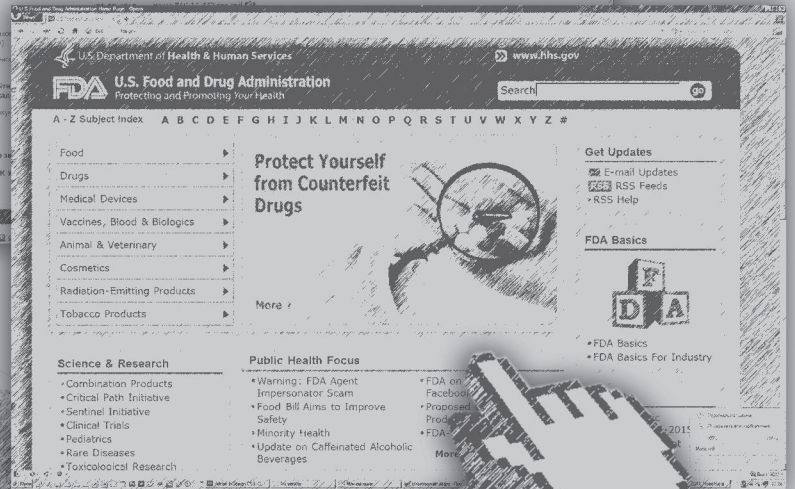
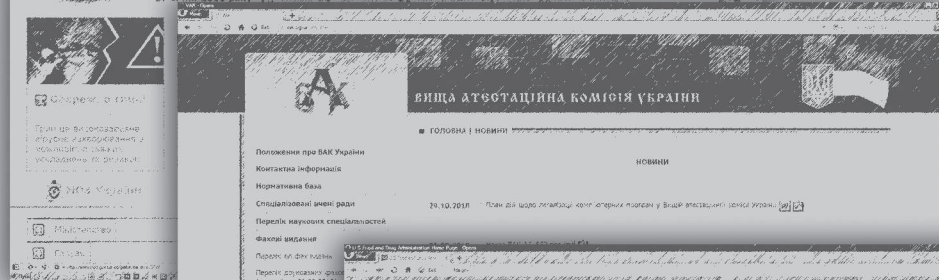
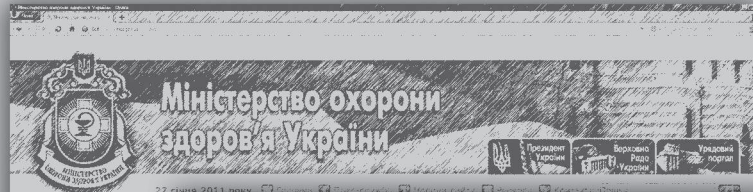
- а) відхилення електричної осі вправо або вертикально;
- б) перехідна зона в відведеннях V2-V3;
- в) час внутрішнього відхилення в V5-6 $>0,04$ с.

13. При гіпертрофії правого шлуночка підозра на супутню гіпертрофію лівого шлуночка при:

- а) горизонтальному розташуванні EOC або відхиленні вліво;
- б) електрична вісь типу SI-SII-SIII;
- в) час внутрішнього відхилення в V1 $>0,04$ с.

14. Поєднання гіпертрофії правого шлуночка з повною блокадою правої ніжки пучка Гіса діагностується при:

- а) реєстрації розщепленого QRS (rsR) не тільки в V1, а й у V2-3 відведеннях;
- б) збільшенні амплітуди R V1 >10 мм;
- в) збільшення часу внутрішнього відхилення в V1 0,06 с.



Офіційні сторінки,
новини, коментарі

Які процеси в головному мозку впливають на деменцію та хворобу Альцгеймера?

Відомо, що теломери в хромосомах захищають ДНК від деградації, проте щоразу, коли клітина ділиться, теломери втрачають частину своєї довжини. Короткі теломери є ознакою стресу та старіння клітин, а також пов'язані з ризиком розвитку неврологічних та психічних розладів. На сьогодні мало відомо про зв'язок між довжиною теломер і змінами, які відбуваються в мозку при неврологічних захворюваннях. Розуміння цих взаємозв'язків може сприяти визначенню біологічних механізмів, що викликають нейродегенеративні розлади.

У новому дослідженні вчені з Оксфордського університету (University of Oxford) порівняли довжину теломер у лейкоцитах із результатами магнітно-резонансної томографії головного мозку та електронними записами про стан здоров'я понад 31 тис. осіб із бази даних UK Biobank.

Аналіз показав, що пацієнти з довгими теломерами мали здоровіший мозок. У них був більший об'єм сірої речовини в головному мозку та більший гіпокамп, обидва вони зменшуються

у пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Довші теломери також були пов'язані з товстішою корою головного мозку, яка тоншає в міру прогресування вказаної патології.

Загалом результати показують, що коротші теломери можуть бути пов'язані з розвитком деменції. Дослідники припускають, що прискорене старіння мозку, на яке вказує довжина теломер, може призводити до нейродегенеративних захворювань.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

МОЗ оприлюднив професійні стандарти професіоналів та фахівців у сфері фармації

У повідомленні МОЗ України йдеться, що Національне агентство кваліфікацій оприлюднило професійні стандарти щодо професій у сфері фармації, серед них:

- асистент фармацевта – фахівець, метою професійної діяльності якого є надання фармацевтичної допомоги населенню України з дотриманням вимог та положень, визначених стандартами та законодавством України;
- експерт з оцінки медичних технологій – професіонал, метою професійної діяльності якого є планування, організація та проведення оцінки медичних технологій (МТ) за такими аспектами: проблема охорони здоров'я та використання МТ для її вирішення; опис і технічні характеристики МТ; безпека; клінічна ефективність; витрати та економічна оцінка тощо;
- промисловий фармацевт – професіонал, метою професійної діяльності якого є організація діяльності фармацевтичного підприємства, розробка, промислове виробництво, контроль та управління якістю лікарських засобів для забезпечення потреб охорони здоров'я;
- професіонал із фармаконагляду – професіонал, метою професійної діяльності якого є здійснення фармаконагляду відповідно до визначених стандартів і законодавства України з метою убезпечення застосування лікарських засобів, покращення лікування пацієнтів та їх безпеки, пов'язаної із застосуванням ліків;

цнення лікування пацієнтів та їх безпеки, пов'язаної із застосуванням ліків;

- фармацевт – професіонал, метою професійної діяльності якого є забезпечення населення та закладів охорони здоров'я лікарськими засобами та супутніми товарами: розроблення, виробництво, забезпечення якості, реалізація препаратів і супутніх товарів, надання фармацевтичної допомоги;
- фармацевт клінічний – професіонал, метою професійної діяльності якого є забезпечення населення та закладів охорони здоров'я лікарськими засобами та супутніми товарами: розробка, забезпечення якості, реалізація; забезпечення раціонального застосування ліків; клінічні дослідження лікарських засобів, моніторинг ефективності та безпеки терапії, фармаконагляд; надання фармацевтичної допомоги.

Стандарти затверджено наказом ГО «Об'єднання організацій роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України» від 23.03.2023 р. № 01–23. Наступний перегляд стандартів відбудеться у 2028 р.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Вітамін С максималізує можливості здорового організму та мінімізує впливи на стан нездорового

4 квітня світ відзначив День вітаміну С, який виконує чимало важливих функцій в організмі людини.

Він передусім важливий для правильного функціонування гормональної системи, для формування кісткових тканин та швидшого загоювання ран, для запобігання серцево-судинним хворобам тощо. Косметологи наголошують, що вітамін С сповіль-

нює старіння шкіри, нейтралізуючи дію шкідливих вільних радикалів. Він необхідний для синтезу колагену – волокнистого білка, що є важливою складовою сполучної тканини, забезпечує її міцність та еластичність. Вітамін С виконує в організмі два основ-

ні завдання: забезпечення імунного захисту і стабілізації психічної діяльності.

У 1928 р. професор Університету Сегеду, Угорщина, Альберт Сент-Дьйорді (Albert Szent-Györgyi) виділив речовину, яку він спочатку назвав гексуроновою кислотою. Практично одночасно та незалежно від нього професор Пітсбурзького університету, США, Чарльз Глен Кінг (Charles Glen King) відкрив вітамін С і дійшов висновку, що він схожий на гексуронову кислоту Дьйорді. Незабаром вони обидва опублікували статті, де стверджували, що вітамін С та гексуронова кислота – одна й та сама сполука. Гексуронову кислоту було перейменовано на аскорбінову кислоту. У 1937 р. Альберт Сент-Дьйорді був удостоєний Нобелівської премії з фізіології або медицини за «відкриття аскорбінової кислоти та її ототожнення з вітаміном С». Того ж року британський хімік Норман Хаворт (Norman Haworth), який вивів хімічну структуру вітаміну С, отримав Нобелівську премію з хімії.

Вітамін С, або аскорбінова кислота, є водорозчинним вітаміном. Це означає, що він розчиняється у воді та доставляється в тканини організму, але не зберігається належним чином, тому його потрібно щодня приймати з їжею або добавками. Джерелами вітаміну С є фрукти та овочі: цитрусові (апельсини, лимон, ківі, грейпфрут), солодкий перець, полуниця, помідори, броколі, брюсельська капуста, кучерява капуста, біла картопля тощо.

Рекомендована дієтична норма (Recommended dietary allowances — RDA) вітаміну С для дорослих віком від 19 років становить 90 мг на добу для чоловіків і 75 мг для жінок. У період вагітності та годування грудьми кількість збільшується до 85 і 120 мг на добу відповідно. Особам, які курять, рекомендовано вживати додатково 35 мг на добу понад RDA.

Допустимий верхній рівень споживання (Tolerable Upper Intake Level – UL), тобто максимальна добова доза вітаміну С, становить 2000 мг на добу. Вживання більше цієї кількості може спричинити шлунково-кишковий розлад та діарею. Лише в окремих випадках, наприклад, під медичним наглядом або під час контрольованих клінічних досліджень, іноді можуть використовуватися дози, вищі за UL.

Кишечник має обмежену здатність поглинати вітамін С. Загалом у здорових дорослих людей мегадоза вітаміну С не є токсичними, оскільки як тільки тканини організму насичуються ним, всмоктування зменшується, і будь-яка надмірна кількість виводиться із сечею. Однак можливі побічні ефекти при споживанні понад 3000 мг на добу.

Вітамін С бере участь у численних метаболічних реакціях в організмі, і отримання RDA або трохи вище норми може захищати від певних захворювань. Однак користь від вживання високих доз не виявлена у людей, які загалом здорові та добре харчуються.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Виставка Public Health 2023 в умовах війни відбулася!

Із 29 по 31 березня 2023 р. в Києві відбувалася спеціалізована 31-а Міжнародна медична виставка «Охорона здоров'я». Вона є однією з найбільших виставок, зокрема, медичної техніки, в Україні. Ця подія об'єднала провідних експертів та спеціалістів з різних галузей медицини для обговорення актуальних проблем і нових тенденцій у галузі охорони здоров'я, цього річ в умовах війни.

І хоча виставка проводиться щороку та збирає багатьох учасників із України та інших країн світу, учасниками її знову стали провідні виробники та постачальники медичного обладнання, лікарі та науковці, представники медичних центрів, клінік, аптек. У роботі виставки «Охорона здоров'я – 2023» взяли участь також різноманітні інформаційні веб-портали та журнали в тематиці медицина та фармація. Медична платформа «Інформаційні технології в медицині», яка займається інформаційно-технологічним забезпеченням медичної галузі, також брала участь у виставці та презентувала свої рішення для лікарів та медичних установ. Однією з родзинок виставки була тріада конструкторів веб-сайтів: для лікарень, лікарів та торговельних компаній.

Однією з найактуальніших подій на виставці були заняття із тактичної медицини. Сьогодні тактична медицина – це галузь медицини, що вивчає особливості надання медичної допомоги під час військових дій, терористичних актів та інших надзвичайних ситуацій. На виставці проводилися заняття та тренінги із тактичної медицини з імітацією реальних подій. Такі заняття були спрямовані на підвищення кваліфікації фахівців із медицини та військових лікарів. Заняття продемонстрували, як нині ефективно надавати медичну допомогу в умовах бойових дій та кризових ситуацій. Захід пройшов під керівництвом досвідчених інструк-

торів, які поділилися своїми знаннями та практичним досвідом з учасниками. Використовувалось, зокрема, обладнання для реанімації та невідкладної допомоги, пристрої для іммобілізації та транспортування. Інтерес військових медиків був зосереджений на кровоспинних джгутах, турнікетах та гідрогелевих пов'язках.

Одним із головних трендів на виставці були медичні технології та інновації. Компанії-виробники та постачальники медичного обладнання використовували виставку як платформу для просування своїх товарів та послуг, демонстрували нові розробки та технології в галузі медицини. На виставці «Охорона здоров'я» також відбувалися зустрічі та дискусії між фахівцями з медицини, урядовими представниками та бізнес-лідерами медичної галузі. Тематами обговорень були різні аспекти здоров'я та медицини, включаючи технології, стандарти, законодавство та фінансування. Адже виставка – це чудова нагода для співпраці та обміну досвідом. Фахівці медицини та бізнесу використовували виставку для знаходження нових партнерів та клієнтів, а також для обговорення спільних проєктів та ініціатив. Підсумовуючи роботу виставки «Охорона здоров'я» можна сказати, що вона стала важливою подією для медичної галузі та спрямована в цілому на поліпшення якості медичних послуг.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Реімбурсація медичних виробів: профільне міністерство підготувало нормативну базу

Нещодавно МОЗ України винесло на громадське обговорення проект змін до ряду нормативно-правових актів щодо реімбурсації медичних виробів за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення.

Відповідно до прикінцевих положень Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» реалізація державних гарантій медичного обслуговування населення за програмою медичних гарантій щодо реімбурсації вартості медичних виробів здійснюватиметься із 1 липня 2023 р.

Відповідно, до цієї дати Уряду необхідно розробити та затвердити низку підзаконних нормативно-правових актів. Розробленим проектом урядової постанови пропонується:

- внести зміни до порядку укладання, зміни та припинення договору про реімбурсацію та типової форми договору про реімбурсацію в частині медичних виробів;
- внести інші зміни в 9 актів КМУ, необхідні для впровадження

в Україні реімбурсації медичних виробів у рамках програми медичних гарантій.

Відповідно до запропонованих змін МОЗ України затверджуватиме:

- перелік медичних виробів, які підлягатимуть реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення;
- перелік граничних оптово-відпускних цін на медичні вироби, які підлягають реімбурсації.

У липні 2023 р. планується включення до програми реімбурсації тест-смужок для пацієнтів із цукровим діабетом, яким життєво важливо контролювати рівень глюкози в крові.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»

Після запровадження е-рецепта обсяги аптечного продажу зросли на 350 %

Із 1 квітня 2023 р. в Україні запроваджено електронний рецепт на всі рецептурні лікарські засоби. Внаслідок цього серед населення виникли панічні настрої, і напередодні цього впровадження, 31 березня 2023 р., люди вишикувалися у черги до аптечних закладів, закупаючи ліки про запас.

Це сприяло значному збільшенню обсягів аптечного продажу. Так, у гривневому вираженні обсяги аптечного продажу зросли на 345 відсотків та на 248 відсотків в упаковках, порівняно з аналогічним періодом минулого року.

При цьому населення активно скуповувало як рецептурні, так і безрецептурні ліки. Обсяги роздрібного продажу рецептурних препаратів у грошовому вираженні зросли на 385 від-

сотків, а безрецептурних – на 271 відсоток. У натуральному вираженні темпи зростання становили 326 та 219 відсотків відповідно.

Нагадаємо, що масштабний перехід на е-рецепти передбачає перехідний період, під час якого паралельно функціонуватимуть електронні та паперові рецепти.

Підготовлено ТОВ «Медікс Груп»