Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України XXI сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 4 (449) лютий 2019 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com

Доктор медицинских наук, профессор
Олег Яременко

Инфекции у пациентов с ревматической патологией: что нужно знать ревматологу и врачу общего профиля

Читайте в рубриці ***Ревматологія*** *на сторінці* **14**

Доктор медичних наук, професор
Михайло Лутай

Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань: погляд крізь роки

Читайте на сторінці **35**

Доктор медичних наук, професор
Оксана Вітовська

Атрофія здорових нервів: основні нейроофтальмологічні аспекти

Читайте в рубриці ***Офтальмологія*** *на сторінці* **48**

Біоспорин

Дбає про рідну мікрофлору

Елімінує патогенну та умовно-патогенну флору

Відновлює власну фізіологічну мікрофлору

Запобігає розвитку діареї на тлі антибіотикотерапії

Біоспорин-Форте

Форма випуску: капсули кишковорозчинні.
10 капсул у блістері.
По 1 блістеру в упаковці.

Склад на 1 капсулу:
спори і живі мікробні клітини
Bacillus subtilis УКМ В-5007,
Bacillus licheniformis УКМ В-5514 – не менше $2{,}2 \cdot 10^9$ КУО;
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид, натрію цитрат, магнію стеарат, цукор кристалічний (сахароза).

капсули 12+ дітям з 12 років та дорослим

biopharma

Біоспорин

Форма випуску: порошок або пориста маса для приготування розчину у флаконах.
10 флаконів в упаковці.

Склад на 1 флакон:
спори і живі мікробні клітини
Bacillus subtilis УКМ В-5007,
Bacillus licheniformis УКМ В-5514 – не менше $1{,}1 \cdot 10^9$ КУО;
допоміжні речовини:
цукор кристалічний (сахароза), натрію цитрат.

флакони з народження

biopharma

Біоспорин

Форма випуску: порошок для приготування суспензії у саше.
10 саше в упаковці.

Склад на 1 саше:
спори і живі мікробні клітини
Bacillus subtilis УКМ В-5007,
Bacillus licheniformis УКМ В-5514 –
не менше $1{,}1 \cdot 10^9$ КУО;
допоміжні речовини: лактози моногід
кремнію діоксид, натрію цитрат,
цукор кристалічний (сахароза).

саше

biopharma

Біоспорин

Добавка дієтична

ТУУ 10.8-36273281-002:2013

biopharma

biopharma

Дієтична добавка Біоспорин-форте (капсули), Біспорин (флакони), Біоспорин (саше). Не є лікарським засобом. Не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Має застереження до застосування. Інформація призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях з медичної тематики, або для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Перед призначенням слід обов'язково ознайомитися з листком-вкладишем та загальними застереженнями. Зберігати у місцях недоступних для дітей. Інформація надана скорочено. ТУ У 10.8-36273281-002:2013. Виробник ТОВ «ФЗ «БІОФАРМА», за додатковою інформацією звертайтесь за адресою 09100, м. Біла Церква, вул. Київська, 37, Тел.: +38 (044) 277-36-10.

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

Флавамед®

Амброксолу гідрохлорид

Для лікування вологого кашлю[1,2,3]

Флавамед®
розчин від кашлю

- не містить етилового спирту[1]
- має запах малини[1]

Флавамед® Макс
таблетки шипучі

- особлива форма випуску[2]
- амброксол починає діяти швидко[2**]
- має високий вміст амброксолу[***] 60 мг в 1 таблетці[2]

Флавамед®
таблетки від кашлю

- з насічкою для поділу таблетки[3]

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я.

* до 2-х років за рекомендацією лікаря [1]. ** через 30 хвилин [2]. *** порівняно з вмістом амброксолу в препараті Флавамед таблетки [3].

1. Інструкція для медичного застосування **Флавамед® розчин від кашлю**, РП UA/3591/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування **Флавамед® МАКС таблетки шипучі**, РП UA/3591/03/01. 3. Інструкція для медичного застосування **Флавамед® таблетки від кашлю**, РП UA/3591/02/01.

Для детальної інформації дивись інструкцію для медичного застосування **Флавамед® розчин від кашлю** №543 від 19.05.17, Флавамед® МАКС **таблетки шипучі** №1275 від 24.11.2016, **Флавамед® таблетки від кашлю** №614 від 04.04.2018, **Флавамед®Форте** №1504 від 16.08.2018.

Виробник. Берлін Хемі АГ, Німеччина. **Показання для застосування.** Секретолітична терапія при гострих і хронічних бронхопульмональних захворюваннях, пов'язаних із порушенням бронхіальної секреції та ослабленням просування слизу. **Протипоказання.** Флавамед® не можна застосовувати пацієнтам із відомою гіперчутливістю до амброксолугідрохлориду або до інших компонентів препарату. У випадку рідкісних вроджених станів, через які можлива непереносимість допоміжної речовини, прийом препарату протипоказаний. **Побічні ефекти.** Печія, диспепсія, нудота, блювання, пронос тощо.

Код UA-FLA-08-2018-V1_print for press. Дата затвердження матеріалу 11.10.2018.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна Гмбх». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська 29, 7-й поверх. Тел: +38(044) 494 33 83, факс +38(044) 494 33 89.

Мукоактивні агенти в лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів: акцент на амброксол

Хвороби дихальної системи (ХДС) реєструються у великої кількості людей в усьому світі. Наприклад, у країнах Євросоюзу респіраторні захворювання спричиняють 7% госпіталізацій та близько 12% смертей (The burden of lung disease, 2018). ХДС з ураженням верхніх і нижніх дихальних шляхів (ВДШ, НДШ) пов'язані зі значними фінансовими витратами. Так, у 2011 р. у Євросоюзі прямі витрати (первинна медична допомога, стаціонарне та амбулаторне лікування, медикаменти, кисень) на лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та бронхіальної астми досягли 42,8 млрд євро, а непрямі (тимчасова та стійка втрата працездатності, інвалідизація) – 39,5 млрд євро (The burden of lung disease, 2018).

У лікуванні ХДС часто застосовують мукоактивні засоби, в тому числі слизорозріджуючі (муколітики), індуктори кашлю (експекторанти) та ліки, що полегшують транспорт слизу (мукокінетики). Ці медикаменти покращують кліренс дихальних шляхів і полегшують кашель при бронхоектатичній хворобі, ХОЗЛ, гострому та хронічному бронхіті (Rogers D.F., 2007). З-поміж представників мукоактивних засобів найчастіше застосовуються амброксол, бромгексин, N-ацетилцистеїн, карбоцистеїн, ердостеїн (Scaglione F., Petrini O., 2019).

Бромгексин

Експерименти на тваринах і клінічні дослідження свідчать, що бромгексин сприятливо впливає на продукцію слизу, його кількість і якість, рухову активність війчастого епітелію, частоту та тяжкість кашлю (Zanasi A. et al., 2017). У метааналізі близько 40 клінічних досліджень за участю дорослих і дітей з ХОЗЛ, хронічним чи гострим бронхітом, захворюваннями ВДШ та НДШ, бронхоектатичною хворобою була підтверджена помірна ефективність бромгексину, утім, його застосування асоціювалося з покращенням кліренсу слизу за суб'єктивною оцінкою пацієнтів і відповідними клінічними змінами (Zanasi A. et al., 2017). Призначення бромгексину покращує проникнення антибіотиків у легені (Bergogne-Berezin E. et al., 1979; Martin G.P. et al., 1995; Roa C.C., Dantes R.B., 1995). Бромгексин не слід застосовувати у дітей віком до 2 років (Scaglione F., Petrini O., 2019).

Карбоцистеїн і N-ацетилцистеїн

N-ацетилцистеїн і, меншою мірою, карбоцистеїн (S-карбоксиметил-L-цистеїн) часто застосовуються як муколітики в лікуванні ХОЗЛ та бронхіту. N-ацетилцистеїн також є антидотом при передозуванні парацетамолу (Kozer E., Koren G., 2001).

In vitro показано, що похідні цистеїну розривають дисульфідні містки між макромолекулами слизу, завдяки чому знижується в'язкість останнього (Medici T.C., Radielovec P., 1979). Також цим речовинам властива антиоксидантна дія, пов'язана, зокрема, з їх сприятливим впливом на перебіг ХОЗЛ (Rahman I., 2012; Rahman I., Adcock I.M., 2006; Rahman I., Kilty I., 2006; Rahman I., McNee W., 2012). У дорослих пацієнтів з ХОЗЛ чи хронічним бронхітом обидва ці засоби забезпечують несуттєве зниження кількості загострень (Zeng Z. et al., 2017; Shen Y. et al., 2014; Poole P. et al., 2012; Poole P.J., Black P.N., 2001). У 2 дослідженнях було відзначено покращення якості життя хворих на ХОЗЛ, асоційоване з прийомом карбоцистеїну (Tatsumi K., Fukuchi Y., 2007; Yasuda H. et al., 2006). Відповідно до огляду Y. Shen і співавт. (2014), тривале лікування N-ацетилцистеїном у високій дозі може знижувати кількість загострень у пацієнтів з ХОЗЛ, однак N-ацетилцистеїн не є дієвим при муковісцидозі (Duijvestijn Y.C., Brand P.L., 1999). У дітей з гострими бронхолегеневими захворюваннями нещодавній Кокранівський огляд охарактеризував ефективність обох засобів як обмежену (Chalumeau M., Duijvestijn Y.C., 2013).

Хоча N-ацетилцистеїн та карбоцистеїн вважаються безпечними для лікування дітей і дорослих, є повідомлення про парадоксальні побічні реакції з боку дихальної системи, асоційовані із системним застосуванням цих засобів у дітей (Mallet P. et al., 2011). У 2 роботах припускається, що карбоцистеїн може спричиняти пневмонію в схильних осіб (Koreeda Y. et al., 2007; Kudo K. et al., 2013). Ці факти ставлять під питання співвідношення користь/ризик щодо використання цих препаратів у дітей і в певних групах дорослих пацієнтів (Scaglione F., Petrini O., 2019).

Ердостеїн

Ердостеїн є тіоловим похідним з муколітичними й антиоксидантними властивостями (Moretti M., 2009; Hillas G. et al., 2013). Цей препарат показаний для лікування хронічного обструктивного бронхіту (Moretti M., 2009; Dechant K.L., Noble S., 1996). У нещодавньому сліпому плацебо-контрольованому випробуванні ердостеїн сприяв зменшенню частоти та тривалості загострень у пацієнтів з ХОЗЛ (Dal Negro R.W. et al., 2016; 2017), а в разі додавання до стандартного лікування пришвидшував зменшення вираженості симптомів хронічного бронхіту та ХОЗЛ, що асоціювалося зі зменшенням частоти госпіталізацій і покращенням якості життя (Moretti M., 2009; Dechant K.L., Noble S., 1996; Cazzola M. et al., 2010). Профіль безпеки ердостеїну загалом хороший, найчастішим побічним ефектом є печія. Специфічні взаємодії з іншими медикаментами не описані (Scaglione F., Petrini O., 2019).

Амброксол

Секретолітичний агент амброксол – активний метаболіт бромгексину – стимулює мукоциліарний кліренс і підвищує ефективність кашлю шляхом покращення кінетичних властивостей слизу та стимуляції секреції сурфактанту (Rogers D.F., 2007; Paleari D. et al., 2011). Цей засіб майже 50 років наявний на фармацевтичному ринку і представлений у різних формах, у тому числі в ампулах для парентерального введення, призначених для лікування респіраторного дистрес-синдрому новонароджених (Scaglione F., Petrini O., 2019).

Амброксолу властива не тільки секретолітична, а й антиоксидантна, протизапальна та анестетична активність (Malerba M., Ragnoli B., 2008; Beeh K.M. et al., 2008), а також антибактеріальний та противірусний ефекти (Paleari D. et al., 2011; Yamaya M. et al., 2014). Нещодавно було показано, що амброксол чинить імуномодулюючу дію в моделі бронхіальної астми на мишах, нормалізуючи гіперреактивність дихальних шляхів та знижуючи вміст еозинофілів і Th2-спорідненних цитокінів у водах бронхоальвеолярного лаважу (Takeda K. et al., 2016). Наведені ефекти обґрунтовують доцільність його застосування в профілактиці (Nobata K. et al., 2006) та лікуванні інфекцій ВДШ, асоційованих з порушеннями секреції і транспорту слизу.

Ефективність амброксолу була показана більш ніж у 100 клінічних дослідженнях різного типу (обсерваційних, неконтрольованих, рандомізованих контрольованих подвійних сліпих) за участю понад 15 тис. дорослих і дітей з різними гострими та хронічними захворюваннями ВДШ і НДШ (Malerba M., Ragnoli B., 2008). Дослідження на тваринах і клінічні випробування продемонстрували, що додавання амброксолу до антибіотикотерапії амоксициліном, ампіциліном чи еритроміцином підвищує вміст антибіотика в легенях (Gene R. et al., 1987; Principi N. et al., 1986; Spatola J. et al., 1987; Wiemeyer J.C., 1981).

Амброксол є безпечним медикаментом (Malerba M., Ragnoli B., 2008). У дослідженні M. Schulz і співавт. (2006) було опитано 2664 пацієнти, які купували амброксол в аптеках. 97% учасників оцінили переносимість препарату як «дуже хорошу» чи «хорошу», і лише 3% опитаних відзначали незначні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту чи шкірних покривів. Дотепер не продемонстровано взаємодій амброксолу з іншими ліками (Scaglione F., Petrini O., 2019).

Таблиця. **Основні характеристики проаналізованих муколітичних засобів**

	Амброксол	Бромгексин	Карбоцистеїн	N-ацетилцистеїн	Ердостеїн
Показання, вивчені в дослідженнях	БЕХ, бронхіт, МВ, ХОЗЛ, РДСН*, ІДШ	БЕХ, бронхіт, МВ, ХОЗЛ, РДСНа, ІДШ	Бронхіт, ХОЗЛ, ІДШ	Бронхіт, ХОЗЛ, ІДШ	Бронхіт, ХОЗЛ, ІДШ
Безпека**	Алергічні шкірні реакції	Алергічні шкірні реакції	Парадоксальні побічні реакції в дітей	Парадоксальні побічні реакції в дітей	Не відомо
Застосування в педіатрії	Не рекомендовано для дітей віком до 2 років	Не рекомендовано для дітей віком до 2 років	Не рекомендовано для дітей віком до 2 років	Не рекомендовано для дітей віком до 2 років	Не рекомендовано для дітей віком до 2 років
Міжлікарські взаємодії					
Антибіотики	Підвищує рівень	Підвищує рівень	Не відомо	Не відомо	Не відомо

*Примітки: БЕХ – бронхоектатична хвороба; МВ – муковісцидоз; РДСН – респіраторний дистрес-синдром новонароджених; ІДШ – інфекції дихальних шляхів (неуточнені); * – уже не є засобом першої лінії; ** – лише серйозні побічні ефекти.*

Обговорення та висновки

Обсерваційні дослідження та клінічний досвід застосування свідчать, що муколітики посідають важливе місце в полегшенні симптомів з боку ВДШ, покращуючи відходження слизу, хоча дані літератури із цього питання є суперечливими (Rubin B.K., 2007).

Поточні клінічні рекомендації з лікування неінфекційних ХДС радять у таких випадках призначати лише симптоматичну терапію кашлю (Braman S.S., 2006; Kardos P. et al., 2010). Головною метою лікування продуктивного кашлю є підтримання експекторації та, відповідно, зниження інтенсивності кашлю. Для покращення загального стану пацієнта терапія має бути спрямована також на швидку ліквідацію пов'язаних з кашлем вторинних симптомів на кшталт порушень сну та самопочуття, задишки і болю в грудях (Kardos P. et al., 2010).

Усі представлені в цьому огляді муколітики забезпечують симптоматичне полегшення кашлю та, імовірно, зменшують його тривалість. Цим засобам також властиві додаткові фармакологічні ефекти, що можуть сприяти покращенню перебігу бронхіту та ХОЗЛ. Суперечливі результати нещодавніх оглядів (Wilkinson M. et al., 2014; Poole P. et al., 2015; Welsh E.J. et al., 2015; Smith S.M. et al., 2014; Chang C.C. et al., 2014; Poole P. et al., 2012), очевидно, є наслідком впливу кількох факторів, серед яких дизайн досліджень, самолімітуюча природа хвороби, відсутність визначених стандартів випробувань і чіткого консенсусу щодо кінцевих точок, які слід застосовувати в дослідженнях муколітиків. Крім того, відсутні надійні методи визначення активності мукоактивної терапії, а її варіабельність у різних хворих та в одного пацієнта під час різних захворювань дуже висока (Rubin B.K., 2007). Слід зазначити, що на ефективність муколітичного засобу може також впливати лікарська форма, утім, це питання вкрай мало вивчалося в порівняльних дослідженнях.

Сприятливі взаємодії з антибіотиками відзначені для амброксолу (Gene R. et al.,1987; Principi N. et al.,1986; Spatola J. et al., 1987; Wiemeyer J.C., 1981) та бромгексину (Bergogne-Berezin E. et al., 1979; Martin G.P. et al., 1993; Roa C.C., Dantes R.B., 1995). Усі муколітики, представлені в цьому огляді, характеризуються хорошим профілем безпеки, хоча вживання N-ацетилцистеїну та карбоцистеїну в певних групах пацієнтів слід ретельно моніторувати (EMA, 2015; Mallet P. et al., 2011; Koreeda Y. et al., 2007; Kudo K. et al., 2013).

Амброксол, бромгексин, карбоцистеїн, ердостеїн та N-ацетилцистеїн можуть впливати на об'єм і склад бронхіального секрету, таким чином полегшуючи симптоми ХДС, передусім продуктивний кашель. Клінічні переваги цієї групи препаратів забезпечуються їх муколітичними, протизапальними й антиоксидантними властивостями. У пацієнтів із ХОЗЛ мукоактивні засоби зменшують частоту та тривалість загострень. Слід зазначити, що ключовими в досягненні зниження симптомів ХОЗЛ є прихильність до лікування та одночасний вплив на різні патофізіологічні механізми. Докази, отримані в рандомізованих контрольованих та обсерваційних дослідженнях, а також досвід клінічного застосування свідчать, що проаналізовані муколітики в рекомендованих дозах є корисними в лікуванні хвороб НДШ (ХОЗЛ, бронхоектатична хвороба) та ВДШ (бронхіт). Узагальнені характеристики мукоактивних засобів, що вивчалися в цьому огляді, представлені в таблиці (Scaglione F., Petrini O., 2019).

Нині вимоги до фармацевтичних препаратів суттєво зросли. Медикамент має не лише чинити основний ефект, заради якого призначається (у цьому випадку – мукоактивну дію), а й демонструвати сприятливі плейотропні властивості. У цьому аспекті амброксолу властива низка переваг. Ця багатогранна молекула виявляє додаткову антиоксидантну, протизапальну, анестетичну, антибактеріальну, противірусну та імуномодулюючу активність, а також стимулює синтез власного сурфактанту та підвищує вміст антибіотичних препаратів у тканині легень. Застосування амброксолу дозволяє покращити експекторацію мокротиння, а в складі комплексного лікування – підвищити ефективність антибіотикотерапії.

Препарат Флавамед (компанія «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) – амброксол європейського виробництва, представлений у трьох лікарських формах: розчин, таблетки та сольвелі (розчинні таблетки). Кожна із цих форм є досконалим варіантом мукоактивного засобу і має низку позитивних характеристик: так, розчин Флавамед не містить цукру й етилового спирту, таблетки Флавамед характеризуються невеликим розміром, що полегшує їх проковтування, а сольвелі Флавамед Макс повністю розчиняються без утворення бульбашок, тому не спричиняють відрижки. Усім лікарським формам препарату Флавамед властиві висока ефективність та відмінний профіль безпеки, мінімальна кількість допоміжних речовин, зручність у застосуванні.

За матеріалами статті: Scaglione F., Petrini O. Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat. 2019 Volume 12: 1-9.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

АКТОВЕГІН

Потужний універсальний антигіпоксант[1]

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- **Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень і деменції[2]**
- **Для терапії діабетичної полінейропатії[2]**
- **Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка)[2]**

Переможець щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 років

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (ACTOVEGIN®).
Склад: діюча речовина: *Розчин для ін'єкцій* – 1 мл препарату містить: депротеїнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 40 мг сухої маси; *Таблетки* – 1 таблетка містить: депротеїнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 200 мг сухої маси. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції. Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. *Розчин для ін'єкцій.* Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузій при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: *з боку імунної системи та шкіри* – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, припливи жару, зміни у місці введення; *з боку травного тракту* – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; *з боку серцево-судинної системи* – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; *з боку дихальної системи* – збільшення частоти дихання, відчуття стискання у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи; *з боку нервової системи* – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; *з боку кістково-м'язової системи* – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/11232/01/01 від 21.09.2015, №UA/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** *Розчин для ін'єкцій.* ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника Такеда Австрія ГмбХ, Австрія). *Таблетки.* ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. 1. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88 . 2. Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

UA/AVG/1018/0077

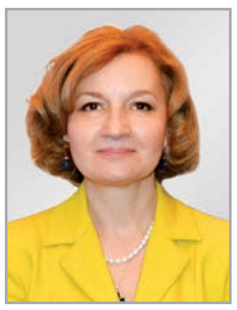
Нейропротекція: за чи проти?

Четвертого грудня 2018 року в Києві відбулася дискусійна панель, у роботі якої взяли участь провідні українські експерти у сфері неврології, ендокринології, судинної хірургії, клінічної фармакології. Основне питання, винесене на обговорення, – сучасні можливості та майбутнє нейропротекції.

Тема нейропротекції сьогодні активно дискутується в усьому світі. З одного боку, недостатня кількість доказів ефективності окремих нейропротекторів у клінічних дослідженнях зумовлює скептичне ставлення до цієї групи препаратів. З іншого боку, в клінічній практиці є реальна потреба в ефективних нейропротекторах. Імовірно, цим пояснюється приріст кількості нейропротекторних препаратів в Україні за останні роки.

Учасників дискусійної панелі привітав **директор компанії «Такеда» в Україні Кокі Сато**.

– Обговорення проблем нейропротекції є необхідним для подальшого планування наукових досліджень у цьому напрямі. «Такеда» зацікавлена в підтримці медичних інновацій, зокрема в пошуку нових можливостей лікування в неврології як одному з ключових терапевтичних напрямів досліджень і розробок компанії в цілому. Тому участь у наукових дискусіях і збереження ефективної комунікації з науковцями є надважливими для розроблення ефективних стратегій лікування.



За словами **професора кафедри неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук Тетяни Миколаївни Слободін**, за період з 2013 по 2018 рік кількість зареєстрованих в Україні нейропротекторів збільшилася з 51 до 86.

– Парадокс ситуації полягає в тому, що нейропротектори є, а нейропротекції немає. В усякому разі, в авторитетних клінічних посібниках (американських, європейських, канадських, британських) відзначена потреба у використанні такого підходу, однак у клінічних дослідженнях поки не вдалося підтвердити багатообіцяючі результати випробувань на тваринах. Водночас арсенал нейропротекторів в Україні продовжує поповнюватися. Що це за засоби, чи доведено їхню ефективність? Чи може лікар використовувати препарати, рекомендації для яких відсутні в клінічних протоколах?

При цьому українські лікарі досить широко застосовують нейропротектори. Сьогодні в Україні, згідно зі статистичними даними, основна маса нейропротекторів виписується лікарями з приводу дисциркуляторної енцефалопатії (51,8%) і гострих порушень мозкового кровообігу (11,3%). Рідше приводом для призначення нейропротекторних препаратів стають церебральний атеросклероз (8%), вегетосудинна дистонія (5,5%), гіпертонічна хвороба (4,4%) та ін. Наскільки обґрунтовані ці призначення, якщо в протоколах лікування таких рекомендацій немає?

Насправді в розвинених країнах інтерес до нейропротекції не згасає, і дослідницька робота в цьому напрямі триває. Потреба в нейропротекторах залишається актуальною, оскільки результати клінічних досліджень поки неуспішні.

Незважаючи на те що в чинних протоколах нейропротектори відсутні і цим зумовлене критичне ставлення до них, практична потреба в таких препаратах очевидна.

Однією з точок прикладання нейропротекторів є захист нервової тканини при гострому ушкодженні – інсульті, черепномозковій травмі. Потреба в нейропротекторах при гострих станах зростає з кожним роком, цій проблемі присвячено багато публікацій. Так, золотим стандартом фармакотерапії при інсульті залишається тромболізис. Застосування ж нейропротекторів у ранньому періоді інсульту могло б збільшити терапевтичне вікно до проведення тромболізису, захистити область ішемічної півтіні (так звану пенумбру) і до проведення тромболізису, захистити область ішемічної напівтіні (так звану пенумбру) і забезпечити кращий клінічний результат. У цьому випадку церебральну нейропротекцію при гострому ішемічному інсульті слід розглядати як терапію, спрямовану на підвищення стійкості мозку до ішемії для поліпшення клінічного результату (Tymianski M., 2013). Тому деякі вчені однією з основних цілей клінічної неврології вважають розробку нейропротекторів, які б зменшували або затримували ішемічне ушкодження, тим самим збільшуючи час для візуалізації та тромболізису (Neuhaus A. et al., 2014).

У настановах з невідкладної терапії пацієнтів із гострим ішемічним інсультом Американської асоціації серця / Американської асоціації інсульту (AHA/ASA) зазначено, що багато потенційних нейропротекторів, найімовірніше, безпечні і потенційно ефективні при геморагічному й ішемічному інсульті. Ідеальну нейропротекторну терапію варто було б розпочинати якомога раніше (вже в догоспітальному періоді) і продовжувати на наступних етапах, коли проводиться нейровізуалізація з подальшою тромболітичною терапією й ендоваскулярною реваскуляризацією. Водночас у європейських довідниках вказується, що для більшості нейропротекторів немає доказів користі чи шкоди.

Практичному лікарю слід бути уважним до кожного засобу, що позиціонується як нейропротектор. Використовувати на практиці треба тільки препарати, які довели свою ефективність у рандомізованих клінічних дослідженнях.

У недавньому огляді ключових досліджень американських авторів, у яких вивчалася фармакотерапія судинних когнітивних порушень (Farooq M.U. et al., 2017), поряд з даними щодо донепезилу, мемантину наводяться результати рандомізованих клінічних досліджень для цитиколіну та Актовегіну. Відзначено, що в дослідженні ARTEMIDA Актовегін достовірно більш виражено в порівнянні з плацебо поліпшував когнітивні функції через 6 міс терапії в пацієнтів з постінсультними когнітивними порушеннями. Більше того, після скасування терапії її результат зберігався і навіть посилювався протягом наступних 6 міс спостереження.

Отже, наше розуміння нейропротекції наразі змінюється, а її клінічна необхідність не викликає сумнівів. Однак до кінця не вивченими залишаються вплив нейропротекторів на апоптоз і запалення в нервовій тканині, ефект нейропротекторного втручання на регенерацію та нейропластічність. Ці питання ще треба вирішити.

Продовжуючи дискусію, **завідувач кафедри нервових хвороб та нейрохірургії ФПО ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Людмила Антонівна Дзяк** зазначила, що поняття нейропротекції сьогодні відрізняється від традиційного уявлення про так званий захист мозку.

– У світлі останніх наукових праць коректно говорити не просто про захист мозку, а про протекцію нейроваскулярного модуля (одиниці), до якого входять перицити, ендотеліоцити капілярів головного мозку, астроглії, нейрони. Інакше кажучи, це функціональне співтовариство клітин, які забезпечують конкретні функції:

- локальне управління кровотоком головного мозку;
- регуляцію ліквороутворення;
- метаболічне забезпечення нейронів, метаболізм синапсів і транспорт речовин (Tang et al., 2012; Hawkins et al., 2005).

Нейропротекцію на сучасному етапі визначають як безперервну адаптацію не стільки нейронів, скільки нейроваскулярного модуля до нових функціональних умов, індукованих ішемією.

Коли йдеться про захист мозку, слід розуміти сукупність нейро- і васкулопротекторних впливів. Цим пояснюється інтерес дослідників до препаратів з мультимодальною дією.

Універсальними патогенетичними механізмами ушкодження нервової тканини є мітохондріальна дисфункція, оксидативний стрес, ексайтотоксичність та ендотеліальна дисфункція. Цим можна пояснити ефективність мультимодальних нейропротекторів, які впливають на всі ланки патогенетичного каскаду реакцій при ішемії. Прикладом такого препарату може бути Актовегін.

Утім, відомо, що при ушкодженні тканин мозку спостерігається певний дуалізм процесів. Ушкоджувальні фактори призводять до редукції мозкового кровотоку, оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції аж до ушкодження структур нейроваскулярного модуля. Водночас відбувається ініціація стереотипної програми репарації і регенерації зони ушкодження з пластичними змінами в головному мозку, що лежать в основі відновлювальних процесів.

Продовження на стор. 6.

Нейропротекція: за чи проти?

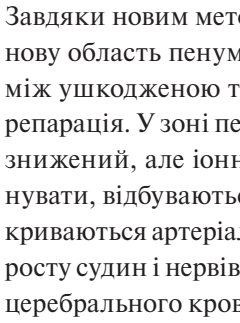
Продовження. Початок на стор. 5.

У мозковій тканині паралельно з ушкодженням активуються власні механізми ендогенної нейропротекції.

Не так давно була висунута концепція вторинної пенумбри, яка дає нам можливість зрозуміти ранні механізми відновлення клітин головного мозку (Lo E.H., 2008). Деякі із цих механізмів тісно переплітаються з нейропротекцією.

Зона пенумбри традиційно визначається як область зі зниженим або помірно зниженим церебральним кровотоком, який залишається вищим за критичний поріг незворотних змін. Саме в цій ділянці відбувається поширення медіаторів клітинної загибелі. Завдяки новим методам візуалізації вдалося виявити нову область пенумбри, яка включає перехідну зону між ушкодженою тканиною і глією, де відбувається репарація. У зоні пенумбри енергетичний метаболізм знижений, але іонні канали продовжують функціонувати, відбуваються активні процеси репарації, відкриваються артеріальні шунти, активуються фактори росту судин і нервів. Ці явища дуже динамічні. Рівень церебрального кровотоку із часом змінюється, медіатори переключаються зі «шкідливих» на «корисні» ролі, а в перехідній зоні одночасно реалізуються механізми ушкодження та відновлення тканин.

Потрібно визнати, що багато клінічних досліджень нейропротекторів зазнали невдачі при багатообіцяючих результатах доклінічних випробувань. Причин цього може бути кілька. У великій кількості робіт нейропротектори досліджувалися на моделях тварин з інсультом, які не зовсім точно відбивають справжню картину інсульту в людини. Крім того, не було єдиної методології призначення нейропротекторів в експериментальних умовах. Деякі молекули справді не довели своєї ефективності. З появою концепції вторинної пенумбри стало зрозуміло, що в окремих прикордонних ділянках мозкової тканини можливе відновлення, тож інтерес до нейропротекції зріс. Можливо, нейропротектори дозволять впливати на ендогенні репаративні процеси – запускати або посилювати їх. У такому випадку в них дуже цікаве майбутнє.



Свій погляд на нейропротекцію з позицій судинного хірурга представив **завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Іван Михайлович Гудз**. За його словами, однією з невирішених проблем у хірургії залишається постішемічна нейропатія в пацієнтів після артеріальної реконструкції.

– Більшість судинних хірургів націлені тільки на збереження кінцівки і відновлення кровотоку у хворого, після чого його можна виписати зі стаціонару. Однак пацієнти з постішемічною нейропатією часто страждають від хронічних болів і неврологічних порушень. Після артеріальних реконструктивних втручань з приводу гострої або хронічної критичної ішемії нижньої кінцівки більш ніж у третини хворих виникають постішемічні нейропатії, які істотно знижують якість життя, хоча хірургічне лікування й дозволяє уникнути ампутації кінцівки.

Протоколів з лікування таких хворих немає, як і рекомендацій щодо післяопераційного ведення. Терапія пацієнтів з постішемічними нейропатіями не регламентована жодними протоколами або рекомендаціями національних асоціацій і базується тільки на особистому досвіді судинного хірурга та невропатолога. Проблема не розглядалася ні на одній конференції судинних хірургів або неврологів України. Жодного систематичного огляду чи метааналізу в пошукових системах із цього питання виявити не вдалося. Проблема постішемічної нейропатії, як і діабетичної стопи, – це ще один привід для спільної роботи хірургів і невропатологів.

Інше питання, яке нам належить вирішити спільно, – нейропротекція в хірургії сонних артерій. Проведення каротидної ендартеректомії (навіть при використанні тимчасового шунтування), як відомо, пов'язане з ризиком ішемічного ушкодження мозкової тканини внаслідок гіперперфузії. Методологія нейропротекції при такому підході втручань не розроблена.

Актуальними залишаються питання фармакологічної нейропротекції в анестезіології, які вимагають нових рандомізованих досліджень. Не до кінця вивчено вплив різних анестетиків на післяопераційний неврологічний статус залежно від дії періопераційних факторів. У зв'язку із цим необхідно залучати провідних українських анестезіологів до вирішення зазначеної проблеми.

Таким чином, розробка ефективних методів нейропротекції затребувана не тільки в неврології, а й у суміжних спеціальностях – ендокринології, хірургії, анестезіології.

Якщо рішення проблеми не відображено в протоколі або клінічних рекомендаціях, це не означає, що її не існує. Спільна робота фахівців різного профілю необхідна, щоб досягти позитивних результатів у лікуванні пацієнтів із широким колом нозологій, при яких доцільна нейропротекція.

Завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ганна Володимирівна Зайченко підкреслила, що жодна дослідницька модель на тваринах ніколи не зможе повною мірою відтворити патологію людини.

– Моделі ушкодження головного мозку в тварин створюються досить жорсткими методами – перев'язкою сонних артерій, впливом токсичних речовин тощо. У людини такі масивні ушкодження в клінічній практиці зустріти доволі складно. Коли окремі молекули показують ефективність на тваринних моделях в умовах вираженого ушкодження мозкової тканини, це вселяє надію. Але як організовані клінічні дослідження за участю пацієнтів, який дизайн розроблений і які кінцеві точки обрані дослідниками при плануванні роботи? Від цих параметрів залежить результат клінічного дослідження.

Необхідно відзначити, що ера цитопротекторів почалася в лабораторіях доклінічних досліджень.

Кардіо-, хондро-, гепатопротектори пройшли досить довгий і тернистий шлях від повного заперечення до прийняття і розуміння їх необхідності в клінічній практиці. Нейропротектори все ще в середині свого шляху.

Кардіопротекторні препарати не так давно з'явилися в кардіології, проте завдяки їм сьогодні є можливість вберегти окремі ділянки міокарда від загибелі в умовах ішемії, запобігти заміщенню функціональної тканини рубцевою і підвищити працездатність серцевого м'яза в умовах гіпоксії.

Не меншого поширення набули ендотелійпротекторні засоби, які використовуються практично в усіх областях медицини. Кріопротектори відіграють важливу роль у трансплантології та репродуктивних технологіях. Тому сьогодні можна з упевненістю говорити про те, що препарати-цитопротектори мають множинні точки прикладання в практичній медицині і в майбутньому широко використовуватимуться.

Ці засоби з протекторними властивостями об'єднує наявність 4 ключових фармакологічних ефектів:

- могутня антиоксидантна дія шляхом впливу на різні механізми (зменшення рівня оксидативного стресу, підвищення ефективності ендогенної антиоксидантної системи);
- мембранопротекція;
- зменшення запалення, яке є універсальною відповіддю на ушкодження;
- відновлення функціональної активності.

Препарати з односпрямованою дією навряд чи впораються з комплексним завданням, яким є цитопротекція. У зв'язку із цим дослідники все частіше звертають увагу на цитопротектори з мультимодальною дією, наприклад на Актовегін. Сьогодні фармакологи мають можливість знайти та глибоко дослідити нейропротекторні препарати, а завдання клініцистів – довести в клінічних умовах ефективність цих засобів і їх місце в протоколах лікування. Наше спільне завдання – зібрати доказову базу та розробити підходи до своєчасного персоніфікованого використання нейропротекторів у пацієнтів, а отже, відкрити нові можливості для нейрореабілітації.

Продовжуючи думку професора Г.В. Зайченко про важливість коректного дослідження цитопротекторів, **завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов** нагадав присутнім про перші клінічні дослідження триметазидину в кардіології, які в кінцевому підсумку зіграли проти цього препарату.

– З появою міокардіоцитопротектора триметазидину в клінічній практиці виникла ідея протестувати

його терапевтичний і кардіопротекторний потенціал у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Дослідження були сплановані як плацебо-контрольовані, проте не було враховане часове вікно, в якому препарат мав би можливість проявити свою дію. У результаті досить велика кількість пацієнтів, очевидно, отримала досліджуваний препарат занадто пізно, коли кардіопротекція була вже явно неефективною. Пізніше в окремих клініках, які мали можливість узагальнити отриманий досвід з урахуванням часового вікна, багатоцентрові дослідження показали, що цей препарат дійсно зменшує ступінь ушкодження міокарда. Однак у подальшому великих досліджень щодо застосування препарату при гострих станах у кардіології не проводилося. Сьогодні триметазидин, а також ранолазин широко застосовуються в кардіології при стабільній ішемічній хворобі серця.

Невдача препарату в клінічному дослідженні при гострій патології не завжди означає його неефективність. На мій погляд, це слід враховувати й неврологам при плануванні досліджень препаратів за гострих станів у неврології, наприклад у разі ішемічного інсульту.

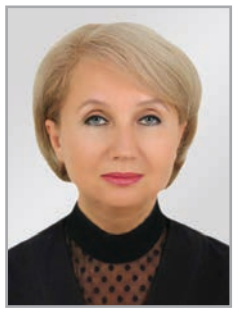
Що стосується можливості використання препаратів, не внесених до протоколів лікування, то хочу зауважити, що й у західних країнах далеко не всі лікарські засоби, що використовуються лікарями, фігурують у стандартах терапії. Останні базуються на дуже суворих умовах, але це не означає, що препарати, які не досліджувалися стосовно впливу на жорсткі кінцеві точки, не можуть застосовуватися в клінічній практиці. Як кардіолог можу сказати, що наші призначення, безумовно, засновані на даних доказової медицини. Разом із тим у практиці будь-якого клініциста трапляються нестандартні ситуації, пов'язані з ускладненнями та побічними діями, непереносимістю загальноприйнятої терапії і т. ін. Стандарти лікування мають свої межі, і у випадках, коли доводиться виходити за ці межі, ми можемо послуговуватися останніми даними літератури.

Розвиваючи тему стандартизації медичної допомоги, **завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський** зауважив, що й у сфері ведення пацієнтів з діабетом також не всі ситуації можуть бути стандартизовані.

– Безумовно, я не закликаю відмовитися від принципів доказової медицини. Лікарями накопичений великий практичний досвід роботи з Актовегіном, щодо цього препарату зараз з'являються нові дані. Оскільки засіб містить комплекс активних речовин, ми не можемо однозначно трактувати механізм його дії. В авторитетному журналі Diabetes Care було опубліковано дослідження, в якому вивчалася ефективність Актовегіну в порівнянні з плацебо в пацієнтів із діабетичною полінейропатією (Ziegler et al., 2009). Були отримані позитивні результати від застосування Актовегіну щодо зменшення симптомів, а також поліпшення функції великих нервових волокон. Дослідження ARTEMIDA хоч і не відноситься повною мірою до діабетології, також включало значну частку пацієнтів із цукровим діабетом. Об'єктивні позитивні результати цієї роботи вже були озвучені.

Ґрунтуючись на результатах наявних на сьогодні досліджень, можна зробити висновок, що, ймовірно, є низка механізмів, завдяки яким у хворих на цукровий діабет Актовегін чинить позитивний вплив як на периферичну, так і на центральну нервову систему.

Практичний інтерес для діабетології представляє можлива стимуляція Актовегіном інсулінзалежних факторів росту. Цей аспект потребує подальшого всебічного і детального вивчення. Кожне нове дослідження, як елемент пазла, дозволить нам сформувати остаточну картину механізму дії цього препарату.



Повертаючись до теми нейропротекції, **керівник відділу клінічної фізіології та патології нервової системи ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Наталія Юріївна Бачинська** підкреслила, що це перспективний напрям у лікуванні неврологічної патології.

– Як судинні, так і нейродегенеративні захворювання характеризуються тривалим латентним періодом з моменту виникнення патологічних процесів до перших клінічних проявів.

Сучасні методи дослідження дозволяють уже на досимптомній стадії, коли ще відсутні ознаки когнітивного зниження, визначати характерні зміни в цереброспинальній рідини і тканинах мозку.

Наприклад, проведення позитронно-емісійної томографії головного мозку з використанням піттсбургського компонента В і фтордегідроглюкози дозволяє виявити пацієнтів з високим ризиком розвитку хвороби Альцгеймера. На цьому етапі використання нейропротекторів може виявитися найбільш ефективним.

Добре відомо, що симптоматичне лікування наявних когнітивних порушень при нейродегенеративних і судинних захворюваннях є малоефективним. Основні зусилля мають бути спрямовані на превентивні та хворобомодифікуючі заходи. Нейропротекція може стати одним з таких інструментів. Коли йдеться про Актовегін, не можна обійти увагою дослідження ARTEMIDA, що продемонструвало можливість зниження ризику розвитку постінсультних когнітивних розладів і деменції як найважчої їх форми. Цей ефект можна розглядати як потенційну хворобомодифікуючу дію препарату. Потрібні подальші дослідження для підтвердження наявності в Актовегіну такого ефекту як у пацієнтів з постінсультними когнітивними порушеннями, так і в пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку.

Завідувач кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олена Леонідівна Товажнянська звернула увагу слухачів на необхідність розробки чіткої методології нейропротекції.

– Сьогодні на українському ринку присутня велика кількість препаратів, які позиціонуються як нейропротектори. Тільки грамотно сплановані клінічні дослідження, які мають і будуть проведені, допоможуть виділити ті лікарські засоби, що можуть бути використані для нейропротекції. Найбільший інтерес у дослідників, безумовно, викликають препарати з мультимодальною дією.

Так само, як у сучасній гіпертензіології використовують комбіноване лікування, щоб впливати відразу на кілька механізмів підвищення артеріального тиску, в неврології слід прагнути до того, щоб впливати одночасно на кілька ланок патогенезу.

Коли ми говоримо про час початку терапії з використанням нейропротекторів, слід пам'ятати, що до розвитку гострої церебральної ішемії в пацієнта часто вже мають місце артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, атеросклероз. У якому стані перебувають клітини головного мозку в такого пацієнта до виникнення інсульту? Імовірно, в осіб, які мають фактори ризику, нейропротекція необхідна ще до того, як сталася судинна катастрофа. Отже, необхідно чітко позначити, ґрунтуючись на даних клінічних досліджень, коло показань для проведення нейропротекції, а також перелік нозологій та синдромів, за яких нейропротекція буде корисною.

Завідувач кафедри ендокринології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Наталія Олегівна Перцева виказала сподівання на те, що нейропротекторні засоби найближчим часом з'являться в міжнародних протоколах лікування хворих на неврологічну патологію.

– У діабетології вже існують переконливі дослідження, які вказують на позитивний вплив цих засобів (зокрема, Актовегіну) на перебіг діабетичної полінейропатії. Проте для широкого застосування нейропротекторів у повсякденній клінічній практиці важливо чітко окреслити критерії призначення цих засобів із профілактичною та лікувальною метою.

Вчений секретар ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», кандидат медичних наук Віктор Олександрович Холін погодився з попереднім спікером стосовно того, що препарати з мультимодальною дією привертають дедалі більше уваги науковців. Однак сучасна неврологія потребує не ідеального нейропротектора, а насамперед ефективного й безпечного.

– Щоб довести ефективність і безпечність, необхідно приділити належну увагу плануванню рандомізованих клінічних досліджень для тих засобів, які вже мають великий обсяг доклінічних і моноцентрових досліджень, позитивних клінічних спостережень. Це можливо тільки за умови ефективної співпраці академічної наукової спільноти з представниками фармацевтичної галузі.

Ефективне застосування цитопротекторів у неврології та реабілітації неврологічних хворих має ґрунтуватися передусім на чітких критеріях призначення (яким хворим і в який термін призначати нейропротектор). Відомо, що процеси нейропластичності найактивніші в перші 3 міс після судинної катастрофи. Це терапевтичне вікно слід використовувати найбільш продуктивно з позицій нейропротекції. Перспективним є визначення маркерів, що допомогли б ретельніше проводити відбір пацієнтів, які матимуть найбільшу користь від застосування нейропротекторів.

Підготувала ***Марія Марчук***

Стаття друкується за сприяння ТОВ «Такеда Україна».

UA/AVG/0119/0005

НОВОСТИ ВОЗ

Вирус папилломы человека и рак шейки матки

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) – возбудители самой распространенной вирусной инфекции половых путей. Большинство женщин и мужчин, ведущих половую жизнь, рано или поздно сталкиваются с этой инфекцией, некоторые – несколько раз.

Среди типов ВПЧ многие не представляют опасности для здоровья. Примерно в 90% случаев элиминация инфекции из организма достигается в течение 2 лет. В некоторых случаях инфекции ВПЧ определенных типов могут принимать хронический характер и со временем приводить к развитию рака шейки матки (РШМ).

РШМ, вне всяких сомнений, является самым распространенным из заболеваний, связанных с ВПЧ. Почти все случаи РШМ вызваны ВПЧ-инфекцией. ВПЧ некоторых типов также обусловлена определенная доля случаев рака заднего прохода, вульвы, влагалища, полового члена и ротоглотки – заболеваний, которые можно предотвратить с помощью тех же методов первичной профилактики, что и РШМ.

Некоторые неонкогенные ВПЧ, особенно ВПЧ 6 и 11 типа, могут приводить к образованию остроконечных кондилом и развитию респираторного папилломатоза (заболевания, при котором опухоли образуются в дыхательных путях, ведущих от носа и полости рта в легкие). Хотя эти патологические состояния редко приводят к смерти, распространенность заболевания может быть значительной. Остроконечные кондиломы очень широко распространены, отличаются высокой контагиозностью и отрицательно влияют на половую жизнь.

Несмотря на то что большинство ВПЧ-инфекций проходят сами по себе, а предраковые поражения в большинстве случаев самопроизвольно излечиваются, все женщины подвержены риску перехода инфекции в хроническую форму, а также риску прогрессирования предраковых поражений в инвазивный РШМ.

У женщин с нормальным иммунитетом РШМ может развиваться в течение 15-20 лет. Однако при нарушениях иммунной системы, например у женщин с нелеченой ВИЧ-инфекцией, этот процесс может занять всего 5-10 лет.

РШМ – четвертый в мире по распространенности вид рака у женщин. Так, в 2018 г. было зарегистрировано около 570 тыс. новых случаев этого заболевания. Оно является также причиной 7,5% всех случаев смерти от онкологических заболеваний среди женщин. Ежегодно от РШМ умирает более 311 тыс. женщин, причем более 85% таких случаев приходится на развивающиеся страны.

В развитых странах реализуются программы по вакцинации девочек против ВПЧ и ведется регулярный скрининг женщин на ВПЧ-инфекцию. Скрининг дает возможность выявлять предраковые поражения на стадиях, на которых они легко поддаются лечению, что позволяет предотвратить развитие РШМ почти в 80% случаев.

Проведение эффективных лечебно-профилактических мероприятий способствовало бы снижению высокого показателя смертности от указанного заболевания в мире (стандартизированный по возрасту коэффициент смертности в 2018 г. – 6,9 на 100 тыс.). ВОЗ рекомендует комплексный подход к профилактике и лечению РШМ, который охватывает мероприятия, относящиеся ко всем этапам жизненного цикла.

Первичная профилактика начинается с вакцинации девочек в возрасте 9-14 лет до начала половой жизни. Начиная с 30 лет все женщины, ведущие активную половую жизнь, должны проходить скрининг на атипичные клетки шейки матки и наличие предраковых поражений.

Если для лечения предраковых поражений шейки матки необходимо иссечение участков с атипичными клетками или измененными тканями, рекомендуется применять метод криотерапии, основанный на разрушении патологических тканей путем их замораживания.

В настоящее время существуют три вакцины, которые защищают одновременно от ВПЧ 16 и 18 типа, вызывающих не менее 70% случаев РШМ. Одна из этих вакцин обеспечивает дополнительную защиту от трех других онкогенных ВПЧ, ответственных еще за 20% случаев указанного заболевания. Две из них защищают также от ВПЧ 6 и 11 типа, вызывающих аногенитальные остроконечные кондиломы. ВОЗ считает, что эти три вакцины являются равноценными средствами профилактики РШМ. Клинические и пострегистрационные исследования показывают, что вакцины против ВПЧ отличаются высоким профилем безопасности и эффективности. Стоит обратить внимание, что они дают максимальный эффект, если их вводят до контакта организма с ВПЧ. В связи с этим ВОЗ рекомендует вакцинировать девочек в возрасте от 9 до 14 лет, когда большинство из них еще не начали вести половую жизнь.

Поскольку предраковые поражения развиваются на протяжении многих лет, скрининг рекомендуется регулярно проходить всем женщинам начиная с 30 лет (периодичность скрининга зависит от используемого метода). Существуют три различных типа скрининговых тестов, рекомендуемых ВОЗ в настоящее время:

- тесты на ВПЧ, относящиеся к группе высокого риска;
- визуальная проверка с применением уксусной кислоты;
- традиционный ПАП-тест и метод жидкостной цитологии.

Для лечения предраковых поражений ВОЗ рекомендует применять методы криотерапии и электрохирургической петлевой эксцизии. При обнаружении более глубоких поражений следует направлять пациенток на дополнительные обследования для принятия обоснованных решений о дальнейших действиях.

ВОЗ разработала руководство по профилактике РШМ и борьбе с этим заболеванием путем вакцинации, скрининга и лечения инвазивной формы рака. В мае 2018 г. Генеральный директор ВОЗ выступил с призывом к действиям, направленным на ликвидацию РШМ, и предложил странам и партнерам объединить усилия для расширения доступа к мерам профилактики РШМ и увеличения охвата населения. В качестве основных мер были названы вакцинация против ВПЧ, скрининг и лечение предраковых поражений, а также ведение пациенток с РШМ.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первую инсулиновую помпу, позволяющую пациентам корректировать терапию

14 февраля Агентство по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration – FDA) одобрило инсулиновую помпу Tandem Diabetes Care t: slim X2, предназначенную для подкожного введения инсулина при лечении сахарного диабета (СД) у взрослых и детей.

СД входит в число самых распространенных в мире хронических заболеваний. Согласно данным Международной федерации диабета (IDF), в настоящее время в мире зарегистрировано более 415 млн человек, которые болеют СД. К 2040 г. прогнозируется рост количества таких больных до 642 млн. В США диабетом страдает почти 10% жителей. Tandem Diabetes Care t: slim X2 – новый тип инсулиновых помп, которые можно использовать с различными компонентами других систем, применяемых при терапии СД. Это позволяет пациентам корректировать лечение и подключать различные устройства в соответствии со своими предпочтениями. К таким устройствам относят автоматические дозаторы, средства непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови и приборы для измерения сахара крови.

Председатель FDA Скотт Готтлиб отметил: «Диабет – это тяжелое заболевание, которое требует постоянного мониторинга терапии. Для пациентов важно иметь возможность настраивать свои собственные устройства для лечения. Достижения в области цифрового здравоохранения делают возможными более индивидуальные подходы к лечению СД. Маркетинговая авторизация первой инсулиновой помпы, предназначенной для интероперабельного использования, потенциально может помочь пациентам, которые ищут более индивидуализированные системы лечения СД. Благодаря новой регуляторной классификации и одобрению t: slim X2 в качестве оборудования нового типа в будущем регистрационные заявки разработчиков интероперабельных инсулиновых помп будут рассматриваться быстрее».

Управление этой инсулиновой помпой осуществляется посредством встроенного сенсорного экрана, а беспроводная связь Bluetooth позволяет транслировать данные между помпой и другими устройствами, а также предоставлять потенциальную возможность для отсылки и получения контрольных команд из надежного источника. Поскольку интерфейс t: slim X2 напоминает обычный смартфон, то можно даже скачать приложение-симулятор, чтобы посмотреть, как вы пользуетесь и управляете помпой.

Риски, связанные с использованием помпы t: slim X2, аналогичны таковым других инфузионных помп и включают инфекции, кровотечения, боль или раздражение кожи (покраснение, отек, синяки, зуд, рубцы или изменение цвета). К другим рискам можно отнести закупорки и пузырьки воздуха в трубке, которые могут повлиять на доставку лекарств. Риски, возникающие в результате неправильной доставки лекарств, включают изменение содержания глюкозы в крови и вероятность развития диабетического кетоацидоза, а риски, связанные с подключенными инсулиновыми помпами, – неправильную доставку лекарств в результате потери связи между устройствами.

Инсулиновую помпу t: slim X2 производит компания Tandem Diabetes Care Inc.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

РЕКОМЕНДАЦИИ

AHA/ACC/HRS обновило руководство по терапии фибрилляции предсердий: акцент на применение новых пероральных антикоагулянтов

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным видом нарушений ритма сердца в клинической практике, составляя примерно треть госпитализаций по поводу аритмии. ФП ассоциируется с увеличением риска смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки и дисфункцией левого желудочка. Риск смерти у больных с ФП увеличивается вдвое независимо от других известных факторов, а риск развития ишемического инсульта у них составляет 15% в год, причем повышается он даже при асимптомной форме заболевания.

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК), не содержащие витамина К, в настоящее время считаются основой терапии ФП. Это еще раз подчеркнули специалисты Общества по изучению сердечного ритма (Heart Rhythm Society), Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) и Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) в своем обновленном руководстве по терапии ФП. Они заявили, что НОАК имеют такую же эффективность, но при этом более безопасны по сравнению с варфарином в снижении риска инсульта у пациентов с ФП.

Большинству пациентов с ФП и оценкой по шкале CHA_2DS_2-VASc не менее 2 баллов для женщин и 1 балла для мужчин показан прием пероральных антикоагулянтов, таких как эдоксабан, ривароксабан, дабигатран и апиксабан, для снижения риска тромбоэмболического инсульта. Наличие механического клапана сердца или митрального стеноза от умеренной до тяжелой степени все еще является противопоказанием для назначения НОАК, поэтому такие пациенты должны получать варфарин. При этом рекомендовано проведение ультразвукового исследования сердца, чтобы знать о наличии структурных поражений, поскольку многие пациенты с постоянной формой ФП не состоят на учете у кардиолога.

Кроме того, отмечено отсутствие доказательств преимуществ одного НОАК перед другим. Проблема заключается в том, что на этапе разработки НОАК все крупные клинические исследования сравнивали НОАК с варфарином. На сегодня не проведено ни одного рандомизированного контролируемого испытания, в котором сравнивались бы эффективность и безопасность разных НОАК между собой.

В руководстве также указывают на необходимость изменения профиля кардиоваскулярного риска и нормализации веса у пациентов с избыточной массой тела / ожирением и ФП. Исследования показали, что потеря веса у таких пациентов может значительно улучшить контроль ФП.

Среди других рекомендаций отмечено, что катетерная абляция показана пациентам с ФП, которые страдают сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Исследования продемонстрировали, что у таких больных катетерная абляция может значительно снизить риск госпитализации по причине сердечной недостаточности и риск смерти.

В руководстве также описано применение средств для реверсии действия НОАК, так называемых антидотов, которые помогают в случае сильного кровотечения или необходимости экстренной хирургической помощи.

Вместе с тем остаются неопределенными стратегии лечения пациентов с почечной недостаточностью, которые имеют более высокий риск кровотечения при приеме антикоагулянтов. Для получения окончательных ответов на многие вопросы необходимо проведение дальнейших исследований.

Рекомендации были опубликованы в изданиях Circulation, Heart Rhythm и Journal of the American College of Cardiology.

January C. et al. J Am Coll Cardiol 2019. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.

Подготовила ***Ольга Татаренко***

ЗМІСТ

РЕВМАТОЛОГІЯ

Топічні нестероїдні протизапальні препарати в лікуванні остеоартриту 12

Инфекции у пациентов с ревматической патологией: что нужно знать ревматологу и врачу общего профиля
О.Б. Яременко 14

Неомилювані сполуки авокадо та сої у веденні остеоартриту 15

Еволюція симптоматичних повільнодіючих препаратів для лікування остеоартрозу: шлях до хондропротекції
Д.Л. Федьков, Д.І. Коляденко 16-17

Клинические аспекты выбора диклофенака при болевом синдроме
И.И. Князькова 18-19

Комплексне медикаментозне лікування пацієнтів з остеоартрозом: які можливості маємо сьогодні? 20-21

Ревматологія • Дайджест 22

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Діагностика та ведення пацієнтів із синкопальними станами за рекомендаціями ESC 2018 30-32

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Пробіотичні бактерії роду *Bacillus*: нормалізація мікробіоценозу кишечнику 10

КАРДІОЛОГІЯ

Сучасні погляди на ведення пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю 29

Статини: взаємозв'язок між вартістю та прихильністю 33

Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань: погляд крізь роки
Ю.М. Соколов, Я.М. Лутай, Ю.М. Сіренко та ін. 35-36

За підсумками НПК, 14 лютого, м. Київ

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Нейропротекція: за чи проти?
К. Сато, Т.М. Слободін, Л.А. Дзяк та ін. 5-7

За підсумками дискусійної панелі, 4 грудня 2018 року, м. Київ

Экскурс в психосоматику
А.М. Кожина 34

По итогам научно-практического конгресса, 1-2 ноября 2018 года, г. Киев

Біосиміляри: terra incognita чи нова надія для пацієнтів?
М.Б. Джус 70-72

МЕНЕДЖМЕНТ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Профілактика уражень печінки в практиці сімейного лікаря
О.М. Радченко 66-68

ПЕДІАТРІЯ

Артралгії у дітей із дисплазіями сполучної тканини: лікування та профілактика
Ю.Г. Антипкін, Л.І. Омельченко, О.М. Муквіч та ін. 23-25

САНГІВА®

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ**

3-STOP ефекти при запальних захворюваннях ротоглотки*

STOP Біль

Знеболення з першої хвилини до 6 годин[1].

STOP Запалення

Інгібування ЦОГ, зниження рівню прозапальних цитокінів до 8 годин[2].

STOP Інфекція

Швидка адгезія на слизовій оболонці та тривале вивільнення гексетидину.
Вже з другої хвилини до 65 годин - бактерицидна, протигрибкова та віруцидна дія[3,4].

Сангіва®
Склад: 1 мл розчину містить: діючі речовини: гексетидину 1,0 мг; холіну саліцилату 5,0 мг; хлорбутанолу гемігідрату, у перерахуванні на хлорбутанол 2,5 мг; *допоміжні речовини:* сахарин натрію, етанол 96 %, полісорбат 20, левоментол, анісова олія, лимонна олія, лаймова олія, евкаліптова олія, метилсаліцилат, лимонна кислота моногідрат, вода очищена. **Лікарська форма.** Спрей та розчин для ротової порожнини. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях горла. Антисептики. Код АТХ R02A A20. **Показання.** Спрей: місцеве лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота та ротоглотки. Розчин: місцеве лікування інфекцій ротової порожнини. Післяопераційний догляд у стоматології. **Протипоказання:** гіперчутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. ***Побічні реакції.*** З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, ларингоспазм, бронхоспазм. **Діти.** Не застосовувати дітям до 6 років. **Спосіб застосування та дози.** Спрей. Дорослим та дітям віком від 15 років: 1 розпилення 4–6 разів на добу. Дітям від 6 до 15 років: 1 розпилення 2–3 рази на добу. Розчин. Дорослим та дітям віком від 15 років: від 2-х до 4-х полоскань на добу. Курс лікування – не довше 5 днів. **Упаковка.** Спрей - 50 мл у флаконі насадкою-розпилювачем у пачці. *Розчин* - 100 мл у флаконі з мірним стаканчиком у пачці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **РП МОЗ України** Сангіва® розчин - № UA/16981/01/01; Сангіва® спрей - № UA/16981/02/01

*Даний вираз є рекламним слоганом і не свідчить про гарантований ефект від застосування даного лікарського засобу. Stop (англ.) – стоп (укр.)

**За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні,2016, 2017, 2018, www.choice-of-the-year.com.ua

[1] Яремчук С.Є., ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломийченко НАМН України», «Місце препарату Гівалекс в практиці отоларинголога», Журнал вушних, носових і горлових хвороб, №2, 2012.

[2] Мазур І. П., «Гівалекс в профілактиці та лікуванні стоматологічних захворювань», Сучасна стоматологія, №1, 2012.

[3] D. B. Wile, J. R. M. Dinsdale & D. H. M. Joynson, Hexetidine: a report on its antibacterial and antifungal properties on the oral flora in healthy subjects, Current Medical Research and Opinion, Published online: 11 Aug 2008.

[4] Медведева М.Б. «Лікування гострих форм кандидозу слизової оболонки порожнин рота у осіб молодого віку», «Актуальні проблеми сучасної медицини», том 11, випуск 4.

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

Пробіотичні бактерії роду *Bacillus*: нормалізація мікробіоценозу кишечнику

Протягом останніх десятиліть лікування та профілактику різних захворювань важко уявити без пробіотичних бактерій: гострі кишкові інфекції, дисбактеріоз, антибіотикасоційована діарея, синдром надлишкового бактеріального росту, бактеріальний вагіноз, рецидивуючий стоматит – ось неповний перелік патологічних станів, які успішно нівелюються за допомогою пробіотиків.

Найоптимальнішим на сьогодні вважається застосування максимально безпечних пробіотичних бактерій, що широко поширені як в довкіллі (колонізують ґрунт, повітря, воду, продукти харчування), так і в організмі людини (домінують у складі нормальної мікрофлори кишечнику). Крім звичайних біфідо- та лактобактерій, до безпечних пробіотиків належать представники роду *Bacillus* – *Bacillus subtilis* та *B. licheniformis*. Ці «дві комерційно важливі бактерії» (Harwood C. et al., 2018) широко використовуються при виробництві різних лікарських засобів (вітамінів, амінокислот, антибіотиків), промислових ферментів і є «найбільш вивченими та перспективними пробіотиками» (Савустьяненко А., 2016). Така думка є констатацією науково-обґрунтованих фактів щодо властивостей цих грампозитивних спороутворювальних мікроорганізмів роду *Firmicutes*.

B. subtilis і *B. licheniformis*: пробіотики з антибіотичними властивостями

Унікальність *B. subtilis* та *B. licheniformis* полягає в їх здатності синтезувати різні протимікробні речовини, причому антибіотичні властивості мають не лише їх первинні (Baruzzi F. et al., 2011), але й вторинні метаболіти (Harwood C. et al., 2018). На відміну від первинних метаболітів вторинні речовини, що утворюються в процесі метаболізму, – це органічні молекули невеликого розміру, які не є обов'язковими компонентами для зростання та розвитку продукуючого організму, але наділяють мікроорганізми, що їх синтезують, цілою низкою переваг. Синтез вторинних метаболітів, які мають антибактеріальну активність, асоціюється зі зростанням популяційного тиску та зменшенням кількості конкурентних мікроорганізмів, що прагнуть зайняти аналогічне навколишнє середовище (Harwood C. et al., 2018). При цьому більшість первинних і вторинних протимікробних речовин, що синтезують та виділяють *B. subtilis* і *B. licheniformis*, представлені рибосомальними та нерибосомальними пептидами; серед них є також полікетиди, терпени та сідерофори.

Ретельне вивчення та всебічний аналіз геному 68 штамів *B. subtilis* і 14 штамів *B. licheniformis* дали змогу встановити, що штами *B. subtilis* здатні продукувати різні нерибосомальні пептиди (сурфактин, пліпастатин/фенгіцин, бацилобактин, бацилізин, лоціломіцин, пегліпептин, тридекаптин), а також полікетиди (бацилін, макролактин, дифіцидин, калімантацин/батумін). Штами *B. licheniformis* синтезують і виділяють інші рибосомальні пептиди (ліхенізин, бацилібактиноподібний пептид, аеробактиноподібний пептид), полікетиди (халконоподібний полікетид) (Harwood C. et al., 2018).

Перелік первинних метаболітів, що синтезуються в рибосомах *B. subtilis* та *B. licheniformis*, очолюють бактеріоцини – лантибіотики типу А (субтилін, еріцин S) і типу В (мерсацідин), що сприяють формуванню пор у цитоплазматичній мембрані бактерій-конкурентів і пригнічують синтез клітинної стінки (Baruzzi F. et al., 2011). Серед вторинних метаболітів, що стали найбільш відомими, особливо виділяються такі нерибосомально синтезовані пептиди, як лінопептиди – сурфактин, бацилізин, бацитрацин.

Сурфактин, один із найбільш відомих біосурфактантів, має неспецифічну цитолітичну активність, розчиняючи ліпідні мембрани вірусних і бактеріальних клітин. Ліхенізин подібний за своєю структурою до сурфактину, при цьому має схожу з вищезгаданим біосурфактантом цитолітичну активність. Бацилізин пригнічує фермент глюкозамінсинтазу, що бере участь у синтезі нуклеотидів, амінокислот і коферментів, зумовлюючи в такий спосіб лізис мікробних клітин. Бацитрацин, перешкоджаючи дефосфорилюванню бактопренолу (речовини, необхідної для синтезу клітинної стінки), демонструє помірну бактеріостатичну дію щодо грампозитивних бактерій. Бактеріостатичний антибіотик бацилін інгібує життєдіяльність мікробних клітин, пригнічуючи процеси синтезу білка в них (Harwood C. et al., 2018). Бацилін активний щодо цілої низки бактерій, включаючи ціанобактерії, стрептоміцети, міксобактерії, що дає підстави для його використання як ефективного засобу в боротьбі з акне.

І це ще не все...

Крім зазначених протимікробних пептидів, різні штами *Bacillus* здатні синтезувати та виділяти інші біосурфактанти – пліпастатин і фенгіцин, циклічні ліподекапептиди, що характеризуються протигрибковими властивостями. Точний механізм дії цих речовин ще остаточно не вивчено, проте, ймовірно, пліпастатин і фенгіцин беруть участь в інгібуванні фосфоліпази А, сприяючи формуванню пор у цитоплазматичній мембрані грибів. Порушення синтезу білків грампозитивних та грамнегативних бактерій спричиняє також непептидна речовина – діфіцидин.

Ще однією особливістю штамів *B. subtilis* є здатність синтезувати сідерофор бацилобактин. Основна функція останнього – захоплення заліза з навколишнього середовища, пов'язаного з білками або водонерозчинними сполуками, переведення його в доступну іонну форму Fe^{3+} та доставку в цитоплазму. Бацилобактин має надзвичайно високу афінність до заліза, унікального нутрієнта, необхідного для забезпечення функціональної активності різних ферментів, що беруть участь у численних метаболічних процесах. Водночас залізо є високотоксичною речовиною, здатною спровокувати появу токсичних гідроксильних радикалів (ОН). На сьогодні сідерофор *B. subtilis* використовується вченими як троянський кінь для доставки лікарських засобів безпосередньо в патогенні бактеріальні клітини (Harwood C. et al., 2018). Отже, спектр дії протимікробних речовин, синтезованих *B. subtilis* і *B. licheniformis*, спрямований переважно проти грампозитивних бактерій, проте він також охоплює грамнегативні бактерії, віруси, гриби.

Крім бактеріостатичної активності, штами *B. subtilis* і *B. licheniformis* сприяють посиленню неспецифічного та специфічного імунітету за допомогою активації макрофагів, комплексної запальної відповіді, що забезпечує знищення патогенних мікроорганізмів. Не менш значущим є здатність *B. subtilis* виділяти та переносити фактор компетенції та споруляції (CSF) в епітеліальні клітини кишечнику людини, активуючи в них особливі сигнальні шляхи, необхідні для виживання останніх (Fujiya M. et al., 2007). Поліпшення виживання епітеліоцитів під впливом *B. subtilis* асоціюється з підвищенням бар'єрної функції слизової оболонки кишечнику та зниженням чутливості до впливу патогенів (Савустьяненко А., 2016).

Активація Т- та В-лімфоцитів, яка реєструється при введенні штамів *B. subtilis*, зумовлює підвищення рівня імуноглобулінів IgA, IgG у слині, калових масах, що деякі вчені трактують як здатність цього пробіотика посилювати імунітет щодо гострих респіраторних і кишкових інфекцій відповідно (Савустьяненко А., 2016).

Крім перерахованих вище властивостей, *B. subtilis* і *B. licheniformis* створюють сприятливі умови для зростання нормальної мікрофлори кишечнику, поліпшення травлення та проходження харчової грудки: доведено, що ці бактерії синтезують різноманітні ферменти (амілазу, ліпазу, протеазу, целюлазу), необхідні для успішного перетравлення їжі.

QPS-статус: гарантія безпеки пробіотика

Безпечність спороутворювальних бактерій *B. subtilis* і *B. licheniformis* підтверджена Європейським агентством безпеки продуктів харчування (European Food Safety Authority, EFSA), яке оцінює існуючі та ймовірні ризики, пов'язані з вживанням певних продуктів харчування. Оновлений список EFSA, опублікований у 2018 р., містить перелік пробіотичних бактерій, які підтвердили свою безпечність відповідно до принципу кваліфікованої презумпції безпеки (Qualified Presumption of Safety, QPS). Крім 58 неспороутворювальних грампозитивних бактерій, 2 штамів грамнегативних бактерій, 14 штамів грибів, статус QPS мають 15 штамів спороутворювальних грампозитивних бактерій, у тому числі *B. subtilis* та *B. licheniformis*. QPS-статус свідчить про те, що зазначені бактерії не чинять несприятливого впливу на організм людини, не сприяють переносу генів резистентності до антибіотиків і не мають токсигенної дії. Здатність до самоелімінації є ще одним додатковим доказом безпеки клінічного застосування *B. subtilis* і *B. licheniformis*.

Ефективність та безпечність *B. subtilis* і *B. licheniformis* доведені багатьма вітчизняними та зарубіжними фахівцями: ці пробіотичні мікроорганізми добре зарекомендували себе в лікуванні як дорослих пацієнтів, так і вагітних жінок, дітей раннього віку. Вони можуть призначатися для ефективної та безпечної корекції дисбіозу, вагінальної патології у вагітних (Шаблій Т., 2013), лікування гострих кишкових інфекцій у вагітних (Дзигана Р. і співавт., 2013). Водночас *B. subtilis* і *B. licheniformis* поліпшують процеси травлення завдяки створенню сприятливого живильного середовища для кишкової мікрофлори та пригніченню умовно-патогенної флори. І. Осипова та співавт. (2008) продемонстрували, що на тлі їх застосування зростає кількість лактозопозитивних кишкових паличок і лактобактерій (приблизно на 2-3 lg), відбувається елімінація стафілококів і грибів при незміненій кількості біфідобактерій. Використання *B. subtilis* і *B. licheniformis* асоційоване зі зменшенням медикаментозного навантаження (Єршова І. та співавт., 2015), високою ефективністю, оптимальною прихильністю, хорошою переносимістю, відсутністю побічних явищ (Шаблій Т., 2013; Леженко Г. і співавт., 2014; Марушко Р. і співавт., 2015; Єршова І. та співавт., 2015).

Біоспорин®

Нині на вітчизняному ринку представлено комплекс мікроорганізмів Біоспорин® (ТОВ «ФЗ «Біофарма», Україна), що має у своєму складі два унікальних представники роду *Bacillus* – *B. subtilis* УКМ В-5007 і *B. licheniformis* УКМ-5514. Біоспорин® саше або флакони містять спори та живі мікробні клітини *B. subtilis* УКМ В-5007, *B. licheniformis* УКМ В-5514 – не менше $1{,}1\times10^9$ КУО, капсули Біоспорин®-Форте мають у своєму складі спори та живі мікробні клітини *B. subtilis* УКМ В-5007, *B. licheniformis* УКМ В-5514 – не менше $2{,}2\times10^9$ КУО. Через стійкість до кислого середовища шлунка спори в незміненому вигляді проникають у кишечник, де перетворюються у вегетативні клітини. Складові Біоспорину виявляють високу антагоністичну активність до збудників кишкових інфекцій, таких як *Salmonella spp., Shigella spp.*, ентеропатогенних *E. coli, Proteus spp., Campylobacter coli, C. jejuni, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis, Staphylococcus spp., Candida spp.*, у тому числі полірезистентних.

Біоспорин® – унікальний пробіотичний комплекс, що містить *B. subtilis* і *B. licheniformis* та може вживатися:

- **для нормалізації мікробіоценозу кишечнику в разі його порушення;**
- **у випадках, пов'язаних із виникненням діареї, закрепів, здуття живота, зокрема, на тлі антибіотикотерапії;**
- **для зниження алергенності продуктів, що містять глютен;**
- **для зниження алергенності продуктів, що містять білки коров'ячого молока;**
- **для стимуляції росту лактобактерій та біфідобактерій;**
- **під час подорожей.**

Підготувала ***Лада Матвєєва***

ЗМІСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Оценка инновационного применения 0,1% циклоспорина при заболеваниях поверхности глаза
K. Boboridis, A. Konstas **45-47**

Атрофія зорових нервів: основні нейроофтальмологічні аспекти
О.П. Вітовська, В.А. Васюта **48-49**

Эффективность и безопасность 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А при синдроме сухого глаза
A. Leonardi, E.M. Messmer, M. Labetoulle и др. **50-51**

Мультидисциплинарный подход в лечении эндокринной орбитопатии: вопросы и ответы
М.С. Черенько, С.М. Черенько, О.С. Силаева и др. **52-53**

Красота и здоровье глаз по-французски
Э. Смольская, П.А. Бездетко, Н.Н. Михнева и др. **54-56**
По итогам круглого стола, 2 февраля, г. Киев

Катаракта: сучасні аспекти лікування
О.В. Сологуб **57-58**

Офтальмологія • Дайджест **59**

Оптимізація лікування сухої форми вікової макулярної дегенерації
Н.О. Дзюба **60-61**

Астигматизм: клиника, диагностика, профилактика и лечение
Л.А. Бруцкая **62-63**

УРОЛОГІЯ

Досвід застосування лікарського засобу Уронефрон® при інфекції сечовивідних шляхів у чоловіків у практиці сімейного лікаря
Д.Д. Іванов, О.М. Корж **64-65**

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне **8**

Лікарське самоврядування: європейський досвід і кроки до впровадження в Україні
І.П. Мазур, М.М. Тищук **26-27**

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Мукоактивні агенти в лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів: акцент на амброксол **3**

Новий Евкабал® САШЕ (ацетилцистеїн): шлях перемоги над кашлем **37**

Пульмонологія • Дайджест **41**

Цефиксим: современные возможности в терапии ХОЗЛ **42-43**

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Амоксициллин/клавуланат – препарат выбора в протоколах лечения бактериальных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей **39-40**

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Застосування східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом
Л.С. Бабінець, Г.М. Сасик **69**

Топічні нестероїдні протизапальні препарати в лікуванні остеоартриту

Остеоартрит (ОА) є найчастішим показанням для застосування топічних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Топічні лікарські форми НПЗП забезпечують такий самий знеболювальний ефект, як і пероральні, проте асоціюються з меншою системною експозицією і, відповідно, з нижчим ризиком розвитку тяжких побічних ефектів. Як зазначено в останніх британських рекомендаціях з ведення ОА (NICE, 2019), топічні НПЗП є першою лінією фармакотерапії для полегшення болю при ОА колінного суглоба або суглобів кисті. У нещодавно оновлених європейських рекомендаціях з ведення ОА суглобів кисті (EULAR, 2018) топічні НПЗП, з огляду на їх кращу безпеку, мають перевагу перед системним лікуванням і є початковою фармакотерапією вибору.

Механізми терапевтичної дії топічних НПЗП

НПЗП інгібують циклооксигеназу (ЦОГ), яка опосередковує синтез прозапальних простагландинів і тромбоксану А2 (FitzGerald G.A. et al., 2001). Терапевтична ефективність різних топічних НПЗП залежить від їх фізико-хімічних властивостей, розміру активної молекули, а також від складу лікарської форми та концентрації в ній діючої речовини. Усі ці характеристики впливають на фармакодинамічні властивості препарату (Galer B.S., 2008).

Для кращої абсорбції через усі шари шкіри до вогнища болю та запалення оптимальна атомна одиниця маси препарату не повинна перевищувати 500 Да (Brown M.B. et al., 2006). Наприклад, розмір молекули диклофенаку – 294 Да, кетопрофену – 253 Да (Kokki H. et al., 2008). Порівняльні дослідження, проведені зі штучними мембранами та людським епідермісом, продемонстрували, що гель є більш ефективною лікарською формою, ніж крем чи мазь.

У разі ОА топічні НПЗП виявляють свою терапевтичну дію шляхом локального зменшення запалення і больового синдрому. Це досягається через створення високої концентрації діючої речовини в тканинах суглоба (Haroutiunian S. et al., 2010; Moore R.A. et al., 2008). Водночас плазмові концентрації після місцевого застосування НПЗП значно нижчі (зазвичай до 5%) порівняно з такими при системному призначенні. Мінімізація плазмових концентрацій топічних НПЗП дає змогу обмежити розвиток несприятливих системних подій, особливо в пацієнтів з факторами ризику (Evans J.M. et al., 1995; Zimmerman J. et al., 1995).

Яку доказову базу мають топічні НПЗП при ОА?

У систематичному огляді, що включив 86 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за участю 10 160 пацієнтів, було доведено, що топічні НПЗП є ефективними в лікуванні гострого і хронічного болю, зокрема, в пацієнтів з ОА. Місцеві та системні побічні ефекти на тлі застосування цих засобів виникали вкрай рідко (частота зіставна з такою для плацебо) (Moore R.A. et al., 1998).

Для полегшення болю при ОА, крім топічних НПЗП, часто застосовується капсаїцин. Нещодавно були опубліковані результати великого мережевого метааналізу, в якому порівняли ефективність цих двох підходів (Persson M. et al., 2018). У базах даних Medline, Embase, AMED, CINAHL, Web of Science та Cochrane Library автори виконали пошук РКД топічних НПЗП або капсаїцину порівняно з плацебо в пацієнтів з ОА. Первинною кінцевою точкою була зміна болю після 4 тиж лікування. Біль оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали, підшкали болю індексу WOMAC, опитувальників Макгіла, SF-36, HAQ та інших клінічних інструментів.

Загалом у метааналіз включили 23 РКД (6957 пацієнтів) топічних НПЗП і 6 РКД (415 пацієнтів), у яких вивчався капсаїцин. Усі дослідження були подвійними сліпими плацебо-контрольованими.

Метааналіз показав, що топічні НПЗП були значно ефективніші за плацебо в полегшенні болю, причому вираженість їх ефекту була стабільною в різних дослідженнях. Натомість профіль ефекту капсаїцину порівняно з плацебо відрізнявся великою варіабельністю і не досяг достовірності. Регресійний аналіз, проведений за двома методами (класичним і баєсовим), показав, що топічні НПЗП мали найвищу вірогідність бути «кращим лікуванням болю при ОА» (рис.).

Якому топічному НПЗП віддати перевагу?

Топічні НПЗП у лікуванні ОА порівнювались у декількох метааналізах, у яких для оцінювання протибольової ефективності застосовували індекс NNT (number needed to treat – кількість пацієнтів, яким необхідно призначити лікування, щоб досягти достатнього терапевтичного ефекту в одного хворого). Що менший індекс NNT, то вища ефективність лікування.

Результати метааналізів показали, що найвищу протибольову ефективність має кетопрофен у формі гелю (NNT=2,6). Цей показник для кетопрофену на 58% кращий, ніж в ібупрофену, на 80% кращий – ніж у піроксикаму (NNT=4,7), і майже вдвічі кращий (на 92%), ніж у диклофенаку (NNT=5,0).

У Кокранівському огляді РКД топічних НПЗП у лікуванні при ОА (39 досліджень, 10 631 пацієнт) показано, що лише диклофенак і кетопрофен для місцевого застосування мають достатню доказову базу щодо ефективності та безпеки в довгостроковому веденні больового синдрому при ОА. Обидва препарати продемонстрували зіставну ефективність, проте відрізнялися безпекою: побічні ефекти розвивалися значно частіше при застосуванні топічного диклофенаку порівняно з топічним плацебо (20 vs 5% відповідно), натомість топічний кетопрофен за частотою побічних ефектів був подібним до плацебо (Derry S. et al., 2016).

Чому кетопрофен гель є оптимальним топічним НПЗП?

Кетопрофен – один із найпотужніших інгібіторів ЦОГ (Carabaza et al., 1996). Пригнічення цього ферменту, а отже, й синтезу простагландинів забезпечує протизапальний і знеболювальний вплив препарату. Крім того, кетопрофен діє як потужний інгібітор брадикініну, важливого медіатора болю й запалення. Також препарат стабілізує мембрани лізосом і тим самим запобігає їх осмотичному ушкодженню, що перешкоджає вивільненню лізосомальних ферментів, які опосередковують руйнування суглобових тканин при ОА.

Є докази того, що переваги кетопрофену місцевої дії забезпечуються не тільки силою активної молекули, а й кращою здатністю до проникнення в тканини суглобів і навколосуглобові тканини. Так, у дослідженні C.M. Vincent і співавт. (1999) порівнювали декілька топічних НПЗП щодо швидкості дифузії через шкірні покриви. Дифузія активної речовини, достатня для проявлення терапевтичного ефекту, для кетопрофену 2,5% гелю (Фастум® гель) досягалася через 4 год після нанесення на шкіру, для піроксикаму – через 11 год, для диклофенаку – через 23 год. Відповідно, швидкість пенетрації кетопрофену гелю майже в 6 разів вища, ніж у диклофенаку гелю.

В іншому дослідженні, виконаному японськими вченими, отримані аналогічні дані (Komatsu T., Sakurada T., 2012). Автори порівнювали протизапальну ефективність і шкірну проникність 9 НПЗП для місцевого застосування: кетопрофену, диклофенаку, флурбіпрофену і піроксикаму у формі пластиру, а також кетопрофену, диклофенаку, піроксикаму та ібупрофену у формі гелю. За результатами дослідження, кетопрофен гель продемонстрував найпотужніший протизапальний ефект і високу проникність крізь шкіру порівняно з іншими НПЗП у формі пластиру та гелю.

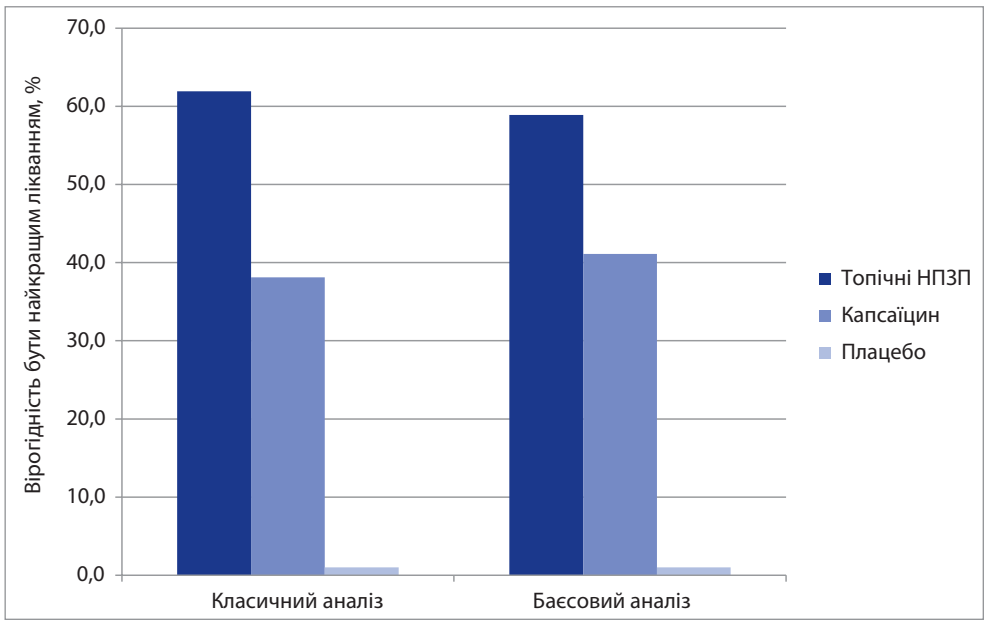


Рис. Ефективність топічних НПЗП, капсаїцину та плацебо в полегшенні болю при ОА

Безпека НПЗП при ОА

Від дифузії локальної форми препарату крізь шкіру може залежати його концентрація в плазмі крові, що, своєю чергою, може вплинути на ймовірність системних побічних ефектів. Фармакокінетичне дослідження R. Ballerini і співавт. (1986) показало, що кетопрофен, застосований у формі гелю, переважно накопичується в тканинах суглобів, де його концентрація до 258 разів перевищує таку в сироватці. Висока тропність кетопрофену до запалених суглобових тканин також підтверджується в дослідженні J. Parier (1994).

Ще одним важливим питанням є безпека топічних НПЗП для суглобового хряща. Деякі НПЗП мають хондротоксичні властивості (зокрема, ібупрофен, індометацин), тому їх застосування при ОА є небажаним. Хондробезпеку кетопрофену детально вивчали нідерландські вчені (Wilbrink B. et al. 1991); було встановлено, що в зміненому ОА суглобовому хрящі кетопрофен не порушує синтез суглобового матриксу (протеогліканів), а в молодому хрящі препарат здатний підвищувати синтез протеогліканів. Тому поряд із високою протизапальною й протибольовою ефективністю топічна форма кетопрофену є принаймні хондронейтральною, що дуже важливо при лікуванні ОА.

При застосуванні топічних НПЗП системні побічні ефекти малоймовірні, нечастими небажаними явищами можуть бути легке свербіння та почервоніння в ділянці нанесення. Для зменшення ризику фотосенсибілізації пацієнтів потрібно заздалегідь проінструктувати, що не можна піддавати оброблені ділянки шкіри впливу сонячного світла протягом періоду лікування та двох наступних тижнів. Важливо відзначити, що топічні НПЗП необхідно наносити тільки на неушкоджену шкіру, щоб уникнути будь-якої подразнювальної дії на слизові оболонки.

* * *

З огляду на результати метааналізів і численних клінічних досліджень топічні НПЗП є ефективними і безпечними засобами для лікування болю при ОА, і саме з цих препаратів сучасні міжнародні настанови рекомендують розпочинати фармакотерапію ОА. Оптимальним топічним НПЗП можна вважати кетопрофен у формі 2,5% гелю, який забезпечує швидкий і надійний знеболювальний ефект при низькій частоті побічних явищ. Важливо, що практично всі дослідження, в яких оцінювали ступінь трансдермального проникнення, фармакокінетичні властивості, ефективність та безпеку топічного кетопрофену, проводилися з використанням оригінального препарату Фастум® гель (виробник – А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л., Італія). За 20 років присутності на фармацевтичному ринку України Фастум® гель завоював довіру лікарів і пацієнтів як ефективний, безпечний, доступний і зручний у застосуванні засіб для місцевого лікування болю в суглобах і м'язах.

Підготував ***Андрій Буряк***

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

Редакційна колегія

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

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

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

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

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

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

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

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

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

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

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

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР **Ельвіра Сабадаш**

Контактні телефони

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

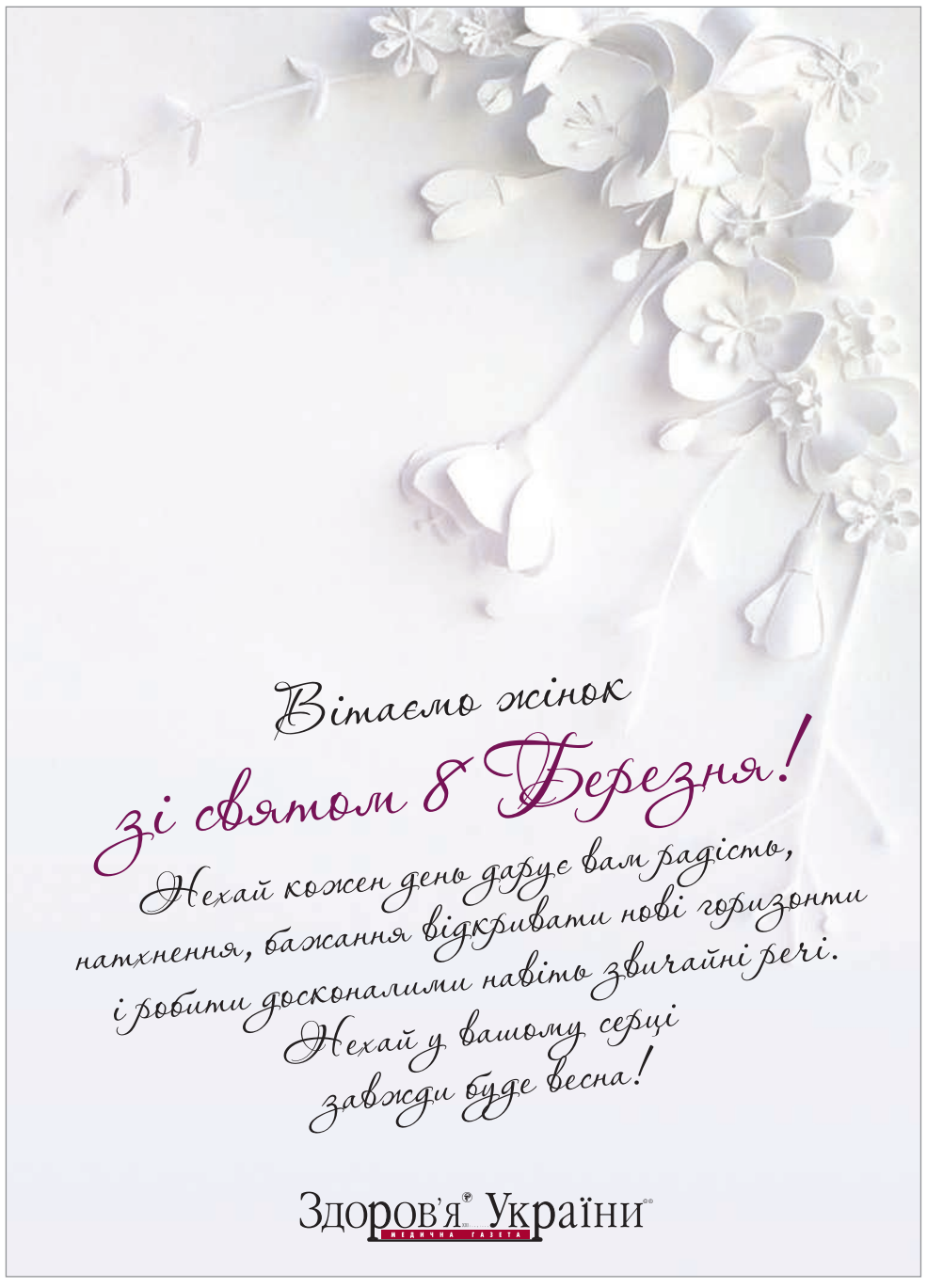
Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано у ТОВ «ЕССОР-С»,
м. Київ-33, вул. Гайдара, 27.
Підписано до друку 05.03.2019.
Замовлення 05032019. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Тираж з 15.08.2014 р. та 8700 електронних адрес (дата держреєстрації з 02.01.2012).



Инфекции у пациентов с ревматической патологией: что нужно знать ревматологу и врачу общего профиля

Широко известна роль β-гемолитического стрептококка в возникновении ревматических заболеваний (РЗ), в частности острой ревматической лихорадки. В последнее время также обсуждается вклад других инфекционных агентов в инициацию и течение ревматической патологии и в развитие ее осложнений. О том, что нужно знать специалисту о данной взаимосвязи и какие практические выводы из этого можно извлечь, мы попросили рассказать члена правления Ассоциации ревматологов Украины, президента Ассоциации ревматологов г. Киева, члена Европейской лиги васкулитов (EUVAS), главу рабочей группы по ревматологии Центрального формулярного комитета МЗ Украины, заведующего кафедрой внутренней медицины № 3 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Олега Борисовича Яременко.

Каков вклад инфекционного компонента в развитие болезней ревматического профиля?

– Это очень обширный вопрос, подробному его освещению посвящены циклы лекций и тематические монографии. Если говорить в общих чертах, то вирусные и бактериальные агенты обусловливают возникновение РЗ посредством различных механизмов. Остановимся для начала на тех процессах, которые могут происходить в результате воздействия вирусов. Все люди имеют генетически детерминированную высокую либо низкую склонность к развитию РЗ. Для людей с HLA-фенотипом, определяющим высокую вероятность развития РЗ, для манифестации патологического процесса необходимы эпизод «уязвимости» иммунитета, который может произойти в результате приема нового препарата, стрессового состояния организма, оперативного вмешательства и других подобных ситуаций, и наличие триггера. В качестве такового могут выступать острые вирусные инфекции, нередко пусковыми факторами бывают длительно персистирующие вирусы (вирус герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус) в состоянии реактивации. Большинство вирусов лимфотропны, и в момент ослабления иммунитета они могут приводить к значительному изменению субпопуляций лимфоцитов, формированию клона устойчиво активированных клеток, что, собственно, и обусловливает развитие РЗ.

Этот патофизиологический механизм характерен для многих РЗ, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, васкулиты. После запуска РЗ персистенция вируса в организме уже не играет существенной роли, за одним исключением – сочетание узелкового полиартериита и носительства вируса гепатита В. В данном случае противовирусное лечение является частью терапии РЗ, при этом имеется ряд отличий от классической схемы.

Что касается РЗ, возникающих вследствие бактериальной инфекции, то они являются следствием ненормального, гиперергического иммунного ответа на инфекцию. Такой ответ частично связан с генетическими особенностями иммунитета, а частично – с тем, что некоторые ткани, например миокарда и суставов, имеют антигенное сродство с бактериальным агентом – стрептококком, кампилобактером или иерсиниями (феномен антигенной мимикрии). При этом в пораженных тканях не находят возбудителей или их антигенов.

Обобщенно эту группу заболеваний можно назвать острыми постинфекционными состояниями; к ней относятся реактивные артриты и острая ревматическая лихорадка. В этом случае, в отличие от инициированных вирусами РЗ, персистенция бактерии в организме провоцирует выработку все новых антител, поэтому, для того чтобы заболевание не перешло в хроническую форму, необходимо радикальное антибактериальное лечение.

Существует также отдельная группа инфекционных (бактериальных, вирусных, грибковых) артритов, при которых возбудитель определяется непосредственно в тканях суставов и вызывает воспалительный процесс. При бактериальных артритах наблюдается, как правило, поражение одного, обычно крупного, сустава. Из анамнеза таких пациентов можно получить информацию о потенциальных входных воротах инфекции (операция, травма, катетеризация сосудов и т. п.), причем не обязательно в области сустава. Терапия предусматривает эрадикацию возбудителя.

В каких случаях врач может предполагать ревматическую патологию у пациента с инфекционным заболеванием?

– Основным признаком манифестации РЗ служит суставной синдром. При вирусной инфекции, как правило, он длится примерно столько же, сколько и вирусемия, и проявляется исключительно артралгией. Сохранение суставного синдрома дольше других клинических симптомов вирусной инфекции либо возникновение гиперемии, деформации сустава, а также неожидаемое поражение других органов и систем являются поводом заподозрить начало РЗ. Исключением является парвовирусная инфекция, когда болевой синдром и скованность в суставах могут продолжаться в течение нескольких месяцев, иногда до года и дольше. Выявление объективных изменений со стороны суставов при бактериальной инфекции – абсолютное показание для консультации ревматолога. Она необходима для проведения дифференциальной диагностики между инфекционным артритом и возможным дебютом РЗ.

В каких случаях можно заподозрить РЗ у ВИЧ-инфицированного пациента? Есть ли отличия в дифференциальной диагностике в таком случае?

– С одной стороны, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), как и многие вирусы, может вызывать ВИЧ-ассоциированный артрит. Как правило, это олигоартрит с вовлечением суставов нижних конечностей, выраженным болевым синдромом. С другой стороны, вызываемый ВИЧ Т-лимфоцитарный дисбаланс со снижением активности и количества Т-хелперов, а позднее и Т-супрессоров создает предпосылки для развития или изменения течения истинных РЗ. То есть ситуация напоминает таковую при развитии РЗ, когда триггерным фактором являются другие вирусы. Кстати, и при других иммунодефицитах, например при первичном общевариабельном, регистрируется увеличение частоты развития некоторых аутоиммунных заболеваний. При определении группы ВИЧ-инфицированных пациентов, которые нуждаются в консультации ревматолога, следует ориентироваться на развитие объективных изменений со стороны суставов, неэффективность симптоматической терапии, возникновение других характерных для РЗ симптомов (воспалительная боль в спине, эритема на лице, пурпура и др.). Лабораторная дифференциальная диагностика между проявлениями ВИЧ-инфекции и собственно РЗ может быть сложной из-за характерных для ВИЧ бессимптомных аутоиммунных феноменов, выработки широкого спектра антител, включая антинуклеарные и антифосфолипидные.

Почему у пациентов с РЗ повышается риск развития коморбидных инфекций и возможно ли предотвратить эту угрозу?

– Риск возникновения коморбидных инфекций у пациентов с РЗ действительно увеличивается, что связано в первую очередь с фармакотерапией. Поскольку применяемые в лечении основного заболевания медикаменты обладают иммуносупрессивным действием, повышение вероятности возникновения инфекций, как бактериальных, так и вирусных, – частый, хотя и необязательный побочный эффект. Предотвратить его, к сожалению, невозможно. Терапия сопутствующих инфекционных заболеваний проводится по стандартным схемам, теми же препаратами и в тех же дозах. Пациенты с РЗ, как и другие категории населения, склонны к нерациональному использованию антибиотиков при вирусных инфекциях, и мы регулярно напоминаем им, что в этом нет необходимости.

Имеет ли смысл проведение иммунологического обследования пациента с РЗ, консультации иммунолога, назначение иммуномодулирующей терапии? Оправдана ли вакцинация?

– В выполнении так называемой иммунограммы нет необходимости. При диагностике и мониторинге течения РЗ используются только селективные иммунологические тесты: определение специфичных для каждого заболевания антител, HLA-B27 и активности комплемента. В качестве исключений из этого правила рассматриваются всего две ситуации. Первая – если мы сомневаемся в диагнозе или подозреваем недиагностированный ранее иммунодефицит. Вторая – когда мы назначаем пациенту анти-В-клеточные иммунобиологические средства, и здесь уже целесообразно контролировать количество В-лимфоцитов и уровень иммуноглобулинов, особенно при возникновении рецидивирующих инфекций. В остальных случаях у пациента не будет отмечаться каких-либо клинически значимых отклонений от нормы в показателях иммунограммы.

Что касается иммуномодулирующих препаратов, то от их применения пациентам с РЗ следует воздержаться. Никаких доказательств эффективности этих средств в плане позитивной динамики РЗ ни в одном клиническом исследовании получено не было, в то же время при их применении достаточно высок риск дестабилизации, потери контроля над заболеванием.

Назначение вакцин, напротив, представляется совершенно оправданным. Речь идет преимущественно об инактивированных (неживых) вакцинах, например, против гриппа, пневмовакцинах. В международных клинических протоколах содержится информация о необходимых вакцинах и календаре вакцинации для пациентов с РЗ. Наши пациенты и врачи достаточно редко следуют этим рекомендациям, тогда как опыт западных стран показал обоснованность дополнительной иммунизации пациентов с РЗ.

Какова роль семейного врача в лечении РЗ?

– Как правило, семейный врач – это первый специалист, который сталкивается с РЗ у наблюдаемого пациента. В национальных клинических руководствах и протоколах подробно описаны, например, признаки суставного синдрома, позволяющего заподозрить дебют аутоиммунного РЗ. При его выявлении врач общего профиля должен безотлагательно направить пациента к ревматологу. Также в задачи семейного врача входит контроль пожизненной терапии РЗ, за исключением периодов обострения или развития побочных эффектов. Поэтому семейному врачу необходимо знать основные симптомы и принципы лечения РЗ, особенности применения современных противоревматических препаратов – от стероидных и цитостатических до иммунобиологических лекарственных средств.

Какое место занимают иммунобиологические препараты в современной ревматологической практике? Связано ли их применение со специфическими рисками возникновения коморбидной инфекционной патологии?

– Иммунобиологические продукты стали одним из поистине революционных открытий в медицине. Они обладают высокой эффективностью и, в отличие от цитостатиков и глюкокортикоидов, лишены выраженных побочных эффектов, негативно влияющих на качество жизни пациента. Иммунобиологические препараты занимают важное место в лечении РЗ. Так, при спондилоартритах в отсутствие эффекта от нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 3 мес в качестве второй линии назначаются иммунобиологические средства, поскольку альтернативного эффективного лечения этого заболевания просто не существует. В остальных случаях иммунобиологические препараты показаны в качестве третьей линии терапии. Тоцилизумаб в клинических исследованиях у больных с ревматоидным артритом продемонстрировал большую эффективность, чем метотрексат, и может назначаться уже на втором этапе лечения, однако из экономических соображений в реальной клинической практике это происходит редко. Благодаря биологическим лекарственным средствам пациенты с РЗ, для которых ранее отсутствовали эффективные терапевтически опции, получили возможность достичь ремиссии или низкой активности заболевания, по меньшей мере, замедлить прогрессирование структурных и функциональных расстройств.

Не следует, однако, забывать, что использование иммунобиологических препаратов действительно сопряжено с риском возникновения коморбидной инфекционной патологии. Например, применение ингибиторов фактора некроза опухоли ассоциируется с повышением риска возникновения или реактивации туберкулеза, а ритуксимаб, удаляя гиперактивированные лимфоциты, увеличивает вероятность бактериальных и вирусных инфекций, в том числе оппортунистических и рецидивирования инфекции *Varicella zoster*. Вместе с тем для большинства иммунобиологических препаратов инфекционные риски не выше, чем для традиционных иммуносупрессивных препаратов.

Подготовила ***Екатерина Малярчук***

Неомилювані сполуки авокадо та сої у веденні остеоартриту

Остеоартрит (ОА) – це хронічна хвороба суглобів, що характеризується прогресивним пошкодженням суглобового хряща, ремоделюванням кісткової тканини з утворенням остеофітів і склерозом субхондральної кістки, а також запаленням і фіброзом зв'язок, сухожиль, менісків і капсул. До патологічного процесу можуть залучатися будь-які суглоби, проте найчастіше уражаються колінний, кульшовий суглоби та суглоби кисті. Раніше вважалося, що ОА виникає внаслідок вікового зношування суглобів, при цьому патологічний процес розвивається протягом тривалого часу. Проте сьогодні доведено, що головна роль у патогенезі захворювання належить запаленню з асоційованим проростанням нових судин і нервів із субхондральної кістки в суглобовий хрящ, а також системним метаболічним розладам.

Пацієнти з ОА страждають від болю, запалення й обмеження функції суглобів. Для зменшення болю при ОА застосовують парацетамол, топічні та пероральні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), топічний капсаїцин і синтетичні опіоїди. Утім, кожен із цих засіб має суттєві недоліки, що обмежує їх широке використання. Парацетамол може зумовлювати тяжкі побічні ефекти з боку печінки та нирок. Це стосується й НПЗП, які через гастроінтестинальну, кардіоваскулярну та печінкову токсичність рекомендується застосовувати протягом якомога коротшого часу та в мінімальних ефективних дозах. Призначення опіоїдних алагетиків обмежене через ризик залежності. Щодо внутрішньосуглобових ін'єкцій кортикостероїдів, то вони забезпечують лише короткочасну ефективність, часто асоціюються з побічними ефектами і не впливають на перебіг захворювання.

Для полегшення симптомів ОА і зменшення потреби в НПЗП Європейська протиревматична ліга (EULAR) рекомендує застосовувати неомилювані сполуки авокадо та сої (НСАС), хондроїтинсульфат, гіалуронову кислоту (ГК) і глюкозамін – так звані SYSADOA (симптоматичні повільнодіючі препарати для лікування ОА).

Пацієнтам з ОА, які не переносять НПЗП або очікують на ендопротезування, можна призначати ГК у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій. Проте цей препарат не покращує прогноз захворювання, до того ж його безпека в довгостроковій перспективі не відома.

Глюкозамін та хондроїтинсульфат у клінічних дослідженнях продемонстрували деяку ефективність лише в окремих підгрупах пацієнтів, а саме у хворих на середньотяжкий ОА колінного суглоба. Прийом глюкозаміну асоціюється з численними побічними ефектами, серед яких найчастішими є біль у животі, печія, діарея та нудота; також глюкозамін може спричиняти алергічні реакції і погано поєднується з багатьма лікарськими препаратами, зокрема з варфарином і протидіабетичними засобами. Загалом користь від прийому глюкозаміну та/або хондроїтинсульфату при ОА є сумнівною. Міжнародне товариство з вивчення ОА (OARSI) і британський Національний інститут здоров'я (NICE) не рекомендують застосовувати ці засоби в монотерапії чи в комбінації, якщо після 6 міс прийому немає відчутного клінічного ефекту або явного покращення радіографічної картини.

Неомилювані сполуки авокадо та сої – це природні екстракти олій відповідних рослин, що складаються із залишкової фракції, яку не можна перетворити на мило шляхом сапоніфікації. Головним компонентом НСАС є фітостероли: β-ситостерол, кампстерол та стигмастерол, – здатні швидко потрапляти в клітини. Також НСАС містять складну суміш інших речовин, як-от жиророзчинні вітаміни, тритерпенові спирти, сквален, жирні кислоти та ін.

У доклінічних дослідження *in vitro* та *in vivo* було продемонстровано хондропротекторні, анаболічні й антикатаболічні властивості НСАС. Зокрема, НСАС пригнічують руйнування і стимулюють відновлення хряща; підвищують синтез колагену й агрекану (компонентів хряща); зменшують запалення тканин суглоба шляхом пригнічення запальних цитокінів (інтерлейкінів 1, 6, 8, фактора некрозу пухлини – TNF, простагландину Е2), циклооксигенази-2, матричних металопротеїназ (ММР2, ММР3), модулювання сигнальних шляхів ERK та PAI-1. НСАС модулюють і ростові фактори, задіяні в патогенезі ОА: підвищують рівні трансформувальних факторів росту TGF-β_1 і TGF-β_2, що сприяє відновленню хряща, і зменшують рівень судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), який є значно підвищеним у синовіальній рідині пацієнтів з ОА. Ще одним корисним ефектом НСАС є здатність інгібувати окислення ліпротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Встановлено, що високі рівні окислених ЛПНЩ при ОА підвищують активність кисневих радикалів у хондроцитах з подальшим ушкодженням хряща.

У клінічних дослідженнях застосування НСАС зменшувало біль і скутість у суглобах і покращувало їх функцію, завдяки чому знижувалася потреба в аналгетиках. Ефективність і безпека НСАС у ході лікування і після його завершення оцінювались у численних рандомізованих подвійних сліпих багатоцентрових дослідженнях за участю пацієнтів з ОА колінних або кульшових суглобів. У двох дослідженнях тривалістю 3 міс було встановлено, що лікування НСАС у дозі 300 мг/добу покращувало параметри болю, скутості та фізичної функції за шкалою WOMAC і зменшувало потребу в аналгетиках (Blotman F. et al., 1997; Appelboom T. et al., 2001). У 6-місячному плацебо-контрольованому дослідженні спостерігалося значне покращення функції суглобів, оціненої за індексом Лекена, причому ефект зберігався й після закінчення лікування (Maheu E. et al., 1998). У дослідженні K. Pavelka і співавт. (2010) за участю пацієнтів з ОА колінного суглоба, яке також тривало 6 міс, прийом 300 мг НСАС (Піаскледин® 300) 1 р/добу виявився таким же ефективним, як і застосування хондроїтинсульфату 400 мг 3 р/добу.

У 3-річному рандомізованому дослідженні ERADIAS у пацієнтів з ОА кульшового суглоба терапія НСАС (препарат Піаскледин® 300) характеризувалася відмінною безпекою і на 20% сповільнювала радіографічне прогресування хвороби в пацієнтів з тяжким ОА (p=0,04), що свідчить про здатність НСАС покращувати прогноз (хворобомодифікуючий ефект).

У 3 подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) вивчали здатність НСАС зменшувати потребу в НПЗП у пацієнтів з ОА колінного та кульшового суглоба. У двох РКД було продемонстровано, що лікування НСАС зменшує потребу в НПЗП протягом 3 міс (Blotman F. et al., 1997; Appelboom T. et al., 2001). У дослідженні E. Maheu і співавт. (1998) після 6 міс терапії застосування НПЗП потребували 63% пацієнтів групи плацебо порівняно з 48% пацієнтів групи НСАС. Щодо безпеки, то в усіх вищенаведених дослідженнях частота побічних ефектів у групах НСАС не відрізнялася від такої у групах плацебо.

Систематичний огляд 53 РКД показав, що серед 18 препаратів природного походження, які застосовуються при ОА, найбільшу силу наукових доказів щодо ефективності мають НСАС (Ameye L.G., Chee W.S.S, 2006).

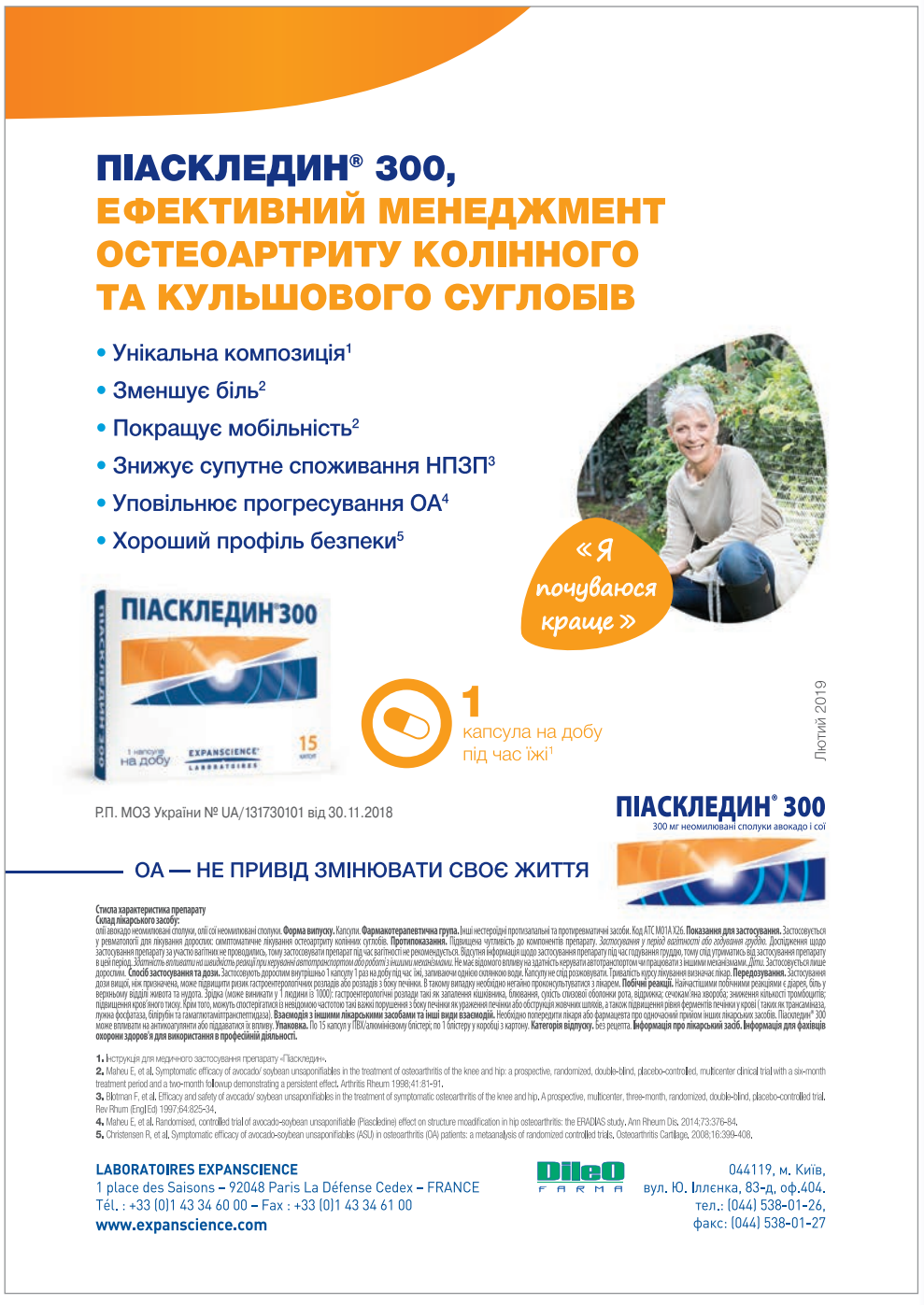
Як було зазначено, біологічна активність НСАС забезпечується передусім стеролами, тому від їхнього вмісту в препараті залежить його терапевтичний ефект. У дослідженні за допомогою газової хроматографії мас-спектрометрії вивчали вміст 6 стеролів у різних препаратах НСАС. Результати показали, що Піаскледин® 300 найкраще відповідав контрольному зразку порівняно з іншими препаратами НСАС. Варто зазначити, що в одній капсулі оригінального препарату Піаскледин® 300 міститься 100 мг неомилюваних сполук авокадо та 200 мг неомилюваних сполук сої, і саме таке співвідношення може відповідати за оптимальний вміст стеролів.

Остеоартрит є причиною фізичних страждань і функціональних обмежень мільйонів людей у світі. Збереження функції суглобів та активності пацієнтів з ОА є головною передумовою покращення якості і подовження життя таких хворих. Остеоартрит не можна вилікувати, і навіть арсенал симптоматичних варіантів терапії є досить обмеженим.

Неомилювані сполуки авокадо та сої мають великі перспективи у веденні ОА завдяки їх хондропротекторним, анаболічним, антикатаболічним і протизапальним властивостям. У клінічних дослідженнях у пацієнтів з ОА лікування НСАС значно зменшувало біль і скутість, покращувало функцію суглобів і знижувало потребу в НПЗП. За даними 3-річного дослідження ERADIAS, оригінальний препарат НСАС Піаскледин® 300 може сповільнювати звуження суглобової щілини, а отже, відтерміновувати потребу в ендопротезуванні. Механізми дії на клітинному та метаболічному рівні, які забезпечують терапевтичну користь НСАС при ОА, заслуговують на подальше вивчення.

За матеріалами статті: Christiansen B.A., Bhatti S., Goudarzi R., Emami S. Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. Cartilage. 2015 Jan; 6 (1): 30-44.

Підготував ***Андрій Буряк***



Д.Л.Федьков, к.м.н., **Д.І.Коляденко**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Еволюція симптоматичних повільнодіючих препаратів для лікування остеоартрозу: шлях до хондропротекції

Д.Л. Федьков

Остеоартроз (ОА) є найпоширенішим хронічним захворюванням суглобів, для якого характерні значні структурні пошкодження суглобів, функціональні розлади та біль. У лікуванні ОА найчастіше застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і симптоматичні повільнодіючі засоби (SYSADOA). Утім, НПЗП можуть мати серйозні побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту і серцево-судинної системи, а питання ефективності SYSADOA, особливо глюкозаміну і хондроїтину, все ще залишається дискусійним. Останніми роками з'являється все більше публікацій про ефективність неденатурованого (натурального) колагену 2 типу (UC-II®).

В основі ОА лежить ураження всіх компонентів суглоба, передусім хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, м'язів. Дія сучасних лікарських засобів і фізіопроцедур, які використовуються в терапії ОА, спрямована насамперед на полегшення больових відчуттів і поліпшення функції. Цікаво, що при ОА й інших хронічних станах з больовим синдромом активним лікуванням може виступати й плацебо, суттєво і тривало зменшуючи відчуття алгії. При цьому вираженість ефекту плацебо підвищується зі збільшенням ступеня інвазивності. Оскільки колаген є основним твердофазним компонентом суглобового хряща, похідні колагену вважаються ефективними засобами для відновлення й уповільнення дегенерації хряща, поліпшення і збереження якості субхондральної кістки, однак переконливих доказів щодо клінічної ефективності та хондропротекторних властивостей денатурованих форм колагену наразі немає.

У всьому світі протягом останніх десятиріч дієтичні добавки та фармацевтичні препарати хондроїтину і глюкозаміну все частіше призначаються лікарями загальної практики, ревматологами та травматологами, а також використовуються пацієнтами як безрецептурні препарати. Так, світові продажі добавок з глюкозаміном у грошовому еквіваленті досягли майже 2 млрд доларів у 2008 р., що приблизно на 60% більше порівняно з 2003-м. Хоча глюкозамін і хондроїтин показали певний сприятливий вплив на тканини суглобів при ОА, терапевтичне використання цих засобів у клінічних умовах все ще залишається суперечливим [1].

SYSADOA: дані досліджень неоднозначні

Використання SYSADOA у хворих на ОА колінних суглобів, згідно з останніми настановами (Рекомендації Американської колегії ревматологів (ACR) 2012 року та Міжнародного товариства з дослідження ОА (OARSI) 2014 року), обмежене через недоведену ефективність цих препаратів. Так, відповідно до рекомендацій OARSI 2014 [2], усі засоби з групи SYSADOA (глюкозамін, хондроїтин сульфат (ХС), діацереїн) віднесено до категорії «лікування невизначеної доцільності» та не внесено в схему терапії пацієнтів з ОА. На думку членів товариства, «незначний розмір сукупного ефекту (особливо для великих високоякісних досліджень), невідповідність результатів незалежних і спонсорованих досліджень і неоднорідність серед досліджень призвели до невизначеності в питанні доцільності застосування глюкозаміну». Схожими були і висновки щодо ХС. Випробування, які повідомляли про значний вплив на біль у суглобах, часто були недостовірними через низьку якість дослідження і невеликий розмір вибірки, натомість, за даними великих методологічно обґрунтованих робіт, ефект був незначним або відсутнім. Незначна доказова база та недостатній ефект не дали змогу включити в схему лікування і решту SYSADOA. Крім того, 4 вересня 2014 р. ЕМА оприлюднило рішення (EMA/544268/2014), згідно з яким «не рекомендується застосування діацереїну в пацієнтів віком ≥65 років через ризики, пов'язані з важкою діареєю. Лікування слід починати половиною звичайної дози та припинити прийом діацереїну в разі розвитку діареї. Діацереїн не повинен використовуватися пацієнтами із захворюваннями печінки на момент призначення чи в анамнезі». Отже, цим рішенням, обов'язковим для виконання в усіх країнах Європейського союзу, ще більше обмежено перелік препаратів, які можуть застосовуватися для лікування ОА. У рекомендаціях ACR 2012 [3], які визначають лікувальну тактику у хворих на ОА колінних, кульшових суглобів і кистей, у розділі ініціальної фармакотерапії також не згадано жодного препарату з групи SYSADOA.

Недостатня ефективність глюкозаміну та хондроїтину підтверджується результатами узагальнюючих досліджень. Зокрема, за даними мережевого метааналізу 10 досліджень (Wandel S. et al., 2010), доведено, що хондроїтин, глюкозамін та їх комбінація не мають клінічно значимого впливу на біль у суглобах і звуження суглобової щілини порівняно з плацебо [1]. За результатами рандомізованого клінічного дослідження (РКД) Roman-Blas і співавт. (2017), прийом комбінації ХС (1200 мг) + глюкозаміну сульфат (ГС, 1500 мг) протягом 6 міс не продемонстрував переваг порівняно з плацебо щодо зменшення болю і функціональних порушень у пацієнтів із симптоматичним гонартрозом [4]. Цією ж групою дослідників вивчалась ефективність комбінацій ХС + ГС та ХС + глюкозаміну гідрохлорид (ГГ) на мікроскопічному рівні in vivo з використанням експериментальної моделі гонартрозу – білих новозеландських кроликів, яким проведено часткову медіальну меніскектомію. Жодна з комбінацій не зменшувала руйнування хряща, запалення синовіальної оболонки та не впливала на рівень прозапальних цитокінів і синтез металопротеїназ [5].

Структура та механізм дії неденатурованого колагену

Глікозильований UC-II® отримують з хряща грудини курчат. Збереження тривимірної конфігурації та наявність активних епітопів відрізняють цю форму від гідролізованого або денатурованого колагену (табл.).

Останні дослідження показали, що пероральне введення аутоантигенів здатне пригнічувати перебіг багатьох експериментальних аутоімунних патологій, у тому числі антигеніндукованих артритів, за рахунок так званої оральної толерантності [6]. Оральна толерантність – це вид регуляції імунної відповіді, що дозволяє організму розрізняти безпечні елементи (наприклад, нутрієнти чи кишкові бактерії) та антигени, які потрапляють з їжею. У формуванні оральної толерантності ключова роль належить кишково-асоційованій лімфоїдній тканині кишечнику (GALT), яку утворюють брижові лімфатичні вузли та пеєрові бляшки. Через каскад імунологічних реакцій у пеєрових бляшках за допомогою М-клітин відбуваються розпізнавання нерозчинних антигенів та подальша індукція імунної відповіді організму [7]. Дослідники вважають, що при оральному прийомі невеликих кількостей UC-II® формування оральної толерантності відбувається за рахунок наявності активних епітопів з правильною тривимірною структурою. Таким чином, вважається, що UC-II® з порожнини кишечнику через епітелій проникає в пеєрові бляшки. Неспеціалізовані Т-лімфоцити контактують з активними епітопами тривимірної молекули неденатурованого колагену та перетворюються на спеціалізовані регуляторні Т-лімфоцити (Treg). Активовані Treg мігрують з GALT через лімфатичну систему і потрапляють в кровообіг. Treg починають продукувати протизапальні цитокіни, такі як трансформуючий фактор росту (TGF-β), інтерлейкін-4 (ІЛ-4) та ІЛ-10, які через кровоносну систему синовіальної оболонки і субхондральної кістки потрапляють у синовіальну рідину [8]. У здорових суглобах постійно підтримуються циклічні процеси самооновлення хрящової тканини. Спочатку відбувається фізіологічне руйнування хрящової тканини металопротеїназами (катаболічна фаза), далі внаслідок дії продуктів розпаду матриксу і зворотного гальмування виділення металопротеїназ хондроцитами починається продукція протеогліканів і тропоколагену (анаболічна фаза). Натомість при ОА катаболічні процеси переважають над анаболічними, а виділення макрофагами і синовіоцитами ІЛ-1 (на фоні запального процесу) не дозволяє хондроцитам самостійно загальмувати гіперпродукцію металопротеїназ під впливом продуктів деградації матриксу. Препарати глюкозаміну та хондроїтину, діючи на рецептори хондроцитів, виконують роль природних продуктів розпаду матриксу, але синтез металопротеїназ не гальмується повною мірою через присутність впливу ІЛ-1.

Особливістю механізму дії UC-II® є активація протизапальної ланки цитокінового патерну з подальшим безпосереднім ефектом вивільнених факторів на запалення та метаболізм хрящової тканини. ІЛ-10 чинить вплив на рецептори макрофагів і синовіоцитів, інгібуючи вивільнення ІЛ-1. TGF-β стимулює синтез міжклітинної складової речовини хряща за рахунок пригнічення катаболічної активності хондроцитів (що призводило до розпаду колагену й інших білків позаклітинного матриксу) й активації анаболічної функції та проліферації хондроцитів, при цьому гальмуючи їх термінальну диференціацію на догіпертрофічній стадії [9]. Крім того, ІЛ-10 і TGF-β, які продукуються Treg, можуть змінювати Th баланс у колінному суглобі в бік Th2, що має наслідком збільшення продукції ІЛ-4. Це сприяє перемиканню (shifting) метаболізму хондроцитів у бік синтезу компонентів міжклітинного матриксу [10].

Роль оральної толерантності та протизапальних цитокінів знайшла своє підтвердження в багатьох дослідженнях in vivo (на тваринних моделях ревматоїдного артриту [11]) та in vitro [12]. Також було підтверджено наявність у молекулі UC-II® біологічно активних епітопів та їх стійкість до кислого шлункового вмісту і травних ферментів [6]. Сукупно ці дані підтверджують, що UC-II® може розглядатися як новий терапевтичний засіб при ОА за рахунок унікального механізму дії і протизапального впливу на імунологічну ланку патологічного процесу.

Таблиця. **Відмінність UC-II® від денатурованого колагену 2 типу**

Характеристики	Неденатурований (нативний) колаген (UC-II®)	Денатурований колаген	
		Желатин	Гідролізований колаген
Спосіб підготовки	• без нагрівання • без ферментів • поступовий процесинг	• частковий гідроліз (нагрівання) • швидкий процесинг	• повний гідроліз (нагрівання + ферменти) • більш швидкий процесинг
Потрійна спіральна структура	збережена	зруйнована	зруйнована
Структурна презентація			
Форма продукту	• інтактні поліпептиди • активні епітопи	• суміш пептидів і поліпептидів • без активних епітопів	• амінокислоти, малі пептиди • без активних епітопів

Практичні аспекти застосування неденатурованого колагену

Для підтвердження ефективності UC-II® було проведено низку досліджень. Зокрема, Lugo і співавт. (2013) вивчали ефективність та переносимість UC-II® у здорових осіб без артриту в анамнезі чи болю в суглобах у спокої, але з дискомфортом у суглобах при інтенсивному фізичному навантаженні. Після проведення степміл-тесту 55 осіб з болем у колінних суглобах було рандомізовано в групу плацебо (n=28) або UC-II® 40 мг/добу (n=27) протягом 120 днів. Функцію суглобів оцінювали за зміною ступеня згинання та розгинання коліна, а також визначенням часу появи і зникнення болю в колінних суглобах після степміл-тесту. Через 4 міс в осіб, які отримували UC-II®, покращувалося розгинання колінного суглоба порівняно з плацебо (81,0±1,3 проти 74,0±2,2; p=0,011) та початковим рівнем (81,0±1,3 проти 73,2±1,9; p=0,002). Значних змін у розгинанні коліна в групі плацебо не спостерігалося серед пацієнтів, які завершили дослідження (рис. 1). Було також відзначено, що особи, які отримували UC-II®, достовірно довше порівняно з плацебо не відчували дискомфорту в суглобах при значному фізичному навантаженні (2,8±0,5 проти 1,8±0,2 хв; p=0,019). Пов'язаних з препаратом побічних дій під час дослідження не спостерігалося.

Таким чином, щоденний прийом 40 мг UC-II® добре переносився і сприяв поліпшенню розгинання колінного суглоба в здорових осіб, які зазнавали впливу фізичного навантаження. UC-II® також продемонстрував здатність зменшувати дискомфорт у суглобах і збільшувати тривалість періоду безболісного напруження під час інтенсивного фізичного навантаження [10].

Метою дослідження Lugo і співавт. (2016) було оцінити ефективність та переносимість UC-II® при ОА колінного суглоба порівняно з плацебо і комбінацією ГГ + ХС. Пацієнтів (n=191) було рандомізовано на 3 групи: щоденного прийому UC-II® 40 мг, ГГ 1500 мг + ХС 1200 мг та плацебо протягом 180 днів. Основною кінцевою точкою була зміна індексу вираженості ОА за шкалою WOMAC. Вторинні кінцеві точки включали зміни за візуальною аналоговою шкалою, функціональним індексом Лекена та підшкалами WOMAC. Уже через 2 міс ефективність UC-II® була достовірно вищою за таку плацебо. Через 6 міс у групі терапії UC-II® спостерігали значне зниження загального балу за WOMAC (рис. 2) порівняно з групами плацебо (p=0,002) і ГГ + ХС (p=0,04). Також в осіб, які приймали UC-II®, відзначалося достовірне покращення за всіма підшкалами WOMAC: біль (p=0,0003 порівняно з плацебо; p=0,016 порівняно з ГГ + ХС); скутість (p=0,004 порівняно з плацебо; p=0,044 порівняно з ГГ + ХС); фізична функція (p=0,007 порівняно з плацебо). Крім того, UC-II® значно зменшував потребу в знеболювальних засобах. Протягом усього періоду спостереження достовірної різниці між плацебо і ГГ + ХС не спостерігалося. Таким чином, доведено достовірно вищу ефективність UC-II® порівняно з глюкозаміном і хондроїтином [13].

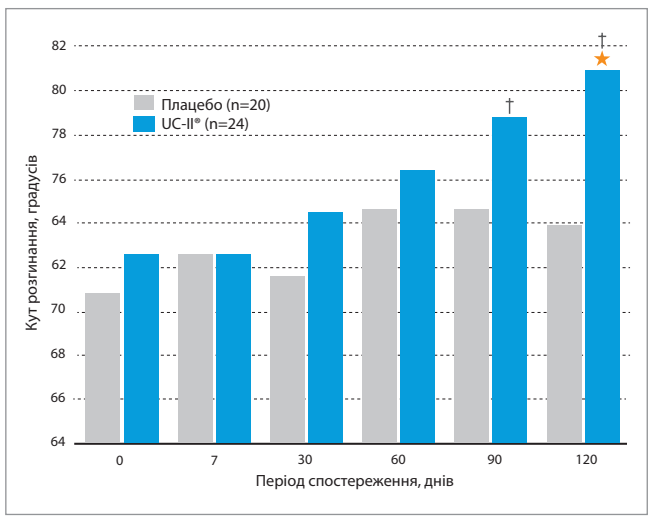


Рис. 1. Динаміка розгинання в колінному суглобі за даними гоніометрії серед пацієнтів, які завершили дослідження

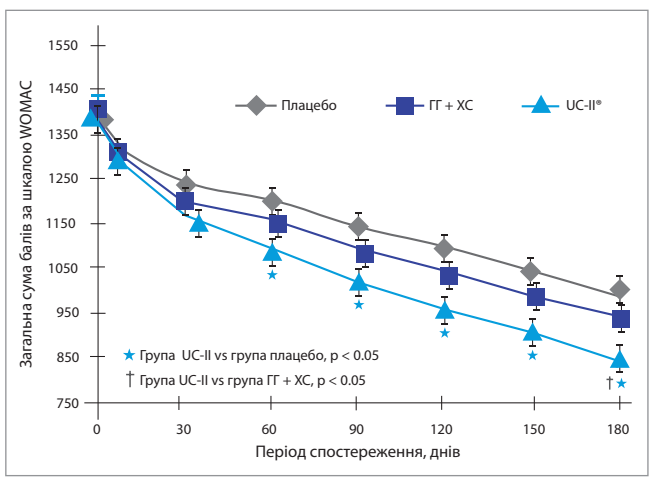


Рис. 2. Зміна індексу за шкалою WOMAC в осіб, які отримували плацебо, ГГ + ХС та UC-II®

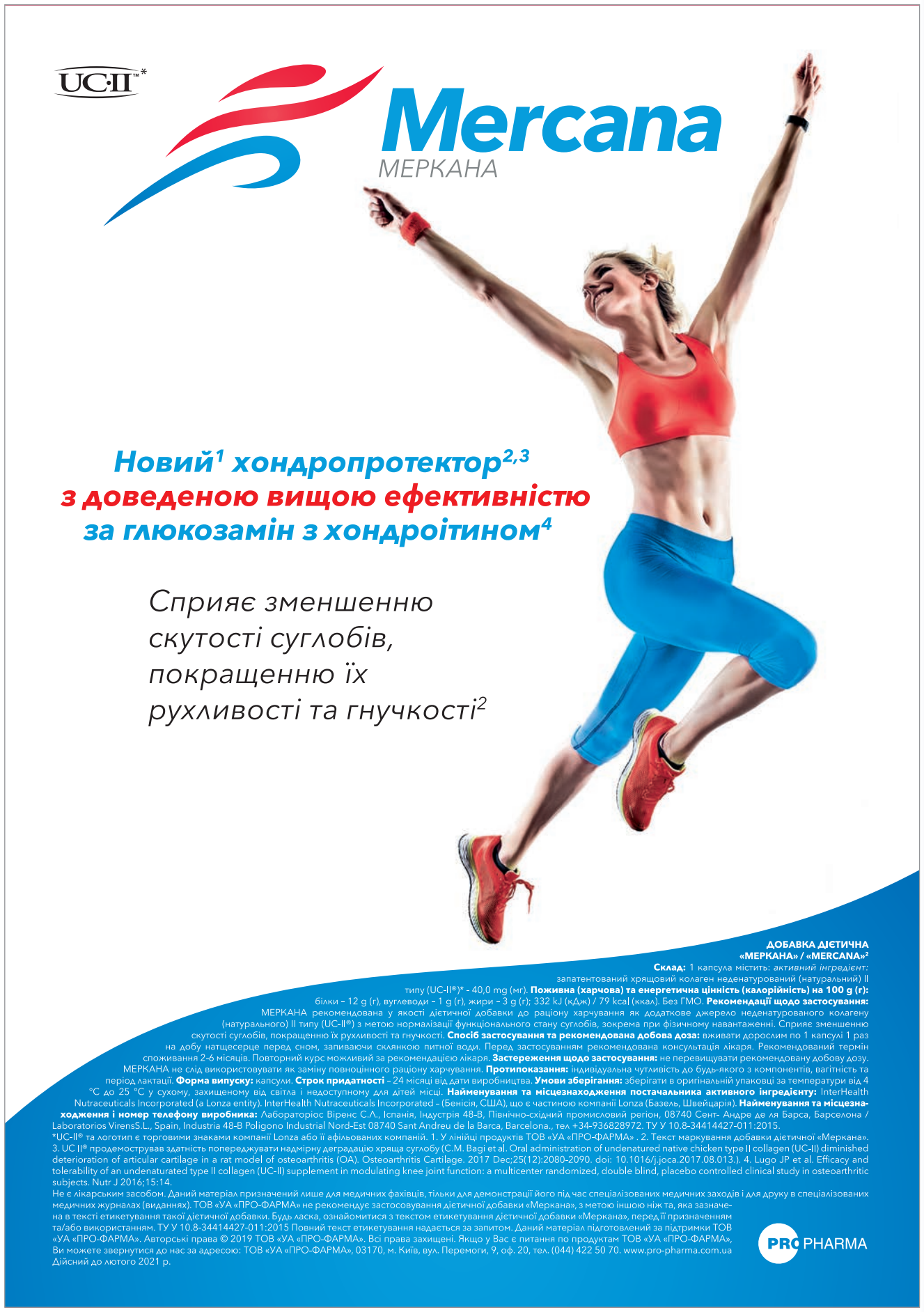
Bagi і співавт. (2017) вивчали здатність UC-II® попереджувати руйнування суглобового хряща на мишачих моделях ОА. Самцям мишей лінії Lewis (n=20) було проведено часткову медіальну меніскектомію (ЧММЕ) для індукції травматичного ОА. Відразу після операції 10 мишам вводили індиферентний носій, а іншим 10 – UC-II® у дозі 0,66 мг/кг/добу перорально протягом 8 тиж. Крім того, 10 мишей слугували групою інтактного контролю, ще 10 мишам провели фіктивну операцію. Кінцеві точки дослідження включали несучу здатність передніх і задніх кінцівок, сироваткові біомаркери метаболізму кісткової і хрящової тканини, гістологічне дослідження. Дебют ОА спостерігали через 6-8 тиж після ЧММЕ, що відобразилося на вантажопідйомності ураженої кінцівки (тварини переносили вагу на передні лапи). Однак у групі мишей, які отримували UC-II®, вдалося зберегти опірну здатність ураженої кінцівки, цілісність губчастої кістки великогомілкового метафіза, а також сповільнити ріст остеофітів і руйнування суглобового хряща. Отже, згідно з результатами дослідження, застосування UC-II® відразу після травми може поліпшити механічну функцію ушкодженого коліна й уповільнити дегенерацію суглобового хряща [14], що свідчить про можливий структурно-модифікуючий ефект UC-II® та потребує подальшого вивчення в популяції хворих на ОА.

Ще однією перевагою застосування UC-II® є комфорт лікування (прийом один раз на добу). За даними метааналізу Coleman і співавт. (2012), режим дозування один раз на добу дозволяє досягти максимального комплаєнсу, оскільки чим більша частота прийому препарату, тим менша прихильність до лікування [15]. Також UC-II® визнано безпечним, затверджено Управлінням з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) і оголошено новим дієтичним інгредієнтом (NDI) [16].

Висновки

Отже, дані щодо ефективності застосування різних представників SYSADOA у хворих на ОА колінних суглобів залишаються неоднозначними. Перевагами застосування UC-II® є достовірно вища клінічна ефективність порівняно з плацебо та комбінацією глюкозаміну з хондроїтином, унікальний механізм дії за рахунок індукції оральної толерантності, протизапальний вплив на імунологічну ланку (зниження рівня ІЛ-1 при підвищенні концентрації ІЛ-10 і TGF-β), природне походження активного інгредієнта, невелика доза, безпека і хороша переносимість, зручність прийому (один раз на добу). Відтепер UC-II® доступний в Україні під торговою назвою Меркана.

Список літератури знаходиться в редакції.



И.И. Князькова, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренней медицины
Харьковского национального медицинского университета

Клинические аспекты выбора диклофенака при болевом синдроме

И.И. Князькова

Боль является наиболее частой и сложной по субъективному восприятию жалобой пациентов. В соответствии с современными представлениями в основе ее патогенеза лежит двустороннее динамическое взаимодействие биологических (нейрофизиологических), психологических, социальных, религиозных и других факторов. В результате формируются индивидуальные характер болевого ощущения и форма реагирования пациента на боль.

Болевой синдром оказывает многоплановое влияние на состояние организма. Развиваются нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, гипертензии, аритмия), снижается дыхательный объем и жизненная емкость легких, возможны пневмонии, парезы кишечника, гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен нижних конечностей и др. Боль не только приводит к нарушениям важных систем организма, но и формирует хронический болевой синдром. Поэтому лечение болевого синдрома по-прежнему остается сложной проблемой клинической медицины.

В современной клинической практике при проведении обезболивания ведущим является мультимодальный принцип. Данный подход предполагает применение различных по химической структуре, механизму действия и точкам приложения препаратов. Комплексное синергическое действие позволяет снизить отрицательное воздействие на организм, при этом терапевтический эффект достигается при использовании меньших дозировок препаратов. Активно пересматривается роль опиоидов в купировании боли, а также неопиоидного компонента в мультимодальном обезболивании, в частности усиливается роль нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола. Это обусловлено отсутствием влияния опиоидных аналгетиков на периферические и сегментарные неопиоидные механизмы ноцицепции, что в конечном итоге не предотвращает центральную сенситизацию и гипералгезию. Следует отметить, что важнейшее значение в механизмах центральной сенситизации и формировании хронической боли принадлежит тканевому воспалению [1]. Таким образом, включение в схему лечения болевого синдрома НПВП является патогенетически обусловленным.

В течение длительного периода времени НПВП считали периферическими аналгетиками, способными через обратимую блокаду циклооксигеназы (ЦОГ) подавлять синтез медиаторов воспаления, в первую очередь простагландинов, в тканях. Затем были получены доказательства центрального действия НПВП. В частности, показано, что НПВП угнетают таламический ответ на ноцицептивную стимуляцию и препятствуют повышению концентрации простагландинов в спинномозговой жидкости, что тормозит развитие вторичной гипералгезии [1].

НПВП активно применяются при ревматических заболеваниях, боли после острой травмы и хирургических операций, головной боли напряжения и приступах мигрени, интенсивной висцеральной боли (почечные, желчные и кишечные колики), боли на терминальных стадиях онкологических заболеваний и т. д. [2-4]. Из-за широкой востребованности НПВП стали одной из самых больших групп лекарственных средств. Наиболее популярным представителем НПВП является диклофенак. Диклофенак натрия впервые синтезирован в 1964 г. и с 1974 г. широко используется в клинической практике. За это время продемонстрированы высокая эффективность и безопасность молекулы при лечении острой и хронической боли, ее высокая востребованность.

Компания World Medicine вывела на рынок Украины новый препарат диклофенака – Клодифен, ампулы для парентерального применения, с дозировкой 3 мл/75 мг (1 мл содержит 25 мг диклофенака натрия). Выход инъекционного препарата позволил расширить линейку бренда Клодифен, которая ранее была представлена 1 и 5% гелями. Парентеральный препарат можно применять при остром болевом синдроме, боли на фоне операционного вмешательства, воспалительных и дегенеративных заболеваний и других острых состояний.

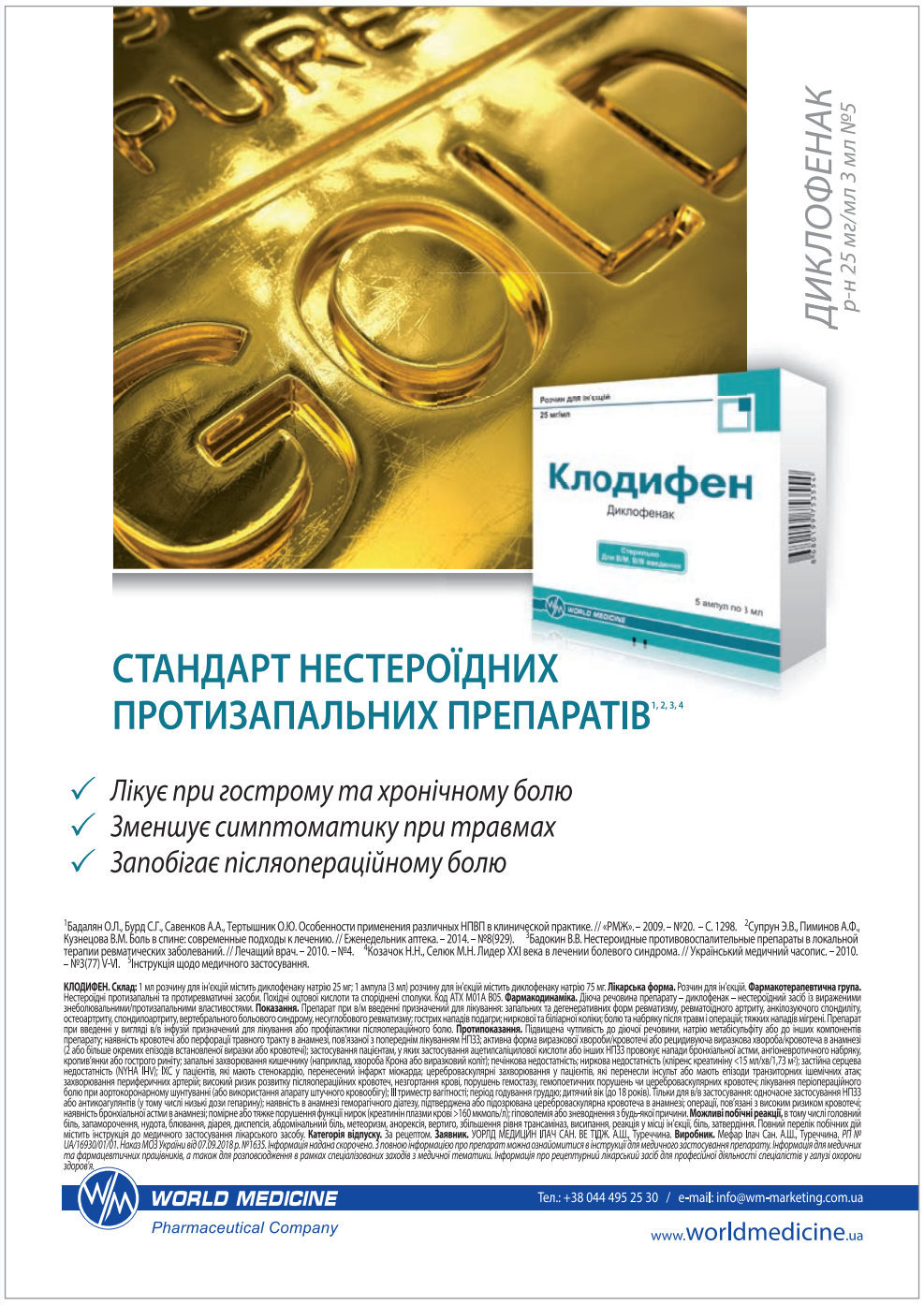
Несмотря на длительный клинический опыт применения диклофенака, изучение механизмов его действия продолжается. Основным механизмом действия препарата, как и НПВП в целом, является ингибирование ЦОГ, препятствующее синтезу циклических метаболитов арахидоновой кислоты (простагландинов, простациклина, тромбоксана и др.) – мощных медиаторов воспаления, торможение синтеза протромбина и агрегации тромбоцитов. Диклофенак является неселективным блокатором ЦОГ, однако его эффективность в подавлении активности фермента ЦОГ-2 в крови и синовиальной жидкости и, соответственно, в синтезе провоспалительных простагландинов в 3-1000 раз выше по сравнению с другими НПВП [5]. А степень ингибирования простагландина Е2 диклофенаком коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови [6]. Кроме того, показана способность диклофенака снижать уровень интерлейкина-1β у пациентов с остеоартрозом коленного сустава с его исходно повышенной концентрацией в крови [7]. Экспериментально установлено: диклофенак снижает повышенный уровень клеточного медиатора воспаления гистамина в плазме крови, что может являться одним из компонентов механизма уменьшения сосудистой проницаемости и отечности под действием препарата [8].

В практическом аспекте интересны механизмы действия молекулы, связанные с ингибированием синтеза лейкотриенов и фосфолипазы А2, модуляцией уровня свободной арахидоновой кислоты (например, увеличение ее поглощения пулом триглицеридов), стимуляцией АТФ-чувствительных калиевых каналов через L-аргинин-NO-цГМФ-путь, увеличением уровня β-эндорфина в сыворотке крови и ингибированием NMDA (N-метил-D-аспартат)-пути, которые дополнительно усиливают обезболивающий эффект диклофенака. В последнее время активно изучаются дополнительные механизмы действия НПВП, среди которых ингибирование γ-рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPARγ), протон-чувствительных ионных каналов, снижение уровня субстанции Р и интерлейкина-6 в плазме крови и синовиальной жидкости и др. [9].

Помимо выраженной противовоспалительной активности, диклофенак обладает и мощным аналгетическим потенциалом, не связанным с его влиянием на воспаление. Он оказывает воздействие на различные механизмы восприятия болевых ощущений. Центральная аналгетическая активность диклофенака натрия опосредована опиоидными рецепторами, что, по-видимому, обусловлено влиянием на обмен триптофана [10]. Отмечено, что периферический антиноцицептивный эффект препарата связан с активацией нескольких типов калиевых каналов, происходящей с участием оксида азота и гуанозинцикломонофосфата (цикло-ГМФ) [11].

99,4% диклофенака связывается с альбуминами плазмы крови, при этом значительные концентрации достигаются в синовиальной жидкости. В организме человека диклофенак подвергается биотрансформации под влиянием ферментов семейства цитохрома Р450 с образованием трех первичных метаболитов: 3-, 4- и 5-гидроксидиклофенака. Первичные метаболиты конъюгируются с образованием двух вторичных – 4,5-дигидроксидиклофенака и 3-гидрокси-4-метоксидиклофенака (3,4-ГМД) [12]. Следует подчеркнуть, что по терапевтической активности все метаболиты существенно уступают исходному препарату. Период полувыведения диклофенака и четырех из пяти его основных метаболитов составляет от 1 до 3 ч, но для 3,4-ГМД достигает 80 ч. При длительном применении препарат не кумулирует. Все метаболиты диклофенака экскретируются с мочой и желчью [13]. В клинических исследованиях показана взаимосвязь между экскрецией диклофенака и скоростью клубочковой фильтрации [14].

Продолжительность противовоспалительного действия диклофенака превышает время циркуляции в плазме крови в связи с его перераспределением и накоплением в воспаленных тканях. После внутримышечного введения диклофенака натрия максимальная концентрация



достигается через 20 мин, период полувыведения не превышает 1-2 ч. Доказано, что медикаменты с коротким периодом полужизни ассоциируются с более низким риском нежелательных эффектов для организма. В синовиальной жидкости максимальная концентрация диклофенака после однократной внутримышечной инъекции появляется через 2 ч, а период его полувыведения из тканей сустава составляет от 8 до 12 ч. Таким образом, препарат существенно дольше персистирует в синовиальной оболочке и суставной жидкости, чем в плазме, при этом концентрация в тканях в 4-5 раз превышает концентрацию в крови.

Многонаправленность действия определяет широкое применение диклофенака натрия в основных хирургических и терапевтических направлениях клинической медицины. Диклофенак является наиболее изученным ЦОГ-2-неселективным НПВП, который чаще всего используется в терапии воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата [1]. Представляют интерес результаты Кокрейновского обзора (2017) по оценке эффективности терапии боли при остеоартрозе коленного и тазобедренного суставов, проведенного B. Costa и соавт. [15]. Продемонстрировано, что диклофенак (150 мг/сут) оказался наиболее эффективным с точки зрения уменьшения боли и улучшения функции суставов.

В современных руководствах по лечению послеоперационной боли важная роль отводится мультимодальным аналгетическим режимам для обеспечения достаточного обезболивания, что позволяет уменьшить дозировку применяемых лекарственных средств и риск побочных эффектов [16]. Ключевые позиции в мультимодальных подходах занимают НПВП, и особое место отводится диклофенаку. В многочисленных клинических исследованиях продемонстрирована эффективность диклофенака при лечении острой послеоперационной боли [17, 18]. Выбор аналгетика в этих группах пациентов часто является сложной задачей, поскольку предполагает оценку не только потенциальной эффективности, но и безопасности. Так, побочные эффекты опиоидов, такие как седация и угнетение дыхания, могут быть более выраженными у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью вследствие накопления активных метаболитов [19]. Также требуется осторожность при выборе препаратов у лиц пожилого возраста, поскольку увеличение возраста ассоциируется со снижением печеночного кровотока и понижением активности ферментов семейства цитохрома P450 [20], а также снижением функции почек [21], что может оказывать влияние на метаболизм и клиренс препарата.

В ряде обзоров продемонстрирована высокая степень аналгетического эффекта диклофенака натрия при лечении острой боли после оперативных вмешательств [22, 23]. Применение диклофенака для послеоперационного обезболивания обосновано данными доказательной медицины [24]. Хотя препарат и является аналгетиком периферического действия, он проявляет выраженный обезболивающий эффект. Высокий уровень аналгезии подтверждают как исследования на экспериментальных моделях [11], так и клинические работы, демонстрирующие аналгетическое действие, сравнимое с морфином, но с лучшим профилем переносимости [25]. Установлена высокая аналгетическая эффективность диклофенака при травмах конечностей [26]. Высокая эффективность диклофенака также была подтверждена при дисменорее, головной, зубной, посттравматической, послеродовой и послеоперационной боли, мигрени, головной боли напряжения, боли, связанной с метастазами злокачественных образований.

В клинической практике при выборе препарата и его дозировки для отдельных пациентов следует учитывать профиль безопасности. Широко известно о возникновении осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта после приема НПВП. Однако не менее актуальна проблема отягощенного соматического анамнеза у пациентов. Высокая частота заболеваний с хроническим болевым синдромом у лиц пожилого возраста при наличии у них коморбидных состояний, требующих длительной медикаментозной коррекции, выдвигает необходимость назначения у данной категории пациентов НПВП и, соответственно, понимания рисков развития нежелательных реакций, а также прогноза относительно течения других соматических заболеваний на фоне терапии. Исследование по оценке относительного риска острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов с предшествующим анамнезом хронической ишемической болезни сердца или другого сердечно-сосудистого заболевания, с фибрилляцией предсердий, ИМ или сердечной недостаточностью, ранее перенесенными заболеваниями периферических сосудов или инсультом показало наличие аналогичного относительного риска, связанного с текущим применением диклофенака, эторикоксиба, ибупрофена и индометацина, как у пациентов, которые не имели в анамнезе данных заболеваний. У пациентов в возрасте старше 60 лет при применении диклофенака относительный риск ОИМ был ниже, чем при применении других НПВП, и сравним с применением эторикоксиба. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов, β-блокаторов, других антигипертензивных препаратов или наличие гипертонической болезни в анамнезе снижает относительный риск ОИМ, связанный с текущим применением НПВП, за исключением индометацина. Более низкие риски ОИМ у этой категории пациентов демонстрирует диклофенак, что позволяет говорить о выборе его как более предпочтительного препарата. Возможности применения НПВП у пациентов с коморбидными состояниями при оценке рисков требуют дальнейшего изучения [27].

Выводы

Болевой синдром является междисциплинарной проблемой и достаточно широко встречается в клинической практике. Диклофенак натрия обладает оптимальным сочетанием аналгезирующего и противовоспалительного эффектов. Многонаправленность действия определяет его широкое применение врачами хирургического и терапевтического профиля. Диклофенак хорошо зарекомендовал себя в схемах мультимодального обезболивания и монотерапии. Индивидуализация подхода при выборе препарата лечения позволяет снизить риски нежелательных последствий при применении НПВП. В данном аспекте использование Клодифена открывает новые перспективы в купировании болевого синдрома и воспаления у лиц пожилого возраста, пациентов на антигипертензивной терапии и некоторых других категорий. Таким образом, применение препаратов бренда Клодифен актуально как при острых состояниях, так и при необходимости эффективной и безопасной терапии.

Список литературы находится в редакции.

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю

VII Наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології

13-14 червня, м. Дніпро

Місце проведення: діловий центр «Менора» (вул. Шолом-Алейхема, 4/26).

Наукова програма

- Епідеміологія захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез, профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення
- Новітні технології хірургічного лікування патології органів травлення
- Дитяча гастроентерологія
- Нутриціологія та лікувальне харчування

Науковий керівник – **директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов**.

У рамках сесії відбудеться засідання експертної групи з лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту «Наступність між консервативним та хірургічним лікуванням ХЗЗК» за участю провідних колопроктологів та гастроентерологів України.

Оргкомітет
В.І. Діденко, e-mail: vladdidenko23@gmail.com;
тел.: +380 (50) 056-78-42; +380 (96) 727-90-60
Н.Г. Гравіровська, e-mail: gastro.grav@gmail.com;
тел.: +380 (50) 134-92-54; +38 (098) 828-45-47

Комплексне медикаментозне лікування пацієнтів з остеоартрозом: які можливості маємо сьогодні?

Згідно із сучасним визначенням, остеоартроз (ОА) – це багатофакторне дегенеративне захворювання суглобів, що характеризується деструкцією суглобового хряща, запаленням синовіальної оболонки суглобів і ремоделюванням субхондральної кісткової тканини (Glyn-Jones S. et al., 2015).

Нині ОА є одним із найпоширеніших хронічних захворювань людства: його симптоми спостерігаються більш ніж у 10% загальної популяції осіб віком старше 60 років (Bijlsma J.W. et al., 2011; Zhang Y., Jordan J.M. et al., 2010). В осіб молодого віку дедалі більшого значення набуває посттравматичний ОА, який має вторинну природу та становить близько 12% у структурі всіх випадків симптомного ОА (Thomas A.C. et al., 2017). Уже сьогодні ОА домінує в структурі хронічної патології опорно-рухового апарату, а зі збільшенням очікуваної тривалості життя людей його поширеність у популяції тільки зростатиме. При цьому жінки мають більший ризик розвитку ОА, ніж чоловіки (Pereira D. et al., 2015).

ОА належить до групи захворювань, що прогресують, і спричиняє істотне обмеження функціональних можливостей, погіршення якості життя, втрату працездатності та ранню інвалідизацію хворих. Отже, основні завдання, котрі постають перед лікарем у процесі лікування пацієнтів з ОА, полягають у сповільненні темпів прогресування захворювання, зменшенні вираженості його клінічної симптоматики (насамперед в усуненні больового синдрому), розширенні функціональних можливостей і покращенні якості життя пацієнтів. З огляду на це, оптимальне ведення хворих на ОА передбачає застосування цілого комплексу терапевтичних заходів: від немедикаментозного лікування (фізичні вправи, зниження маси тіла, реабілітаційні програми, інформування про проблему/навчання) до комплексної фармакотерапії, а на пізніх стадіях захворювання – й ендопротезування суглобів. Препарати медикаментозного лікування традиційно можна поділити на дві великі групи: структурно-модифікуючі, які позитивно впливають на хрящову тканину, та симптоматичні (швидкої та повільної дії), котрі усувають біль і запалення.

Роль хондропротекторів у лікуванні ОА

Оскільки ОА є хронічним дегенеративним захворюванням суглобів, що прогресує, він потребує тривалої терапії, при плануванні якої на перше місце поряд з ефективністю призначених лікарських засобів виходить їх безпека. У лікуванні ОА широко використовують аналгетики (насамперед парацетамол) і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), однак вони можуть спричинити серйозні небажані реакції, в тому числі з боку серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту. При цьому чим більшою є тривалість лікування цими симптоматичними засобами швидкої дії, тим вищим є ризик виникнення таких побічних реакцій (Towheed T.E. et al., 2006; Garner S.E. et al., 2005).

«Ідеальний» препарат для лікування ОА мав би не тільки зменшувати вираженість клінічних симптомів, але й додатково модифікувати природний перебіг цього захворювання, зменшуючи деструктивний ефект медіаторів запалення на суглобовий хрящ (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). У зв'язку з цим увага клініцистів уже багато років прикута до можливості тривалого застосування в пацієнтів з ОА препаратів природного походження – глюкозаміну та хондроїтину, ключовими характеристиками котрих є здатність захищати суглобовий хрящ шляхом модифікації біохімічних каскадів, які роблять свій внесок у патогенез ОА, та симптоматичний (знеболювальний) ефект.

Як відомо, найчастішою локалізацією при ОА є колінні суглоби: симптоми їх ураження відзначають у 24% осіб у загальній популяції (Pereira D. et al., 2011); через це саме ОА колінних суглобів може виступати як «ідеальна модель» для розроблення рекомендацій щодо лікування. 2014 року Європейським товариством із вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу й ОА (ESCEO) були видані оновлені міжнародні рекомендації (Bruyere O. et al., 2014), в яких був запропонований алгоритм етапного лікування ОА колінного суглоба (рис.). При їх розгляді звертає на себе увагу той факт, що в пацієнтів із клінічними симптомами ОА (котрі, безперечно, становлять переважну більшість цих хворих) постійний прийом препаратів повільної дії – хондропротекторів глюкозаміну та/або хондроїтину сульфату – слід рекомендувати вже на першому етапі базисного лікування з метою довгострокового контролю симптоматики ОА.

Серед хондропротекторів, наявних нині на фармацевтичному ринку України, особливу увагу привертає препарат Терафлекс®, оскільки він містить комбінацію глюкозаміну та хондроїтину, котрі є структурними аналогами компонентів хряща. Глюкозамін являє собою аміноцукор, який є важливим прекурсором у біосинтезі глікозильованих білків, передусім глікозаміногліканів. Глюкозамін чинить селективний вплив на суглобовий хрящ, стимулюючи синтез гіалуронової кислоти синовіоцитами та протеогліканів хондроцитами. Крім того, він здатний пригнічувати утворення пероксидних радикалів і лізосомальних ферментів, що зумовлюють ушкодження хрящової тканини (колагенази та фосфоліпази). Міжнародне товариство з вивчення ОА (OARSI) рекомендує застосовувати глюкозамін, доступний на фармацевтичному ринку у формі гідрохлориду та сульфату, як симптоматичний і структурно-модифікуючий засіб у пацієнтів з ОА колінних суглобів (Zhang W. et al., 2008, 2010).

Хондроїтин – це один із головних структурних елементів хряща. Він знижує активність запального процесу на ранніх стадіях і таким чином сповільнює дегенерацію хрящової тканини. У Кокранівському огляді 43 рандомізованих контрольованих клінічних

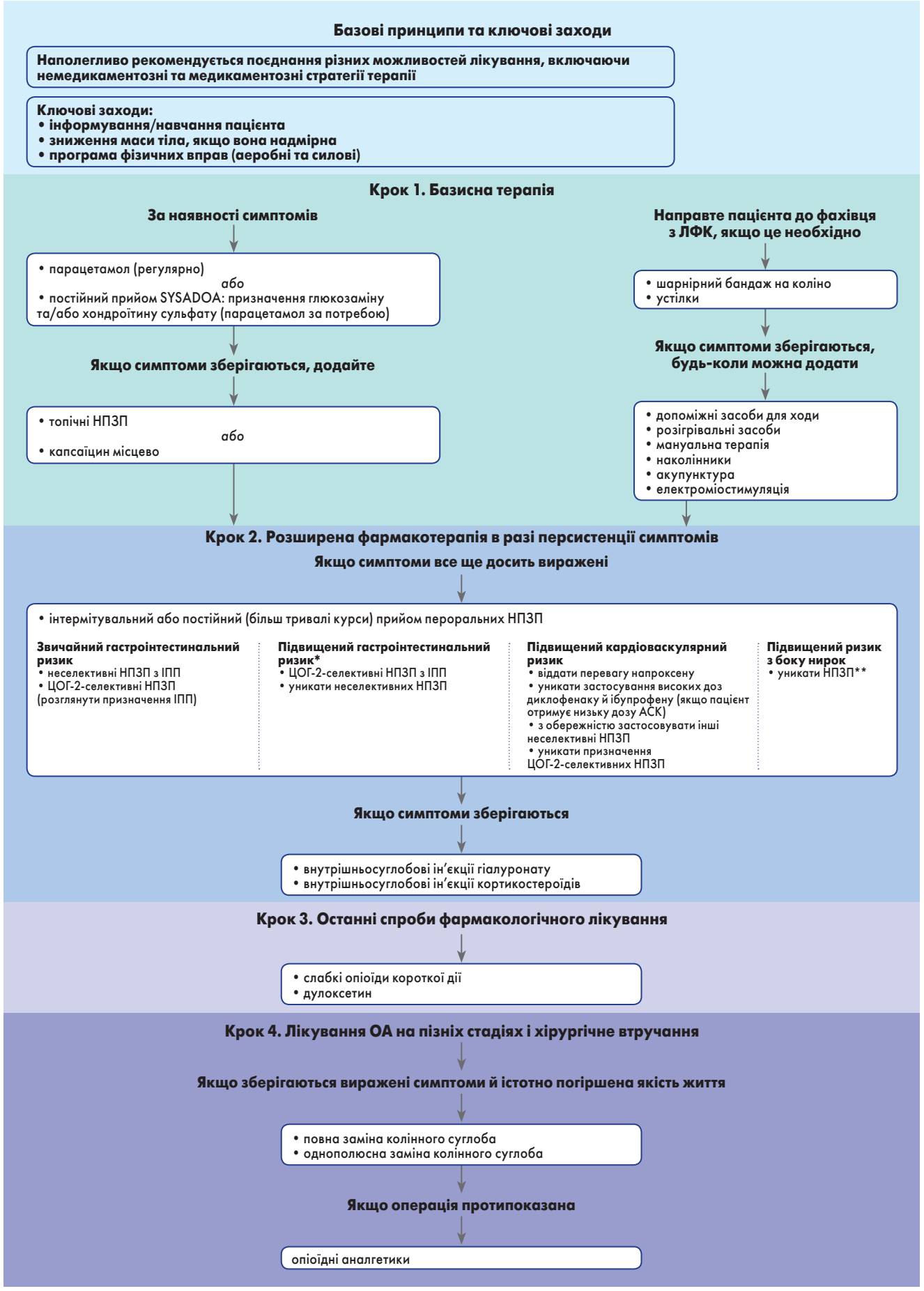


Рис. Алгоритм лікування ОА колінного суглоба

Примітки: ЛФК – лікувальна фізкультура; SYSADOA – симптоматичні препарати повільної дії для лікування ОА; ІПП – інгібітори протонної помпи; ЦОГ – циклооксигеназа; АСК – ацетилсаліцилова кислота.
**Включаючи застосування АСК у низькій дозі.*
***При швидкості клубочкової фільтрації <30 мл/хв; з обережністю в інших випадках.*

досліджень (Singh J.A. et al., 2015) за участю 4962 пацієнтів, які приймали хондроїтин, і 4148 пацієнтів, які отримували плацебо, вивчали знеболювальну ефективність цього хондропротектора при ОА колінних, кульшових і плечових суглобів. Було продемонстровано, що лікування хондроїтином сприяло статистично достовірному та клінічно значущому зменшенню показника бальної оцінки інтенсивності болю. Крім того, в групі хондроїтину було досягнуто статистично достовірне сповільнення темпів звуження суглобової щілини, порівняно з групою плацебо, що свідчить про певну здатність цього хондропротектора сповільнювати прогресування ОА.

Доцільність комбінації двох вищезазначених хондропротекторів у складі препарату Терафлекс® пояснюється можливістю потенціювання позитивного ефекту кожного з них, що пов'язано з особливостями фармакологічної дії глюкозаміну та хондроїтину. Як відомо, хондроїтину сульфат і глюкозамін чинять неідентичну дію на біль і запалення в тканинах суглоба, зокрема в гіаліновому хрящі, субхондральній кістці та синовіальній оболонці. Вони є синергістами та посилюють дію один одного (Бадокін В.В., 2013). В експериментальному дослідженні на культурі хондроцитів було показано, що глюкозамін пригнічував продукцію окису вуглецю та простагландину Е2. Комбінація глюкозаміну та хондроїтину сульфату зменшувала активність медіаторів деградації хряща (Orth M.W. et al., 2002). Симптом- і структурно-модифікуюча дія комбінації глюкозаміну та хондроїтину в пацієнтів з ОА колінних суглобів була встановлена в ході метааналізу F. Richy та співавт. (2003), в якому вивчали динаміку сумарного індексу WOMAC для оцінювання проявів ОА, а також динаміку розміру суглобової щілини й функціональний стан суглобів.

Отже, саме завдяки комбінованій дії глюкозаміну та хондроїтину, котрі потенціюють дію один одного, Терафлекс® можна розглядати і як симптоматичний препарат повільної дії, і як структурно-модифікуючий препарат, здатний сповільнювати дегенерацію суглобового хряща та сприяти його регенерації. Тривалий прийом препарату Терафлекс® зменшує вираженість больового синдрому, покращує функцію суглобів і знижує потребу в призначенні НПЗП хворим на ОА колінних і кульшових суглобів.

Хондропротектори в комбінації з НПЗП

Як добре відомо клініцистам, під час загострень і внаслідок природного прогресування ОА больовий синдром закономірно посилюється, й для його усунення стає недостатньо застосування самих лише немедикаментозних заходів, прийому хондропротекторів і парацетамолу за потребою. У цій клінічній ситуації на арену виходять відомі своєю потужною протизапальною та знеболювальною дією лікарські засоби класу НПЗП. При ОА ці препарати можуть призначатись як в інтермітувальному режимі, так і більш тривалими курсами.

Для лікування таких пацієнтів компанія Bayer має комбінований препарат Терафлекс Адванс®. Окрім хондроїтину сульфату (200 мг) і глюкозаміну сульфату (250 мг) до його складу входить відомий НПЗП ібупрофен (100 мг) в 1 капсулі. Механізм дії ібупрофену пов'язаний із неселективною блокадою ЦОГ-1 і ЦОГ-2, що сприяє зменшенню синтезу простагландинів. Прийом ібупрофену асоціюється зі зменшенням больового синдрому, вранішньої скутості та збільшенням обсягу рухів у суглобах. Що стосується профілю безпеки ібупрофену, то саме він став одним із найперших НПЗП, який дістав безрецептурний статус (у дозах до 1200 мг на добу) й сьогодні має заслужену репутацію одного з найбезпечніших препаратів цієї групи з мінімальною кількістю побічних ефектів.

Раціональність комбінації хондроїтину та глюкозаміну з ібупрофеном обґрунтована тим, що хондропротектори потенціюють аналгетичну активність останнього. Застосування цієї трикомпонентної комбінації дає змогу швидко усунути біль на початкових етапах лікування та знизити добову дозу НПЗП без зменшення клінічної ефективності терапії. Це особливо актуально для пацієнтів похилого та старечого віку, в яких, окрім ОА, зазвичай діагностують іще декілька супутніх захворювань (Зонова Е.В., 2014). Варто також зазначити, що поєднання в одній капсулі одразу трьох активних засобів, які застосовуються в терапії ОА, істотно покращує прихильність пацієнтів до призначеного режиму лікування (комплаєнс).

«Тільки той досягає мети, хто іде»

Ці слова відомого українського поета Олександра Олеся дуже влучно характеризують найважливішу передумову досягнення успішного результату консервативного лікування пацієнтів з ОА хондропротекторами – їх довгостроковий і регулярний прийом. Слід підкреслити: хоча вказана в інструкціях із медичного застосування мінімальна тривалість курсу лікування хондропротекторами становить 1-3 міс, у численних рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях, включених до вищезгаданого Кокранівського огляду (2015), максимальна тривалість безперервного застосування хондропротекторів становила 3 роки. При цьому не спостерігалося збільшення кількості небажаних реакцій, а профіль безпеки терапії виявився аналогічним такому при застосуванні плацебо.

Отже, максимальне розкриття всього потенціалу комплексного консервативного лікування ОА можливо за умови глибоких знань лікаря про патофізіологічні механізми розвитку цього захворювання, наявні сьогодні лікарські засоби та сучасні підходи до їх застосування з урахуванням індивідуальних особливостей кожного пацієнта. Серед широкого арсеналу препаратів, які використовують нині в лікуванні хворих на ОА, гідне місце посідають хондропротекторні препарати Терафлекс® і Терафлекс Адванс®, що дають можливість кожному лікарю проводити етапну довгострокову амбулаторну терапію з упевненістю у високому профілі її безпеки.

Підготувала ***Олена Зотова***

НА ЗАМІТКУ ЛІКАРЮ

Кому, коли та як саме призначати Терафлекс®?

✓ Терафлекс® (глюкозаміну гідрохлорид 500 мг + хондроїтину сульфат 400 мг) показаний для застосування пацієнтам із первинним і вторинним ОА як базисна терапія першої лінії.

✓ Терафлекс® призначається по 1 капсулі 3 рази на добу.

✓ Мінімальна тривалість лікування становить 2 міс.

✓ Рекомендована тривалість лікування – від 3 до 6 міс. За необхідності курс можна повторити з інтервалом у 3 міс.

✓ Варто пам'ятати, що ефективність препарату Терафлекс® збільшується при його тривалому прийомі.

Кому, коли та як саме призначати Терафлекс Адванс®?

✓ Пацієнтам з ОА та гострим больовим синдромом Терафлекс Адванс® можна призначати як стартовий препарат.

✓ У міру усунення больового синдрому пацієнта доцільно перевести на базисну терапію препаратом Терафлекс®.

✓ Рекомендована доза препарату Терафлекс Адванс® становить 2 капсули 3 рази на добу.

✓ Терафлекс Адванс® слід приймати після прийому їжі, запиваючи склянкою води.

✓ Варто пам'ятати, що загальна тривалість безперервного прийому препарату Терафлекс Адванс® не має перевищувати 20 днів.

Можливості використання ботулотоксину типу А для лікування синдрому Рейно

Синдром Рейно – вазоспастичне захворювання периферичних судин у результаті впливу холоду або стресу, яке супроводжується болями, виразками, що погіршують якість життя пацієнта. Наявні методи лікування не завжди ефективні. Ботулотоксин типу А – поліпептид, що продукується бактеріями *Clostridium botulinum*, – є інгібітором вивільнення ацетилхоліну в периферичних нервових закінченнях моторної кінцевої пластинки і потових залоз; застосовується для лікування блефароспазму, спазмів обличчя, дистонії шийки матки, мімічних зморщок, пахвового гіпергідрозу та анальних тріщин. Використовувати ботулотоксин типу А при синдромі Рейно почали нещодавно.

Методи. Було проведено 3-річне ретроспективне дослідження, у якому оцінювався стан 15 пацієнтів із тяжким перебігом синдрому Рейно. Учасники отримували ін'єкції ботулотоксину типу А під час першого та подальших візитів (через 7 днів, 3 міс, 6 міс та щорічно). Критеріями ефективності терапії вважалися зменшення кількості щотижневих епізодів синдрому Рейно; зниження рівня інтенсивності болю, що оцінювався за допомогою візуальної аналогової шкали; загоєння трофічних виразок.

Результати. У дослідження було включено 15 пацієнтів. У 4 осіб через 30 хв після першого введення препарату ботулотоксину типу А мала місце дуже хороша суб'єктивна відповідь. Через 1 міс лікування 8 учасників відмічали дуже хорошу реакцію на лікування, що зберігалася протягом усього дослідження. Зафіксовано статистично значиме зниження інтенсивності болю, а також кількості щотижневих епізодів феномену Рейно. Через 3 міс у 5 із 7 пацієнтів повністю загоїлися трофічні виразки. Наприкінці періоду спостереження 64,3% включених у дослідження повідомили про високий загальний рівень задоволеності терапією (>8). Серйозних побічних явищ не спостерігалося.

Висновки. Ботулотоксин типу А ефективний у лікуванні тяжкого синдрому Рейно та зазвичай добре переноситься. Механізм його дії не заснований виключно на вазодилатації. Щоб визначити цільову групу для цього методу лікування, найбільш адекватний спосіб введення, а також дозування і частоту ін'єкцій, необхідні подальші дослідження.

Medina S., Gomez-Zubiaur A., Valdeolivas-Casillas N. et al. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon: A three-year follow-up study. Eur J Rheumatol 2018; 5: 224-229.

Можливості застосування підшкірної форми метотрексату для продовження тривалості терапії при РА

Ревматоїдний артрит (РА) – запальне захворювання, характерною особливістю якого є прогресуючий перебіг з формуванням деформацій і тяжких функціональних порушень опорно-рухового апарату та ураженням внутрішніх органів.

Методи. Було проведено ретроспективне когортне дослідження з використанням національних медичних інформаційних систем. Пацієнти з діагнозом РА отримували метотрексат (МТ) у період з 30 вересня 1999 року по 1 жовтня 2009 року. Оцінювалися такі показники: тривалість монотерапії МТ або лікування базисними хворобомодифікуючими препаратами (ХМП) до моменту початку прийому додаткових ХПМ (дХМП) або біологічних агентів відповідно. За допомогою методів Каплана-Мейєра та регресії Кокса було проведено статистичний аналіз для встановлення зв'язку між використанням підшкірної форми МТ та часом до зміни терапії. Зв'язок між використанням підшкірної форми МТ і підвищеними печінковими пробами аналізували за допомогою χ^2-критерію.

Результати. У пацієнтів, які отримували монотерапію МТ, введення підшкірної форми останнього асоціювалося зі значно меншою ймовірністю зміни терапії (КР 0,64; 95%, ДІ 0,52-0,78). У групі учасників, які приймали ХМП, введення підшкірної форми МТ не було пов'язане з меншим ризиком додавання біологічного агента (КР 1,13; 95% ДІ 0,97-1,31). Значимого зв'язку між застосуванням підшкірної форми МТ і зниженням рівня аномальних печінкових ферментів не відмічалося (p=0,09 для аланінамінотрансферази, p=0,924 для аспартатамінотрансферази).

Висновки. У пацієнтів з РА використання підшкірної форми МТ асоціюється з більш тривалим періодом монотерапії МТ перед додаванням дХМП / біологічних агентів. Застосування підшкірної форми МТ не пов'язане зі значно більшою тривалістю терапії ХМП перед додаванням біологічних агентів.

Harris E., Ng B. Using subcutaneous methotrexate to prolong duration of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Eur J Rheumatol 2018; 5: 85-91.

Вплив внутрішньосуглобової ін'єкції бетаметазону в колінному суглобі на рівень глюкози в крові у хворих на ЦД

Як цукровий діабет (ЦД), так і остеоартроз колінного суглоба (ОАКС) відносно часто зустрічаються в загальній популяції, особливо серед пацієнтів похилого віку. Внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів (ВСІКС) є частою процедурою в зниженні больового синдрому в пацієнтів з ОАКС. Зазвичай ВСІКС використовуються після недостатньої або незадовільної відповіді на прийом знеболювальних засобів і фізіотерапію. Наразі доступні різні препарати для ВСІКС. Метилпреднізолону ацетат використовується в усьому світі, препарати бетаметазону – у Європі, тріамцинолон популярний у США. Вважається, що ін'єкційні форми введення кортикостероїдів мають низку переваг перед таблетованими: активна речовина потрапляє безпосередньо в патологічне вогнище і починає діяти швидше, при цьому не страждають внутрішні органи. Було оцінено вплив ВСІКС бетаметазону дипропіонату / бетаметазону натрію фосфату на рівень глюкози крові у хворих на ЦД.

Методи. Пацієнтам із ЦД 2 типу та ОАКС, які не відповідали на медикаментозну терапію, вводили ВСІКС (5 мг бетаметазону дипропіонату + 2 мг бетаметазону натрію фосфату). В учасників дослідження контролювали рівень глюкози крові натще і через 2 год після їди протягом 1 тиж до введення ін'єкції і 12 днів у постін'єкційному періоді. Хворі контрольної групи отримували гіалуронову кислоту внутрішньосуглобово.

Результати. У групу ВСІКС було включено 12 пацієнтів, у контрольну – 6. Учасники групи ВСІКС мали достовірно підвищені рівні глюкози в крові із середнім початковим і піковим рівнями відповідно 187,5 мг% і 310 мг% при медіані 4 і 11,5 год після процедури. Останній піковий рівень спостерігався після медіани 45 год після ВСІКС. У контрольній групі значного підвищення рівня глюкози в крові не спостерігалося.

Висновки. ВСІКС асоціюються зі значно підвищеним рівнем глюкози в крові у пацієнтів із ЦД та ОАКС.

Habib G., Khazin F., Sakas F. et al. The impact of intra-articular injection of diprospan at the knee joint on blood glucose levels in diabetic patients. Eur J Rheumatol 2018; 5: 96-99.

Вплив ожиріння на перебіг РА: активність хвороби, ушкодження суглобів, функціональні порушення і відповідь на терапію

Вважається, що вплив індексу маси тіла (ІМТ) на перебіг РА (активність хвороби, ушкодження суглобів, функціональні порушення і відповідь на терапію) є невизначеними.

Методи. Було проаналізовано медичні дані 146 пацієнтів із РА. На основі ІМТ хворих було розподілено на групи з нормальною масою тіла, надлишковою вагою та ожирінням. Активність РА розраховувалася за допомогою Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis (DAS28), стан здоров'я оцінювався за допомогою анкетування (Health Assessment Questionnaire – HAQ). Клінічні та лабораторні показники активності РА, стану здоров'я та показник рентгенологічного ушкодження порівнювалися між групами на початку дослідження, через 8, 16 та 24 міс.

Результати. Показники активності РА (DAS28) та оцінка HAQ, зіставні на початковому етапі, упродовж спостереження покращилися в усіх трьох групах, однак відмінності між групами стали суттєвими лише до 24-го місяця. На 24-му місяці DAS28 був значно кращий у пацієнтів із нормальною (2,1±1,0) та надмірною (2,2±0,8) вагою порівняно з особами з ожирінням (2,7±1,0) (p=0,003 для порівняння нормальна вага vs ожиріння та p=0,006 для порівняння надмірна вага vs ожиріння). На 24-му місяці показник HAQ був значно кращий у групі нормальної ваги (0,78±0,6) і групі надмірної ваги (0,82±0,5) порівняно з групою ожиріння (1,09±0,7) (p=0,16 для порівняння нормальна вага vs ожиріння і p=0,041 для порівняння надмірна маса тіла vs ожиріння). Радіологічний показник Sharp-van der Heijde у період дослідження був нижчий у пацієнтів з ожирінням, ніж в осіб з надмірною вагою або нормальною масою тіла, хоча відмінності в рентгенологічній оцінці між групами були незначними.

Висновки. Показано, що при РА пацієнти з ожирінням мають більш низький рівень відповіді на лікування РА за всіма показниками в порівнянні з особами з надмірною вагою та нормальною масою тіла. Необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи може зниження ваги впливати на тривалість ремісії в пацієнтів з ожирінням.

Gharbia O.M., El-Bahnasawy A.S., Okasha A.E. et al. Impact of obesity on rheumatoid arthritis: Relation with disease activity, joint damage, functional impairment and response to therapy. International Journal of Clinical Rheumatology 2018; Vol. 13, Issue 6.

Покращення клінічних результатів та фізичної активності в пацієнтів з РА, які отримували адалімумаб

РА є хронічним запальним захворюванням, що характеризується прогресуючим симетричним поліартритом з подальшим руйнуванням хряща і кістки. Біль у суглобах, обмеження рухливості і ушкодження суглобів погіршують щоденну фізичну активність пацієнтів, що негативно впливає на їх самостійність і працездатність. Хоча фізичні вправи вважаються корисними і безпечними для пацієнтів з РА, останні зазвичай менш фізично активні, ніж загальна популяція. Більше того, порівняно з загальною популяцією пацієнти з РА також мають знижену якість життя, пов'язану зі здоров'ям, і вищий ризик розвитку серцево-судинних захворюваньь і смерті внаслідок кумулятивного запального навантаження та кількох інших факторів ризику.

Методи. У 7 країнах Центральної та Східної Європи (Боснії та Герцеговині, Естонії, Угорщині, Румунії, Росії, Сербії й Україні) було проведено багатоцентрове постмаркетингове обсерваційне дослідження з періодом спостереження 52 тиж. Використовувалися інструменти DAS28, Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) та Short QUestionnaire to ASsess Health enhancing physical activity (SQUASH) для вимірювання активності патологічного процесу, фізичного функціонування та звичної фізичної активності. Асоціації балів SQUASH з DAS28, HAQ-DI та соціально-демографічними факторами оцінювалися за допомогою коефіцієнтів кореляції та багатовимірного регресійного аналізу.

Пацієнти отримували 40 мг адалімумабу підшкірно кожні 2 тиж. Оцінювання проводилося при реєстрації (базовий рівень, відвідування 0), через 3 міс (візит 1), 6 міс (візит 2), 9 міс (візит 3) та 12 міс (візит 4).

Результати. Від початку спостереження до останнього візиту середній бал за SQUASH збільшився з 4772±4132 до 6104±4921 (n=460), що дорівнює поліпшенню загальної фізичної активності на 28%. Найбільш виражене поліпшення спостерігалося у сфері дозвілля та спорту (42%), а також на роботі та в школі (35%). Середні показники за DAS28 і HAQ-DI зменшилися на 2,8 і 0,7 бала відповідно, а між базовим показником SQUASH і HAQ-DI було відмічено достовірну негативну кореляцію (-0,30; p<0,0001). Збільшення віку пацієнтів було негативно пов'язане з підсумковою оцінкою за SQUASH (-46,2; p <0,05).

Висновки. У пацієнтів з РА після 12 міс лікування адалімумабом спостерігалися поліпшення звичайної фізичної активності та фізичної функції, а також зниження активності захворювання.

Karateev D., Rojkovich B., Hojnik M. et al. Improved clinical outcomes and physical activity in patients with rheumatoid arthritis treated with originator adalimumab in routine clinical practice. International Journal of Clinical Rheumatology 2018; Vol. 13, Issue 6.

Підготувала ***Ольга Пушина***

І.П. Мазур, д.м.н., професор, голова президії Національної лікарської ради України; **М.М. Тищук**, голова правління Всеукраїнського лікарського товариства

Лікарське самоврядування: європейський досвід і кроки до впровадження в Україні

Система охорони здоров'я України потребує як визначеності державної політики, чіткого бачення бажаного майбутнього, так і стратегії, трансформації. Впровадження нового потребує нових підходів до управління. У цьому сенсі інноваційним для України й водночас традиційним для країн Європейського союзу (ЄС) є лікарське самоврядування. У єдності професійної лікарської спільноти – реальна сила та можливість відповідально й компетентно впливати на процеси, які відбуваються в галузі.

Лікарське самоврядування є професійним самоврядуванням у сфері охорони здоров'я, що створюється з метою забезпечення належного здійснення лікарської практики й дотримання її гарантій, забезпечення високого професійного рівня та професійної автономії лікарів, захисту професійних прав лікарів в інтересах охорони здоров'я пацієнтів. Лікарське самоврядування забезпечується гарантованим державою правом лікарів самостійно вирішувати питання своєї професійної діяльності й реалізується шляхом створення в порядку, передбаченим законом, організації самоврядування лікарів.

Головне завдання лікарського самоврядування – перебирання на себе частини важливих регуляторних функцій (сертифікація навчальних програм, ведення реєстру лікарів, надання та припинення права на професійну діяльність, безперервний професійний розвиток лікарів тощо). Без автономії професіоналів у галузі охорони здоров'я (лікарів, медсестер, провізорів) неможливий ефективний захист прав пацієнтів. Це висновок генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації, в якому зазначено: надаючи лікарям незалежність і професійну свободу в проведенні медичної діяльності, суспільство створює умови для формування найкращої з можливих систем охорони здоров'я для своїх громадян, що, своєю чергою, забезпечує вагомий внесок у національний розвиток і безпеку.

Лікарські самоврядні організації (ЛСО) існують у всіх країнах Європи. Вони самостійно розробляють власні стандарти професійної етики, які затверджуються в комісіях із належної медичної практики – медичному арбітражі. Ключовим принципом діяльності ЛСО є забезпечення якості надання медичної допомоги, тобто захист інтересів професійної групи, суспільства та пацієнтів. Переваги самоврядування очевидні. По-перше, воно звільняє уряд і органи державного управління від багатьох організаційних клопотів, є компетентним «партнером» у забезпеченні якості медичних послуг (за рахунок самоконтролю та власної відповідальності). По-друге, зміцнює регіональні структури чи безпосередньо підтримує діяльність лікарів на місцях. По-третє, в такий спосіб європейські лікарі отримують широкі можливості обміну досвідом і знаннями з колегами із сусідніх країн та співпрацюють із міжнародними самоврядними організаціями. Голос європейських об'єднань лікарів представлено в Європейському парламенті Постійним комітетом європейських лікарів (CPME), який координує позиції національних об'єднань лікарів у галузі післядипломної освіти, лікарської діяльності, міграційних процесів, питаннях політики у сфері охорони здоров'я, а також представляє їхні інтереси в інституціях ЄС. 25 листопада 2017 року в м. Брюссель (Бельгія) на генеральній асамблеї CPME до цієї поважної організації було прийнято українських лікарів. І на сьогодні всі гострі питання щодо реформування системи охорони здоров'я України цікавлять не тільки нас, а й наших європейських колег.

Національна лікарська рада України: створення та головна мета

Питання про створення ЛСО обговорюється в Україні не один рік. Завдячуючи зусиллям народних депутатів О.С. Мусія, В.Г. Карпука, Р.Р. Ілика, медична спільнота активно залучалася до обговорення та підготовки проектів Закону України про лікарське самоврядування.

З метою ширшого обговорення моделі лікарського самоврядування 23 листопада 2015 року переважна більшість медичних асоціацій, лікарських товариств об'єдналися в Національну лікарську раду України (НЛРУ), головною метою якої є впровадження лікарського самоврядування в нашій країні. Засідання установчих зборів НЛРУ відбулося в Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця (м. Київ). Ініціатором створення ради було Всеукраїнське лікарське товариство (ВУЛТ) і безпосередньо його президент, народний депутат України О.С. Мусій. На спільному засіданні понад 45 медичних асоціацій було затверджено декларацію «Основні напрями діяльності Національної лікарської ради України» та визначено основи цієї організації. До президії НЛРУ входять по одному представнику від стоматологів (Асоціація стоматологів України), лікарів первинної ланки медичної допомоги (Українська асоціація сімейної медицини), лікарів-спеціалістів, а також для координації роботи представник від ВУЛТ.

18 листопада 2016 року в Національній науковій медичній бібліотеці (м. Київ) відбулося ІІ річне зібрання НЛРУ, на якому головувала представник лікарів первинної ланки – доктор медичних наук, професор Л.Ф. Матюха, президент Української асоціації сімейної медицини. На засіданні обговорювалися стратегічні питання організації лікарського самоврядування, точилися дискусії навколо питання унітарної чи трипалатної моделі побудови лікарського самоврядування.

З метою обговорення гострих питань системи управління лікарського самоврядування в квітні 2017 року було створено міжнародну експертну групу за участю польських і німецьких колег. Для узгодження основних позицій національної моделі лікарського самоврядування 1-2 червня 2017 року проведене очне засідання міжнародної експертної групи щодо законопроекту «Про лікарське самоврядування». Були запрошені колеги із самоврядних організацій Польщі та Німеччини, які поділилися досвідом роботи в країнах Європи.

Активна дискусія щодо питання лікарського самоврядування відбулася в рамках XVI з'їзду ВУЛТ на тематичній лікарській асамблеї 29 вересня 2017 року в м. Кам'янці-Подільському.

На ІІІ річному засіданні НЛРУ, яке відбулося 6 грудня 2017 року в приміщенні Національної медичної бібліотеки, головою правління було обрано представника від лікарів-спеціалістів – професора В.І. Степаненко, президента Української асоціації лікарів-дерматовенерологів і косметологів.

Визначальною датою для лікарського самоврядування в Україні стало 16 лютого 2018 року, коли відбулося важливе засідання президії НЛРУ. Окрім членів президії в складі В.І. Степаненко, І.П. Мазур, Л.Ф. Матюхи, М.М. Тищука, в його роботі взяли участь народний депутат України О.В. Богомолець, президент ВУЛТ, народний депутат України О.С. Мусій, член правління ВУЛТ К.О. Надутий, медична спільнота. Також було запрошено Домена Поднера, політичного радника департаменту міжнародних справ Федеральної лікарської палати Німеччини. У своїй промові до зібрання він наголосив, що корпоративна єдність лікарів разом з отриманням властивих ліберальній професійні спільноті повноважень і відповідальності – це неодмінна умова розвитку галузі охорони здоров'я задля якнайповнішого забезпечення потреб як суспільства загалом, так і окремого громадянина. При цьому мають бути забезпечені демократичні принципи управління спільнотою й неухильне виконання вироблених нею правил і принципів.

На цьому засіданні було остаточно узгоджено деякі уточнення до зведеної редакції проекту Закону України «Про лікарське самоврядування» та підбито підсумок попередніх дискусій. Головним результатом стала загальна підтримка трипалатної моделі лікарського самоврядування, за якою всі специфічні аспекти врегулювання професійної діяльності, стандартизації та безперервного професійного розвитку тощо стоматологами,

лікарями первинної ланки та лікарями-спеціалістами вирішуватимуться в осередках власних палат із максимальним використанням потенціалу професійних асоціацій, а спільні організаційні питання, встановлення завдань для виконавчих органів самоврядування й вирішення питань взаємодії з державними органами – спільно за квотного підходу до формування виборних керівних органів.

Протягом усього періоду підготовки законопроекту та супровідних документів активну експертну роботу та підтримку здійснювали М.М. Тищук, К.О. Надутий, А.Я. Базилевич, І.П. Мазур, Л.Ф. Матюха та багато інших фахівців – членів правління НЛРУ, ВУЛТ.

Отже, в результаті тривалої роботи та консультацій із колегами з Німеччини, Польщі, Всесвітньої медичної асоціації, CPME та інших самоврядних організацій Комітетом із питань охорони здоров'я Верховної Ради України було запропоновано проект Закону «Про лікарське самоврядування» № 8250 від 06.04.2018. За підтримки народних депутатів О.В. Богомолець, О.С. Мусія та інших на громадське обговорення представлено основні принципи, засади, завдання й організаційні основи лікарського самоврядування як суспільного інституту в галузі охорони здоров'я, що діє в інтересах пацієнтів шляхом забезпечення професійної автономії та відповідальності лікарів при провадженні лікарської практики.

Питання організації та реформування системи охорони здоров'я, партнерства в публічному управлінні охороною здоров'я для підвищення людського потенціалу нації та роль лікарського самоврядування в цих процесах обговорювалися на IV річному засіданні НЛРУ, що відбулося сумісно з круглим столом «Партнерство в публічному управлінні охороною здоров'я для підвищення людського потенціалу нації» в Комітеті з питань охорони здоров'я Верховної Ради України. На період 2018-2019 років головою президії НЛРУ було обрано представника від стоматологічної спільноти – професора І.П. Мазур, президента ГО «Асоціація стоматологів України». Захід проходив у рамках святкування Міжнародного дня загальної доступності медичної допомоги за участю понад 100 визнаних в Україні та світі спеціалістів у сфері охорони здоров'я.

Європейський і світовий досвід показує, що немає кращого контролю за професійною діяльністю лікарів, аніж той, який здійснюється незалежними колегами. Це стосується оцінки якості медичної допомоги, лікарських помилок або недбальства, рівня кваліфікації й безперервного професійного розвитку – всього, що пов'язано з лікарською практикою.

Україна інтегрується в ЄС, отож і лікарська спільнота має приєднатися до великої родини професійного самоврядування, до якої входить 41 ліберальна професія, перелік яких визначений 2001 року рішенням Європейського суду.

Співпраця НЛРУ з міжнародними організаціями

Міжнародні медичні організації надають надзвичайно важливе значення професійній автономії й самоврядуванню лікарів. Питаннями захисту професійних інтересів медичної спільноти країн Європи займаються ЛСО, які з метою формування цілісної політики в медичній сфері об'єднані під егідою CPME. CPME співпрацює з Європейським парламентом у питаннях підготовки й обговорення законопроектів у медичній галузі, а також із різними інституціями ЄС і міжнародними організаціями, зокрема Всесвітньою організацією охорони здоров'я та Європейським центром профілактики й боротьби із захворюваннями. За ініціативи НЛРУ, ВУЛТ 25 листопада 2017 року в Брюсселі на генеральній асамблеї CPME в організацію було прийнято українських лікарів (ВУЛТ). Представником від України на генеральній асамблеї CPME була професор І.П. Мазур. Відтепер українські лікарі зможуть винести внутрішні проблеми на розсуд міжнародної спільноти й матимуть свій голос у Європарламенті.

На підтримку медичної спільноти та її прагнення до утворення лікарського самоврядування направлено відкритий лист до виконавчих органів влади України від ЛСО Центральної та Східної Європи, який підписали 17 національних лікарських організацій, а також CPME. У своєму листі від 22 вересня 2018 року медична спільнота Європи заявила, що цілковито підтримує прагнення українських лікарів до самоврядування.

Співпраця НЛРУ з Комітетом із питань охорони здоров'я Верховної Ради України

НЛРУ створена за ініціативи ВУЛТ і за активної підтримки очільників Комітету з питань охорони здоров'я Верховної Ради України, які активно співпрацювали протягом 3 років. За підтримки комітету в квітні 2018 року було прийнято законопроект про лікарське самоврядування за поданням народних депутатів О.В. Богомолець, О.С. Мусія, А.Ф. Шипка, О.П. Мушака, С.П. Мельничука, Т.Д. Бахтеєвої, І.М. Шурми, Ю.П. Савчука, Є.Ю. Рибчинського, І.М. Констанкевич, О.М. Біловола, В.О Дубіля.

12 грудня 2018 року в Комітеті з питань охорони здоров'я Верховної Ради України до Міжнародного дня загальної доступності медичної допомоги за ініціативи НЛРУ та медичної громадськості проведено круглий стіл на тему: «Партнерство в публічному управлінні охороною здоров'я для підвищення людського потенціалу нації». До участі в засіданні було запрошено народних депутатів України, представників адміністрації Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, Національної академії медичних наук України, місцевих органів виконавчої влади, органів місцевого самоврядування, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, професійних спілок, організацій роботодавців, громадськості, міжнародних організацій, ЗМІ. Захід проведено за сприяння ВУЛТ, медичних асоціацій і товариств – членів НЛРУ, Української медичної експертної спільноти. Модерували круглий стіл голова Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, народний депутат України О.В. Богомолець і народний депутат України О.С. Мусій.

На порядок денний круглого столу було винесено найгостріші питання національної політики охорони здоров'я, зокрема щодо: формування державно-громадської моделі управління охороною здоров'я

шляхом запровадження лікарського самоврядування; вдосконалення процедур надання та припинення права на професійну діяльність, безперервного професійного розвитку лікарів; сучасних аспектів системного менеджменту й досконалості управління; стандартизації, оцінки технологій охорони здоров'я, доказового менеджменту; співвідношення національного контексту та найкращих світових практик у галузі охорони здоров'я; місця фармацевтичного обслуговування та стоматологічної медичної допомоги; місцевих аспектів політики охорони здоров'я.

О.В. Богомолець наголосила: якщо політика держави в питаннях охорони здоров'я не зміниться, за шість поколінь на українській землі не залишиться жодного українця, а з огляду на міграцію це станеться ще швидше. Це має спонукати всіх політиків відповідально поставитися до свого обов'язку перед народом України.

М.М. Тищук, уповноважений координатор НЛРУ, в своїй доповіді «Лікарське самоврядування в Україні – європейські лікарі підтримують наші прагнення» поінформував медичну спільноту щодо відкритого листа CPME до МОЗ України, Кабінету Міністрів України про цілковиту підтримку прагнення українських лікарів до самоврядування.

Із промовою про безперервний професійний розвиток лікарів виступила І.П. Мазур. Вона зазначила: «Створення національної системи безперервної медичної освіти лікарів, що об'єднує зусилля закладів післядипломної освіти МОЗ України (провайдери формальної освіти лікарів), лікарського самоврядування (провайдери неформальної освіти) та професійних медичних асоціацій (провайдери інформальної освіти), є стратегічним завданням системи охорони здоров'я України».

На важливості прийняття Закону України «Про лікарське самоврядування», авторитету медичної спільноти та поваги до медиків серед українців наголосив у своїй промові народний депутат України О.С. Мусій.

Постійний розвиток медичних технологій, оновлення інформації та знань вимагають від лікаря складної компетенції, жорсткої системи самоконтролю, що зумовлює необхідність в автономії лікарської професії. Основоположним принципом лікарського самоврядування є відповідальність медичної спільноти за здоров'я та безпеку пацієнтів шляхом регулювання професіоналами системи управління охорони здоров'я та забезпечення надійно високого рівня якості надання медичної допомоги з огляду на останні досягнення науки та техніки. Тому в розвинених країнах лікарська діяльність належить до категорії регульованих і держава передає професійній медичній спільноті важливі регуляторні повноваження.

На сьогодні об'єднання різних професійних лікарських спільнот у НЛРУ закладає основи лікарської самоврядності. Ми спільно обговорюємо наші проблеми, спільно виробляємо рішення, пропонуємо необхідні зміни на основі доказових даних і найкращого досвіду. Це об'єднавчий рух із розбудови професійної політики щодо корпоративних, соціальних і законодавчих процесів у сфері охорони здоров'я.

КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ І РЕПЕРФУЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ ВЛАСТИВОСТІ

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідоном, 0,5 г. **Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС С05С Х. **Показання.** Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. **Спосіб застосування та дози.** Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). **Побічні реакції:** запаморочення, головний біль, заніміння язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. **Упаковка.** По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**
Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» ,Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41- 23; (044) 497-71- 40.

Сучасні погляди на ведення пацієнтів з декомпенсованою серцевою недостатністю

Декомпенсована серцева недостатність (ДСН) – це клінічний синдром, при якому структурні чи функціональні зміни серця призводять до його неспроможності викидати та/або вміщувати кров в умовах фізіологічних рівнів артеріального тиску (АТ), що зумовлює розвиток функціональних обмежень та потребу в негайному терапевтичному втручанні (Bocchi E.A. et al., 2005).

Серцева недостатність (СН) є дуже поширеним патологічним станом, що діагностується в 1-2% населення розвинутих країн та в 10% осіб віком ≥70 років. За оцінками експертів, у 10 млн жителів Європи спостерігається СН з дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ), ще у 10 млн – СН зі збереженою фракцією викиду ЛШ (Hunt S.A. et al., 2009; McMurray J.J. et al., 2012).

СН є провідною причиною госпіталізації в Україні, ЄС та США. Приблизно кожен десятий пацієнт з ДСН помирає впродовж 90 днів після виписки зі стаціонару, а кожен четвертий потребує повторної госпіталізації протягом цього періоду. Крім того, слід зазначити, що витрати на госпіталізацію з приводу декомпенсації СН дуже високі та становлять орієнтовно 60% сумарних витрат на лікування цього стану (Gheorghiade M. et al., 2005). Ці факти підтверджують важливість адекватної профілактики, вчасної діагностики та повноцінного лікування ДСН.

Декомпенсація СН – це клінічна ситуація, у якій у пацієнтів зі встановленим раніше діагнозом СН спостерігається гостре чи поступове посилення відповідних симптомів у спокої (Mangini S. et al., 2013). Цей стан потребує негайного додаткового лікування. Найчастішою причиною ДСН є низька прихильність до лікування, зокрема відсутність обмеження вживання натрію та води, неадекватний прийом призначених ліків. Інші причини охоплюють інфекційні захворювання, тромбоемболію легеневої артерії, застосування медикаментів (нестероїдних протизапальних засобів, стероїдних гормонів, естрогенів та андрогенів, антиаритмічних препаратів I класу, трициклічних антидепресантів, деяких блокаторів кальцієвих каналів, кардіотоксичних хіміопрепаратів, наприклад адріаміцину чи наркотичних речовин), аритмію, підвищення АТ, ішемію міокарда, надмірне фізичне навантаження, вживання великої кількості алкоголю, анемію, декомпенсацію супутнього цукрового діабету, дисфункцію щитоподібної залози, ниркову недостатність, депресію. Причиною ДСН можуть також бути такі лікарські помилки, як невиявлене перевантаження об'ємом чи надмірна інфузійна терапія під час госпіталізації (Mangini S. et al., 2013; Bocchi E.A. et al., 2005). Зазвичай ДСН асоціюється з вираженою гіперволемією та застоєм крові в малому чи великому колі кровообігу (Montera M.W. et al., 2012; Mangini S. et al., 2013).

Найтиповішим симптомом ДСН є задишка, яка, однак, є неспецифічною та може зустрічатися при інших клінічних станах. Водночас часто відмічаються нічний кашель, набряк нижніх кінцівок, хрипи в легенях. Більш специфічними, хоча також не патогномонічними, ознаками та симптомами СН є ортопное, пароксизмальна нічна задишка, поява третього тону серця (Wang C.S. et al., 2005).

Під час фізикального обстеження хворого важливо визначити його клінічно-гемодинамічний профіль, а також стратифікувати ризик залежно від наявності застою крові та стану перфузії органів. Застій крові супроводжує 70-80% випадків ДСН і характеризується тахіпное, хрипами в легенях, появою третього тону серця, пульсацією яремних вен, набряком нижніх кінцівок, збільшенням та чутливістю печінки, гепатоюгулярним рефлюксом, плевральним випотом та асцитом. Зі свого боку ознаками порушення перфузії є тахіпное, зниження АТ, альтернація пульсу, ціаноз та порушення свідомості (Mangini S. et al., 2013).

У діагностиці ДСН велике значення має анамнез та фізикальні методи дослідження, проте деякі додаткові обстеження дозволяють не лише встановити цей діагноз, а й визначити тип ремоделювання серця, наявність систолічної або діастолічної дисфункції, причину декомпенсації, наявність коморбідних станів та рівень ризику. Найчастіше застосовуваними при ДСН лабораторними методами діагностики є загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (креатинін, сечовина, глюкоза, електроліти), аналіз сечі, визначення маркерів некрозу міокарда, аналіз газового складу крові, встановлення рівня гормонів щитоподібної залози; інструментальними – електро- та ехокардіографія. До того ж важливим є визначення біомаркерів – натрійуретичних пептидів BNP та NT-ProBNP.

Предикторами несприятливого прогнозу при ДСН є вік >65 років, гіпонатріємія <130 мекв/л, порушення функції нирок, анемія (гемоглобін <110 г/л), ознаки периферійної гіпоперфузії, кахексія, повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, фібриляція передсердь, стійке підвищення натрійуретичних пептидів, що не відповідає на лікування, тривала шлуночкова тахікардія чи шлуночкова фібриляція (Bocchi E.A. et al., 2005).

Основними цілями лікування ДСН є досягнення поліпшення гемодинаміки та зменшення вираженості симптомів, другорядними – збереження та/або покращення ниркової функції, запобігання пошкодженню міокарда, модуляція нейрогормональної активації та запалення, контроль коморбідних станів (de Luca L. et al., 2007). План лікування складається з врахуванням гемодинамічного профілю, тривалості та причини декомпенсації, рівня АТ.

Здебільшого в пацієнтів з декомпенсацією СН переважають симптоми легеневого та/або системного застою на тлі адекватної периферійної перфузії, що обумовлює потребу в призначенні вазодилататорів та діуретиків. У разі поєднання застою з поганою периферійною перфузією призначаються інотропні засоби, діуретики, внутрішньовенні вазодилататори (Bocchi E.A. et al., 2005).

На мікроструктурному рівні основу патофізіологічних процесів при СН становлять дисфункція клітинних мембран, утворення вільних радикалів, активація перекисного окиснення ліпідів та патологічних біохімічних каскадів, дисфункція ендотелію, апоптоз кардіоміоцитів тощо (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., 2005). Це пояснює необхідність включення в схему лікування декомпенсації антиоксидантних, протизапальних та ендотеліопротекторних засобів.

Одним із таких засобів є флавоноїд кверцетин (3, 5, 7, 3′, 4′-пентагідроксифлавон). Флавоноїди становлять клас поліфенольних сполук з вираженими протизапальними, антиоксидантними, ендотеліопротекторними, вазодилатуючими властивостями (Chirumbolo S., 2012; Huxley R.R., Neil H.A., 2003).

Кверцетин спроможний знижувати концентрацію пероксинітриту та гідроксильного радикалу, реалізуючи антиоксидантний ефект (Boots A.W. et al., 2008). Механізмом цього впливу є гальмування ферментів НАДФН-оксидази та ксантиноксидази. Крім того, кверцетин знижує активність циклооксигенази та ліпооксигенази; запобігає перекисному окисненню ліпідів; зміцнює клітинні мембрани; регулює активність внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, задіяних у формуванні запальних реакцій (Li Y. et al., 2016; Kumar S., Pandey A.K., 2013). Отже, кверцетин є багатогранним кардіопротектором, що впливає на цілий спектр метаболічних та сигнальних процесів. Фармакологічні аспекти дії кверцетину in vitro та in vivo детально описані та підтверджені в інтервенційних дослідженнях (Huxley R.R., Neil H.A., 2003; Clarkson P.M., 1995; Dias A.S. et al., 2005; KookD. et al., 2008; Boots W.A. et al., 2008; Kawai Y. et al., 2008)

Застосування кверцетину в кардіології добре вивчене в багатьох дослідженнях за участю пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями. Так, у дослідженні S. Egert і співавт. (2009), учасниками якого стали 93 особи віком 25-65 років з надлишковою масою тіла / ожирінням або іншими компонентами метаболічного синдрому, було показано, що 6-тижневий курс прийому кверцетину супроводжувався зниженням АТ на 2,6 мм рт. ст. ($p<0,01$) порівняно з плацебо. Слід відмітити, що більш виражений антигіпертензивний ефект було отримано в підгрупі осіб з артеріальною гіпертензією (АГ). До того ж було зафіксовано зниження концентрації проатерогенних окиснених ліпопротеїнів низької щільності.

Включення кверцетину до комплексного лікування пацієнтів з подагрою та АГ супроводжувалося швидшим та більш вираженим зниженням концентрації сечової кислоти, нормалізацією стану нирок (підвищенням швидкості клубочкової фільтрації на 13,3%), протекторним впливом на діастолічну функцію серця (через 12 міс у групі кверцетину відзначалися достовірно менші показники співвідношення E/e' та індексу маси міокарда ЛШ, ніж у групі контролю), допоміжним антигіпертензивним ефектом (зниження систолічного АТ на 5,5% та діастолічного АТ на 3,6% порівняно з контрольною групою) (Kondratiuk V.E., Synytsia Y.P., 2018).

N. Chekalina і співавт. (2018) продемонстрували, що в пацієнтів зі стабільними формами ішемічної хвороби серця та СН 2-місячний курс лікування кверцетином забезпечував зниження рівнів прозапальних медіаторів – інтерлейкінів 1 та 10, а також фактора некрозу пухлини. Отримані результати свідчать про виражену протизапальну дію кверцетину.

На українському фармацевтичному ринку кверцетин представлений препаратом Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), який містить 0,05 г кверцетину в комплексі з 0,45 г повідону.

Корвітин показаний для застосування в комплексній терапії гострих порушень коронарного кровообігу, інфаркту міокарда, декомпенсації хронічної СН, гострих та хронічних ішемічних захворюваннях головного мозку (ішемічний інсульт, транзиторні ішемічні атаки, хронічна ішемія мозку), реперфузійному синдромі при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферійних артерій (дані інструкції для застосування препарату Корвітин).

Активний компонент Корвітину кверцетин модулює активність багатьох ферментів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ, ліпооксигеназ), які впливають на вільнорадикальні процеси та відповідають за клітинний біосинтез оксиду азоту і протеїназ. Унаслідок цього кверцетин має протизапальну дію, дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, реалізує антиоксидантні та імуномодулюючі властивості. Гальмуючи продукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 1β та 8), Корвітин зумовлює зменшення зони некротизованого міокарда та пришвидшує репаративні процеси.

Важливо, що Корвітин запобігає збільшенню концентрації внутрішньоклітинного кальцію в тромбоцитах й активації агрегації останніх, що супроводжується гальмуванням процесів тромбогенезу (Мойбенко А.А. і співавт., 2008).

Що стосується нервової системи, то Корвітин відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію без негативного впливу на тонус судин, нормалізує гемодинаміку головного мозку при ішемічних ураженнях.

Ефекти Корвітину в різних категорій кардіологічних хворих підтверджені в наукових роботах вітчизняних фахівців. Зокрема, в клінічному випробуванні за участю пацієнтів з гострим інфарктом міокарда раннє застосування Корвітину в складі комплексної терапії супроводжувалося зменшенням вираженості аритмії, гострої лівошлуночкової недостатності, рецидивування больового синдрому, частоти застосування наркотичних аналгетиків. Також Корвітин сприяв пришвидшенню стабілізації зони некрозу та зменшенню маси некротизованого міокарда, знижував імовірність формування ранньої дилатації порожнини ЛШ, підвищував загальну скоротливу здатність міокарда (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., 2005).

У дослідженні за участю пацієнтів (n=91) з діагнозом застійної СН із систолічною дисфункцією ЛШ було встановлено, що включення Корвітину до стандартної схеми терапії сприяє швидшому регресу симптомів, що характеризують тяжкість стану пацієнтів. Автори звернули увагу, що в групі Корвітину в перші 1-5 діб лікування була потреба в менших сумарних дозах петльових діуретиків, ніж у контрольній групі. Зазначений період є особливо важливим, тому що саме в ці дні проводиться основна патогенетична терапія. Аналіз побічних явищ показав, що застосування Корвітину є безпечним і добре переноситься пацієнтами (Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., 2014).

Висновки

1. ДСН – тяжке та небезпечне ускладнення багатьох серцево-судинних хвороб, що супроводжується високою смертністю та значними фінансовими витратами, передусім пов'язаними зі стаціонарним лікуванням.
2. Комплексне лікування ДСН має передбачати нормалізацію гемодинаміки, швидку ліквідацію симптомів, кардіо- та вазопротекцію, гальмування запалення.
3. Препарат Корвітин (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) запобігає пошкодженню міокарда, протидіє нейрогормональній та запальній активації, чинить антиоксидантну та ендотеліопротекторну дію.
4. Включення Корвітину до комплексного лікування ДСН супроводжується пришвидшенням регресу симптоматики та сприятливими біохімічними змінами.
5. Корвітин є високобезпечним препаратом та відмінно переноситься пацієнтами.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Діагностика та ведення пацієнтів із синкопальними станами за рекомендаціями ESC 2018

У березні 2018 року опубліковано нові рекомендації Європейського товариства кардіологів (ESC), присвячені діагностиці та веденню синкопальних станів, у розробленні яких брали участь кардіологи, фахівці з внутрішньої медицини, фізіології, неврології, геріатрії та невідкладної допомоги (Brignole M. et al., 2018).

Визначення

Короткочасна непритомність (КН) – це короткотривалий стан реальної чи видимої втрати свідомості, що характеризується антероградною амнезією, порушенням рухової регуляції (падіння) та відсутністю реакції на подразники (пацієнт неконтактний), після чого настає спонтанне та повне відновлення попереднього рівня свідомості.

Синкопе (зомління, непритомність) – це КН, зумовлена церебральною гіпоперфузією, що характеризується швидким початком, короткою тривалістю та спонтанним і повним відновленням адекватної реакції та поведінки.

Пресинкопе – симптоми і ознаки, які виникають до КН, або стан, що нагадує продром непритомності, але не супроводжується зомлінням.

Початкова оцінка пацієнтів у стані непритомності потребує відповіді на 4 запитання: 1) чи була КН? 2) якщо так, то яка форма КН – синкопальна чи несинкопальна? 3) чи є явний етіологічний діагноз при підозрі на синкопе? 4) чи є дані, що дозволяють запідозрити високий ризик серцево-судинних ускладнень або смерті?

Непритомність може бути синкопальної та несинкопальної природи (рис. 1). Першочерговим завданням є їх диференціація (табл.). Ретельно зібраний анамнез і детальний опис клінічних проявів дозволяють провести диференційну діагностику в 60% випадків.

Психогенна КН може бути подібною до епілептичних нападів (психогенні неепілептичні напади) або не супроводжуватися судомами та бути схожою більше на непритомність (психогенне псевдосинкопе).

Більшість випадків епілепсії характеризуються генералізованими судомами та втратою нормальної рухової регуляції (падіння), при цьому пацієнти неконтактні, мають ретроградну амнезію. При епілепсії, на відміну від синкопе, дуже рідко є провокуючі чинники, суттєво відрізняються також продром і тригери цих двох станів. Для епілепсії не характерні вегетативні симптоми та швидке і повне відновлення початкового рівня свідомості. При складних парціальних епілептичних нападах пацієнт зберігає активне положення сидячи або стоячи, хоча іноді цей стан помилково інтерпретують як непритомність.

При цереброваскулярних порушеннях завжди виявляється вогнищева неврологічна симптоматика. Так, синдром обкрадання підключичної артерії спостерігається при її стенозі чи оклюзії. У такому випадку кровопостачання верхніх кінцівок забезпечує хребтова артерія, тому транзиторна ішемічна атака (ТІА) виникає при здійсненні активних рухів рукою, оскільки хребтова артерія не в змозі забезпечити кров'ю і руку, і частину мозку; ушкодження розвивається частіше з лівого боку. При ТІА, пов'язаній з патологією сонних артерій, непритомність виникає вкрай рідко (переважно в разі поєднання множинних стенозів мозкових артерій та ортостатичної гіпотензії). Вертебробазилярна ТІА може спричинити КН, при цьому завжди спостерігаються вогнищеві симптоми: слабкість кінцівок, порушення ходи, атаксія, запаморочення, диплопія, ністагм, дизартрія, орофарингеальна дисфункція.

При субарахноїдальному крововиливі КН завжди супроводжується гострим головним болем.

Катаплексія – раптовий парез/параліч м'язів, спричинений сильним емоційним перенапруженням або фізичною перевтомою. Пацієнти не втрачають свідомості, але з'являються схожі симптоми: гіпомімія, м'язова гіпотонія, гіпорефлексія; амнезія відсутня. У поєднанні з денною сонливістю, проблематичним засинанням та гіпнагогічними галюцинаціями катаплексія є проявом нарколепсії.

Таблиця. **Характерні клінічні прояви несинкопальної непритомності**

Стан	Характерні клінічні ознаки
Епілепсія з генералізованими судомами	Відкриті очі під час нападу; генералізовані тонічні, клонічні, тоніко-клонічні або атонічні судоми, які передують порушенню свідомості; можливе прикушування язика; після нападу свідомість може бути сплутана довший час
Складні парціальні епілептичні напади	Немає втрати регуляції рухової активності, але рівень свідомості знижений (пацієнт неконтактний), антероградна амнезія
Психогенне псевдосинкопе (псевдокома)	Часті епізоди (кілька разів на добу) тривалістю до кількох годин, відсутні тригери, вегетативні симптоми не характерні
Падіння без короткочасної непритомності	Частіше в жінок; немає непритомності й амнезії, після падіння пацієнт може відразу ж піднятися
Катаплексія	Падіння, млявий параліч, втрата чутливості, без амнезії
Внутрішньомозковий/ субарахноїдальний крововилив	Прогресивне зниження свідомості, сильний головний біль та інші неврологічні симптоми
Вертебробазилярна чи каротидна ТІА, синдром підключичного обкрадання	Вогнищева неврологічна симптоматика; непритомність виникає рідко, але якщо є, то триває довше, ніж при синкопе
Метаболічні розлади (гіпоксія, гіпервентиляція з гіпокапнією, гіпоглікемія), інтоксикації	Тривалість довша, ніж при КН; можливе порушення, але не повна втрата свідомості
Зупинка серця	Повна втрата свідомості; спонтанно не відновлюється
Кома	Тривалість значно довша, ніж при КН

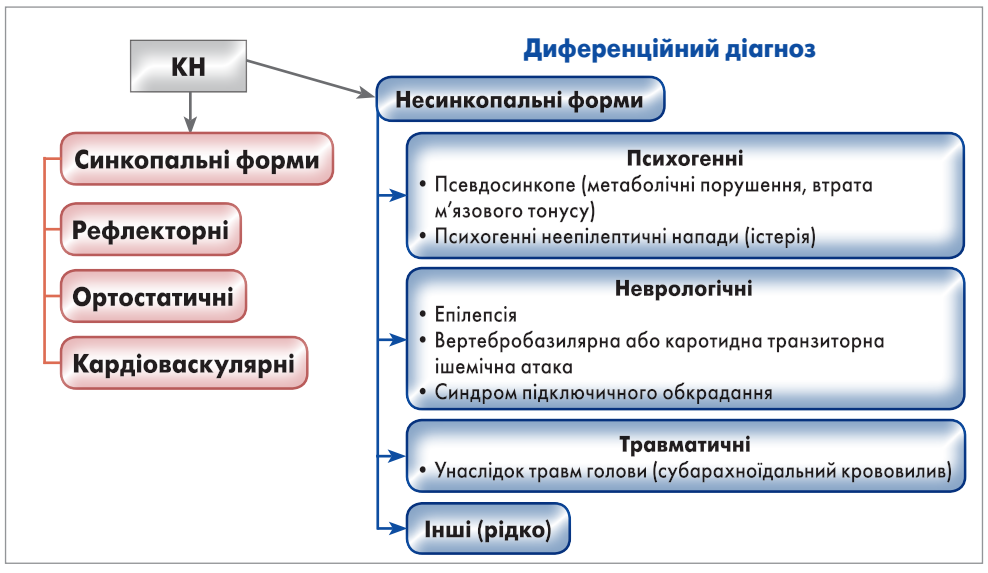


Рис. 1. Основні причини короткочасної непритомності

Класифікація синкопальних станів

Власне синкопе можна поділити на три великі групи: 1) рефлекторні; 2) унаслідок ортостатичної гіпотензії; 3) кардіоваскулярні.

1. Рефлекторні синкопальні стани (СС)

Це гетерогенна група станів, при яких серцево-судинні рефлекси, необхідні для регуляції кровообігу, періодично стають невідповідними до дії тригерного фактора. У результаті виникає вазодилатація і/або брадикардія з гіпотензією та загальною мозковою гіпоперфузією. Рефлекторні СС класифікують залежно від ефферентного шляху, який є основою рефлексу (парасимпатичного чи симпатичного). Вазодепресорний тип визначають при переважанні гіпотензії; такі синкопе зумовлені втратою вазоконстрикторного тонусу в положенні стоячи. При домінуванні брадикардії чи асистолії встановлюють кардіоінгібіторний тип. При змішаному типі наявні обидва патофізіологічні механізми.

До цієї групи належать:

а) вазовагальні СС – виникають під впливом емоційного (соматичний чи вісцеральний біль, страх, боязнь крові чи медичних інструментів) або ортостатичного стресу (після тривалого стояння, рідше сидіння);

б) ситуативні СС – виникають після дії тригерів: кашель, чхання; стимуляція шлунково-кишкового тракту (ковтання, дефекація, вісцеральний біль); сечовиділення; навантаження; прийом їжі (постпрандіальне синкопе); інших (сміх, гра на духових інструментах);

в) синдром каротидного синуса – СС виникає після механічної стимуляції каротидного синуса (обертання голови, у разі наявності пухлин, під час гоління, при носінні тісного коміра);

г) атипові форми (без явних тригерів і/або з атиповими проявами).

Характерні ознаки рефлекторних СС

• Тривалий анамнез рецидивуючої непритомності у віці до 40 років

• Вегетативна реакція перед нападом: блідість, підвищена пітливість, нудота/блювання, запаморочення, відчуття жару

• Відсутність серцево-судинних захворювань

• Наявність тригерів непритомності: візуальні, звукові, нюхові чи больові подразники; тривале стояння, тяжке фізичне навантаження, перебування в людних задушливих спекотних місцях, вживання їжі; механічна стимуляція каротидного синуса

Рекомендації щодо діагностики	Клас	Рівень
Вазовагальна непритомність найбільш імовірна, якщо зумовлюється болем, страхом чи ортостазом і асоціюється з типовими прогресуючими передвісниками (вегетативні симптоми)	I	C
Висока ймовірність ситуативної рефлекторної непритомності існує, якщо вона виникає відразу після впливу специфічного тригера	I	C

2. Синкопе при ортостатичній гіпотензії

Вертикалізація з положення на спині викликає переміщення крові з грудної клітки до черевної порожнини та ніг, що зменшує переднавантаження та серцевий викид. Якщо немає адекватних компенсаторних механізмів, це може спричинити непритомність. Синдром порушення ортостатичної толерантності має декілька клінічних варіантів (рис. 2) та може виникати не лише після переходу з горизонтального положення у вертикальне, а й під час фізичних вправ (ортостатична гіпотензія (ОГ) чи прийому їжі (постпрандіальна ОГ).

У цій групі можна виділити такі підгрупи:

а) медикаментозно індукована ОГ (найчастіше): вазодилататори, діуретики, фенотіазин, антидепресанти, алкоголь;

б) дегідратація (об'ємна недостатність): кровотеча, діарея, блювання;

в) первинні синдроми вегетативної недостатності (ВН) (нейрогенна ОГ): ізольована ВН, множинна системна атрофія, хвороба Паркінсона, деменція з тільцями Леві;

г) вторинні синдроми ВН: цукровий діабет, амілоїдоз, уремія, ушкодження спинного мозку; аутоімунна; паранеопластична.

Для ВН характерне хронічне порушення симпатичної ефферентної активності, що зумовлює дефіцит вазоконстрикції. Її ймовірність суттєво вища в разі наявності таких симптомів: рання імпотенція, порушення сечовиділення, гіпосмія, швидкі рухи очей під час сну, паркінсонізм, атаксія, когнітивні та сенсорні порушення. Для оцінювання вегетативних функцій найчастіше використовують пробу Вальсальви (рівень доказовості IIa/B). Відсутність вирівнювання АТ і підвищення ЧСС під час цієї проби притаманні ВН.

Характерні ознаки СС, зумовлених ОГ

• Виникнення непритомності під час чи після вставання, стояння, після тяжкого навантаження, особливо в людних і спекотних місцях; переїдання

• Тимчасовий зв'язок із початком чи зміною дози вазодепресорних препаратів, які спричиняють гіпотензію

• Тимчасовий зв'язок із гіповолемією

• Наявність станів, що супроводжуються первинною чи вторинною ВН

Рекомендації щодо діагностики	Клас	Рівень
Непритомність, зумовлену ОГ, можна вважати достовірною, якщо вона виникає під час вставання та супроводжується ознаками значної ОГ	I	C

Ортостатична гіпотензія
(синдром порушення ортостатичної толерантності)

Класична ОГ

- ↓ САТ ≥20 / ↓ ДАТ ≥ 10 мм рт. ст. протягом 3 хв після переходу у вертикальне положення
- Описана у хворих із вегетативною недостатністю та гіповолемією

Первинна ОГ

- Негайне ↓ САТ ≥40 мм рт. ст., після переходу у вертикальне положення з подальшою нормалізацією АТ до 30 с
- Частіше в осіб молодого віку

Відтермінована ОГ

- Повільне прогресивне ↓ САТ після активного переходу у вертикальне положення
- На відміну від рефлекторного синкопе зазвичай не супроводжується рефлекторною (вагусною) брадикардією
- Характерна для вегетативної недостатності в осіб старшого віку (погіршення компенсаторних рефлексів, діастолічна жорсткість міокарда та судин)

Синдром постуральної ортостатичної тахікардії

- Порушення толерантності до ортостатичних навантажень (але не синкопе) зі значним підвищенням ЧСС (>30 уд./хв від початкового рівня або >120 уд./хв) і нестабільністю рівня АТ
- Частіше в молодих жінок, при синдромі хронічної втоми

Рис. 2. Клінічні варіанти та діагностичні критерії ОГ

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний АТ; ЧСС – частота серцевих скорочень.

3. Кардіоваскулярні СС

У цій групі домінують аритмічні синкопе, які виникають унаслідок гемодинамічних порушень із критичним зменшенням серцевого викиду та мозкової перфузії:

а) аритмічні:

- брадикардія: дисфункція синусового вузла (синдром брадикардії/тахікардії); порушення атріовентрикулярної (АВ) провідності; дисфункція імплантованого кардіостимулятора;
- тахікардія: надшлуночкова (НШТ), шлуночкова (ШТ);
- медикаментозно індуковані брадичи тахікардії;

б) органічні захворювання серця: аортальний стеноз, клапанні вади, недостатність протезованих клапанів; гостра ішемія / інфаркт міокарда (ІМ); вроджені аномалії коронарних артерій; обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія, міксома передсердь або інші пухлини серця; захворювання перикарда / тампонада;

в) судинні та серцево-легеневі: гостре розшарування аорти, легенева гіпертензія, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА).

При синдромі слабкості синусового вузла синкопе виникає через тривалі паузи між серцевими скороченнями, які зумовлені пригніченням синусового вузла чи синоатріальною блокадою, які не супроводжуються включенням водіїв ритму нижчого порядку. Паузи найчастіше з'являються при раптовому припиненні передсердної тахіаритмії. Набуті АВ-блокади II-III ст. часто спричиняють непритомність (синдром Морганьї-Адамса-Стокса), що виникає в паузі до початку генерації серцевих імпульсів альтернативними водіями ритму, які зазвичай забезпечують низьку ЧСС (20-40/хв). Брадикардія подовжує реполяризацію, що сприяє виникненню поліморфної ШТ, зокрема torsade de pointes.

При пароксизмальних тахікардіях СС виникає частіше на початку нападу, до настання судинної компенсації. Свідомість зазвичай відновлюється до припинення тахікардії. Якщо ж гемодинаміка залишається неадекватною, стан непритомності триває, відсутнє спонтанне відновлення ритму, стан класифікується як зупинка серця.

Органічні серцево-судинні захворювання можуть зумовлювати СС, якщо можливості серця підвищити серцевий викид не відповідають потребам кровообігу. Особливо небезпечними є СС, пов'язані з обструкцією вихідного тракту лівого шлуночка.

Характерні ознаки кардіоваскулярних СС

- Виникнення під час фізичного навантаження чи в положенні лежачи на спині
- Раптове відчуття серцебиття після непритомності
- Сімейний анамнез раптової смерті в молодому віці
- Наявність органічного захворювання серця/судин
- Аритмічна непритомність у разі наявності на ЕКГ ознак порушень ритму або провідності

Рекомендації щодо діагностики	Клас	Рівень
Аритмічна непритомність імовірна, якщо на ЕКГ спостерігаються: постійна синусова брадикардія <40/хв або синусова пауза >3 с (не під час сну, за відсутності фізичних навантажень); АВ-блокада III ст. або II ст. типу Мобітц II; альтернуюча блокада ніжок пучка Гіса; ШТ або швидка пароксизмальна НШТ; нестійкі епізоди поліморфної ШТ та подовження або вкорочення інтервалу QT; несправність функції штучних водіїв ритму	I	C
Асоційована з ішемією непритомність має супутні ознаки ішемії чи гострого ІМ	I	C
Є висока ймовірність непритомності внаслідок органічних серцево-легеневих порушень у пацієнтів з пролапсом атріальної міксоми, кулястим тромбом лівого передсердя, тяжким аортальним стенозом, ТЕЛА або гострим розшаруванням аорти	I	C

Усі форми непритомності, зокрема рефлекторні синкопе та ОГ, виникають частіше або є більш серйозними в разі наявності таких супутніх станів: 1) гіпотензія через вазодилатацію або гіповолемію; 2) вживання алкоголю; 3) легеневі захворювання з гіпоксією; 4) термічний стрес.

Діагностика

Основним завданням лікаря, який проводить первинне оцінювання стану пацієнта з непритомністю, є встановлення причини СС, особливо якщо на неї можна вплинути. Врахування вказаних вище характерних ознак і рекомендацій, а також проведення діагностичних тестів (рис. 3) дозволяють визначити тип СС та встановити етіологічний діагноз.

Оцінювання клінічного ризику має вирішальне значення для вибору тактики лікування.

Низький ризик

- Передвісники рефлекторного синкопе (пресинкопе, вегетативні симптоми)
- Тригери або ситуативні фактори, що вказують на рефлекторний тип
- Багаторічний анамнез рецидивуючих епізодів непритомності рефлекторного типу
- Відсутність органічних захворювань серця
- Нормальні результати фізикального обстеження
- Нормальний варіант ЕКГ

Високий ризик

Великі критерії
• Поява дискомфорту в грудній клітці, розлади дихання, біль у животі, головний біль • Непритомність при фізичному навантаженні чи в положенні на спині • Раптове відчуття серцебиття після непритомності • Тяжке органічне захворювання чи ІХС (перенесений ІМ, зниження фракції викиду лівого шлуночка, серцева недостатність) • Зниження САТ <90 мм рт. ст. нез'ясованого генезу • Ознаки шлунково-кишкової кровотечі при ректальному дослідженні • Тривала брадикардія (<40/хв) у період неспання за відсутності фізичного навантаження • Недіагностований систолічний шум
Малі критерії (асоціюються з високим ризиком лише в поєднанні з органічними хворобами серця чи змінами на ЕКГ)
• Відсутність передвісників або дуже короткий період їх появи (<10 с) • Сімейний анамнез раптової смерті в молодому віці • Непритомність у положенні сидячи

Зміни на ЕКГ, що асоціюються з високим ризиком

Великі критерії
• Ознаки гострої ішемії / ІМ • АВ-блокади III ст. та II ст. Мобітц II • Брадисистолічна форма фібриляції передсердь (ФП) <40/хв або повторна синоатріальна блокада чи синусова пауза >3 с у стані неспання за відсутності фізичного навантаження • Блокада ніжок пучка Гіса, порушення внутрішньошлуночкової провідності (QRS ≥0,12 с), гіпертрофія шлуночка чи зубці Q характерні для ІХС чи кардіоміопатії • Стійка чи нестійка ШТ • Дисфункція імплантованого пристрою • Ознаки синдрому Бругада (1 типу або елевація ST у V1-V3) • Синдром подовженого інтервалу QT (>460 мс, що визначається при повторенні стандартної ЕКГ)
Малі критерії (асоціюються з високим ризиком лише в поєднанні з аритмічним синкопе)
• АВ-блокада I ст. зі значно подовженим інтервалом PQ / II ст. Мобітц I • Асимптомна синусова брадикардія або ФП із ЧСС 40-50/хв • Пароксизмальна надшлуночкова тахікардія чи ФП • Синдроми передчасного збудження шлуночків • Вкорочення QTc ≤340 мс • Атипові патерни Бругада • Негативні зубці Т у правих грудних відведеннях, епсилон-хвилі притаманні аритмогенній дисплазії правого шлуночка

У пацієнтів з високим ризиком домінують кардіоваскулярні СС, порушення електричної активності серця є основними факторами ризику раптової серцевої смерті та загальної смертності цих пацієнтів. В осіб з низьким ризиком частіше трапляється рефлекторна непритомність і більш сприятливий прогноз. Ортостатична гіпотензія асоціюється з дворазовим підвищенням ризику смертності в порівнянні із загальною популяцією, що зумовлено тяжкістю супутніх захворювань.

Потреба в госпіталізації виникає приблизно в 50% пацієнтів, які надходять у відділення невідкладної допомоги, причому нефатальні тяжкі ускладнення розвиваються в 6,9%; смертність упродовж 7-30 днів становить 0,8%. У 3,6% пацієнтів серйозні погіршення спостерігаються вже після виписки. У пацієнтів з низьким ризиком госпіталізація здебільшого недоцільна. У групі високого ризику госпіталізація необхідна в таких випадках:

- стабільне підтверджене органічне захворювання серця;
- тяжке хронічне захворювання (у т. ч. супутнє);
- травма внаслідок непритомності;
- виникнення непритомності при фізичному навантаженні / у положенні на спині або сидячи / без провісників;
- серцебиття під час непритомності;
- неадекватна синусова брадикардія або синоатріальний блок;
- підозра на погане функціонування імплантованих пристроїв;
- передчасне збудження шлуночків;
- НШТ або пароксизмальна ФП;
- ЕКГ-ознаки вроджених аритмогенних порушень чи аритмогенної дисплазії правого шлуночка;
- необхідність проведення подальших екстрених обстежень (моніторинг ЕКГ, ехокардіографія, стрес-тестування, електрофізіологічне дослідження, ангіографія тощо);
- необхідність лікування.

Рекомендації щодо надання невідкладної допомоги	Клас	Рівень
Пацієнтів із низьким клінічним ризиком, наприклад при рефлекторній, ситуаційній непритомності або внаслідок ОГ, рекомендується доставити у відділення невідкладної допомоги	I	B
Пацієнтів з високим клінічним ризиком рекомендується доставити в обсерваційне відділення клініки невідкладної допомоги для ранньої оперативної оцінки їхнього стану чи госпіталізації	I	B
Пацієнтів, рівень клінічного ризику яких не розцінюється як низький або високий, рекомендується доставити в ургентне відділення невідкладної допомоги для спостереження до прийняття рішення про госпіталізацію	I	B

Принципи лікування

Рефлекторне синкопе та порушення толерантності до ортостатичного навантаження

- Пояснення діагнозу, заспокоєння пацієнта, пояснення ризику рецидивів
- Модифікація способу життя: уникнення тригерів, ситуацій та лікарських засобів, які спричиняють СС (високий ризик ОГ при комбінації ≥3 антигіпертензивних препаратів з різними механізмами дії, якщо цільові рівні САТ ≤140 мм рт. ст.; інгібітори АПФ та БРА II рідше зумовлюють ОГ, ніж β-блокатори та діуретики)
- Навчання щодо розпізнавання передвісників та заходи, спрямовані на запобігання непритомності: адекватний питний режим (2-3 л води) та вживання кухонної солі до 10 г/добу (при ОГ за відсутності артеріальної гіпертензії); компресійний трикотаж (абдомінальний бандаж, компресійні панчохи для зменшення венозного депонування); частий прийом їжі невеликими порціями; адекватне навантаження на м'язи ніг і черевного пресу, плавання; застосування прийомів для запобігання синкопе при гіпотензії (рис. 4); ортостатичне положення тіла – сон з підвищенням головної частини >10° запобігає нічній поліурії та гіпотензії; ортостатичні тренування з використанням поворотного стола тощо
- Імплантацію електрокардіостимулятора слід розглядати в осіб віком >40 років, у яких тілт-тест індукував паузи асистолії або часті напади непритомності
- Медикаментозна терапія (більш ефективна в пацієнтів молодого віку)

<u>При рефлекторних СС:</u> антагоністи α-адренергічних рецепторів мідодрин та етилефрин (вазоконстрикція);

Продовження на стор. 32.

Діагностика та ведення пацієнтів із синкопальними станами за рекомендаціями ESC 2018

Продовження. Початок на стор. 30.

Рис. 3. План первинного обстеження пацієнта з непритомністю

*Примітки: *Невідкладний внутрішньолікарняний моніторинг ЕКГ рекомендується пацієнтам з високим клінічним ризиком (рівень доказів I/C); добове моніторування ЕКГ – пацієнтам із частими СС ≥1 на тиж (рівень доказів IIa/C); зовнішня реєстрація циклічного запису – пацієнтам із СС ≥1 на міс (рівень доказів IIa/B); імплантація реєстраторів циклічного запису – на ранніх стадіях повторного синкопе нез'ясованої етіології без ознак високого ризику, з високою ймовірністю рецидиву непритомності під час роботи реєстратора або пацієнтам з високим ризиком (рівень доказів I/A). Критерієм діагнозу аритмічного синкопе є кореляція між його епізодами та нападами тахі- чи брадиаритмії (рівень доказів I/B).*

***Для оцінювання реакції на ортостаз використовують: 1) активне стояння (вимірювання АТ і ЧСС у положенні лежачи на спині та через 3 хв після перебування в положенні стоячи); 2) пасивна ортостатична проба з використанням поворотного стола (тілт-тест) і фармакологічною провокацією (нітрогліцерин 300-400 мкг сублінгвально після 20-хвилинної безмедикаментозної фази) для виявлення схильності до гіпотензії; підтвердження рефлекторного синкопе; виявлення ВН та синдрому ортостатичної тахікардії; диференціації синкопе та психогенного псевдосинкопе (рівень доказів IIa/B); 3) добовий моніторинг АТ для з'ясування причини ОГ та визначення рівня АТ під час епізодів психогенного псевдосинкопе. ОГ часто асоціюється з профілем non-dipping (↓ АТ у нічний час <10%) або reverse-dipping (↓ АТ уночі) у пацієнтів із ВН (рівень доказів I/B).*

****Синдром каротидного синуса підтверджується, якщо його механічна стимуляція спричиняє брадикардію (асистолію >6 с) і/або гіпотензію (>50 мм рт. ст.), що провокує спонтанні симптоми в пацієнтів з рефлекторною непритомністю (рівень доказів I/B).*

Рис. 4. Прийоми для запобігання непритомності при гіпотензії

- Ізометричні скорочення м'язів збільшують серцевий викид і підвищують АТ, що дозволяє уникнути чи відтермінувати настання непритомності
- Наведені прийоми можуть бути малоефективними в пацієнтів віком ≥60 років

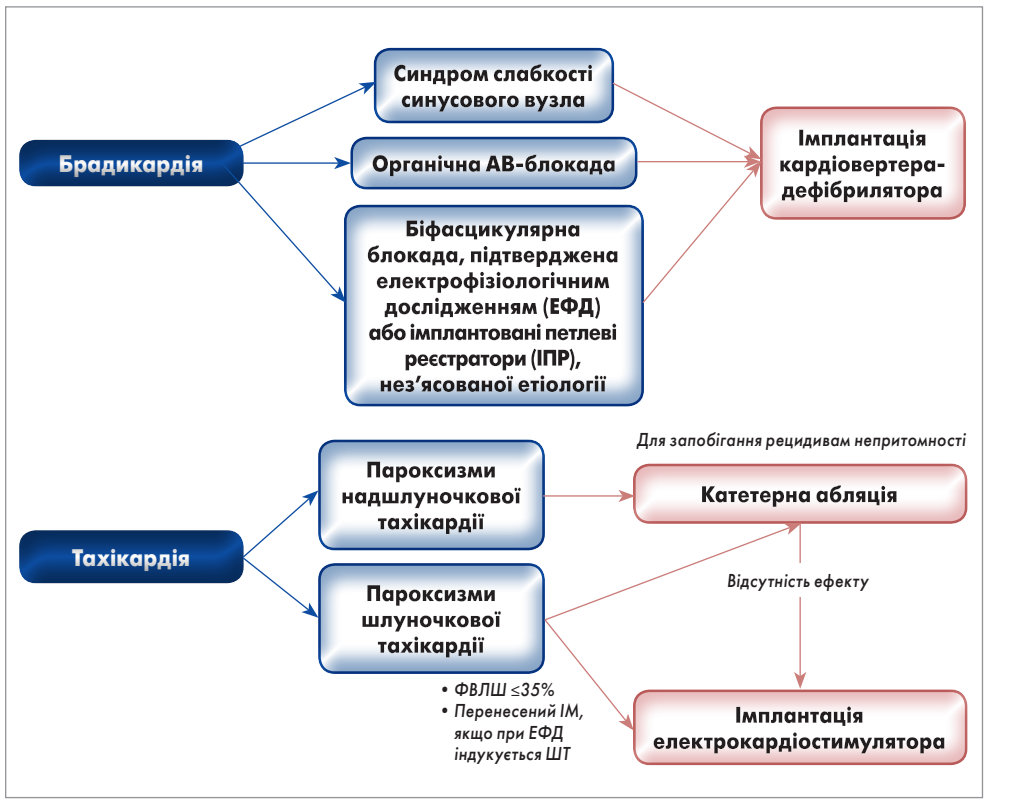


Рис. 5. Основні принципи лікування при аритмічних синкопе

флудрокортизон (збільшення ОЦК через зменшення виведення натрію в ниркових канальцях); теофілін (неселективний антагоніст рецепторів аденозину може зменшувати тривалі паузи асистолії в пацієнтів із низькоадреналіновим фенотипом), сибутрамін та ребоксетин (інгібітори транспорту норадреналіну підвищують симпатичний тонус у пацієнтів із вазовагальним синкопе).

<u>При синкопе внаслідок ОГ:</u> мідодрин у комплексній терапії в пацієнтів із хронічною ВН (суттєво підвищує АТ як у горизонтальному, так і вертикальному положенні, зменшує симптоми ОГ); флудрокортизон 0,1-0,3 мг/добу; десмопресин (при нічній поліурії), октреотид (при постпрандіальній ОГ), еритропоетин (при анемії); неселективний агоніст адренергічних рецепторів дроксидопа (при нейрогенній ОГ).

Аритмічні СС

У зв'язку з високим ризиком цей вид СС переважно лікується імплантацією відповідних пристроїв (рис. 5), що поліпшує якість життя та зменшує ризик смертності. Антиаритмічна медикаментозна терапія (контроль частоти шлуночкових скорочень) показана пацієнтам з непритомністю, яка виникає на початку ФП, а також при ШТ і НШТ у разі неефективності або неможливості проведення катетерної абляції.

Кардіоваскулярні СС

При непритомності, зумовленій органічною хворобою серця, метою терапії є не лише запобігання рецидивам СС, а й лікування основного захворювання зі зниженням ризику смертності. При аортальному стенозі, міксомі передсердь чи розшаруванні аорти показане хірургічне лікування. Етіологічне лікування також має вирішальне значення при гострих станах, зокрема ІМ, ТЕЛА, перикардиті/тампонаді серця. Якщо причиною синкопе є ішемія міокарда, необхідна реваскуляризація чи антиішемічна фармакологічна терапія. При хворобах, які асоціюються з ризиком раптової смерті (гіпертрофічна кардіоміопатія, аритмогенна дисплазія правого шлуночка, синдром Бругада, синдром подовженого QT тощо), більшості пацієнтів рекомендують імплантацію кардіовертера-дефібрилятора.

Підготувала ***Ольга Королюк***

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

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

це оголошення для тебе!

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

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: **+380 (67) 999 65 87**
або надсилати резюме на електронну адресу: **elvira26122011@gmail.com**

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

Статини: взаємозв'язок між вартістю та прихильністю

Атеросклероз – це хронічний патологічний стан, що є підґрунтям більшості кардіоваскулярних захворювань. Клінічними проявами атеросклерозу є ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні патології та хвороби периферійних артерій, що спостерігаються в 67% чоловіків та 50% жінок віком понад 40 років (Robinson J.G. et al., 2009).

3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктаза – це фермент, що контролює швидкість реакцій мевалонатного шляху, під час якого продукується холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – головний проатерогенний агент. Статини є інгібіторами цього ферменту, знижуючи рівень ХС ЛПНЩ та зменшуючи ризик атеросклеротичного ураження серця та судин (National Institute for Health and Care Excellence, 2016). Крім того, статинам властиві плейотропні ефекти, що також сприяють зниженню кардіоваскулярного ризику, зокрема стабілізації атеросклеротичних бляшок, поліпшенню функції ендотелію, зниженню запальних явищ у судинній стінці (Oesterle A. et al., 2017).

Висока ефективність статинів у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ) була підтверджена численними клінічними дослідженнями (Wisniowska B., Skowron A., 2011; Shepherd J. et al., 1995; 4S Investigators, 1994; Heart Protection Study Collaborative Group, 2002).

F.C. Taylor та співавт. (2013) проаналізували 37 випробувань, присвячених первинній профілактиці ССЗ, та обчислили, що лікування статинами дає змогу зменшити сумарну частоту фатальних та нефатальних кардіоваскулярних подій приблизно на чверть. Однак сучасні дані свідчать, що в реальних клінічних умовах ефективність статинів є значно нижчою, ніж у дослідженнях. Цей парадокс пов'язують з низькою прихильністю до лікування (Andrade S.E. et al., 2005). Термін «неприхильність» (nonadherence) є складним поняттям, що охоплює такі проблеми, як неналежне виконання рекомендацій стосовно режиму прийому ліків (дозування, режим вживання) та самовільне припинення терапії (Osterberg L., Blaschke T., 2005; Urquhart J., Vrijens B., 2005).

Більше двох десятиліть тому редактор Американського кардіологічного журналу (American Journal of Cardiology) William Clifford Roberts назвав статини чарівними ліками, які є настільки важливими для лікування атеросклерозу, наскільки пеніцилін – для лікування інфекційних хвороб. W.C. Roberts також висловив занепокоєння тим, що близько половини пацієнтів самовільно припиняють статинотерапію через 1 рік після її призначення (Roberts W.C., 1996).

Згідно з даними різних авторів, на сьогодні показник недотримання рекомендацій лікаря стосовно прийому статинів (дози, регулярність, тривалість) становить 40-90% (Hope H.F. et al., 2018; Jackevicius C.A. et al., 2002; Wisniowska B., Skowron A., 2011).

Статини є засобами, призначеними для довготривалого (пожиттєвого) застосування, тому прихильність до терапії – запорука повноцінної реалізації сприятливих ефектів цих медикаментів, при цьому відсутність комплаєнсу до статинотерапії – фактор зростання ризику кардіоваскулярних катастроф. Так, неприхильність до прийому статинів упродовж першого року після інфаркту міокарда супроводжується зростанням смертності на 12-25% (Rasmussen J. et al., 2007). Згідно з результатами P. Ho та співавт. (2009), у пацієнтів, які припиняють вживати статини, ацетилсаліцилову кислоту та бета-адреноблокатори протягом першого року після інфаркту міокарда, однорічна виживаність знижується з 97,7 до 88,5%. У хворих після гострого ішемічного інсульту самовільна відмова від вживання статинів супроводжувалася зростанням смертності у 2,78 разу (Colivicchi F. et al., 2007). Разом з тим прихильність до лікування статинами є індикатором дотримання інших рекомендацій лікаря з приводу здорового способу життя (Simpson S.H. et al., 2006) та асоціюється з кращим прогнозом.

Обсерваційні дослідження виявили прямий зв'язок між рівнем комплаєнсу (кількістю прийнятих доз) та зниженням рівня холестерину та частоти серцево-судинних захворювань (Degli Esposti L. et al., 2012; Watanabe J.H. et al., 2013; Xu T. et al., 2017).

Відмінності помітні навіть у загалом прихильних до лікування хворих: серед осіб із комплаєнсом на рівні 90-100% прийнятих доз достовірно частіше відзначалося зниження загального холестерину та ХС ЛПНЩ, ніж серед пацієнтів, які застосували 80-89% призначених доз статинів (Watanabe J.H. et al., 2013). Аналіз даних французької програми державного страхування, проведений P. Tuppin і співавт. (2010), виявив, що неприхильність до лікування статинами супроводжувалася зростанням частоти досягнення комбінованої кінцевої точки, що включала смертність та повторну госпіталізацію з приводу гострого коронарного синдрому, на 58%. Питання предикторів високої прихильності широко вивчається багатьма авторами, однак компромісу досі не досягнуто, оскільки в різних дослідженнях були отримані суперечливі результати (Aarnio E.J. et al., 2014). Як чинники, здатні впливати на прихильність до лікування, розглядаються вік, стать, рівень освіти та заробітку, наявність коморбідних станів, відсоток реімбурсації вартості ліків, кількість призначених препаратів тощо (Latry P. et al., 2011).

Однією з частих причин припинення статинотерапії є поява міалгій та інших побічних ефектів з боку м'язової системи. Однак, імовірно, зумовлена статинами міалгія є наслідком т. зв. ефекту ноцебо (від лат. nocebo – «я пошкоджу», аналогічно до placebo – «я сподобаюся»). Суть зазначеного ефекту полягає в тому, що обізнана з імовірністю появи таких симптомів особа очікує їх виникнення та асоціює будь-які скарги подібного типу з прийомом ліків, хоча насправді причини інші (Nissen S.E., 2017; Khan S. et al., 2018; Stock J.K., 2018).

Ще один чинник відмови від необхідного лікування статинами – фінансові витрати. Згідно з даними H. Jin та співавт. (2014), висока вартість препаратів асоціюється з низьким комплаєнсом. Однак не слід розглядати вартість лікування та профілактики дисліпідемій лише через призму витрат на статинотерапію: фармакоекономічні дослідження стверджують, що високі показники прихильності до статинів супроводжуються зниженням сумарних витрат на лікування ССЗ, особливо в разі застосування статинів для первинної профілактики (Dragomir A. et al., 2010; Aarnio D. et al., 2010).

Канадські науковці A. Dragomir та співавт. (2010) зауважують, що низький комплаєнс до статинотерапії асоціювався з підвищенням ризику госпіталізації на 4% та зростанням витрат на госпіталізацію приблизно на 1060 канадських доларів (протягом 3 років).

На сьогодні в багатьох країнах існують програми реімбурсації, спрямовані на зниження вартості лікування для пацієнтів коштом держави (Austvoll-Dahlgren A. et al., 2008; Ess S.M. et al., 2003). Численні дослідження демонструють, що критерії включення до цих програм та частка коштів, яку повертають пацієнту, тісно пов'язані з дотриманням рекомендацій лікаря стосовно статинотерапії (Trifiro G. et al., 2008; Damiani G. et al., 2014). Метааналіз M. Lemstra та співавт. (2012) встановив, що потреба доплачувати за статини будь-яку суму супроводжується на 30% вищою ймовірністю неприхильності до лікування.

Загалом зростання витрат на статинотерапію супроводжується значним зниженням комплаєнсу, що наражає пацієнтів на небезпеку різкого зростання ризику кардіоваскулярних подій.

Наприклад, обмеження реімбурсації аторвастатину та розувастатину у Фінляндії призвело до скорочення числа пацієнтів, які приймають зазначені засоби. Наслідком цього стало зростання поширеності ішемічної хвороби серця та проявів сімейної гіперліпідемії з 18,4-20,9 до 26,8-28,7% (Martikainen J.E. et al., 2010).

Єдиним статином у вітчизняному списку препаратів для реімбурсації на сьогодні є симвастатин.

Відповідно до інформації з офіційного сайту програми «Доступні ліки», єдиний симвастатин, вартість якого на 100% компенсується державою, – препарат Аллеста («Алкалоїд АД», Македонія). Він представлений у дозах 20 та 40 мг, що дає змогу пристосувати статинотерапію до індивідуальних потреб кожного пацієнта. Враховуючи важливість комплаєнсу в аспекті довготривалого прийому статинів, призначення Аллести є оптимальним вибором лікаря. M.A. Huser та співавт. (2005) стверджують, що прихильність до лікування симвастатином значно перевищує цей показник для правастатину (26 проти 5%).

Отже, корекція дисліпідемії за допомогою статинів уже протягом кількох десятиліть є наріжним каменем профілактики ССЗ. Оскільки більшість пацієнтів потребують тривалої (пожиттєвої) статинотерапії, питання прихильності до зазначених медикаментів украй важливе. Один із провідних аспектів комплаєнсу – вплив вартості засобів на дотримання рекомендацій лікаря щодо їх прийому. Наявна в Україні програма реімбурсації «Доступні ліки» включає тільки препарати симвастатину, з яких пацієнт може отримати без доплати лише Аллесту («Алкалоїд АД», Македонія). Безкоштовне отримання Аллести дає можливість хворим, у т. ч. представникам соціально незахищених верств населення, лікувати гіперхолестеринемію та запобігати ССЗ відповідно до сучасних рекомендацій.

У довгостроковій перспективі вибір препарату Аллеста, вартість якого повністю відшкодовується державою, дасть змогу отримати всі переваги статинотерапії.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

АЛОРА®

Экскурс в психосоматику

Проблема психосоматики остается одной из самых сложных в современной медицине, несмотря на то что взаимодействие психических и соматических факторов в процессе формирования различных патологий замечено уже достаточно давно. В рамках обзора научно-практического конгресса «Психосоматическая медицина XXI века: реалии и перспективы», который состоялся 1-2 ноября 2018 года в г. Киеве, был рассмотрен ряд интересных для практикующего врача выступлений.

На конференции свой научный доклад представила **академик Академии наук высшего образования Украины, заведующая кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор Анна Михайловна Кожина**.

Информационно-психологическая составляющая гибридной войны, ведущейся против нашей страны, направлена на умышленное ухудшение состояния здоровья всего населения Украины. В результате боевых действий каждый день растет количество погибших, раненых, переселенцев с захваченных территорий, которые вынуждены стать беженцами. Эти события оказались страшным испытанием для психосоматического здоровья нашего народа, о чем свидетельствует высокий уровень распространения посттравматических стрессовых расстройств и расстройств адаптации.

Для клинической картины расстройств адаптации у вынужденных переселенцев характерны сниженный фон настроения, постоянное чувство подавленности, грусти, тревоги, внутреннего напряжения, нарушения цикла «сон – бодрствование», общая слабость, вялость и быстрая утомляемость, состояние растерянности, вегето-висцеральные пароксизмы.

Одним из препаратов выбора в терапии расстройств адаптации является препарат на основе экстракта Passiflora incarnata – Алора (компании «Нобель Илач»). Алора способствует не только коррекции тревожно-депрессивной симптоматики, но и нормализации сна.

В ходе фармакотерапии расстройств адаптации для достижения седативного эффекта препарат Алора применяется по 5-10 мл (1-2 чайные ложки) или 1-2 таблетки 3 раза в сутки перед приемом пищи. При нарушениях сна – по 10 мл (2 чайные ложки) перед сном или 2-3 таблетки за 1 час до сна.

Несомненным преимуществом препарата Алора является возможность его назначения в детской практике, когда выбор психофармакотерапии резко ограничен. У детей (старше 3 лет) возможно применение препарата Алора сироп по 2,5 мл (0,5 чайной ложки) 2-3 раза в сутки перед приемом пищи.

На фоне применения Алоры отмечены редукция тревожно-депрессивной симптоматики, исчезновение чувства грусти, внутреннего напряжения, нормализация фона настроения, регулирование цикла «сон – бодрствование». Фиксировалась стабилизация вегетативного статуса.

При оценке эффективности Алоры выявлены хорошая переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов, особенно в отношении проблем развития высших психических функций.

Необходимо подчеркнуть, что основой медико-психологической реабилитации вынужденных переселенцев из зоны АТО является сочетание психологических, психотерапевтических, фармакологических и психообразовательных мер, направленных на восстановление социального функционирования, реинтеграцию в общество и высокое качество жизни человека.

Подготовил ***Сергей Панчев***

АНОНС

Українська військово-медична академія

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

Кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Кафедра інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»

Науково-практична конференція з міжнародною участю

Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря

4-5 квітня, м. Київ

Місце проведення: актова зала клубу ГВКМЦ ГВКГ (вул. Госпітальна, 18).

Науково-практичні напрями

- Особливості клінічних проявів, перебігу, діагностики, лікування, профілактики при вірусних та бактеріальних інфекціях
- Синдроми та симптоми інфекційних захворювань у практиці сімейного лікаря
- Антибактеріальні, противірусні препарати
- Імунопрофілактичні засоби
- Профілактичні засоби, дезінфекційна та стерилізаційна апаратура
- Діагностичне обладнання, діагностикуми
- Внутрішньолікарняні інфекції
- Організація надання медичної допомоги інфекційним хворим у мирний та воєнний час
- Інфекційні захворювання у військовослужбовців

Оргкомітет
Науково-організаційні питання: Володимир Іванович Трихліб, тел.: +380 (67) 500-42-76; e-mail: v.tryhleb@gmail.com
Організаційні питання: Павло Сергійович Карпінський, тел.: +380 (98) 210-91-02; e-mail: pavel89karpinskiy@gmail.com

ШАНОВНИЙ КОЛЕГО!

Запрошуємо Вас до участі у IX науково-практичній конференції «Діагностика, лікування та профілактика серцевої недостатності у коморбідних пацієнтів: роль інноваційних стратегій»

У ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ
- Сучасні методи візуалізації серця та судин при серцевій недостатності
- Особливості клінічного перебігу ХСН у пацієнтів з різними видами коморбідної патології
- Актуальні питання лікування пацієнтів з ХСН та супутніми патологічними станами
- Профілактика серцевої недостатності: нові дані
- Кардіохірургічна секція
- Конкурс молодих вчених

Заявки на конкурс молодих вчених приймаються на E-mail: orgmetod2017@gmail.com (з поміткою «на Серцеву недостатність» до 20.03.2019 р.)

РЕЄСТРАЦІЯ 11 квітня – з 8.30 до 15.00 *(матеріали, сертифікат)*

ПОПЕРЕДНЯ РЕЄСТРАЦІЯ дає право на безкоштовне отримання пакета учасника *(матеріали, обід, сертифікат)*

Як попередньо зареєструватися?
1. Скачати анкету на сайті www.strazhesko.org.ua в розділі «Конференція з серцевої недостатності»
2. Заповнити анкету
3. Надіслати заповнену анкету на E-mail: orgmetod2017@gmail.com
4. Отримати підтвердження від оргкомітету

Тел. для довідок (044) 249-70-03, 275-66-22

Повна версія програми буде розміщена на сайті **www.strazhesko.org.ua**

Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань: погляд крізь роки

14 лютого в м. Києві відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної кардіології», присвячена пам'яті академіка Миколі Дмитровича Стражеска. Під час конференції було заслухано доповіді з історії розвитку кардіології. Також обговорювалися актуальні проблеми діагностики та лікування захворювань серцево-судинної системи.

Конференцію відкрив **завідувач відділення інтервенційної кардіології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Соколов**, який провів екскурс в історію становлення та розвитку кардіології.

136 років минуло з моменту, коли вперше було діагностовано тромбоз коронарних артерій серця. Цей випадок описаний у статті професора В.П. Образцова та приват-доцента М.Д. Стражеска «Симптомологія та діагностика тромбозу вінцевих артерій серця». Вчені виділили основні симптоми, які дали змогу діагностувати захворювання. Тоді для діагностики не використовувалися нині звичні методи дослідження, вони були винайдені пізніше. Катетеризація серця вперше у світі була виконана в 1929 р., балонна коронарна ангіопластика – в 1977 р., перше стентування – в 1987 р.

Незабаром розпочалися суттєві зміни і в Україні: в 1997 р. в Інституті кардіології ім. М.Д. Стражеска вперше було імплантовано два коронарні стенти Wallstent, у 2002 р. – проведена перша конференція з інтервенційної кардіології. У 2011 р. спеціалісти об'єдналися в Асоціацію інтервенційних кардіологів України, група вчених видала перший підручник «Коронарная болезнь и интервенционная кардиология» для підготовки і вдосконалення фахівців цього напряму. Ще через рік – підписана декларація про участь України в Європейській ініціативі Stent for Life, що стало початком для зниження рівня смертності населення від інфаркту міокарда (ІМ). На сьогодні в Реєстрі перкутанних коронарних втручань (ПКВ) заповнено понад 117 тис. протоколів пацієнтів, яким проведено коронарографію, ПКВ або обидві процедури одночасно. Завдяки цьому вперше знизився показник летальності від ІМ – на 2017 р. вдалося врятувати життя 420 українцям.

Старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», кандидат медичних наук Ярослав Михайлович Лутай виступив із доповіддю про особливості перебігу ІМ у пацієнтів молодого віку.

У структурі пацієнтів із гострим ІМ (ГІМ) особи віком до 46 років складають 10%.

Серед хворих молодого віку, які були госпіталізовані з діагнозом гострий коронарний синдром з елевацією ST, у 81,5% випадків був підтверджений діагноз ГІМ. В окремих випадках діагностувався гострий міокардит (7,4%), нестабільна стенокардія (5,9%), торакалгія (5,2%).

На базі відділу реанімації та інтенсивної терапії було проаналізовано дані 189 пацієнтів із підтвердженим діагнозом ГІМ віком до 45 років. Встановлено такі фактори ішемічного ураження серця без атеросклерозу коронарних артерій:

- спонтанна дисекція коронарної артерії;
- емболізація септичною вегетацією аортального клапана;
- аневризма коронарної артерії;
- міокардіальні мостики, що стискають коронарні артерії.

За даними коронарографії, у 16,9% пацієнтів не було виявлено гемодинамічно значущого стенозу коронарних артерій. Також встановлено, що в осіб молодого віку частіше розвивається рання постінфарктна дилатація лівого шлуночка. Для перевірки отриманих результатів було проведено проспективне дослідження: обстежено 46 пацієнтів з першим переднім ІМ при надходженні до стаціонару в перші 6 год від розвитку симптоматики. Хворим було проведено ЕхоКГ з оцінкою деформації лівого шлуночка, серійне визначення КФК-МВ, кардіо-МРТ з контрастуванням. Проведене дослідження вказувало на те, що пацієнти молодого віку більш схильні до розвитку постінфарктної кардіодилатації.

В умовах своєчасної реваскуляризації ІМ у пацієнтів молодого віку характеризується більшою розповсюдженістю, але меншою глибиною, що може стати причиною постінфарктної дилатації без суттєвого порушення скоротливості лівого шлуночка (за рахунок циркулярної і радіальної складових).

Керівник відділу симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Сіренко у своєму виступі приділив увагу методам лікування резистентної артеріальної гіпертензії (РАГ). Розглядалися здебільшого немедикаментозні методи лікування – денервація ниркових артерій, лікування постійним позитивним тиском (Constant Positive Airway Pressure, CPAP) у хворих з синдромом нічного апное.

Успіх проведення денервації ниркових артерій (НА) залежить від правильного відбору пацієнтів та тривалого спостереження. Серед 1146 пацієнтів, що приймали 3 та більше антигіпертензивні препарати, для проведення денервації НА було відібрано 8 пацієнтів. Критеріями виключення слугували: втручання на НА, перенесений упродовж 6 міс ІМ або інсульт, низька прихильність до антигіпертензивної терапії, АГ білого халата, вторинна АГ, неприйнятна анатомія НА. Через 4,5 роки після проведення процедури спостерігалося достовірне зниження артеріального тиску (АТ) при добовому моніторуванні на 30/13,6 мм рт. ст. Після процедури вдалося зменшити кількість антигіпертензивних препаратів у середньому з 5,5 до 3,5.

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) є важливим фактором ризику розвитку РАГ. Серед пацієнтів з АГ нормальна сонограма наявна у 23% випадків, СОАС легкого ступеня – у 34%, СОАС середнього ступеня – у 24%, СОАС важкого ступеня – у 19%. Для таких пацієнтів використовувалося лікування постійним позитивним тиском повітря в дихальних шляхах. Через 10 міс відбувалося достовірне зменшення офісного систолічного АТ (САТ), діастолічного АТ (ДАТ), частоти серцевих скорочень, центрального АТ та зменшення жорсткості артерій.

Вивчалися також зміни АТ залежно від ранкового чи вечірнього прийому препаратів із групи сартанів. Встановлено, що олмесартан найкраще знижував АТ при прийомі у вечірні години, телмісартан – у ранкові години, а вплив азилсартану на зниження АТ не залежав від часу прийому препарату.

Провідний науковий співробітник відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Олена Георгіївна Купчинська у своїй доповіді звернула увагу присутніх на проблему РАГ.

РАГ – це АГ, при якій не вдається досягнути рівня офісного САТ <140 мм рт. ст. і ДАТ <90 мм рт. ст. на фоні модифікації способу життя та використання 3 і більше антигіпертензивних препаратів в оптимальних дозах (діуретик, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II, антагоніст кальцію). Це має бути підтверджено даними амбулаторного і домашнього моніторингу АТ у хворих із доведеною прихильністю до лікування.

Результати обстеження хворих з неконтрольованою АГ продемонстрували, що псевдорезистентна АГ трапляється в 51,4% випадків. Частіше це зумовлено недостатньою прихильністю до терапії і застосуванням нераціональних схем лікування.

Для хворих на РАГ використовувався хронотерапевтичний підхід для посилення ефекту потрійної фіксованої комбінації. З'ясувалося, що вечірній прийом потрійної фіксованої комбінації у хворих на РАГ дозволяє ефективніше знижувати рівень АТ упродовж усього періоду доби й у 2,4 раза частіше відновлювати фізіологічний добовий профіль АТ.

Пацієнти були розділені на групи прийому 4-го антигіпертензивного препарату. Цикл тривав 3 міс, усі пацієнти пройшли лікування 5 додатковими антигіпертензивними препаратами (спіронолактон, моксонідин, небіволол, торасемід, еплеренон). За результатами дослідження, спіронолактон і еплеренон належать до найефективніших препаратів комбінованої терапії хворих на РАГ за даними офісного і 24-годинного вимірювань АТ. Предикторами їхньої ефективності є підвищення рівня альдостерону і зниження реніну в крові.

Виступ **старшого наукового співробітника відділу некоронарогенних хвороб серця і клінічної ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктора медичних наук, професора Галини Олександрівни Проценко** був присвячений проблемі спондилоартриту.

Серонегативні спондилоартрити (анкілозивний спондиліт, псоріатичний артрит) – це хронічні ревматичні запальні захворювання, що уражають осьовий скелет, периферичні суглоби, ентезиси, мають спільні клінічні, серологічні, генетичні риси та призводять до порушення мобільності хребта з подальшим розвитком його анкілозу. Актуальною проблемою є пізня діагностика захворювання. Наслідками діагностичних помилок і несвоєчасного призначення базисної терапії є тимчасова та стійка втрата працездатності, а також рання інвалідизація пацієнтів.

Для поліпшення діагностики за допомогою вивчення відмінностей перебігу різних форм спондилоартритів було обстежено 100 хворих на анкілозивний спондиліт і 100 пацієнтів із псоріатичним артритом. Встановлено, що при псоріатичному артриті найчастішими є ураження дистальних відділів кистей і стоп (36%), а також поліартрит (23%), тоді як псоріатичний спондиліт трапляється рідше (19%). Виявлено прямий кореляційний зв'язок між кількістю уражених суглобів та тривалістю захворювання на псоріаз. Згідно з гендерним розподілом, доведено вірогідніший розвиток поліартритичної форми в чоловіків.

Підтверджено, що рентгенологічна картина при псоріатичному артриті залежить від важкості процесу та є поліморфною: у 72% хворих діагностуються запальні зміни суглобів, а у 28% – дегенеративно-дистрофічні та запальні

Продовження на стор. 36.

Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань: погляд крізь роки

Продовження. Початок на стор. 35.

зміни. Ентезопатії, теносиновіїти та зміни гіалінового хряща частіше верифікуються при проведенні МРТ і сонографії суглобів, порівняно з рентгенографією. Інформативність результатів ультразвукового та магнітно-резонансного досліджень не відрізняється.

Заступник директора з клінічної роботи та завідувач наукового відділу медико-соціальних проблем кардіології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», доктор медичних наук, професор Василь Михайлович Корнацький розповів про вплив порушень психічного здоров'я на розвиток серцево-судинної патології серед соматичних хворих і учасників бойових дій.

Психосоціальний дистрес та асоційовані з ним тривога та депресія визнані незалежними факторами ризику хвороб системи кровообігу. Світовий показник психогенних порушень унаслідок локального воєнного конфлікту – 10-25%. Посттравматичний стресовий розлад становить 10-50% від усіх медичних наслідків бойових дій.

Епідеміологія, клінічні прояви та лікування інсультів у кардіологічних пацієнтів має низку відмінностей (превалювання кардіоемболічних інсультів над іншими, розвиток гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) на тлі кардіологічного лікування, коморбідна кардіологічна патологія) порівняно із загальною популяцією. Зважений індивідуальний підхід з урахуванням факторів ризику ГПМК у кардіологічних пацієнтів є основою запобігання розвитку інсультів у цієї категорії хворих. Інтегральне поєднання первинної і вторинної профілактики інсультів, які завжди були пріоритетом кардіологів, із лікуванням ГПМК, що проводиться неврологами, є основним напрямом кардіоневрології в подоланні проблеми інсульту в Україні.

Засідання секції молодих учених відкрив **лікар-кардіолог відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» Дмитро Олександрович Білий**, який присвятив свою доповідь особливостям розвитку ІМ у пацієнтів молодого віку.

Наслідки ГІМ можуть бути особливо небезпечними в молодому віці, оскільки призводять до ранньої інвалідизації хворих, підвищують ризик повторних коронарних подій, мають соціально-економічну значущість. Під час доповіді було представлено результати дослідження пацієнтів віком до 45 років з діагнозом гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST, метою якого було виявлення клініко-лабораторних факторів ризику ГІМ.

Проаналізовано 189 пацієнтів, госпіталізованих у відділення реанімації та інтенсивної терапії з 2000 по 2015 р. Серед клініко-анамнестичних факторів ризику розвитку ГІМ у молодому віці найбільше значення мають: чоловіча стать, куріння, спадковість. АГ та цукровий діабет у пацієнтів молодого віку траплялися значно рідше, ніж у старшій віковій категорії.

Доведено, що найзначущим чинником ризику розвитку інфаркту в таких хворих є дисліпідемія і підвищення рівня тригліцеридів навіть за відсутності гіперхолестеринемії. ГІМ частіше супроводжується підвищенням рівня фібриногену, гемоглобіну та тромбоцитів, що може мати протромбогенний ефект. У пацієнтів, які перенесли ІМ у молодому віці, найчастіше відзначалася ймовірна сімейна гіперхолестеринемія.

На конференції детально розглядалася проблема коморбідної патології при хронічній серцевій недостатності (ХСН). **Молодший науковий співробітник відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» Анастасія Сергіївна Солонович** звернула увагу на проблему когнітивної дисфункції в пацієнтів із ХСН.

За даними різних авторів, когнітивна дисфункція спостерігається в 30-80% пацієнтів із ХСН, яка розцінюється як потенційний чинник зниження якості життя та прихильності до лікування в цієї категорії населення. Нині в повсякденній клінічній практиці стан когнітивної функції в осіб із ХСН зазвичай не оцінюється.

За результатами проведеного дослідження на базі відділу серцевої недостатності виявлено, що когнітивна дисфункція спостерігається у 68,6% пацієнтів із ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Предикторами когнітивної дисфункції в таких пацієнтів є вік, тривалість гіпертонічної хвороби, низький комплаєнс і рівень церулоплазміну плазми крові. Після лікування комбінацією мельдонію (180 мг) із гамма-бутиробетаїном (60 мг) відзначено поліпшення показників когнітивної функції за шкалою MMSE та пробою Шульте.

Молодший науковий співробітник відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» Ганна Євгенівна Дудник у своїй доповіді окреслила проблему дисфункції нирок при ХСН. Було обстежено 134 пацієнти з ХСН II-IV ФК за NYHA, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності в період з 2016 по 2018 р.

У процесі дослідження було продемонстровано, що дисфункція нирок наявна у 39,5% пацієнтів із ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка. Предикторами ниркової дисфункції є вік хворого, тривалість ХСН, гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця, наявність цукрового діабету, анемії, підвищення рівня азоту сечовини, сечової кислоти та цитруліну в плазмі. Прийом додатково до стандартної терапії фіксованої комбінації мельдонію (1080 мг) з гамма-бутиробетаїном (360 мг) упродовж 4 тиж асоціюється з поліпшенням функції нирок.

Молодший науковий співробітник відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» Віра Вікторівна Горбачова присвятила свою доповідь значенню стану обміну заліза при ХСН.

За різними джерелами, залізодефіцитний стан спостерігається в 1/2-2/3 пацієнтів із ХСН та сполучений насамперед із низьким рівнем якості життя. Утім, у літературі бракує даних щодо клініко-інструментальної характеристики цієї групи пацієнтів, предикторів залізодефіциту, критеріїв прогнозування критичних подій залежно від окремих показників обміну заліза та особливостей залізодефіцитного стану.

Доведено, що серед пацієнтів із ХСН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залізодефіцитний стан, незалежно від наявності анемії, спостерігається в 62% випадків. Такі пацієнти порівняно з хворими без залізодефіциту характеризуються більшою часткою осіб III-IV ФК за NYHA та хворих з нирковою дисфункцією, найменшим ІМТ і найнижчим рівнем гемоглобіну, низьким індексом фізичної активності. Серед даних обміну заліза найменшу залежність від клінічних показників демонструє рівень феритину в плазмі, який корелює лише з рівнем гемоглобіну та є найнижчим у пацієнтів з анемією і меншою м'язовою витривалістю.

Жоден з параметрів обміну заліза не демонструє залежності від віку, величини фракції викиду лівого шлуночка, етіології ХСН, наявності фібриляції передсердь.

Лікар-кардіолог відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» Антон Олександрович Степура представив результати дослідження пацієнтів із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, що проводилося для оцінки особливостей тканинної перфузії залежно від інтенсивності проведення гіполіпідемічної терапії.

У дослідження включено 135 пацієнтів, які були розділені на 4 групи. Хворі 1-ї та 2-ї групи отримували середньоінтенсивну ліпідознижуючу терапію (1-ша група: аторвастатин 10 мг і езетиміб 10 мг; 2-га група: аторвастатин 40 мг), 3-тя і 4-та групи – високоінтенсивну терапію (3-тя група: аторвастатин 80 мг; 4-та група: аторвастатин 40 мг і езетиміб 10 мг).

Було виявлено, що раннє призначення високоінтенсивної ліпідознижуючої терапії дозволяє збільшити ефективність відновлення тканинного кровотоку і зменшити ймовірність ризику розвитку реперфузійного синдрому. Поліпшення мікроциркуляції запобігає розвитку постінфарктного ремоделювання серця.

Наприкінці було заслухано доповідь **аспіранта відділу гіпертонічної хвороби ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України» Марини Юріївни Шеремет**. Виступ був присвячений проблемі діагностики РАГ.

В Україні нараховується 10 млн 450 тис. 502 хворих на АГ, з них на РАГ – 1 млн 45 тис. РАГ асоційована зі зростанням ризику серцево-судинних ускладнень на 11% порівняно зі звичайним перебігом АГ.

На базі відділу гіпертонічної хвороби було проведено дослідження з метою вдосконалення диференційної діагностики резистентної/псевдорезистентної АГ на основі застосування фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів. Також було проведено скринінг 152 пацієнтів з попереднім діагнозом РАГ.

Пацієнтам з РАГ притаманна вища активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) порівняно з хворими на псевдорезистентну АГ. Провідну роль у регуляції АТ, імовірно, відіграє РААС, на користь чого свідчить наявність прямої кореляції між показниками амбулаторного АТ, з одного боку, і концентрацією альдостерону – з іншого.

Після обстеження пацієнтів їм була призначена потрійна фіксована комбінація препаратів (блокатор РААС / діуретик / блокатор кальцієвих каналів) у максимальних дозах із тривалістю лікування 3 міс. Застосування потрійної фіксованої комбінації дозволило у 56,3% пацієнтів з попереднім діагнозом РАГ досягти цільового АТ і унеможливити в них резистентний перебіг АГ.

Підготувала ***Ксенія Брящей***

Новий Евкабал® САШЕ (ацетилцистеїн): шлях перемоги над кашлем

Перебіг різноманітних гострих та хронічних респіраторних захворювань нерідко відзначається появою кашлю та продукцією густого, в'язкого або гнійного мокротиння. У такій ситуації незамінним стає АЦЕТИЛЦИСТЕЇН, використання якого швидко зменшує інтенсивність кашлю, поліпшує відходження мокротиння та покращує самопочуття хворого.

Ацетилцистеїн має бездоганну репутацію завдяки доведеній ефективності та безпеці, багаторічному клінічному досвіду застосування, а також великій кількості прихильників як серед лікарів, так і серед пацієнтів. А ще ацетилцистеїн має довгий перелік інших унікальних клінічних ефектів, який поповнюється до сьогодні.

Ацетилцистеїн: активний муколітик прямої дії

Основна клінічна роль ацетилцистеїну – це потужна муколітична дія. Він здатний швидко розріджувати мокротиння, особливо густе або гнійне, при якому інші відхаркувальні засоби малоефективні. Сприяючи розриву дисульфідних зв'язків кислих мукополісахаридів, які містяться в мокротинні, ацетилцистеїн зменшує в'язкість бронхіального слизу, розріджує гнійне мокротиння і навіть активує лізис фібрину та кров'яних згустків.

Цей препарат не тільки розріджує мокротиння, майже не збільшуючи його обсягу, а й полегшує виведення серозного та гнійного секрету з легень. Великою перевагою ацетилцистеїну є швидкий клінічний ефект: зменшення інтенсивності кашлю відбувається вже на третю добу лікування на відміну від терапії іншими муколітичними та відхаркувальними засобами.

Ацетилцистеїн – не тільки муколітик... Це потужна молекула з антимікробною та антиоксидантною дією

Висока результативність ацетилцистеїну пояснюється не тільки наявністю в нього муколітичної активності, а також його здатністю руйнувати мікробні біоплівки. Доведено, що переважна більшість патогенних мікробів в організмі людини існує у вигляді біоплівок. Останні захищають мікроорганізми та підвищують їх резистентність до дії факторів зовнішнього середовища, у тому числі дозволяють мікробам протистояти імунним силам організму й антибактеріальним препаратам (Wu H. et al., 2015).

Ацетилцистеїн впливає на основні компоненти матриксу мікробної біоплівки, руйнує дисульфідні зв'язки бактеріальних ензимів та значно порушує метаболізм бактерій. Ця унікальна особливість дії дозволяє ацетилцистеїну попередити розповсюдження біоплівок, підвищити ефективність антибактеріальної терапії та запобігти загостренню хронічного бронхіту, хронічного обструктивного захворювання легень, риносинуситу (Blasi F. et al., 2016). S. Dinicola і співавт. (2014) підтвердили цю унікальну здатність ацетилцистеїну руйнувати бактеріальні біоплівки у своєму систематичному огляді та рекомендували лікарям «сприяти найбільш активному клінічному застосуванню цієї потужної молекули».

Не менш важливою є здатність ацетилцистеїну безпосередньо впливати на основних збудників респіраторних захворювань: його властивість руйнувати біоплівки, утворені некапсульованими штамами *S. pneumoniae* та нетипованими штамами *H. influenzae*, доведена в багатьох дослідженнях (Domenech M. et al., 2017). Утім, антибактеріальна активність ацетилцистеїну не обмежується цими патогенами. Нині представлені переконливі дані щодо антимікробної активності ацетилцистеїну стосовно різноманітних грампозитивних (*Actinomyces naeslundii*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus salivarius*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Staphylococcus epidermidis*) та грамнегативних (*Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Prevotella intermedia*, деяких штамів *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*) бактерій, а також деяких грибів, як-от *Candida albicans* (Pei Y. et al., 2018).

Окрім зазначених властивостей, ацетилцистеїну притаманна ще й помірно виражена протизапальна дія, яка реалізується шляхом інгібування ядерного фактора NF-κB в активованих В-клітинах та модулювання синтезу прозапальних цитокинів (Pei Y. et al., 2018). Серед інших важливих ефектів ацетилцистеїну відзначають його здатність безпосередньо взаємодіяти з електрофільними групами вільних радикалів та підвищувати внутрішньоклітинний вміст глутатіону (відомого ендогенного антиоксиданту), що трактують відповідно як пряму та непряму антиоксидантну дію (Pei Y. et al., 2018).

Вважають, що саме ця унікальна комбінація антиоксидантного, протизапального та дезінтоксикаційного впливу пояснює швидке відновлення епітелію бронхіального дерева, нормалізацію секреторної активності респіраторного тракту та нейтралізацію різноманітних токсинів при прийомі ацетилцистеїну (Pei Y. et al., 2018; Юлиш Е., 2015).

Така неординарна комбінована дія ацетилцистеїну дозволяє досягти швидкого покращення реологічних властивостей мокротиння та поліпшення дренажної функції бронхів, підвищити ефективність антибактеріальних препаратів, розширити спектр їх дії, знизити ризик розвитку антибіотикорезистентності, а також сприяє швидкому одужанню та профілактиці неоплазій.

Зазначена різноманітна патогенетична спрямованість дії ацетилцистеїну робить його препаратом вибору при лікуванні кашлю з густим мокротинням, виникнення якого зумовлене гострими та/або хронічними респіраторними захворюваннями вірусної/бактеріальної природи (Юлиш Е., 2015). Гарний профіль безпеки, відмінна переносимість і відсутність значних побічних дій сприяють широкому використанню ацетилцистеїну як у дорослих, так і в педіатричній практиці.

Евкабал® САШЕ – ацетилцистеїн європейського виробництва з ідеальним співвідношенням ціна/якість

Нещодавно на фармацевтичному ринку Україні з'явився новий препарат ацетилцистеїну – Евкабал® САШЕ, який презентує добре відома німецька компанія «Еспарма». Евкабал® САШЕ має два дозування: 200 та 600 мг; перше з них призначене для лікування кашлю в дітей віком 6-14 років, друге – в дорослих і підлітків від 14 років. Особлива форма випуску – герметичний пакетик – захищає ацетилцистеїн від руйнівної дії зовнішніх факторів і є запорукою збереження лікувальних властивостей препарату протягом усього терміну придатності.

За необхідності можна легко підсилити муколітичну дію препарату: для цього потрібно лише збільшити вживання рідини протягом доби. Висока активність Евкабалу САШЕ дозволяє подолати кашель при гострих неускладнених респіраторних інфекціях усього лише за 5-7 діб. Зрозуміло, що в разі важкого або хронічного перебігу захворювання тривалість лікування може бути збільшена.

Евкабал® САШЕ має низку практичних переваг: легкість приготування орального розчину (для цього вміст одного пакета слід розчинити в половині склянки води, соку або прохолодного чаю), приємний смак та зручність прийому (що надзвичайно цінують пацієнти, які мають труднощі з ковтанням великих за розміром пігулок, капсул). Прихильники ліків високої якості оцінять Евкабал® САШЕ за відому німецьку прискіпливість при виробництві, відповідність міжнародним стандартам якості GMP та багаторічний досвід успішного безпечного застосування ацетилцистеїну.

Довіру лікарів Евкабал® САШЕ завоював завдяки своїй ефективності: здатності швидко, вже на третій день лікування, значно зменшувати інтенсивність кашлю, запобігати розвитку ускладнень, поліпшувати реологічні властивості мокротиння без суттєвого збільшення його обсягу (що є додатковою перевагою при лікуванні дітей).

Утім, значну зацікавленість лікарів різних спеціальностей викликає потенціал Евкабалу САШЕ щодо посилення протимікробної дії антибіотиків, сприяння руйнуванню мікробних біоплівок та зменшення вірогідності розвитку антибіотикорезистентності.

Евкабал® САШЕ обирають лікарі, які прагнуть домогтися гарного комплаєнсу з боку пацієнтів: кожний пакетик містить добову дозу ацетилцистеїну, тому для забезпечення лікувальної концентрації препарату в легенях та бронхіальному секреті необхідно прийняти всього одне саше протягом доби.

Високий профіль безпеки, підтверджений результатами багатьох клінічних досліджень, свідчить про можливість тривалого застосування Евкабалу САШЕ: безперервний прийом ацетицистеїну протягом 1-2 років визнаний цілком безпечним (Van Schooten F. et al., 2002).

Шанувальники економічно обґрунтованого підходу до лікування також вважають Евкабал® САШЕ найкращим вибором серед усіх доступних препаратів ацетилцистеїну через оптимальне поєднання таких важливих характеристик, як доступна вартість (порівняно не тільки з європейськими, а й з вітчизняними генериками ацетилцистеїну) та висока німецька якість.

Таким чином, Евкабал® САШЕ – це надійний, ефективний та безпечний препарат для подолання кашлю при гострих та хронічних захворюваннях дихальних шляхів, який супроводжується продукцією густого, в'язкого або гнійного мокротиння. Евкабал® САШЕ – запорука легкої перемоги над кашлем!

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Лада Матвєєва***

АМОКСИКЛАВ®

амоксицилін клавуланова кислота

Європейська якість[4]

Висока біодоступність[4]

Більше 98,7% ефективності[5] **до найбільш поширених збудників інфекцій дихальних шляхів і ЛОР-органів**

Препарат вибору* в протоколах лікування бактеріальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів[1-3]

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АМОКСИКЛАВ® (AMOKSIKLAV®)
Діюча речовина: амоксицилін, клавуланова кислота. 5 мл порошку для оральної суспензії містять 400 мг амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) і 57 мг клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату); 1 таблетка містить 500 мг або 875 амоксициліну у формі амоксициліну тригідрату та 125 мг кислоти клавуланової у формі калієвої солі; ***Лікарська форма.*** Порошок для оральної суспензії; таблетки, що диспергуються. ***Фармакотерапевтична група.*** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТХ J01C R02. ***Показання.*** Лікування бактеріальних інфекцій у дорослих та дітей, спричинених чутливими до комбінації амоксицилін/кислота клавуланова мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтверджене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомієліти. ***Діти.*** Препарат у вигляді порошку для оральної суспензії застосовують дітям віком від 2 місяців. Таблетки, що диспергуються, що містять 500 мг амоксициліну та 125 мг кислоти клавуланової застосовують дітям віком від 6 років з масою тіла не менше 25 кг. Таблетки, що диспергуються, що містять 875 мг амоксициліну та 125 мг кислоти клавуланової застосовують дітям віком від 12 років з масою тіла не менше 40 кг. ***Категорія відпуску.*** За рецептом. РП № UA/15213/01/01, UA/3011/04/01, UA/3011/04/02. Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш докладної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.
*Мається на увазі амоксициліну клавуланата. 1. Наказ МОЗ України від 19.03.2007, Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» 2. Наказ МОЗ України №85 від 11.02.2016, "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха". 3. British Thoracic Society (BTS). 2015 -Annotated BTS Guideline for the management of CAP in adults (2009) Summary of recommendations [Internet]. 2015 [cited 2015 Nov 3]. Available from: https://www.brit-thoracic.org.uk/document library/clinicalinformation/pneumonia/adultpneumonia/annotated-bts-cap-guideline-summary-ofrecommendations. Інструкція для медичного застосування. Державний реєстр лікарських засобів України http://www.drlz.com.ua/ (АМОКСИКЛАВ® 2S, порошок для оральної суспензії 400 мг/57 мг в 5 мл, АМОКСИКЛАВ® КВІКТАБ таблетки, що диспергуються, по 500 мг/125 мг та 875 мг/125 мг.). 5: Jacobs MR et al. The Alexander Project 1998-2000. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 52, 229–246. DOI: 10.1093/jac/dkg321. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. 4-02-АМВ-АИГ-0119.

SANDOZ A Novartis Division

Амоксициллин/клавуланат – препарат выбора в протоколах лечения бактериальных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей

Инфекционные заболевания дыхательной системы – одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью, особенно на уровне первичного звена. Весомую долю респираторных патологий составляют бактериальные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, основой лечения которых является целесообразно подобранная антибиотикотерапия.

Большинство существующих в данное время протоколов лечения негоспитальных респираторных инфекций бактериальной природы выделяют в качестве препарата выбора амоксициллин/клавуланат, применяющийся с этой целью уже около 40 лет (White A.R. et al., 2004). Составляющими данного комплексного медикамента являются полусинтетический антибиотик пенициллинового ряда амоксициллин и мощный ингибитор бактериальных β-лактамаз клавуланат, эффектам которого за последние 40 лет было посвящено более 40 тыс. научных работ (Ramirez-Malule H., 2018).

Амоксициллин/клавуланат обладает широким спектром действия, включающим среди прочего *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis* и штаммы патогенов, продуцирующие β-лактамазы, а также благоприятным фармакокинетическим/фармакодинамическим профилем (Bucher H.C. et al., 2003). Эти факторы обеспечивают высокую бактериологическую и клиническую эффективность амоксициллина / клавулановой кислоты в лечении инфекций дыхательных путей. Важно также, что данный антибактериальный препарат обладает низким потенциалом селекции мутаций, ведущих к развитию резистентности микроорганизмов (White A.R. et al., 2004). Амоксициллин/клавуланат включен в рекомендации различных международных сообществ по лечению бактериального синусита, острого среднего отита, негоспитальной пневмонии (НГП) и обострений хронического бронхита (Rosenfeld R.M. et al., 2007; Zoorob R. et al., 2012).

НГП – нередкое заболевание в ежедневной практике как пульмонолога, так и семейного врача. Различить пневмонии, вызванные разнообразными возбудителями, крайне сложно, особенно в раннем периоде развития заболевания (Lee M.S. et al., 2018). Типичные возбудители НГП в зависимости от некоторых факторов риска и эпидемиологических обстоятельств представлены в таблице. К сожалению, точный микробиологический диагноз можно установить лишь в 40-71% случаев НГП, что обосновывает целесообразность эмпирического назначения этиотропной терапии. При этом следует учитывать наиболее вероятные патогены, локальные статистические показатели резистентности бактерий, фармакокинетику и фармакодинамику антибиотиков, их безопасность, стоимость и удобство в использовании. Наиболее частым возбудителем пневмоний, несомненно, является пневмококк (Gupta D. et al., 2012), поэтому активность в отношении этого патогена – главное требование к антибиотикам, назначаемым при респираторных инфекциях.

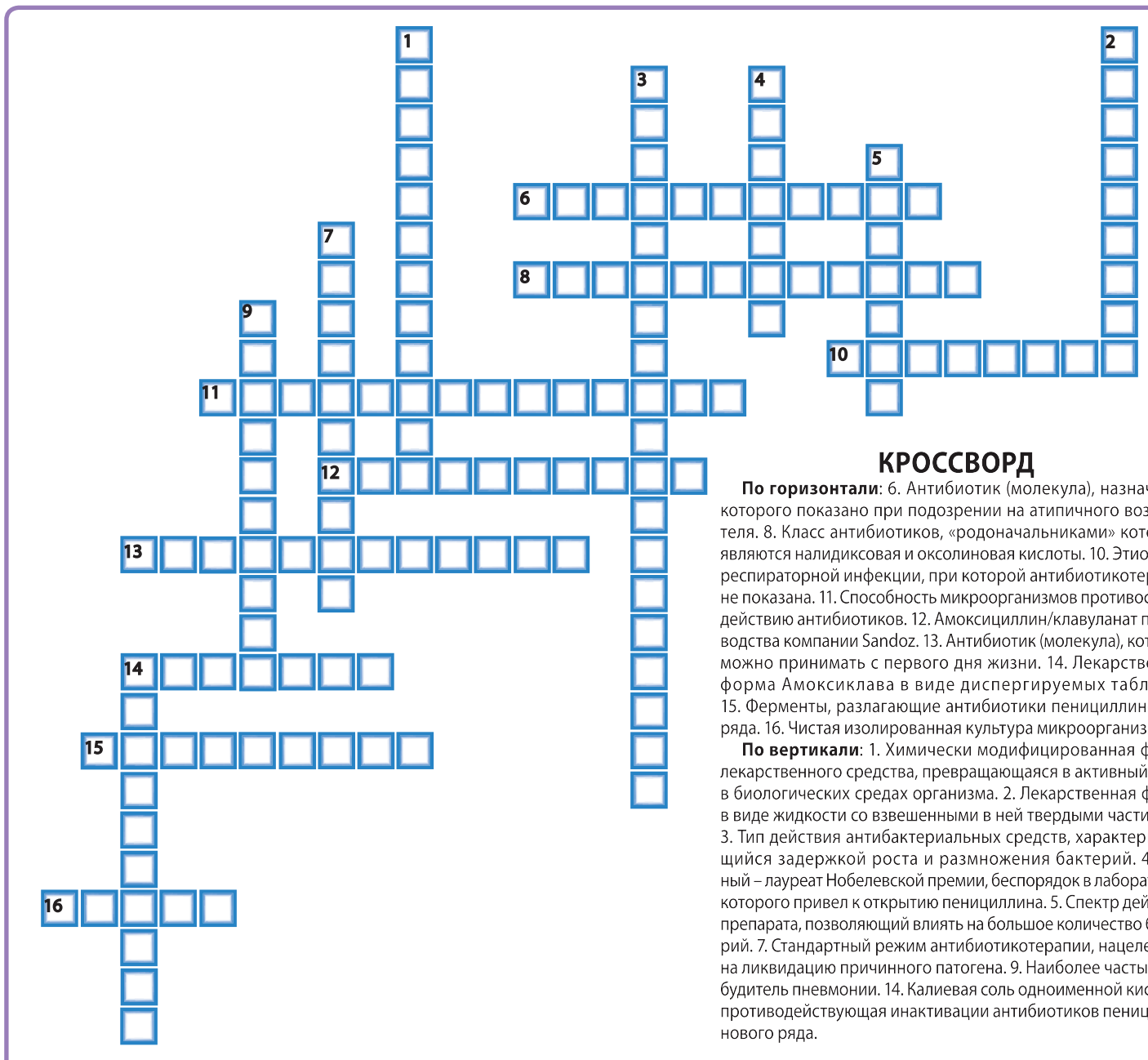
В унифицированном протоколе медицинской помощи взрослым больным с НГП (2016) утверждается, что препаратами выбора для лечения пневмонии, вызванной пневмококком, гемофильной палочкой или энтеробактериями, являются β-лактамы, в т. ч. ингибитор-защищенные (амоксициллин/клавуланат). Амоксициллин/клавуланат также представляет собой основу лечения абсцесса легких и эмпиемы плевры. Кроме того, выступает альтернативным препаратом для терапии НГП, вызванной метициллинчувствительным стафилококком. Международное многоцентровое исследование SOAR (Survey of Antibiotic Resistance) показало, что все выделенные в Украине штаммы пенициллинрезистентного пневмококка сохраняли чувствительность к амоксициллину/клавуланату. В упомянутом выше протоколе указано (Унифицированный протокол оказания медицинской помощи больным с НГП, 2016), что крайне важным в лечении НГП является полноценный комплайенс, поэтому преимущество следует отдавать препаратам с удобным режимом приема, например амоксициллину/клавуланату, применяемому 2 р/сут.

Таблица. **Типичные возбудители негоспитальной пневмонии в зависимости от эпидемиологических характеристик и факторов риска (Lee M.S. et al., 2018)**

Факторы риска и эпидемиологические характеристики	Типичные возбудители НГП
Зависимость от алкоголя	*Streptococcus pneumoniae*, оральные анаэробы, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium tuberculosis*
Хронические обструктивные заболевания легких, курение	*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumonia*
Курение	Грамотрицательные энтеробактерии, оральные анаэробы
Абсцесс легких	Оральные анаэробы, *M. tuberculosis*, атипичные микобактерии
Контакт с птицами	*Chlamydophila psittaci*
Контакт со скотом	*Coxiella burnetii*
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenza*
Длительный кашель, рвота после кашля	*Bordetella pertussis*
Структурные аномалии легких	*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*
Употребление внутривенных препаратов	*S. aureus*, анаэробы, *M. tuberculosis*, *S. pneumonie*
Бронхообструкция	Анаэробы, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*

Альтернативные средства при пневмококковой НГП – макролиды. Однако следует отметить, что пациентам пожилого возраста пероральные препараты этой группы следует назначать очень осторожно, поскольку их использование ассоциируется с повышением кардиоваскулярной смертности и удлинением интервала QT (Ray W.A. et al., 2012;

Продолжение на стр. 40.



КРОССВОРД

По горизонтали: 6. Антибиотик (молекула), назначение которого показано при подозрении на атипичного возбудителя. 8. Класс антибиотиков, «родоначальниками» которого являются налидиксовая и оксолиновая кислоты. 10. Этиология респираторной инфекции, при которой антибиотикотерапия не показана. 11. Способность микроорганизмов противостоять действию антибиотиков. 12. Амоксициллин/клавуланат производства компании Sandoz. 13. Антибиотик (молекула), который можно принимать с первого дня жизни. 14. Лекарственная форма Амоксиклава в виде диспергируемых таблеток. 15. Ферменты, разлагающие антибиотики пенициллинового ряда. 16. Чистая изолированная культура микроорганизмов.

По вертикали: 1. Химически модифицированная форма лекарственного средства, превращающаяся в активный агент в биологических средах организма. 2. Лекарственная форма в виде жидкости со взвешенными в ней твердыми частицами. 3. Тип действия антибактериальных средств, характеризующийся задержкой роста и размножения бактерий. 4. Ученый – лауреат Нобелевской премии, беспорядок в лаборатории которого привел к открытию пенициллина. 5. Спектр действия препарата, позволяющий влиять на большое количество бактерий. 7. Стандартный режим антибиотикотерапии, нацеленный на ликвидацию причинного патогена. 9. Наиболее частый возбудитель пневмонии. 14. Калиевая соль одноименной кислоты, противодействующая инактивации антибиотиков пенициллинового ряда.

ОТВЕТЫ НА СЛЕДУЮЩЕЙ СТРАНИЦЕ.

Амоксициллин/клавуланат – препарат выбора в протоколах лечения бактериальных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей

Продолжение. Начало на стр. 39.

Trac M.H. et al., 2016). Еще одной часто назначаемой группой антибактериальных препаратов при дыхательных инфекциях являются фторхинолоны, опасность применения которых заключается в маскировании туберкулезной инфекции и повышении риска развития резистентности *Mycobacterium tuberculosis* (Long R. et al., 2009; Chang K.C. et al., 2010; Chen T.C. et al., 2011). Что касается цефалоспоринов III поколения (цефтриаксон, цефотаксим), их использование при НГП не ассоциируется со снижением госпитальной смертности по сравнению с амоксициллином/клавуланатом, поэтому не рекомендуется отдавать им преимущество при выборе антибактериального препарата, если нет подозрения на грамнегативный возбудитель заболевания (Batard E. et al., 2018).

Британские рекомендации по лечению НГП (Национальный институт здоровья и клинического усовершенствования (NICE), 2014) указывают, что антибиотикотерапию следует начинать как можно раньше после установления диагноза, в частности у госпитализированных пациентов – на протяжении 4 часов. В случае пневмонии легкой степени тяжести антибиотик рекомендуется на 5 дней; если через 3 дня не наблюдается значительного улучшения, курс лечения может быть продолжен. Отмечено, что пациентам с НГП легкой степени тяжести не следует назначать фторхинолоны и двойную антибиотикотерапию. При среднетяжелой и тяжелой пневмонии рекомендованная длительность курса лечения должна составлять 7-10 дней. Возможно применение двойной антибиотикотерапии защищенным β-лактамом (амоксициллин/клавуланат) и макролидом.

Амоксициллин/клавуланат широко используют и при ЛОР-патологиях, например при остром бактериальном синусите и риносинусите, остром среднем отите (Infectious Disease Society of America, 2012; Унифицированный клинический протокол по лечению острого риносинусита, 2016; Косаковський А.Л., Юрочко Ф.Б., 2013). Плацебо-контролированные исследования поддерживают рутинное назначение антибиотикотерапии при остром среднем отите у детей в возрасте до 3 лет в связи с улучшением прогноза заболевания. В частности, A. Hoberman и соавт. (2011) показали, что применение 10-дневного курса амоксициллина/клавуланата у детей в возрасте 6-23 мес с острым средним отитом ускоряло исчезновение симптомов, снижало их выраженность и уменьшало частоту выявления признаков острой инфекции при отоскопическом исследовании независимо от исходной тяжести заболевания. В схожем исследовании P.A. Tahtinen и соавт. (2011) лечение не принесло результата в 44,9% случаев назначения плацебо и лишь в 18,6% случаев использования амоксициллина/клавуланата (p<0,001). Авторы подсчитали, что прием данного антибиотика снижает вероятность неудачи лечения на 62%, а потребность в терапии спасения – на 81%. Один из факторов высокой активности амоксициллина/клавуланата при остром среднем отите – инактивация клавуланатом β-лактамаз, продуцируемых *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, которые в совокупности со *S. pneumoniae* составляют тройку лидеров среди возбудителей данного заболевания.

Амоксициллин/клавуланат является мощным ингибитором формирования биопленок и агентом их эрадикации при хроническом синусите с полипозом носа даже в субингибиторных концентрациях (Bozic D.D. et al., 2018). При остром синусите применение высоких доз амоксициллина/клавуланата обеспечивает эрадикацию 4 из 5 пенициллинчувствительных *S. pneumoniae* согласно данным назофарингеальных культур (Brook I. et al., 2005). Исследование BEST-2 показало, что амоксициллин/клавуланат снижает длительность обострений бронхоэктатической болезни у детей более выраженно, чем азитромицин, а именно до 10 дней против 14 в группе последнего (Goyal V. et al., 2018).

Таким образом, бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей (риносинуситы, отиты, обострения хронического бронхита, пневмонии) чрезвычайно часто встречаются в работе семейного врача, терапевта и пульмонолога. Залог успешного лечения этих инфекций – оптимальная антибиотикотерапия. Препаратом выбора для большинства респираторных инфекционных заболеваний бактериальной природы является амоксициллин/клавуланат, что отражено в отечественных и международных рекомендациях. Амоксиклав® может применяться с двух месяцев жизни. Использование амоксициллина/клавуланата обеспечивает эффективную эрадикацию возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей и, как результат, способствует уменьшению длительности и выраженности симптомов респираторных заболеваний.

Препарат Амоксиклав® – европейский амоксициллин/клавуланат, представленный в форме суспензии и диспергируемых таблеток (Амоксиклав Квиктаб®). Обладая всеми преимуществами амоксициллина/клавуланата, Амоксиклав® завоевал уважение врачей благодаря высокому качеству.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

Информация
для специалистов сферы здравоохранения.

4-04-АМВ-АИГ-0219

Ответы на кроссворд
По горизонтали: 6. Азитромицин. 8. Фторхинолоны. 10. Вирусная. 11. Резистентность. 12. Амоксиклав. 13. Амоксициллин. 14. Квиктаб. 15. Лактамазы. 16. Штамм.
По вертикали: 1. Пролекарство. 2. Суспензия. 3. Бактериостатическое. 4. Флеминг. 5. Широкий. 7. Эрадикация. 9. Пневмококк. 14. Клавуланат.

«СУЧАСНІ ПИТАННЯ АЛЕРГОЛОГІЇ»
НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
2-3 квітня 2019 | м. Дніпро

АРМЕД

*Європейська академія алергології та клінічної імунології (EAACI),
Міністерство охорони здоров'я України,
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України, Українське товариство фахівців
з імунології, алергології та імунореабілітації та Громадська організація «АРМЕД»
запрошують взяти участь у роботі науково-практичної конференції*

«СУЧАСНІ ПИТАННЯ АЛЕРГОЛОГІЇ»
що відбудеться 2-3 квітня в м. Дніпро

(відповідно до проекту Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій та наукових семінарів МОЗ та НАМН України, що заплановані до проведення у 2019 р.)

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ: **культурно-діловий центр «Менора», вул. Шолом-Алейхема, 4/26, м. Дніпро.**

Запрошуємо взяти участь у конференції лікарів-алергологів, клінічних імунологів, терапевтів і сімейних лікарів, лікарів-лаборантів, педіатрів, пульмонологів, ревматологів, дерматологів, ЛОР-лікарів, інфекціоністів, вірусологів, фармакологів та усіх зацікавлених у проблемах алергології, імунології та імунореабілітації.

Під час конференції відбудуться виступи провідних європейських та українських експертів з питань алергології, імунології та імунореабілітації, практичні майстер-класи та клінічні розбори.

Довідки з питань участі у конгресі, наукової програми конгресу, вимог до матеріалів для публікацій, електронної реєстрації, розміщення у готелях, організації подорожі можна одержати на сторінці конференції:
https://armed.org.ua/allergo_anons_2019_ukr

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Українська гастроентерологічна асоціація
Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр

Науковий симпозіум з міжнародною участю

XXI Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Профілактика гастроентерологічних та онкологічних захворювань. Роль харчування в профілактиці та лікуванні захворювань»

4-5 квітня, м. Київ

Місце проведення: НМАПО ім. П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9).

У рамках заходу продовжать роботу секції «Складні клінічні випадки. Шляхи запобігання лікарським помилкам», «Секція з ендоскопії», «Академія здорового харчування».

У роботі симпозіуму братимуть участь провідні фахівці Європи та України. Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України – **член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Н.В. Харченко**.

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

Оргкомітет
Телефон для довідок: +380 (44) 432-04-73
Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

Эозинофильное воспаление дыхательных путей является основной особенностью нестабильной бронхиальной астмы у подростков

Стабильность бронхиальной астмы (БА) определяется клиническим фенотипом заболевания, основанным на долгосрочной оценке контроля симптомов БА и ее обострений. Взаимосвязь между воспалением дыхательных путей и клинической классификацией БА на основе критерия стабильности изучена недостаточно.

Целью данного исследования является анализ профиля воспаления стабильной и нестабильной БА у подростков, получавших умеренные и высокие дозы ингаляционных кортикостероидов.

Методы. 139 пациентов с БА в возрасте 16,8 (3,25) года были классифицированы в стабильную (n=72) и нестабильную (n=67) группы после 3-месячного проспективного наблюдения. Были сопоставлены маркеры воспаления, в том числе цитограмма индуцированной мокроты (ИМ), фракционно выделенный оксид азота (FeNO) и гиперчувствительность бронхов (BHR) после провокации с гипертоническим солевым раствором и упражнениями, а также клинические и спирометрические параметры в обеих группах.

Результаты. 75% пациентов с нестабильной БА имели повышенный процент эозинофилов в ИМ (>2,5%), а средние значения были значительно выше по сравнению со стабильной БА: 2,0 (0,5-4,2) против 5,5 (2,6-11,3), p<0,001. BHR значительнее проявлялась при нестабильной БА, особенно при БА с эозинофильным профилем; статистически достоверные различия также связаны с функциональными легочными тестами. В многомерном анализе нестабильность БА была в значительной степени связана с эозинофильным воспалением (p=0,005), но не с FeNO (p=0,24).

Выводы. Эозинофильное воспаление, относительно устойчивое к высоким дозам ингаляционных кортикостероидов, является доминирующим типом воспаления при нестабильной БА у подростков. Нестабильность БА также связана с повышенной BHR и более низкими спирометрическими параметрами. В свете новых исследований и достижений в области биологических методов терапии эозинофильного воспаления нестабильная БА, особенно при тяжелом течении, требует расширенной диагностики с определением воспалительного фенотипа.

Ciokowski J., et al. Eosinophilic airway inflammation is a main feature of unstable asthma in adolescents. Respir Med. 2019.

Гипердиагностика хронического обструктивного заболевания легких у пациентов со спирометрией без нарушений вентиляции: слепой анализ

Несмотря на существующий ряд исследований, посвященных гипердиагностике хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), о связанной с ним полипрагмазии известно сравнительно мало. В данном обзоре описывается гипердиагностика и распространенность спирометрически определенного ложноположительного ХОЗЛ, а также связь с полипрагмазией у пациентов из 20 стран, участвующих в исследовании BOLD в период с 2003 по 2012 год.

Методы. Диагноз ХОЗЛ считался ложноположительным, если участники сообщали о наличии ХОЗЛ, но постбронходилатационная спирометрия не отображала нарушений вентиляции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду / форсированная жизненная емкость легких ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ) > нижней границы нормы). Дополнительные анализы были выполнены с использованием критерия фиксированного отношения ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ <0,7).

Результаты. Из 16 177 участников 919 (5,7%) сообщили о ранее поставленном диагнозе ХОЗЛ. Постбронходилатационная спирометрия дала нормальные результаты у 569 субъектов (61,9%), что свидетельствует о ложноположительной ХОЗЛ. Подобный показатель гипердиагностики наблюдался при использовании критерия фиксированного отношения (55,3%). В анализе подгруппы, исключая участников, которые сообщили о диагнозе «хронический бронхит» или «эмфизема» (n=220), 37,7% не имели ограничения воздушного потока. Распространенность ложноположительного ХОЗЛ в конкретных местах значительно варьировала от 1,9% в странах с низким уровнем дохода до 4,9% в странах с высоким уровнем дохода. В многомерном анализе гипердиагностика чаще встречалась среди женщин и была связана с высшим образованием, курением на данный момент и в анамнезе, наличием хрипов, кашля и мокроты, а также с сопутствующим диагнозом БА или сердечных заболеваний. Среди субъектов с ложноположительным ХОЗЛ 45,7% сообщили о текущем применении респираторных препаратов. За исключением пациентов с зарегистрированной БА, еще 34,4% пациентов с нормальной спирометрией использовали респираторные препараты.

Выводы. Ложноположительный диагноз ХОЗЛ ставится часто. Это может подвергать субъектов без нарушения вентиляции легких возможному неблагоприятному воздействию респираторных препаратов.

Sator L. et al. Overdiagnosis of COPD in subjects with unobstructed spirometry – a BOLD analysis. Chest. 2019 Jan 31. pii: S0012-3692(19)30066-2.

Улучшение легочной функции у больных БА после бариатрической хирургии: систематический обзор и метаанализ

Целью проведенных исследований было изучение влияния бариатрической хирургии на функцию легких у пациентов с БА. Связь между ожирением и БА достаточно подробно освещена. Некоторые данные свидетельствуют о том, что снижение веса может улучшить исходы БА; однако влияние бариатрической хирургии на функцию легких у пациентов с БА остается мало изученным. Этот систематический обзор и метаанализ обсервационных исследований оценивали влияние бариатрической хирургии на пациентов с БА.

Методы. В рамках систематического обзора был выполнен метаанализ опубликованных исследований: проведен комплексный поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Единственным критерием включения были опубликованные материалы, в которых оценивалось влияние бариатрической хирургии на функцию легких у пациентов с БА. Интересующие результаты включали в себя $ОФВ_1$, ФЖЕЛ и $ОФВ_1$/ФЖЕЛ. Был проведен метаанализ исследований, сравнивающих спирометрические измерения до и после операции, и исследований, сравнивающих хирургические и контрольные группы.

Результаты. Из 25 полнотекстовых статей 6 обсервационных исследований соответствовали критериям включения и дополнили этот метаанализ на основе модели случайных эффектов. Значительное увеличение ОФВ1 и ФЖЕЛ наблюдалось после бариатрической хирургии среди исследований без контрольной группы (среднее расхождение 0,21 л, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,07-0,35 для $ОФВ_1$ и среднее расхождение 0,34 л, 95% ДИ 0,14-0,53 для ФЖЕЛ). Не было никаких существенных изменений в $ОФВ_1$/ФЖЕЛ после бариатрической хирургии по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Было обнаружено, что $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ значительно улучшились после бариатрической операции, однако значительного постоперационного улучшения не наблюдалось для $ОФВ_1$/ ФЖЕЛ.

Upala S, et al. Improvement in pulmonary function in asthmatic patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surg Obes Relat Dis. 2018

Влияние синдрома обструктивного апноэ сна умеренной и тяжелой степени на когнитивные функции при идиопатическом легочном фиброзе

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – это неизлечимое прогрессирующее заболевание легких с фатальным прогнозом, быстрому развитию которого могут способствовать множественные сопутствующие заболевания, одним из наиболее распространенных среди которых является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Существует несколько потенциальных факторов и условий для возникновения когнитивного дефицита при ИЛФ или связанных с ним заболеваний.

Цели исследования направлены на решение следующих задач: оценка когнитивных функций у пациентов с ИФЛ в стабильной фазе и выявление клинических модификаторов когнитивных функций.

Методы. В перекрестном исследовании 23 пациента с ИЛФ были оценены с использованием Монреальской когнитивной оценки (МоСА) – инструмента для выявления легких когнитивных нарушений. Также были подвергнуты скринингу на СОАС с помощью ночной кардиореспираторной полиграфии и на предмет тревоги и депрессии по трем специфическим шкалам (обобщенно): 7-балльная шкала тревожных расстройств (GAD-7); Анкета здоровья пациента (PHQ-9); Больничная шкала тревожности и депрессии (HADS).

Результаты. Оценка МоСА была ниже у пациентов с ИЛФ по сравнению с контрольной группой (24 [21, 26] против 27 [26, 28], p=0,003), но не так значительно, как у пациентов с ХОЗЛ (21 [18,8, 23,3], p<0,0001). СОАС была диагностирована у 19 (82,6%) участников с ИЛФ, у 12 было выявлено наличие форм средней тяжести (63,15%). У пациентов с ИЛФ с когнитивными нарушениями (МоСА <23) наблюдается более высокая степень СОАС (индекс апноэ-гипопноэ: 33,0±19,1 против 12,44±8,2, p=0,018) и более высокая оценка по шкале Epworth (7,1±3,3 против 4,3±1,8, p=0,013). Баллы тревожности и депрессии не коррелировали с результатами МоСА.

Выводы. Нарушение когнитивных функций у пациентов с ИФЛ является слабым и влияет на области зрительных, пространственных ощущений, речь и рабочую память. СОАС может быть возможным предиктором дефицита когнитивных функций при ИЛФ. Учитывая высокую распространенность различных типов нарушений сна у пациентов с ИЛФ, они должны быть исследованы, по крайней мере, с помощью кардиореспираторной полиграфии.

Tudorache V, et al. Impact of moderate to severe obstructive sleep apnea on the cognition in idiopathic pulmonary fibrosis. PLoS One. 2019.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

Цефиксим: современные возможности в терапии ХОЗЛ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) представляет собой группу прогрессирующих респираторных патологических нарушений, включая эмфизему и хронический бронхит, для которых характерны обструкция дыхательных путей и такие симптомы, как одышка, хронический кашель и образование мокроты. Во всем мире ХОЗЛ является одной из значимых причин смерти и инвалидизации населения (Heron M., 2013). По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 65 млн человек страдают ХОЗЛ умеренной и тяжелой степени. В 2005 г. вследствие этой болезни умерли более 3 млн человек, что соответствует 5% всех летальных исходов.

Когда-то ХОЗЛ чаще болели мужчины. Увеличение распространения курения среди женщин в странах с высоким уровнем дохода, а также факторов риска, ассоциированных с загрязнением воздуха внутри помещений (например, использование топлива из биомассы для приготовления пищи и отопления) в государствах с низким уровнем дохода, привело к тому, что в настоящее время болезнь поражает мужчин и женщин практически одинаково (Lee J., 2003).

В 2002 г. ХОЗЛ было пятой по значимости причиной смерти населения в мире. По прогнозам, в течение следующих 10 лет общая смертность, обусловленная ХОЗЛ, увеличится более чем на 30% и к 2030 г. ХОЗЛ будет занимать третье место в структуре летальности глобальной популяции, если не будут приняты срочные меры для снижения воздействия основных факторов риска, особенно употребления табака (Srinath R.K., 2005). Для борьбы с ХОЗЛ ежегодно внедряются различные программы и проекты. Например, в США имплементируется программа «Здоровые люди 2020», которая направлена на достижение ряда целей, связанных с ХОЗЛ, в том числе на предупреждение снижения активности взрослых пациентов с ХОЗЛ (Wang L., 2005).

Антибактериальная терапия при ХОЗЛ

У пациентов с ХОЗЛ периодически могут отмечаться острое ухудшение состояния, усиление выраженности симптомов поражения респираторного тракта, что определяется как обострение заболевания. Госпитализация по поводу обострения ХОЗЛ сопровождается быстрым ухудшением здоровья с высоким риском смерти, потребности в эндотрахеальной интубации и госпитализации в отделение интенсивной терапии. Лечение обострения направлено на то, чтобы минимизировать риски и предотвратить последующие события, такие как рецидив ХОЗЛ или повторная госпитализация. Одним из актуальных вопросов ведения пациентов с обострением ХОЗЛ остается рациональная антибиотикотерапия.

Результаты бактериологического исследования мокроты пациентов свидетельствуют о том, что наиболее распространенной причиной обострения ХОЗЛ является бактериальная инфекция (White A.J. et al., 2003, Sethi S. et al., 2008, Miravitlles M. et al., 2012). Существует определенная корреляция между цветом мокроты и наличием потенциально патогенных бактерий (Huerta A. et al., 2013). Так, мокрота зеленого или желтого цвета с наибольшей вероятностью дает потенциально патогенные микроорганизмы (59 и 45% соответственно) по сравнению с прозрачной (18%) и ржавого цвета (39%) (Miravitlles M. et al., 2012). У пациентов с тяжелым обострением ХОЗЛ, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, потенциально патогенные микроорганизмы и/или положительная серология присутствуют в 72% случаев [12]. В 56% положительных образцов микробиологической картины бронхов обнаруживаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, в 44% – грамотрицательные кишечные палочки, *Pseudomonas* и *Stenotrophomonas spp.* (Soler N. et al., 1998). Многочисленные исследования доказали необходимость антибиотикотерапии при обострении ХОЗЛ с наличием гнойной мокроты (Estirado C. et al., 2018).

Фармакологические свойства цефиксима

Цефиксим – представитель III поколения цефалоспоринов, который отличается широким спектром действия. Цефиксим получают полусинтетически из морского гриба *Cephalosporium acremonium* с антибактериальной активностью. Как и пенициллин, β-лактамный антибиотик цефиксим ингибирует синтез клеточной стенки бактерий, нарушая продукцию пептидогликана, что приводит к снижению стабильности бактериальной клеточной стенки и лизису бактериальных клеток. Цефиксим обладает высокой стабильностью в присутствии β-лактамазных ферментов. В результате многие микроорганизмы, устойчивые к пенициллинам и некоторым цефалоспоринам из-за присутствия β-лактамаз, могут сохранять чувствительность к цефиксиму. По сравнению с цефалоспоринами II поколения этот агент более активен в отношении грамотрицательных бактерий и менее результативен в случае грамположительных патогенов.

Фармакокинетика

В целом концентрации цефиксима в сыворотке крови и моче при приеме рекомендованных суточных доз значительно выше минимальных ингибирующих концентраций для указанных ранее микроорганизмов – 90%. Обычно период полувыведения препарата составляет от 3 до 4 ч независимо от дозы. Цефиксим не сильно связан с сывороточными белками; свободная фракция составляет около 31% и не зависит от концентрации. Абсолютная биодоступность, основанная на сравнениях значений площади под кривой «плазменная концентрация – время» после внутривенного введения 200 мг, перорального раствора 200 мг и капсул 200 и 400 мг, варьирует от 40 до 52%, показывая сопоставимую биодоступность для цефиксима в однократной пероральной дозе 200 и 400 мг. В исследовании пропорциональности дозы в диапазоне пероральных доз от 200 до 2000 мг пиковая концентрация в сыворотке (C_{max}) и значения площади кривой «концентрация – время» линейно увеличиваются, но не прямо пропорциональны дозе. Пиковая концентрация в сыворотке крови и значение площади кривой «концентрация – время» после дозы 400 мг были почти в 2 раза выше, чем после дозы 200 мг.

Фармакодинамика

Особую активность цефиксим проявляет в отношении многих представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Branhamella catarrhalis*. Препарат обладает слабой эффективностью в отношении золотистого стафилококка и неактивен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Период полувыведения цефиксима составляет 3 ч, что позволяет принимать этот антибиотик 2 раза в день, а во многих случаях – раз в день. Сравнительные испытания показывают, что клиническая и бактериологическая эффективность цефиксима в дозе 200-400 мг/сут, вводимого однократно или в 2 приема в сутки, сопоставима с таковой многократных суточных доз триметоприма/сульфаметоксазола или амоксициллина при острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей, амоксициллина/клавуланата и цефаклора при острых инфекциях нижних дыхательных путей, амоксициллина и цефокситина у взрослых пациентов с острым тонзиллитом или фарингитом. Несколько сравнительных исследований с участием детей с острым средним отитом демонстрируют сходную эффективность цефиксима 8 мг/кг/день (в 2 приема или в виде разовой суточной дозы), цефаклора от 20 до 40 мг/кг/день и амоксициллина 40 мг/кг/день, разделенных на 3 дозы. Таким образом, цефиксим является эффективным перорально активным цефалоспорином с относительно длительным периодом полувыведения, что позволяет упростить схему лечения. Это разумная альтернатива цефаклору или амоксициллину при остром среднем отите и острых инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, а также амоксициллину или триметоприму/сульфаметоксазолу при острых неосложненных инфекциях мочевыводящих путей (Arakawa S. et al., 1985).

Клинические исследования эффективности цефиксима у пациентов с бактериальными обострениями ХОЗЛ

Определение потенциала цефиксима в лечении острых внебольничных инфекций нижних дыхательных путей было целью анализа R. Quintiliani и соавт. (1996), включившего 8 рандомизированных контролируемых исследований. Авторы установили, что

в группе пациентов с обострением ХОЗЛ клиническая эффективность цефиксима составила 92%, в то время как амоксициллина/клавуланата – 73%.

Важным критерием эффективности антибиотикотерапии при обострении ХОЗЛ является не только клинический ответ, но и частота рецидивов. Известно, что более продолжительные ремиссии отмечаются у тех больных, у которых удалось добиться полной эрадикации этиологически значимого микроорганизма. В случае неполной эрадикации антибиотикотерапия лишь уменьшает микробную нагрузку ниже порога клинической манифестации, однако ремиссии в этих ситуациях нестойкие и непродолжительные.

Целью исследования И.А. Гучева и соавт. (2013) была оценка эффективности цефиксима по частоте как клинического улучшения, так и рецидивов инфекции за период 6 мес у лиц с обострением ХОЗЛ. В эту наблюдательную программу включали пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 65 лет с наличием нетяжелого ХОЗЛ ($ОФВ_1$ вне обострения >50% от должного, соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ после ингаляции β_2-агониста – менее 0,7), с 1-3 обострениями за предшествовавший год и с обострением ХОЗЛ I или II типа по Anthonisen на момент включения в исследование.

Участникам клинического испытания назначали цефиксим по 400 мг 1 р/сут вне зависимости от приема пищи в течение 5-6 дней. В случае ранней неэффективности терапии или при развитии рецидива в течение первых 30 сут пациенты получали моксифлоксацин 400 мг/сут до 5 сут, при позднем рецидиве проводилась терапия амоксициллином/клавуланатом в дозе 625 мг 3 р/сут 5-7 дней.

На 30-е сутки лечения клиническая эффективность терапии цефиксимом составила 84% (27/32), причем у 1 пациента, включенного в группу неэффективности, результат терапии соответствовал понятию «неопределенный». При исключении данного случая клиническая эффективность составила 87% (27/31). Группа неэффективной терапии описывается следующим образом: у 2 пациентов отмечено развитие ранних, до 30 сут, рецидивов; у 2 оставшихся отмечено сохранение симптомов заболевания без существенной динамики или с ухудшением на 4-5-е сутки терапии, что потребовало назначения респираторного фторхинолона. В последующем у пациентов, получивших фторхинолон, случаев рецидивов не отмечено, динамика разрешения симптомов не отличалась от таковой в группе цефиксима.

Дальнейшее наблюдение за пациентами, лечение которых было расценено как эффективное, выявило развитие рецидивов у 19% (5/27), а при анализе всех участников, завершивших исследование, – у 16% (5/31).

Безопасный цефиксим на фармацевтическом рынке Украины

Одним из высокобезопасных препаратов цефиксима является Сорцеф® – удобное пероральное средство, которое можно использовать в амбулаторной практике и у детей. Препарат выпускается в форме таблеток 400 мг № 10 и гранул для приготовления оральной суспензии (100 мг/5 мл) 60 или 100 мл. В показания к использованию препарата Сорцеф® входит лечение инфекционно-воспалительных заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей.

Выводы

Благодаря высокой клинической и микробиологической эффективности, хорошему профилю безопасности и удобству применения препарат Сорцеф® (цефиксим) может рассматриваться в качестве средства выбора для лечения бактериального обострения ХОЗЛ. Учитывая высокую бактерицидную активность препарата, в том числе в отношении актуальных для обострения ХОЗЛ грамотрицательных возбудителей (*Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*), Сорцеф® может обеспечить не только быстрое разрешение обострения, но и снижение риска рецидивов.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Ольга Пушина***

СОРЦЕФ®
400 мг таблетки
100 мг/5мл гранули для приготування суспензії
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ
Діюча речовина: cefixime;
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Гранули для приготування суспензії
Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамні антибіотики. Цефалоспорини третього покоління. Код АТХ J01D D08.
Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами:
- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактерійної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або в разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит).

Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Зазвичай курс лікування становить 7 дні в, за необхідності – до 14 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні.
Дорослі і діти старше 12 років з масою тіла більше 50 кг рекомендована доза становить 400 мг (одна таблетка) на добу одноразово або 200 мг (половина таблетки) кожні 12 годин залежно від тяжкості захворювання.
Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок і скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»).
Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Алкалоїд АД-Скоп'є.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28, (29)**; поштою: **«Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,** електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»
Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці –375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:
ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Здоров'я України XXI сторіччя
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети «Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери

K. Boboridis, A. Konstas

Оценка инновационного применения 0,1% циклоспорина при заболеваниях поверхности глаза

Синдром сухого глаза (ССГ) представляет собой комплексное нарушение состояния поверхности глаза (ПГ). Патогенез ССГ начинается с нестабильности слезной пленки (СП), постепенно прогрессируя до развития гиперосмолярности слезной жидкости (СЖ), повреждения эпителия глаза и воспаления. Последние патологические проявления ССГ могут приводить к нейрогенному воспалению и фиброзу слезных желез со сниженной продукцией СЖ [1].

Центральным элементом порочного круга ССГ выступает дисфункция мейбомиевых желез (ДМЖ). В частности, ДМЖ может быть следствием воздействия экзотоксинов бактерий, обитающих на поверхности века. Данные экзотоксины снижают качество липидного слоя СЖ, уменьшая содержание липидного компонента [2]. Заболевания ПГ (ЗПГ) и нестабильность СП вызывают симптомы дискомфорта и нарушений зрения, ухудшая качество жизни и функцию зрительного анализатора [1, 3].

В 2017 году Рабочая группа DEWS II (Dry Eye Workshop II) охарактеризовала указанное состояние как мультифакторное заболевание ПГ, сопровождающееся утратой гомеостаза СП и симптомами со стороны глаза. Главную роль в развитии данных патологических проявлений играют нестабильность и гиперосмолярность СП, воспаление и повреждение ПГ, нейросенсорные нарушения [4].

Согласно опубликованным данным, распространенность ССГ чрезвычайно вариабельна: 7,8-14,6% в США, 5,5-16,6% в Австралии, 27-33% в странах Азиатского региона [3]. Кроме естественного ССГ, существует и ятрогенная форма данного заболевания, которая имеет место у гораздо более многочисленной популяции лиц, перенесших хирургическое вмешательство в области переднего сегмента глаза или длительно применяющих топические офтальмологические препараты. В частности, хирургия катаракты нарушает гомеостаз СП и индуцирует воспаление ПГ, длящееся до 2 мес после операции [5-7]. Лазерная коррекция нарушений рефракции вызывает длительную нестабильность СП в связи с частичной денервацией роговицы, что обусловливает возникновение симптомов сухого глаза длительностью >3 мес у 29,8% больных [8-10].

Глаукома является второй по частоте причиной слепоты во всем мире [11, 12]. В недавнем метаанализе приводятся данные, что в 2010 г. слепота, связанная с глаукомой, наблюдалась у 2,1 млн жителей планеты, а нарушения зрения аналогичной этиологии – у 4,2 млн. В период 1990-2010 гг. количество пациентов со слепотой и опосредованными глаукомой нарушениями зрения возросло на 0,8 млн (на 62%) и на 2,3 млн (на 83%) соответственно [11]. В наше время большинство лиц с глаукомой подлежат пожизненному медикаментозному лечению [13-15]. В идеале ведение глаукомы предполагает монотерапию [15], однако большинство пациентов с этим заболеванием нуждаются в комбинированном лечении [13, 14], негативным следствием которого выступает кумулятивное токсическое действие консервантов на ткани глаза [16-25].

В препаратах для лечения глаукомы в качестве консерванта наиболее часто используется бензалкония хлорид (БАХ) – четвертичное соединение аммония, которое действует как детергент, разрушая липидные мембраны и денатурируя белки [16, 19, 26]. Существуют убедительные научные доказательства, что БАХ реализует значимое токсическое повреждение ПГ [16, 19, 20]. Среди опосредованных БАХ изменений ПГ – нестабильность СП [16, 20], апоптоз эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы [10], повышенная осмолярность слезы [8], ДМЖ [19]. Эти компоненты ЗПГ вызывают широкий спектр симптомов со стороны органа зрения [20, 26], что негативно влияет на качество жизни пациента [23], а также снижает долгосрочную приверженность больного к лечению глаукомы и успех терапии в целом [18, 19, 27].

Распространенность симптоматических ЗПГ в связи с ССГ продолжает возрастать. Leung и соавт. [21] сообщили о тяжелых симптомах ЗПГ, ассоциированных с лечением глаукомы, у 27% представителей исследованной когорты. У 61% таких больных отмечалось снижение выработки СЖ согласно результатам теста Ширмера, а у 78% – уменьшение времени разрыва СП. Следует отметить, что частота ЗПГ, опосредованных противоглаукомным лечением, прямо коррелирует с тяжестью глаукомы, более длительным контактом с БАХ и худшим качеством жизни [23].

Наиболее важной проблемой, связанной с кумулятивным длительным контактом с консервантами, в первую очередь с БАХ, является развитие воспалительных и фибротических реакций тканей глаза, способных в будущем негативно влиять на долгосрочный прогноз после хирургии глаукомы [17]. Помимо этого, существует подозрение, что БАХ способен повреждать и более глубоко расположенные ткани глаза, а именно трабекулярную сеть [16, 19].

Основу терапии ССГ составляет применение препаратов искусственной слезы. По мере ухудшения состояния глаза рекомендуются такие подходы, как нанесение топических кортикостероидов (КС) короткого действия с дальнейшей окклюзией слезных точек; лечение ДМЖ; применение других пероральных/топических агентов с непрямым противовоспалительным действием (пероральные препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, тетрациклина; топический азитромицин; капли на основе аутологической сыворотки), в тяжелых случаях – хирургическое вмешательство [28, 29].

Вместе с тем существует ряд нерешенных проблем. Как уже было сказано, все формы ЗПГ (в том числе связанные с ССГ и ятрогенные) представляют собой крайне распространенные симптоматические состояния, негативно влияющие на зрительную функцию и качество жизни многих пациентов. Таким образом, существует потребность в снижении воздействия триггерных факторов ЗПГ и минимизации неблагоприятного ятрогенного влияния. Последнее предусматривает уменьшение травматичности хирургических вмешательств и снижение контакта с содержащими консервант препаратами. Кроме того, возрастает потребность в более эффективных способах лечения и улучшении рекомендаций по ведению пациентов с ЗПГ, развившимися вследствие ССГ или длительного применения консервантных противоглаукомных препаратов. К сожалению, доступные на данный момент средства могут лишь временно увеличить стабильность СП или уменьшить воспалительные проявления, не влияя при этом на лежащий в основе последних каскад патофизиологических реакций. Следовательно, необходимы новые медикаменты, которые подходят для длительного применения и характеризуются хорошим профилем эффективности, безопасности и переносимости, а также лекарственные средства для целенаправленного лечения стойких ЗПГ, индуцированных терапией глаукомы.

В 2015 году Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило 0,1% катионную эмульсию (КЭ) циклоспорина (Santen, Япония) для топического лечения тяжелых форм ССГ на территории Европы [30]. Это многообещающее средство может стать ценным медикаментом для лечения всех форм воспалительных ЗПГ.

Циклоспорин

На протяжении последнего десятилетия фокус внимания в ведении пациентов с глаукомой направлен на связанные с ее терапией ЗПГ [31]. Термин ЗПГ широко используется для описания конечного результата многих болезней различной этиологии. Эти воспалительные состояния варьируют от легкой ДМЖ с благоприятным прогнозом до крайне опасного синдрома Стивенса-Джонсона, который может привести к образования рубцов конъюнктивы. Независимо от первичного причинного фактора ЗПГ ключевым звеном повреждения ПГ является воспаление [32].

При ЗПГ, ассоциированных с терапией глаукомы, воспалительный процесс инициируется и усиливается дисбалансом гомеостаза СП и ПГ, индуцированным токсическим влиянием топических препаратов для длительного применения [16, 27]. В случае ССГ главной патофизиологической характеристикой также выступает нестабильность СП [1, 27]. Это сходство патогенеза открывает возможность взаимной замены терминов ССГ и ЗПГ [3, 31, 33], хотя последний является более широким. Понятие ЗПГ включает токсические, аллергические и воспалительные процессы, поражающие эпителий глаза и вызванные внешними (консерванты, активные ингредиенты топических препаратов) или внутренними (аутоиммунные процессы) факторами [34].

Циклоспорин А (ЦсА) представляет собой нейтральный гидрофобный циклический ундекапептид, продуцируемый грибами *Tolypocladium inflatum* и *Beauveria nevus*. ЦсА был открыт в начале 1970-х годов как противогрибковый агент. Позже, в связи с отсутствием токсического влияния на костный мозг, данный препарат стал играть важную роль в иммуносупрессии после пересадки органов [35]. Главные эффекты ЦсА являются следствием способности данной молекулы модулировать путь иммунного ответа, угнетая активацию Т-лимфоцитов. В ходе этого процесса ЦсА связывается с цитоплазматическим белком циклофиллином А [37-39]. Опосредованное ЦсА угнетение кальциневрина блокирует дефосфорилирование ядерного фактора активации Т-лимфоцитов, предупреждая его транспорт в ядро и таким образом противодействуя транскрипции гена интерлейкина (ИЛ) 2 и других генов активации Т-клеток [40-42]. Помимо этого, ЦсА, связываясь с циклофиллином D, принимает участие в угнетении апоптоза [43]. Комплекс циклоспорин-циклифиллин D противодействует открытию митохондриальных пор, являющемуся одним из ранних этапов апоптотического каскада [44, 45].

Местные препараты ЦсА на основе масляных растворителей впервые были применены в офтальмологии в начале 1980-х годов для угнетения иммунной реакции при экспериментальной пересадке роговицы [46]. По итогам проведенных клинических исследований препарат постепенно занял важное место в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями ПГ [47, 48]. Главными проблемами в использовании глазных капель ЦсА были стерильность, pH, корпускулярная природа вещества и его липофильные свойства, часто приводившие к местному раздражению и непереносимости.

В 2003 году Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило 0,05% анионную эмульсию ЦсА для лечения пациентов, у которых продукция СЖ была угнетена вследствие воспаления. Данный препарат успешно применялся в терапии ССГ [49-51]. Циклоспорин стал первым доступным средством для лечения ССГ, увеличивавшим синтез собственных

Продолжение на стр. 46.

K. Boboridis, A. Konstas

Оценка инновационного применения 0,1% циклоспорина при заболеваниях поверхности глаза

Продолжение. Начало на стр. 45.

слез и защищавшим эпителиальный слой [52, 53]. Клиническое улучшение у пациентов, пролеченных ЦсА, ассоциировалось со снижением маркеров апоптоза, количества Т-лимфоцитов в конъюнктиве, концентрации ИЛ-6, а также с увеличением количества бокаловидных клеток [52, 54, 55].

Не так давно была создана КЭ 0,1% (1 мг/мл) ЦсА (Santen, Япония) для местного лечения тяжелых форм иммуноопосредованных ЗПГ, в том числе ССГ [56, 57]. Препарат получил одобрение в Евросоюзе в 2015 г. для терапии тяжелого кератита у взрослых больных с ССГ, у которых использование заменителей слезы не привело к улучшению [30].

В наше время концепция патогенеза ССГ в качестве главного механизма рассматривает воспаление, возникающее как местный или системный аутоиммунный процесс [4, 58]. Иммуносупрессивная активность ЦсА особенно важна при ССГ, поскольку в конъюнктиве пациентов с этим заболеванием наблюдается инфильтрация активированными CD4+-лимфоцитами. Показано, что состав субпопуляций Т-лимфоцитов при синдроме Шегрена и других разновидностях ССГ достоверно не отличается [33, 58]. Поскольку еще одним признаком ССГ является усиленный апоптоз эпителия ПГ, ЦсА имеет ценность и как антиапоптотический агент. Подобный эффект ЦсА был подтвержден в модели ССГ на мышах [61].

Применение ЦсА при различных офтальмологических заболеваниях

Весенний кератоконъюнктивит

Весенний кератоконъюнктивит (ВКК) – тяжелое хроническое аллергическое состояние, поражающее преимущественно молодых мужчин, зачастую с анамнезом атопии. Выделяют тарзальную и лимбальную формы ВКК. Осложнениями ВКК выступают центральный эпителиальный кератит и щитообразные язвы, патогенез которых заключается в IgE-опосредованных реакциях гиперчувствительности [62]. Использование топических препаратов ЦсА при ВКК изучалось во многих исследованиях [62-64]. Доказательная база свидетельствует, что благоприятный эффект ЦсА наблюдается в среднем через 2 нед после начала лечения 1% или 2% препаратами на основе масла [64]. Позитивные результаты были также получены для 0,1% водных растворов препарата [65].

Атопический кератоконъюнктивит

Атопический кератоконъюнктивит (АКК) – двустороннее воспалительное заболевание глаза, возникающее в контексте атопического дерматита. АКК может поражать конъюнктиву верхних и нижних век и вызывать значительные рубцовые изменения [66]. Актуальная концепция патогенеза АКК заключается в сложной иммунологической дисфункции ПГ, в том числе в реакциях гиперчувствительности I и IV типа [67]. Стандартным лечением выступают КС, однако в 2 клинических исследованиях топический ЦсА оказался эффективной и безопасной альтернативной терапией как стероидрезистентных, так и стероидзависимых форм АКК [68, 69].

Неинфекционный кератит

Неинфекционный кератит (НИК) характеризуется иммуноопосредованными центральными или парацентральными стерильными язвами роговицы, развивающимися у пациентов с аутоиммунной патологией (ревматоидный артрит, синдром Шегрена) [70]. В основе НИК лежит инфильтрация роговицы макрофагами и Т-лимфоцитами [71]. В ряде исследований показано благоприятное влияние 2% ЦсА (2-6 р/сут) в отношении обратного развития кератолизиса и стимуляции реэпителизации язв [72].

Поверхностный точечный кератит Тайджисона (Тигесона)

Поверхностный точечный кератит Тайджисона (ПТК) – двусторонний идиопатический эпителиальный кератит, характеризующийся рецидивирующими приступами слезотечения, фотофобии, нечеткого зрения, ощущения чужеродного тела в глазу. Главным клиническим проявлением ПТК являются множественные очаги поражения эпителия роговицы, наблюдаемые в период обострения [73]. Показано, что топический ЦсА эффективен в большинстве случаев ПТК и может выступать альтернативой КС [74, 75].

Дисфункция мейбомиевых желез

ДМЖ характеризуется функциональными и структурными нарушениями мейбомиевых желез с нарушением их секреции. Возникающий вследствие этого липидный дисбаланс ведет к нестабильности СП, усиленному испарению влаги с развитием гиперосмолярности слезы, повреждению эпителия и хроническому воспалению [2]. При симптоматической ДМЖ или заднем блефарите использование 0,05% раствора ЦсА обеспечивает достоверное улучшение функции мейбомиевых желез и уменьшение выраженности симптомов сухого глаза [74, 76].

Нерешенные проблемы ЗПГ

На протяжении многих лет попытки эффективного лечения ЗПГ осложнялись ограниченным пониманием их патофизиологической основы. В настоящее время известно, что ЗПГ являются результатом опосредованного цитокинами и их рецепторами воспалительного процесса, поражающего слезную железу и ПГ [77, 78].

Ключевые механизмы ЗПГ – нестабильность СП, ее гиперосмолярность, апоптоз клеток и воспаление – формируют своеобразный порочный круг [1], главными элементами которого служат липидный дисбаланс СЖ и нарушение функций мейбомиевых желез [1, 2]. Вследствие влияния этих факторов возрастает чувствительность тканей глаза к внешним повреждающим триггерам, например к топическим медикаментам [2, 79]. Недостаточное внимание, уделяемое в клинической практике кумулятивному повреждающему эффекту консервантов, которые содержатся в противоглаукомных препаратах, ведет к неудовлетворительной диагностике, профилактике и лечению ЗПГ. Более того, появляются научные доказательства того, что при ЗПГ поражаются и более глубокие ткани глаза (тенонова капсула, трабекулярная сеть) и это поражение сопровождается более выраженной симптоматикой, худшим контролем внутриглазного давления, уменьшением приверженности к лечению и снижением качества жизни [27].

Клиническая эффективность ЦсА

В наши дни противовоспалительная терапия назначается лишь пациентам с тяжелыми и среднетяжелыми формами ССГ или же лицам, у которых, несмотря на лечение препаратами искусственной слезы, наблюдаются проявления патологии роговицы.

В предварительных небольших исследованиях было показано, что топическое применение ЦсА уменьшает выраженность симптомов ССГ [81, 82]. Далее были проведены соответствующие крупные плацебо-контролированные исследования. Эмульсия ЦсА типа «масло в воде» значительно снижала выраженность симптоматики при умеренно тяжелых и тяжелых ЗПГ у пациентов с синдромом Шегрена или без него и при этом отличалась безопасностью и хорошей переносимостью [53]. Эффективность и безопасность топического 0,05% и 0,1% ЦсА были подтверждены у лиц с ССГ в клинических исследованиях III фазы [52]. Биопсия конъюнктивы показала параллельные клиническому улучшению возрастание количества бокаловидных клеток, снижение количества активированных лимфоцитов и уменьшение концентрации ИЛ-6 в эпителии конъюнктивы [83-85].

Полученные доказательства свидетельствуют об эффективности и безопасности топического ЦсА, увеличивающего продукцию СЖ путем снижения воспаления ПГ и слезных желез [54]. Вместе с тем оптимальная дозировка и необходимая длительность лечения еще не установлены [51].

Фармакохимические свойства 0,1% КЭ ЦсА

Циклоспорин является цикличным полипептидом с низкой водорастворимостью, большой молекулярной массой и гидрофобной структурой. В связи с этим для увеличения биодоступности препарата ЦсА требуется включение в его состав системы доставки активного вещества [86]. Инновационный препарат 0,1% ЦсА (Santen, Япония) представляет собой стерильную позитивно заряженную (то есть катионную) эмульсию типа «масло в воде», не содержащую консервантов. Вспомогательные вещества данного препарата включают триглицериды средней цепи, цеталкония хлорид, глицерин, тилоксапол, полоксамер 188, гидроксид натрия и воду для инъекций. Капли масла в составе эмульсии стабилизированы сурфактантами и диспергированы в водной фазе. Катионный сурфактант позволяет стабилизировать систему эмульсии, вызывая электростатическое отталкивание капель масла [86]. Данная форма специально создана для увеличения времени пребывания каждой капли на ПГ, поскольку позитивно заряженные капли масла «приклеиваются» к негативно заряженной поверхности эпителия глаза [87]. Этот заряд обусловлен цеталкония хлоридом, играющим важную роль в поддержании стабильности эмульсии и способствовании всасывания ЦсА [86, 87].

Фармакодинамика ЦсА 0,1%

Поскольку адекватной модели ССГ на животных до сих пор не существует, специфические исследования фармакологии не проводились. Однако с учетом длительности применения препарата при неофтальмологических показаниях фармакокинетика ЦсА широко изучена. И местные, и системные препараты ЦсА специфично и обратимо воздействуют на лимфоциты, не угнетая при этом гемопоэз и не влияя на функцию фагоцитов [91].

Экспериментальные исследования показали, что местное назначение ЦсА ингибирует клеточные реакции конъюнктивы, блокируя лимфоциты на G0 и ранней G1 фазе клеточного цикла, а также снижает продукцию и высвобождение лимфокинов в тканях ПГ [90].

Таким образом, доказательная база свидетельствует, что ЦсА как средство противовоспалительной терапии ССГ обладает преимуществами над КС в связи с отсутствием тяжелых побочных эффектов, обратимостью действия после прекращения лечения и низкой степенью системного всасывания.

Фармакокинетика и метаболизм 0,1% ЦсА

Формальные фармакокинетические исследования данного препарата еще не проводились. Однако плазменные концентрации 0,1% ЦсА после топического применения были изучены с помощью жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии в исследованиях SICCANOVE и SANSIKA [56]. Измерение данного показателя через 6 мес ежедневного применения ЦсА в режиме 1 р/сут показало, что в большинстве случаев повышения концентрации не наблюдалось либо же оно было крайне незначительным. Следует отметить, что повышение концентрации ЦсА в плазме крови преимущественно отмечалось у лиц, параллельно принимающих пероральные препараты ЦсА [56, 92, 93].

Клиническая эффективность 0,1% КЭ ЦсА

Доклиническая оценка инновационного препарата ЦсА в виде КЭ выявила максимальное проникновение действующего вещества в роговицу и конъюнктиву в концентрации 0,1% и установила

оптимальный режим приема – 1 р/сут вечером [87]. Недавно в Европе были проведены 2 исследования эффективности и безопасности 0,1% КЭ ЦсА, соответствовавшие критериям Международной рабочей группы по вопросам сухого глаза [3].

В исследовании SANSIKA (2016), длившемся 12 мес, приняли участие 246 пациентов с ССГ и тяжелым кератитом (оценка окрашивания роговицы флуоресцеином на уровне ≥4 балла), рандомизированные в группы ЦсА или вещества-носителя [56]. В качестве первичной точки рассматривалась доля пациентов, достигших уменьшения выраженности кератита согласно окрашиванию роговицы флуоресцеином минимум на 2 степени и снижения клинических проявлений по индексу БПГ на 30% [56, 94]. Данная конечная точка была достигнута у 28,6% участников группы ЦсА и 23,1% больных группы применения вещества-носителя (разница не достоверна, p=0,326). Для дальнейшей post hoc оценки был применен более суровый критерий – снижение балльной оценки окрашивания роговицы флуоресцеином на 3 степени. При анализе по этому критерию комбинированная оценка улучшения состояния глаза по индексу ССГ и флуоресцеиновому окрашиванию была достоверно лучше в группе ЦсА (28,8% по сравнению с 9,6% в группе вещества-носителя; p=0,016). Таким образом, применение ЦсА ассоциируется с втрое большей вероятностью ответа на лечение, чем использование вещества-носителя. Следует отметить, что уменьшение окрашивания роговицы в группе ЦсА отмечалось при каждом измерении (через 3 и 6 мес; p=0,024 и 0,037 соответственно). Благоприятный результат лечения ЦсА сохранился и в открытой фазе исследования, то есть на протяжении 6-12 мес после начала периода наблюдения.

Влияние ЦсА на воспаление конъюнктивы оценивалось по экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) изотипа DR (HLA-DR), снижение уровня которого сопровождает уменьшение активности воспаления. Данное снижение было достоверно более выраженным в группе ЦсА через 1 и 6 мес (p=0,019 и 0,021 соответственно).

В ходе исследования улучшение показателей осмолярности слезы отмечалось в обеих подгруппах, однако, согласно post hoc анализу, у пациентов с исходным уровнем >308 мОсм/л (порог-индикатор ССГ) применение ЦсА обеспечивало значительно более выраженное снижение, чем вещество-носитель (p=0,048). В результатах теста Ширмера, показателях индекса ССГ, оценке дискомфорта в глазу, частоте использования искусственных слез, времени разрыва СП, окрашивании лиссаминовым зеленым и оценке качества жизни отличий между группами не выявлено [56, 94].

Открытая фаза исследования SANSIKA подтвердила результаты маскированной фазы, показав снижение окрашивания роговицы флуоресцеином и экспрессии HLA-DR, а также уменьшение выраженности симптоматики [92]. Данные эффекты объясняются противовоспалительной активностью ЦсА [52, 95].

Исследование SICCANOVE (2017) включало 492 пациента с ССГ и умеренно тяжелым или тяжелым кератитом (оценка окрашивания роговицы флуоресцеином 2-4 балла) [93]. Через 6 мес было зафиксировано достоверно более выраженное улучшение состояния роговицы по данным окрашивания флуоресцеином в группе ЦсА по сравнению с группой вещества-носителя (p=0,009). Это отличие становилось заметным уже через 1 мес и наблюдалось и далее в ходе исследования. В показателях дискомфорта в глазу согласно визуально-аналоговой шкале, в окрашивании роговицы и конъюнктивы лиссаминовым зеленым, результатах теста Ширмера и времени разрыва СП достоверных отличий не наблюдалось [93]. Препарат ЦсА также эффективно позволял контролировать воспаление конъюнктивы согласно показателям экспрессии HLA-DR.

Важно, что в отличие от созданного ранее 0,05% ЦсА новый препарат 0,01% ЦсА представляет собой КЭ, инстилляция которой сопровождается длительным пребыванием активного вещества в СП на всей поверхности глаза. За счет этого повышается биодоступность медикамента для тканей глаза [88, 96].

Роль катионной технологии в защите ПГ

Разница в эффективности 0,1% ЦсА и вещества-носителя в упомянутых исследованиях не достигла уровня статистической достоверности. Это может быть следствием способности вещества-носителя поддерживать физиологическое состояние СП, защищать эпителий и снижать выраженность симптомов ССГ [97]. Примененным в SICCANOVE и SANSIKA носителем была бесконсервантная катионная наноэмульсия типа «масло в воде», которая значительно увеличивает время задержки нанокапель действующего агента на ПГ. Способствуя прилипанию позитивно заряженных нанокапель к негативно заряженным клеткам эпителия глаза, эта эмульсия создает увлажняющий стойкий слой липидов, воды и муцинов [56]. Данное свойство не только улучшает доставку действующего вещества, но и обеспечивает более длительное поддержание уровня влаги на ПГ по сравнению с препаратами искусственной слезы [87, 96, 98, 99].

Безопасность и переносимость 0,1% ЦсА

Исследование SANSIKA показало, что новый препарат хорошо переносится пациентами. Наиболее частым побочным эффектом со стороны органа зрения была боль при инстилляции, преимущественно наблюдавшаяся в группе активного лечения. Другие неблагоприятные явления, связанные с применением препарата, включали отек век и эритему в группе ЦсА и фотофобию, раздражение слизистой оболочки глаза и снижение остроты зрения в группе вещества-носителя.

Лишь у 4 из 246 пациентов, леченных топическим ЦсА, определялись поддающиеся измерению уровни этого вещества в крови, которые оказались ничтожно малыми. Вызванных ЦсА изменений других клинических параметров выявлено не было; профиль безопасности препарата при использовании на протяжении 12 мес не отличался от такового для 6 мес. В целом исследование SANSIKA показало, что инновационный препарат ЦсА эффективно уменьшает повреждение роговицы и воспаление поверхности глаза, обладая при этом отличным профилем безопасности и переносимости.

В исследовании SICCANOVA были выявлены побочные эффекты аналогичной частоты и природы. Наиболее частой нежелательной реакцией выступало раздражение глаза, отмечавшееся у 16,1% пациентов. Доля участников, испытывавших дискомфорт в глазу, к 6-му месяцу лечения уменьшилась. Таким образом, клинический опыт применения КЭ 0,1% ЦсА подтвердил отличный профиль безопасности данного препарата [93].

Обобщенный анализ двух исследований III фазы свидетельствует, что 0,1% ЦсА уменьшает симптомы сухого глаза у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами ССГ, в том числе у больных с синдромом Шегрена [101]. Инновационная КЭ 0,1% ЦсА, принимаемая 1 р/сут вечером, является улучшенным иммуномодуляторным средством, снижающим воспаление и защищающим эпителий ПГ [56, 57, 104].

Показано, что успешный контроль ДМЖ у пациентов с глаукомой сопровождается благоприятным влиянием на уровень воспаления ПГ, общую переносимость лечения, приверженность к терапии и контроль внутриглазного давления [109]. Улучшение функции мейбомиевых желез под действием топического ЦсА 0,05% было продемонстрировано в нескольких исследованиях [110-113]. Инновационный препарат 0,1% ЦсА может стать идеальным способом лечения ЗПГ, вызванных длительной противоглаукомной терапией. Экспериментальные и клинические данные убедительно демонстрируют статистически достоверное улучшение показателей теста Ширмера, времени разрыва СП, уровней окрашивания конъюнктивы и роговицы через 6 мес применения 0,1% ЦсА [57, 114, 115].

Актуальные стратегии лечения ЗПГ, ассоциированных с ССГ и терапией глаукомы, в основном полагаются на применение бесконсервантных препаратов искусственной слезы. Однако эти средства не способны влиять на патогенез и часто недостаточно эффективны у пациентов с более тяжелыми ЗПГ. Кроме того, снижение выраженности симптомов под действием слезозаменителей кратковременно. Следует отметить, что длительный контакт с консервантами, особенно с БАХ, сопровождается иммунной реакцией с увеличением количества лимфоцитов, макрофагов и клеток Лангерганса [27]. Данная реакция ведет к субконъюнктивальному фиброзу, который может негативно воздействовать на результаты фильтрационной хирургии. Приведенные факты обусловливают важность применения бесконсервантных форм препаратов.

Более эффективной, чем слезозаменители, парадигмой лечения является угнетение воспаления. Пульс-терапия топическими КС улучшает течение ЗПГ, опосредованных лечением глаукомы, однако длительное применение этих медикаментов невозможно в связи с такими побочными эффектами, как повышение внутриглазного давления, катарактогенез. ЦсА представляет собой воспалительное средство направленного действия, позволяющее уменьшить применение КС и снижающее активность Т-клеток. В отличие от топических КС ЦсА обладает отличным профилем безопасности и показан для долгосрочного лечения.

Выводы

ЦсА является нейтральным гидрофобным циклическим ундекапептидом, открытым в начале 1970-х годов. Он успешно применяется в лечении целого ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе сопровождающихся поражением органа зрения. В основе фармакологических эффектов ЦсА лежит угнетение активации Т-лимфоцитов и противодействие клеточной смерти. Клинические исследования продемонстрировали эффективность топического ЦсА в терапии многих офтальмологических заболеваний. ЦсА свойственны хорошая переносимость и безопасность, наиболее частыми побочными явлениями выступают раздражение и ощущение жжения при инстилляции.

В 2015 году в Евросоюзе был одобрен инновационный препарат 0,1% ЦсА (Santen, Япония), предназначенный для лечения тяжелого кератита у взрослых пациентов с ССГ, не отвечающих на терапию искусственными слезами. Основа данного препарата – технологически совершенное катионное вещество-носитель, позволяющее продлить время задержки активного вещества на ПГ и, соответственно, обеспечить длительное терапевтическое влияние. Как показано в двух недавних рандомизированных исследованиях, 0,1% ЦсА в виде КЭ эффективно уменьшает повреждение роговицы и воспаление ПГ, что сопровождается снижением уровня экспрессии HLA-DR по сравнению с исходным уровнем. Важно, что новый препарат ЦсА продемонстрировал отличный профиль безопасности и переносимости. Таким образом, топический препарат 0,1% циклоспорина представляет собой инновационное средство, которое позволяет устранить не решенные на данный момент клинические проблемы и способно оптимизировать лечение патологических состояний глаза, требующих местной иммуномодулирующей терапии.

По мнению авторов статьи, 0,1% ЦсА может стать прорывом в лечении опосредованных глаукомой ЗПГ, снижающим выраженность признаков и симптомов болезни, а также, что еще более важно, уменьшающим вероятность негативных следствий подобных ЗПГ.

Список литературы находится в редакции.

Boboridis K., Konstas A. Evaluating the novel application of cyclosporine 0.1% in ocular surface disease. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2018 Jun; 19 (9): 1027-1039.

Перевела с англ. ***Лариса Стрильчук***

Ця інформація надана компанією Santen задля професійної підтримки фахівців галузі охорони здоров'я. Інформація, що стосується будь-якого продукту (-ів), може не збігатися з Інструкцією для медичного застосування препарату. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції для отримання точної інформації або даних по продуктах, що розглядаються в цій публікації, до призначення.

О.П. Вітовська, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
В.А. Васюта, д.м.н., ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Рамоданова НАМН України», м. Київ

Атрофія зорових нервів: основні нейроофтальмологічні аспекти

О.П. Вітовська

В.А. Васюта

Все, що впливає на ціле, впливає на частину, все, що впливає на частину, впливає на ціле, тому будь-яка хвороба організму відображається на органі зору і кожна хвороба очей відображається на організмі.
Поль Бер

Нейроофтальмологія як напрям сформувалась на стику кількох клінічних спеціальностей – офтальмології, неврології та нейрохірургії. Знайомство з основними нейроофтальмологічними симптомами та синдромами, вміння виявити їх на ранній стадії, зіставляти з неврологічним та загальносоматичним статусом надзвичайно важливі в діагностиці та лікуванні багатьох захворювань.

Серед нейроофтальмологічної патології особливе місце посідає атрофія зорових нервів (АЗН). Це пов'язано з важкістю захворювання, яке призводить до значного зниження зорових функцій та до їхньої втрати.

В Україні з огляду на виражену тенденцію до зростання захворюваності на хвороби ока та придаткового апарату, офтальмологи розширили групу соціально значущих захворювань, які стають причинами сліпоти та слабозорості, додавши до катаракти та глаукоми хвороби зорового нерва та сітківки.

Можливість зазирнути всередину ока та виявити його патологічні зміни з'явилась у 1850 році, коли Герман Гельмгольц винайшов офтальмоскоп. Вже через рік, у 1851 році, Герман Грефе описав офтальмоскопічну картину патології очного дна при багатьох захворюваннях, зокрема АЗН при глаукомі. У 1853 році Адольф Кокціус уперше ретельно вивчив картину очного дна при АЗН. Вчений зазначив: «Колір соска зорового нерва білий, з блиском, подібним до блиску сухожилля». Наступний активний період вивчення АЗН припадає на 1910-1930 рр.: С.В. Очаповський, М.А. Меньшутін, І.А. Шарковський досліджували АЗН різного генезу. Систематизування та доповнення даних про АЗН здійснив відомий нейроофтальмолог професор Є.Ж. Трон.

Зоровий нерв (nervus opticus) – друга пара черепно-мозкових нервів, по якому зорове подразнення поширюється від гангліозних клітин сітківки до головного мозку. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) (шифр H47,2), АЗН – це захворювання зорового нерва зі стійким зниженням зорових функцій унаслідок органічної деструкції аксонів гангліозних клітин сітківки та їхньої мієлінової оболонки, що призводить до блокади проведення нервових імпульсів. Гістологічними змінами при АЗН є деструкція нервових волокон, дегенерація гангліозних клітин сітківки, демієлінізація та облітерація судин.

Етіологія

Етіологічні чинники, які призводять до АЗН, надзвичайно різні: новоутворення головного мозку, нейроінфекції, демієлінізуючі процеси, інтоксикації, травми, ураження судин головного мозку та очей тощо. Застійні диски, неврити зорових нервів, оптичні нейропатії зрештою спричинюють атрофію волокон зорового нерва.

Професор О.Є. Іойлева виокремлює 4 основні форми АЗН, які мають кардинальні відмінності в патогенезі (при патології центральної нервової системи (ЦНС), при захворюваннях сітківки, при глаукомі та патології судинної системи ока). АЗН при патології ЦНС включає: АЗН внаслідок перенесеної черепно-мозкової травми або травми орбіти, демієлінізуючих процесів, інтоксикацій, інфекційних уражень із залученням зорових нервів, новоутворень головного мозку, уражень судин головного мозку, вроджених вад. Водночас патогенетичними чинниками є первинна деструкція і демієлінізація аксонів зорового нерва. АЗН при патології сітківки охоплює атрофію при абіотрофії сітківки, центральній та периферичній дистрофії сітківки. У таких випадках відбувається ураження гангліозних клітин з подальшою зміною аксонів. АЗН при патології судин ока – це атрофія внаслідок гострих та хронічних судинних порушень. При атрофії через судинні патології спочатку відбуваються ішемічні зміни артерій, вен, капілярів сітківки та зорового нерва, порушується кровообіг, а згодом відбувається загибель нервових волокон і заміщення їх гліальною і сполучною тканинами.

Найбільшою та різноманітною групою захворювань, які призводять до розвитку АЗН, є патологія ЦНС. Новоутворення головного мозку, такі як пухлини великих півкуль і хіазмально-селярної ділянки, задньої черепної ямки, мозочку, навіть на ранніх стадіях можуть патологічно впливати на зоровий шлях. При безпосередній компресії зорового нерва (частіше в ділянці хіазми) виникає здавлювання нервових волокон і розвивається низхідна первинна атрофія зорових нервів. При пухлинах півкуль головного мозку, гідроцефалії підвищується внутрішньочерепний тиск і розвиваються застійні диски, які з часом перетворюються на вторинну (післязастійну) атрофію зорових нервів.

АЗН може також виникати при цереброваскулярних захворюваннях, таких як субарахноїдальні крововиливи, судинні мальформації, аневризми головного мозку, транзиторні порушення мозкового кровообігу, енцефалопатія судинного генезу, хронічна ішемічна хвороба головного мозку.

Іншою великою групою патологій ЦНС, що призводять до АЗН, є запальні захворювання головного мозку та його оболонок: базальні арахноїдити, арахноенцефаліти, менінгіти, абсцеси мозку. Демієлінізуючі захворювання (розсіяний склероз, розсіяний енцефаломієліт, хвороба Девіка), що призводять до запалення оболонок зорового нерва ретробульбарно, можуть спричинювати атрофію.

Актуальними та соціально значущими факторами, які можуть спричинювати атрофію зорового нерва є інтоксикації: алкогольно-тютюнова, отруєння метиловим спиртом, плазмоцидом, хлорофосом, сульфаніламідами, наперстянкою. Зоровий нерв надзвичайно чутливий до токсичних речовин, а велика кількість капілярів у перегородках, що оточують пучки волокон зорового нерва, створюють умови для його пошкодження. На сьогодні збільшилась кількість токсичних та токсико-алергічних уражень зорового нерва, що обумовлено широкомасштабним впровадженням на виробництвах хімічних, нейротоксичних препаратів, зловживанням тютюну, спиртними напоями та їхніми сурогатами. Отруєння метанолом залишається загальною проблемою в багатьох країнах світу. Випадкове чи неусвідомлене вживання продукції, що містить метанол, призводить до розвитку метанолової нейропатії зорових нервів з наступною АЗН. Тютюново-алкогольне ушкодження зорових нервів частіше проходить як хронічний двобічний ребробульбарний неврит, що призводить до АЗН. Вогнища демієлінізації в зорових нервах, атрофія нервових волокон та проліферація глії та сполучної тканини пов'язані з дефіцитом в організмі вітаміну B_1 внаслідок нейтралізації ціанокобаламіну ціанідами, які утворюються в процесі куріння або порушення всмоктування вітаміну з шлунково-кишкового тракту під впливом алкоголю.

Токсико-алергічні ураження зорових нервів здатні спричиняти також фармакологічні засоби – протимікробні, протипаразитарні, психотропні, гормональні, протипухлинні препарати (цисплатін). Оптичні неврити з наступним розвитком АЗН можуть траплятися при довгочасному застосуванні протитуберкульозних препаратів. Тривалий контакт з ртуттю, свинцем, цинком, фосфором також небезпечний для зорових нервів.

Нерідко АЗН трапляється в пацієнтів з вродженою патологією: хвороби Педжета, Крузона. Виділяють також спадкову форму АЗН (аутосомно-домінантну, аутосомно-рецесивну та змішану). Як спадкова форма сліпоти відома АЗН Лебера. Захворювання проявляється швидким двостороннім зниженням зору з центральними скотомами, розладом кольоросприйняття і передається за рецесивним, зчепленим зі статтю типом.

Важливе значення в етіології АЗН мають судинні порушення: гігантоклітинний артеріїт, васкуліт при системному червоному вовчаку, васкуліт при вузликовому періартеріїті, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, анемії, системна гіпотензія.

Патологія безпосередньо в очному яблуці також може спричинювати розвиток АЗН. Запальний процес у судинній оболонці ока при несприятливому перебігу призводить до ускладнень увеїту – невриту зорових нервів та АЗН. Причиною АЗН можуть також бути передня та задня ішемічна нейрооптикопатії. При таких станах велику роль відіграють загальні захворювання організму: гіпертонічна хвороба, атеросклероз, цукровий діабет, скроневий артеріїт, емболія та тромбоутворення, облітеруючий ендартеріїт, порушення у вертебробазілярній системі при дископатіях шийного відділу хребта тощо. В патогенезі на перше місце виходять розлади гемодинаміки, гіпоксія нейронів, мікроциркуляторні та метаболічні розлади.

Класифікація

На цей час відсутня єдина класифікація АЗН. По патогенезу АЗН розділяють на висхідну, яка починається від очного яблука, та низхідну – при патології ЦНС. По морфологічним змінам АЗН може бути первинною та вторинною; по ступеню ушкодження нервових волокон – повною та частковою. Виділяються також ранній та пізній періоди формування АЗН. За динамікою стану зорових функцій – стабілізовану та нестабілізовану. За етіологічними чинниками АЗН може бути судинна, постзапальна, токсична, компресійна, вроджена та невиявленої етіології.

Діагностика

Особливе значення має саме рання діагностика АЗН, яка попереджує та обмежує структурне ушкодження зорових нервів та незворотну втрату функцій ока. За таких умов важливе місце займають дані анамнезу. При його зборі враховують не тільки офтальмологічний анамнез, але й наявність системних захворювань, відомості про схеми терапії упродовж останнього року, схильність хворого до шкідливих звичок.

Візуалізація змін зорового нерва при його частковій атрофії є актуальним завданням. Офтальмоскопічна картина початкової атрофії може бути невиразною, особливо якщо патологічний процес локалізується ретробульбарно. У пацієнта спостерігаються низькі зорові функції та незначні офтальмологічні зміни.

Обстеження хворого з підозрою на АЗН складається з визначення гостроти зору, поля зору (зокрема на кольори), рухливості очних яблук, наявності чи відсутності ністагму, екзофтальму, репозиції очних яблук, стану рогівкового рефлексу, реакції зіниць на світло. Особливо важливим є периметричне дослідження, оскільки дефекти полів зору зазвичай передують офтальмоскопічній деколорації дисків зорових нервів.

Для діагностики патології зорового нерва доцільним є використання електрофізіологічних методів (електрична чутливість та лабільність зорових нервів), вимірювання зорових викликаних потенціалів. Оптична когерентна томографія зорових нервів та сітківки дозволяє визначити ранні (доклінічні) прояви в зорових нервах – потоншання перипапілярного шару нервових волокон та гангліозних клітин сітківки і провести диференційну діагностику з АЗН глаукомного генезу.

У діагностичний процес обов'язково залучаються спеціалісти суміжних профілів – неврологи, нейрохірурги, ендокринологи, ревматологи тощо. МРТ- та КТ-дослідження використовують для виключення інтракраніальних процесів.

Лікування

Нині актуальним залишається розробка ефективних методів терапії АЗН. Лікування має бути направлене на зменшення набряку та запальної інфільтрації, посилення кровообігу та поліпшення трофіки нерва, стимулювання життєдіяльності та збереження нервових волокон, що знаходяться в стадії парабіозу. Однак терапевтичний ефект переважно слабкий, досягається повільно і не в усіх випадках. Загально визнано, що терапію доцільно починати якомога раніше. При гостроті зору нижче 0,01-0,02 і тривалості захворювання більше 1-2 років лікування неефективне. Важливою є терапія не лише атрофії, але і захворювання, яке її спричинило.Визначення основного етіологічного фактора має принципове значення для вибору патогенетично обґрунтованого лікування хворих на АЗН, оскільки АЗН при новоутвореннях головного мозку, демієлінізуючому процесі, інтоксикаціях або судинних захворюваннях ока вимагає абсолютно різної тактики ведення хворих. Так, якщо захворювання спричинене бактеріальною чи вірусною природою, призначають етіологічне антибактеріальне чи противірусне лікування. Якщо причина захворювання – стискання нерва пухлиною або кістою, пацієнту потрібна онкологічна чи нейрохірургічна допомога.

Усі методи лікування поділяють на 3 великі групи: консервативне, фізіотерапевтичне та хірургічне. Консервативне лікування включає застосування препаратів для поліпшення мікроциркуляції. Фізіотерапевтичне складається з магнітотерапії, електростимуляції зорових нервів, лазеростимуляції. Хірургічне – з імплантації електродів для електростимуляції, реваскуляризації зорових нервів.

При лікування АЗН використовують такі фармакологічні групи препаратів: ноотропи, антиагреганти, ретинопротектори, антиоксиданти як парабульбарно у вигляді ін'єкцій, так і за допомогою різних іригаційних систем, які вводяться в ретробульбарний простір. Якщо враховувати короткочасність дії фармакологічних засобів, при АЗН стала активно впроваджуватися комплексна тактика лікування – медикаментозна терапія в поєднанні з фізіотерапевтичними або хірургічними методами лікування (черезшкірна електростимуляція зорових нервів, магнітотерапія, лазеростимуляція). Такий вплив може посилювати окислювально-відновні процеси, підвищувати судинну перфузію в тканинних структурах, зменшувати тканинну гіпоксію. Серед фізіотерапевничних методів черезшкірна електростимуляція, що використовується при АЗН з 90-х років XX століття, залишається найпростішим і найефективнішим видом лікування.

Усі методи хірургічного поліпшення кровотоку в зоровому нерві поділяють на чотири групи: вазореконструктивні операції, унаслідок яких відбувається перебудова судинного русла орбіти та очного яблука в бік посилення кровопостачання; екстрасклеральні (операції по створенню асептичного запалення в теноновому просторі); декомпресійні (розтин склерального та кісткового каналів зорового нерва) та реваскуляризуючі операції хоріоїдеї.

Отже, лікування АЗН має бути комплексним і системним, з урахуванням причин атрофії, давності процесу, віку і загального стану хворого. Стратегія консервативного лікування спрямована передусім на підтримання трофіки нейрогліальних структур зорового нерва, уповільнення прогресуючого каскаду деструктивних реакцій, що призводять до загибелі аксонів. Проблема АЗН – складна і до кінця не вирішена. Можливість регенерації нервової тканини значно обмежена, і всі лікувальні заходи мають на меті стабілізацію зорових функцій та часткове поліпшення. Зважаючи на поліетіологічний характер патологічного процесу, в процесі лікування необхідна співпраця лікарів різних спеціальностей (офтальмологів, неврологів, нейрохірургів, ревматологів, ендокринологів та ін.). Рання діагностика та диференційний підхід до лікування дозволяють покращити якість надання медичної допомоги та зберегти зір таким хворим.

АНОНС

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Заходи, що будуть проведені у 2019 році:

• науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу», **21-22 березня, м. Київ**

• науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології», **4-5 квітня, м. Київ**

• IX Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, **11-12 квітня, м. Київ**

• науково-практична конференція «XVIII Київський курс з коронарних реваскуляризацій», **17-18 квітня, м. Київ**

• IX Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України з міжнародною участю, **16-17 травня, м. Київ**

• науково-практична конференція «Медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії в Україні», **29-31 травня, м. Київ**

• XX Національний конгрес кардіологів України, **25-27 вересня, м. Київ**

• науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», **31 жовтня – 1 листопада, м. Київ**

• науково-практична конференція «Новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу та ІХС», **20 листопада, м. Київ**

• науково-практична конференція «Спеціалізоване та високотехнологічне лікування серцево-судинних захворювань. Спадкоємність та моніторинг пацієнтів», **14-15 березня м. Вінниця; 26-27 червня, м. Херсон; 24-25 жовтня, м. Запоріжжя; 7-8 листопада, м. Хмельницький**

Контактна інформація:
вул. Народного ополчення, 5, м. Київ, 03680
тел.: +380 (44) 275-66-22; факс: +380 (44) 275-42-09
E-mail: stragh@bigmir.net

A. Leonardi, E.M. Messmer, M. Labetoulle и соавт.

Эффективность и безопасность 0,1% катионной эмульсии циклоспорина А при синдроме сухого глаза

Обобщенный анализ двух двойных слепых рандомизированных контролированных клинических исследований III фазы

Вступление

Рабочей группой DEWS II (Dry Eye Workshop II) было предложено новое определение синдрома сухого глаза (ССГ) как многофакторного заболевания поверхности глаза (ПГ), характеризующегося нарушением гомеостаза слезной пленки (СП) и сопровождающегося симптомами со стороны глаза, этиологическими факторами которого являются нестабильность и гиперосмолярность СП, воспаление и повреждение ПГ, а также нейросенсорные нарушения [1]. Согласно опросникам, ССГ поражает 5-50% населения мира [2]. У пациентов с ССГ могут отмечаться боль и симптомы раздражения глаза, трудности в ежедневной деятельности (вождение автомобиля, пользование компьютером), нечеткость зрения [2, 3]. Лечение ССГ осложнено тем, что данная патология является своеобразным порочным кругом нестабильности/гиперосмолярности СП и воспаления ПГ [4, 5]. В случае отсутствия лечения ССГ способен прогрессировать, а его тяжесть может увеличиваться с возрастанием рефрактерности к терапии и развитию стойкого повреждения глаза [4, 6]. Современные стратегии лечения ССГ предусматривают применение искусственных слез для увлажнения и смазывания ПГ, но этот подход обеспечивает лишь кратковременное симптоматическое облегчение, не влияя на патофизиологическую основу – воспаление [7, 8].

Противовоспалительный агент циклоспорин А (ЦсА) продемонстрировал значительные преимущества при среднетяжелых и тяжелых формах ССГ, что в последние годы привлекает к нему значительное внимание [9]. При топическом нанесении в виде масляного раствора ЦсА характеризуется низкой биодоступностью и плохо переносится [10]; однако в 2015 г. Европейским агентством лекарственных средств была одобрена катионная эмульсия (КЭ), содержащая 0,1% (1 мг/мл) ЦсА (Santen SAS), которая рекомендовалась для лечения тяжелого кератита у взрослых с ССГ (без улучшения состояния после применения слезозаменителей). По сравнению с ранее доступными препаратами ЦсА КЭ характеризуется повышением длительности прекорнеального пребывания и улучшенной биодоступностью, что позволяет применять препарат 1 р/сут [11-14]. Эффективность и безопасность КЭ ЦсА были оценены в двух двойных слепых рандомизированных контролированных исследованиях фазы III: SICCANOVE (с участием пациентов с умеренно тяжелыми и тяжелыми формами ССГ) и SANSIKA (задействованы больные с тяжелым ССГ). В общем, КЭ ЦсА хорошо переносилась и была эффективной в лечении повреждения поверхности роговицы и ликвидации воспаления [15-17].

Авторы этой статьи проанализировали обобщенные данные рандомизированных клинических исследований SICCANOVE и SANSIKA с целью лучшего понимания влияния КЭ ЦсА на признаки и симптомы ССГ в общей популяции и в отдельных подгруппах пациентов [15, 16]. Указанные испытания характеризовались одинаковым дизайном, что позволяет обобщить их для дальнейшего анализа. Исследования SICCANOVE и SANSIKA включали лиц в возрасте ≥18 лет с ССГ, которых рандомизировали в группы применения ЦсА 0,1% или вещества-носителя 1 р/сут на протяжении 6 мес. Оба исследования предусматривали объективную оценку симптомов ССГ с помощью окрашивания роговицы флуоресцеином (ОРФ) и теста Ширмера, а также субъективную оценку выраженности симптомов ССГ. В качестве первичной конечной точки рассматривалось улучшение параметров ОРФ на ≥2 степени по сравнению с исходным значением и индекса заболеваний ПГ (ИЗПГ) – на ≥30%. Для оценки воспаления ПГ применялось определение экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) изотипа DR (HLA-DR) в эпителиальных клетках конъюнктивы. Побочные эффекты тщательно мониторировались; для оценки безопасности препарата контролировались корригированная острота зрения, внутриглазное давление и уровень ЦсА в крови.

Результаты

Из 734 включенных в анализ пациентов с ССГ 395 применяли КЭ ЦсА, 339 – вещество-носитель. Большинство участников (84,7%) составляли женщины. У 43,5% наблюдалась тяжелая форма ССГ; у 36,6% – синдром Шегрена.

Согласно показателям ОРФ и ИЗПГ, пациенты, которые применяли КЭ ЦсА, чаще отвечали на лечение, чем участники группы вещества-носителя (рис. 1). В общей популяции исследования ответ на терапию был получен в 21,6% группы КЭ ЦсА и 13,1% группы вещества-носителя (p=0,015). В подгруппе участников с исходно тяжелой формой ССГ аналогичные показатели составили 29,5 против 18,3% соответственно (p=0,038). В группе больных с синдромом Шегрена разница оказалась статистически недостоверной: ответа на лечение достигли 19,2% участников, применявших ЦсА, и 11,6% пациентов группы вещества-носителя (p=0,109). Однако в подгруппе больных с синдромом Шегрена и тяжелой формой ССГ были зафиксированы достоверные отличия: на лечение ответили 23,4% группы ЦсА и лишь 9,4% группы вещества-носителя (p=0,030).

Анализ отношения шансов (ОШ) ответа на лечение по показателям ОРФ и ИЗПГ иллюстрирует такую же тенденцию в пользу преимущества ЦсА во всех подгруппах, кроме общей подгруппы участников с синдромом Шегрена (рис. 2). В группе общего анализа ОШ составило 1,66 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,11-2,50), в подгруппе участников с тяжелой формой ССГ – 1,80 (95% ДИ 1,04-3,19) (рис. 2B). Показатели в группе с синдромом Шегрена

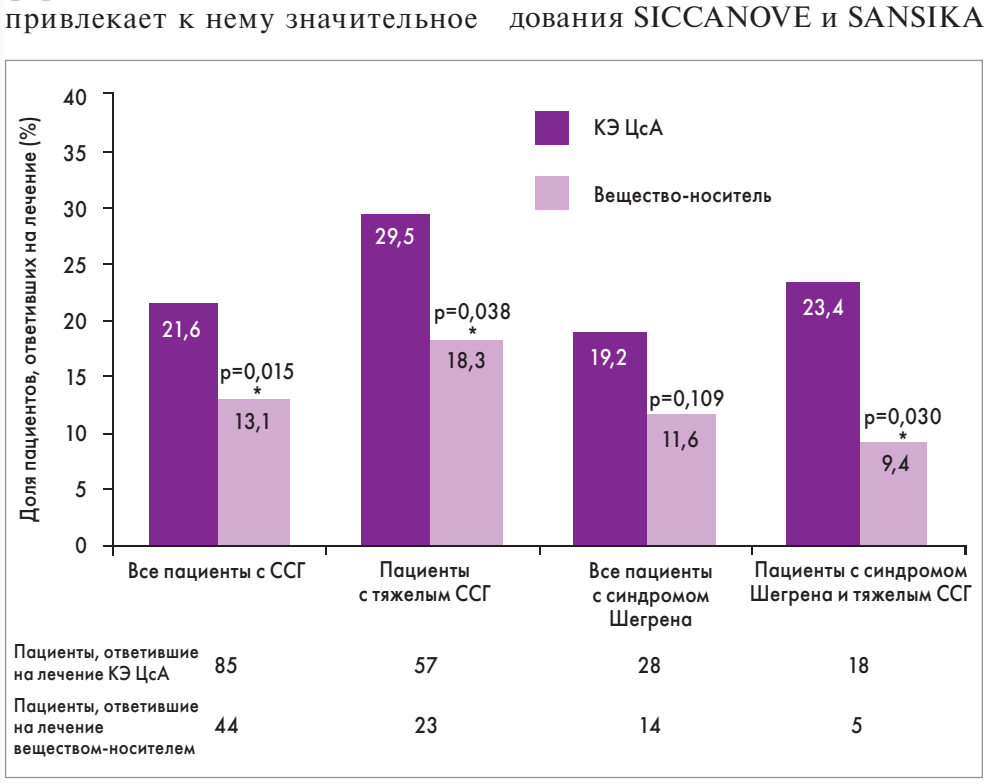


Рис. 1. Доля пациентов, ответивших на лечение

**статистически достоверная разница между группами КЭ ЦсА и вещества-носителя (p<0,05).*

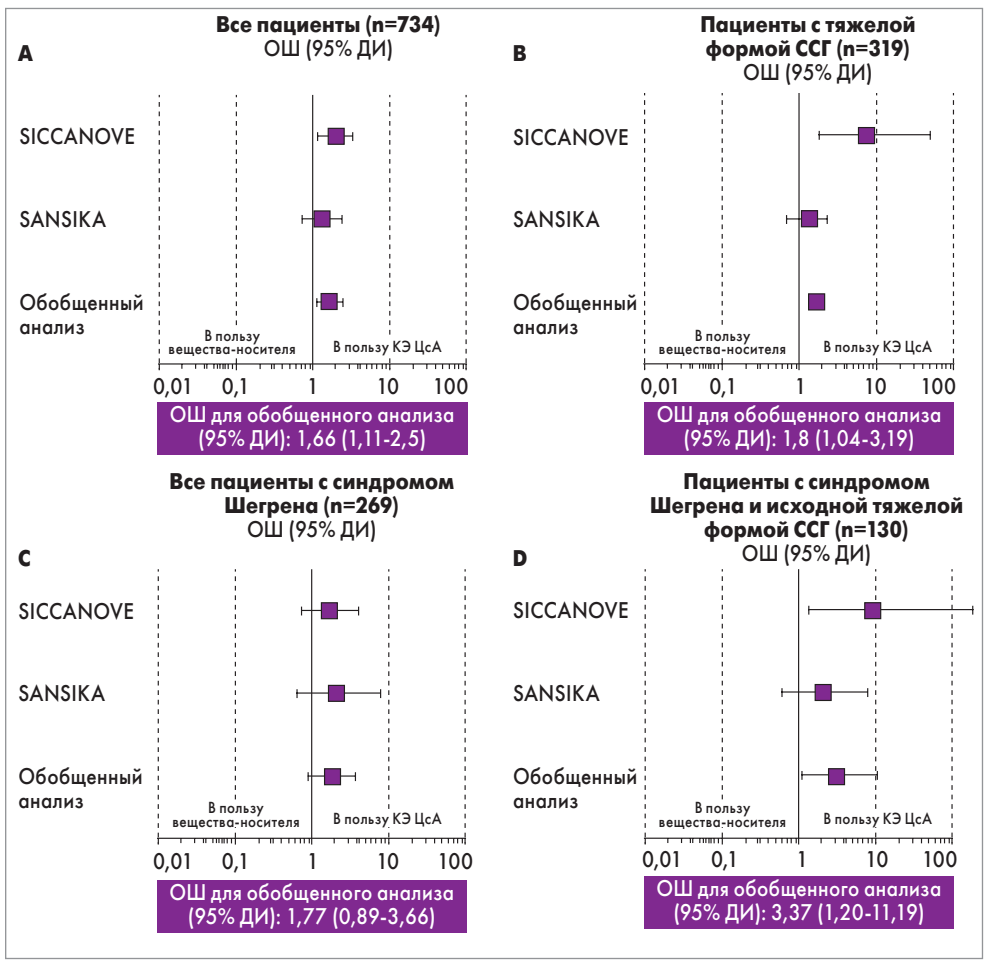


Рис. 2. Обобщенный анализ и результаты отдельных исследований среди всех пациентов (A), пациентов с тяжелой формой ССГ (B), всех пациентов с синдромом Шегрена (C), пациентов с синдромом Шегрена и исходной тяжелой формой ССГ (D)

и тяжелой формой ССГ также демонстрировали превосходство лечения ЦсА, а именно втрое большую вероятность ответа на терапию по сравнению с веществом-носителем (ОШ 3,37; 95% ДИ 1,20-11,19) (рис. 2D).

Улучшение показателей ОРФ через 6 мес было более выраженным в группе ЦсА, чем среди участников, применявших вещество-носитель (рис. 3). Достоверное превосходство ЦсА наблюдалось в большинстве проанализированных подгрупп. Клинические преимущества были наиболее выражены в группе лиц пожилого возраста (65-74 года) и женщин, особенно в периоде менопаузы. Следует отметить, что лечение КЭ ЦсА способствовало улучшению состояния глаза по ОРФ независимо от наличия синдрома Шегрена.

Показатели экспрессии HLA-DR, проанализированные у 168 участников, были прямо пропорциональны балльной оценке по ОРФ, т. е. у пациентов с более тяжелой формой ССГ отмечалось более выраженное воспаление ПГ. В снижении данного воспаления КЭ ЦсА оказалась более эффективной, чем вещество-носитель (p=0,002).

Что касается безопасности, связанные с лечением побочные явления были отмечены у 35,9% участников группы ЦсА и 20,3% пациентов группы вещества-носителя. Большинство этих явлений возникали исключительно в глазу. Наиболее часто регистрировались боль в месте инстилляции (12,1%), раздражение глаза (10,1%) и локализованное раздражение в месте инстилляции (5,1%). У двух пациентов наблюдались связанные с лечением серьезные побочные эффекты, а именно: у 1 больного группы ЦсА возникла тяжелая эрозия эпителия роговицы, излечение которой не сопровождалось осложнениями; у 1 пациента группы вещества-носителя было зафиксировано снижение корригированной остроты зрения. Прекращение участия в исследовании в связи с побочными явлениями имело место в 9,3% случаев применения ЦсА и 5,9% случаев инстилляции вещества-носителя.

На протяжении 6 мес исследования не наблюдалось клинически значимых изменений артериального давления, частоты пульса или частоты дыхания; корригированная острота зрения и внутриглазное давление также оставались стабильными. Исходно у 5 пациентов, принимавших также системные препараты ЦсА, фиксировался сывороточный уровень ЦсА выше верхней границы количественного измерения (5,0 мг/мл). Через 6 мес определяемый уровень ЦсА наблюдался у 35 участников, однако выявленная концентрация была настолько низкой, что не подлежала достаточно надежному количественному определению. У 11 больных концентрация ЦсА в крови могла быть измерена, но также оказалась такой низкой, что ею можно пренебречь (наивысший показатель – 0,206 нг/мл).

Обсуждение

Данный анализ обобщенных результатов исследований SICCANOVE и SANSIKA обеспечивает оценку эффективности и безопасности КЭ ЦсА в лечении среднетяжелой и тяжелой форм ССГ. КЭ ЦсА статистически достоверно снижала выраженность признаков и симптомов ССГ по сравнению с веществом-носителем в общей популяции пациентов (особенно у лиц с тяжелым кератитом) и у больных с синдромом Шегрена и тяжелым ССГ. Была также отмечена тенденция к подобному результату в общей группе пациентов с синдромом Шегрена. КЭ ЦсА продемонстрировала профиль безопасности, соответствующий ранее установленным показателям препаратов ЦсА для офтальмологического применения.

Результаты данного обобщенного анализа соответствуют выводам исследования SANSIKA, в котором ответ на лечение наблюдался у 28,6% участников группы ЦсА и у 23,1% пациентов группы вещества-носителя [15]. Хотя разница не достигла уровня статистической достоверности для КЭ ЦсА по сравнению с веществом-носителем, следует отметить, что отличия стали достоверными при повышении порогового значения критерия улучшения с 2 до 3 баллов по ОРФ [15]. Отсутствие статистической достоверности для первичной конечной точки исследования SANSIKA можно объяснить и тем, что применяемое вещество-носитель – бесконсервантная катионная наноэмульсия «масло-в-воде» – обеспечивало клиническое улучшение в связи со смазыванием и увлажнением ПГ [14, 18].

В данном анализе, как и в испытаниях SICCANOVE и SANSIKA по отдельности, изменения ОРФ свидетельствовали в пользу ЦсА. Результаты группы лечения статистически достоверно отличались от группы контроля [15, 16]. Учитывая логарифмическую природу модифицированной Оксфордской шкалы ОРФ, можно сказать, что у больных группы ЦсА наблюдается на 30-50% меньшее точечное поражение эпителия роговицы, чем в группе вещества-носителя. Клиническое улучшение, наблюдаемое при лечении КЭ ЦсА, в частности в популяциях с тяжелой формой ССГ, отвечает первичной цели лечения этого заболевания – защите ПГ [23].

КЭ ЦсА также уменьшала субъективные и объективные признаки ССГ у пациентов с синдромом Шегрена, хотя преимущество над веществом-носителем было отмечено лишь в подгруппе участников с синдромом Шегрена и тяжелым ССГ. Эти результаты особенно важны, поскольку у больных с синдромом Шегрена – аутоиммунной формой вододефицитного сухого глаза – ССГ проявляется в более тяжелой форме и сложнее поддается лечению, чем у пациентов без синдрома Шегрена [24, 25].

В проанализированных испытаниях наблюдалась также четкая ассоциация между уровнем воспаления ПГ, согласно экспрессии HLA-DR при импрессионно-цитологическом исследовании конъюнктивы, и тяжестью ССГ (26). КЭ ЦсА значительно уменьшала экспрессию HLA-DR по сравнению с веществом-носителем, что объясняется противовоспалительными свойствами ЦсА [26-28].

Ограничением данного анализа выступает отличие в критериях включения в исследования SICCANOVE и SANSIKA. Однако при использовании для оценки тяжести ССГ алгоритма ODISSEY [29] обе популяции характеризуются превалированием больных с тяжелой формой ССГ (86,5% в испытании SICCANOVE и 98% – в SANSIKA) [30].

Таким образом, данный обобщенный анализ эффективности и безопасности свидетельствует, что инновационный препарат бесконсервантной КЭ 0,1% ЦсА характеризуется благоприятным профилем безопасности/переносимости и эффективно устраняет объективные и субъективные признаки ССГ у пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым ССГ (особенно у лиц с тяжелым кератитом), в т. ч. у больных с синдромом Шегрена и тяжелой формой ССГ.

Оцененная разница между группами лечения и плацебо, 95% ДИ

Пол	Разница	Верхняя граница 95% ДИ	Нижняя граница 95% ДИ	ЦсА	Вещество-носитель
Мужской	-0,120	-0,490	-0,251	57	47
Женский	-0,349	-0,527	-0,171	279	246
Менопауза					
Началась	-0,433	-0,638	-0,228	198	178
Нет	-0,126	-0,484	0,231	81	68
Синдром Шегрена					
Да	-0,288	-0,559	-0,017	127	110
Нет	-0,321	-0,520	-0,123	209	183
Возраст					
<65 лет	-0,158	-0,358	0,043	225	185
65-74 года	-0,568	-0,897	-0,239	78	76
≥75 лет	-0,569	-1,085	-0,053	33	32
Длительность заболевания					
<4 лет	-0,318	-0,583	-0,053	127	100
4 – <8 лет	-0,038	-0,347	0,272	93	70
8 – <12 лет	-0,266	-0,670	0,139	44	56
≥12 лет	-0,503	-0,861	-0,145	72	67
В целом	-0,303	-0,464	-0,142	336	293

Рис. 3. Изменения в показателях ОРФ через 6 мес лечения в группе обобщенного анализа (n=629)

Зеленые квадраты демонстрируют разницу между группами лечения и плацебо, горизонтальные линии – границы 95% ДИ.

Leonardi A., Messmer E.M., Labetoulle et al. Efficacy and safety of 0,1% ciclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. Br J Ophthalmol 2018; 0:1-7. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311801.

Перевела с англ. ***Лариса Стрильчук***

Ця інформація надана компанією Santen задля професійної підтримки фахівців галузі охорони здоров'я. Інформація, що стосується будь-якого продукту (-ів), може не збігатися з Інструкцією для медичного застосування препарату. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції для отримання точної інформації або даних по продуктах, що розглядаються в цій публікації, до призначення.

Мультидисциплинарный подход в лечении эндокринной орбитопатии: вопросы и ответы

Эндокринная орбитопатия (ЭО) – это прогрессирующее поражение тканей орбиты и глаза на фоне аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ).

Диагностика данного заболевания включает в себя специфическое офтальмологическое обследование (экзофтальмометрия, биомикроскопия, компьютерная и магнитно-резонансная томография орбиты и т. д.) и эндокринологическое обследование (исследование состояния иммунной системы с определением антител к ЩЖ, определение уровня гормонов ЩЖ, ультразвуковое исследование ЩЖ).

Увеличение объема жировой ткани и глазодвигательных мышц в пределах ограниченного костного пространства может вызвать угрожающий зрению отек орбитальных тканей и сдавление зрительного нерва. На разных этапах и при разных сценариях развития ЭО требуются разные подходы к лечению. Только мультидисциплинарный подход обеспечивает важный контроль и поэтапность оказания медицинской помощи пациентам, страдающим ЭО.

Добиться ремиссии данной патологии с сохранением высокой остроты зрения, социальной активности и эстетичного вида у таких сложных пациентов – это задача для целой бригады специалистов. В клинике CitiDoctor (г. Киев) организован центр лечения пациентов с ЭО, который объединил эндокринологов, эндокринных хирургов, специалистов по лучевой терапии и офтальмологов. Мы задали вопросы о современном подходе к лечению ЭО специалистам этого центра.

Вопрос к эндокринологу

? Какое базовое эндокринологическое лечение необходимо пациентам с ЭО? Что определяет выбор различных дополнительных методов лечения (облучение, офтальмохирургия, декомпрессия орбиты и др.)?

Кандидат медицинских наук Мария Сергеевна Черенько (клиника CitiDoctor, консультативный центр «Ендокринологія від Черенько», г. Киев):

– Базовым принципом лечения данной болезни является поддержание любым доступным методом эутиреоза, то есть нормальной функции ЩЖ. Нет данных, что удаление ЩЖ позитивно влияет на течение ЭО. При грамотном ведении эндокринолога стойкие положительные результаты достигаются и при консервативном лечении. На практике лучшие и более стабильные результаты достигаются при использовании схемы «блокируй и замещай», когда наряду с тиреостатиками назначаются препараты тироксина.

Выбор лечения ЭО зависит от двух основных характеристик – это активность и тяжесть болезни. В Украине крайне низкое понимание принципов лечения орбитопатии обусловлено именно игнорированием фазы заболевания. Все терапевтические методы эффективны исключительно в активной фазе ЭО. При легкой степени тяжести используются только местное лечение и препараты селена. При средней и тяжелой формах терапией первой линии будет пульс-терапия глюкокортикоидами.

В этой сфере очень много инсинуаций. Врачи используют свои схемы, с неадекватными дозами и длительностью лечения, как результат – низкая эффективность терапии. Согласно рекомендациям последнего консенсуса Европейской группы по изучению орбитопатии Грейвса, в большинстве случаев пульс-терапия должна проводиться 1 р/нед, длится минимум 12 нед и суммарная доза метилпреднизолона должна быть в диапазоне 4,5-8 г за курс. Именно такая схема обеспечивает лучшие результаты и минимум осложнений (эффективность – 88%).

Если данная схема не приносит желаемых результатов, необходимо обратиться к терапии второй линии. Это облучение орбиты на линейном ускорителе (предпочтение которому отдается при более существенном поражении мышц глаза) либо использование других иммуносупрессантов (ритуксимаб и циклоспорин). У каждого метода есть свои преимущества и недостатки, но главное, что с 2017 г. они все доступны в Украине и активно используются. Решение о применении тех или иных методов принимается на консилиуме и базируется на мнениях эндокринолога и офтальмолога.

Вопрос к эндокринному хирургу

? Какие существуют варианты хирургического лечения аутоиммунного тиреотоксикоза, сопровождающегося ЭО?

Доктор медицинских наук, профессор Сергей Макарович Черенько (клиника CitiDoctor, г. Киев):

– Аутоиммунный тиреотоксикоз, называемый за рубежом чаще всего болезнью Грейвса, а в Украине – диффузным токсическим зобом, является основной причиной хронического избытка тиреоидных гормонов у людей разного возраста. Серьезным, часто критически угрожающим зрению и качеству жизни состоянием, наблюдающимся при болезни Грейвса в 20-50% случаев, является ЭО, вызываемая теми же антителами к рецепторам тиреотропного гормона (ТТГ), которые стимулируют рост и гиперфункцию ЩЖ при данном заболевании.

Для лечения тиреотоксикоза уже много лет используются три основных метода: терапевтический, радиологический и хирургический – удаление ЩЖ. Объем операции в настоящее время в мире уже не обсуждается – предполагается полное удаление всей паренхимы ЩЖ (тотальная тиреоидэктомия). На постсоветском пространстве сохраняется так называемый органосохраняющий подход, заключающийся в оставлении части функционирующей паренхимы одной или обеих долей ЩЖ (так называемая субтотальная резекция). Однако в этом случае уровень антител не нормализуется, и пациента подстерегает риск рецидива тиреотоксикоза, а также усугубление течения орбитопатии. Операция тотальной тиреоидэктомии в современном ее варианте представляет собой анатомически точное прецизионное экстрафасциальное удаление всей ЩЖ вместе с пирамидальным отростком и возможными другими эмбрионально заложенными отростками (Цукеркандля, тиреотимические отростки). Условиями ее безопасного выполнения являются «сухое» операционное поле, идентификация и сохранение гортанных нервов, околощитовидных желез. Этому способствуют использование современных лигирующих технических хирургических устройств (электрических, ультразвуковых) и электрофизиологический мониторинг гортанных нервов.

Ограничения хирургического лечения связаны с повреждением гортанных нервов с парезом гортани после предшествующих операций, анестезиологическими рисками для пациента, «голосовыми» профессиями, требующими 100% гарантии сохранения гортанных нервов. Преимуществами метода, безусловно, являются быстрое и окончательное излечение заболевания, падение уровня антител к рецепторам ТТГ и создание лучших условий для лечения и течения орбитопатии.

Вопрос к лучевому терапевту

? Какие показания, эффективность и побочные действия лечения ЭО дистанционным облучением на линейном ускорителе?

Врач первой категории Всеукраинского центра радиохирургии Ольга Святославовна Силаева (клиническая больница «Феофания», г. Киев):

– Лучевая терапия является второй линией в лечении пациентов с данной патологией. Облучение орбит проводится в активной фазе ЭО средней и тяжелой формы и оказывает противовоспалительное, иммуносупрессивное, аналгезирующее действие.

Эффективность лучевой терапии зависит от активности процесса и точности подведения суммарной терапевтической дозы. Согласно европейскому консенсусу, в лечении орбитопатии рекомендовано подведение суммарной дозы на орбиты 20 Гр за 10 сеансов. Лечение проводится на фоне терапии глюкокортикоидами. В большинстве случаев пациенты отмечают улучшение уже во время первых сеансов, а позитивный эффект продолжается спустя месяцы.

В результате лечения облучением на линейном ускорителе у пациентов не наблюдается побочных реакций при условии выполнения всех рекомендаций врача. Используя компьютерное планирование, возможно рассчитать подведение дозы так, чтобы не навредить окружающим здоровым тканям. Современная лучевая терапия – это эффективный и безопасный метод, который следует активно внедрять в лечение ЭО.

Вопрос к челюстно-лицевому хирургу

? Какие операции по декомпрессии орбиты проводятся наиболее часто и какова их эффективность? Какие современные возможности прогнозирования и предотвращения возможных осложнений?

Доктор медицинских наук, профессор Андрей Владимирович Копчак (кафедра стоматологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев):

– Хирургические методы лечения ЭО были предложены почти 100 лет назад. В настоящее время способы проведения операций и их техническое обеспечение существенно усовершенствованы, описаны различные стратегии в зависимости от имеющейся клинической ситуации, предложены протоколы, основанные на принципах доказательной медицины.

Устранение экзофтальма, профилактика потери зрения и коррекция эстетики лица у пациентов с ЭО проводятся путем костной декомпрессии орбиты в сочетании с удалением жировой ткани вокруг глазного яблока. Эффективной альтернативы такому подходу на сегодня не существует.

Хирургическая декомпрессия орбиты – операция, направленная на искусственное, запланированное создание костных дефектов орбиты. Результатами данного вмешательства являются смещение глазного яблока кзади, уменьшение натяжения зрительного нерва и восстановление смыкания верхних и нижних век. Костная декомпрессия орбиты является единственным эффективным способом лечения пациентов в случаях, когда энофтальм возник вследствие фиброза и утолщения глазодвигательных мышц. Если же на диагностическом этапе выявляют значительное увеличение объема жировой ткани, декомпрессия дополняется ее удалением. Проведение декомпрессии лимитировано толщиной костных стенок, анатомическими образованиями (подглазничный нерв, точки фиксации

глазодвигательных мышц). При создании дефекта нижней стенки орбиты необходимо сохранение ее участка, который создает поддержку глазному яблоку. Переход медиальной стенки в орбиту в нижнюю называется «ключевой зоной». Ее чрезмерное разрушение может сопровождаться возникновением диплопии (двоения) после операции. Существуют риски повреждения крупных сосудов и нервов в зоне вершины орбиты, нижней и верхней орбитальной щели и т. д. Все это, а также ряд других моментов составляют техническую сложность проведения данного вида лечения.

Современное развитие хирургии в сочетании с компьютерными технологиями позволяет значительно снизить риск возникновения осложнений при проведении декомпрессии орбиты и сделать результат операции более прогнозируемым. Каким образом это возможно? На данный момент перед проведением декомпрессии орбиты всем пациентам мы проводим компьютерную томографию. На ее основании изучаем анатомию орбиты, взаимное расположение разных анатомических образований (глазодвигательных мышц, глазного яблока, подглазничных нервов и т. д.). Также можно определить объем орбиты и его содержимого. После этого методами компьютерного моделирования определяются безопасные зоны, где создание дефектов костных стенок потенциально будет проходить без возникновения функциональных осложнений и повреждений каких-либо важных анатомических структур. Далее моделируются специальные хирургические шаблоны, которые распечатывают на 3D-принтере, что позволяет перенести результат компьютерного моделирования в операционную и, соответственно, его реализовать.

Таким образом, на сегодняшний день декомпрессия орбиты в сочетании с компьютерными технологиями моделирования хирургических вмешательств позволяет сравнительно безопасно и с высокой степенью эффективности проводить коррекцию экзофтальма и ассоциированных с ним функциональных и эстетических нарушений при ЭО.

Вопрос к офтальмологу

? Какие экстраокулярные мышцы чаще всего вовлекаются в патологический процесс и когда лучше приступать к хирургической коррекции косоглазия? Улучшает ли коррекция век качество жизни пациентов с ЭО и когда ее лучше проводить? Какие методы коррекции обычно используются?

Пластический офтальмохирург, кандидат медицинских наук Анна Александровна Баринова (медицинский центр «АЙЛАЗ», г. Киев):

– Очень редко при ЭО поражаются все глазодвигательные мышцы одновременно. Чаще всего в патологический процесс вовлекаются нижняя прямая и внутренняя прямая мышцы.

Показания к хирургическому лечению косоглазия обусловлены выраженностью всех глазных проявлений ЭО. При отсутствии показаний к декомпрессии орбиты к устранению косоглазия приступают через 6 мес после полной стабилизации активного воспаления при условии постоянного угла девиации и экскурсии глаза в течение этого времени. Оптимальные сроки для коррекции косоглазия после декомпрессии орбиты не прописаны в литературе, так как они во многом зависят от индивидуальных сроков реабилитации. Рекомендуемый минимальный перерыв – не менее 6 нед. Перерыв между этапами в хирургии косоглазия составляет 2-3 мес, поскольку рецессированная фиброзированная мышца может проявлять себя по-разному на протяжении первых 6 нед после операции.

Коррекция век, как правило, является заключительным этапом реабилитационной хирургии ЭО и считается более сложной, чем предыдущие операции (декомпрессия орбиты, коррекция косоглазия). Традиционно она проводится не ранее чем через 2-3 мес после перечисленных хирургических этапов. Основная проблема век при ЭО – их ретракция, которая кардинально меняет внешность пациентов и, естественно, не может их не беспокоить. Для исправления ретракции верхнего века широко используются операции по ослаблению его леватора как передним, так и задним (трансконъюнктивальным) доступом. В зависимости от выраженности ретракции рецессия леватора может быть изолированной или сочетаться с удлинением хрящевой пластины с использованием собственных тканей или различных аллоплантов. Для удлинения вертикального размера нижнего века чаще рекомендуется рецессия его ретрактора с использованием собственной хрящевой пластины или различных твердых материалов животного и синтетического происхождения. В большинстве случаев хирурги предпочитают трансконъюнктивальный доступ, так как удлинять приходится только заднюю пластину века. Недостатка кожи при ретракции века не наблюдается. Для устранения имеющейся слабости связочного аппарата нижнего века применяется латеральная кантопексия. Эстетический эффект после коррекции век долговременный при соблюдении рекомендуемых норм окулопластики и сроков оперативного лечения.

Во многих странах (США, Канада, Германия и т. д.) проводят обязательное анкетирование пациентов с ЭО касательно того, как они оценивают свое качество жизни до и после этапного лечения. Согласно этим данным, именно после хирургии век пациенты отмечают улучшение качества жизни за счет положительных изменений функционального характера при отсутствии лагофтальма и значительное улучшение качества жизни за счет изменения своего внешнего вида.

Центр лечения ЭО организован не так давно, но работает довольно активно. Тесное сотрудничество специалистов, современный подход к терапии и возможность обсуждения каждого отдельного случая позволяют подобрать индивидуальную тактику лечения для пациента и добиться хороших результатов.

Подготовила ***Елена Николаева***

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект
ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА
2019

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:
Асоціація ендокринологів України
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:
інтерактивні лекції, розгляд клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, сімейні лікарі, неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2019:

18 - 19.04.2019	м.Ужгород
13 - 14.06.2019	м.Чернівці
12 - 13.09.2019	м.Львів
31.10 - 1.11.2019	м.Одеса

EndoSchool

Красота и здоровье глаз по-французски

2 февраля в Киеве при поддержке компании Théa (Laboratoires Théa), Франция, состоялся круглый стол на тему «Красота и здоровье глаз по-французски. Междисциплинарный подход и дуэль взглядов», в котором приняли участие около 600 участников из 50 городов Украины.

В начале круглого стола **Эльвира Смольская, глава представительства «Лабораторуар Теа» в Украине**, представила участникам историю выдающейся династии Шибре (5 поколений), посвятивших себя служению офтальмологии. Основателем династии, а также первым президентом Французского офтальмологического общества был Поль Шибре. История Théa (президенты компании – Анри Шибре и Жан-Фредерик Шибре) – независимой фармацевтической компании, разрабатывающей и производящей продукты для офтальмологии, – это, в первую очередь, история инноваций. Théa в Европе является разработчиком и ведущим производителем средств для лечения болезни сухого глаза (БСГ), продуктов для гигиены век, нутрицевтиков для поддержания здоровья глаз, пионером и лидером в мире в производстве многодозовых флаконов АВАК без консервантов и т. д.

Компания Laboratoires Théa всегда большое внимание уделяет обучению врачей-офтальмологов. Уже пятый год подряд Théa организовывает в Барселоне встречи офтальмологов (Eye Nutrition meeting) с ведущими специалистами мирового уровня по проблеме возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Théa оказывает поддержку в проведении международного конкурса клинических случаев в офтальмологии TROPHY (The Théa inteRnational cOntest of clinical cases in PatHologies of the eYe). Многие украинские офтальмологи становились победителями национального уровня, а членом международного жюри от Украины стал профессор П.А. Бездетко (г. Харьков). Ежегодно Théa проводит встречи – конференции молодых ученых-офтальмологов, в 2018 г. в такой встрече в Кракове участвовали 10 офтальмологов из Украины. В конце своей речи Э. Смольская отметила, что украинская офтальмология становится известной во всем мире, а ведущие отечественные специалисты занимают достойные места в международных профессиональных организациях, посвященных борьбе с различными болезнями органа зрения. Так, в 2018 г. членами научного комитета ECOS-G стали профессор Г.И. Дрожжина (г. Одесса), профессор И.В. Шаргородская (г. Киев).

Выступившая на открытии круглого стола **Чрезвычайный и Полномочный Посол Франции в Украине Изабель Дюмон** отметила, что лично присутствовала на церемонии открытия представительства Théa в Украине в 2016 г. и что высокое качество продукции Théa помогает украинским офтальмологам преодолевать проблемы, связанные со многими тяжелыми болезнями глаз.

Первая часть мероприятия «Нутрицевтика в офтальмологии и стандарты ведения патологии сетчатки: взгляд с двух сторон» включала два тематических доклада: офтальмолога и гастроэнтеролога-диетолога.

Заведующий кафедрой офтальмологии Харьковского национального медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор П.А. Бездетко посвятил свое выступление лазерным макулопатиям. Актуальность этого вопроса в наше время резко возросла, поскольку расширилась сфера употребления лазеров. Указки, системы считывания штрих-кодов, проигрыватели компакт-дисков, приборы измерения точного расстояния – все эти механизмы не обходятся без лазерных технологий. Кроме того, лазеры используются в промышленности (для резки, пайки, гравировки), медицине (в хирургии, косметологии), навигации и метрологии. Случайные и намеренные поражения органа зрения лазером чрезвычайно опасны, особенно в случае повреждения макулярной зоны. Согласно работам М.А. Островского, для поражения лазером макулярной зоны необходимы три фактора: фотосенсибилизаторы, субстраты окисления и кислород. В сетчатке и пигментном эпителии все эти факторы присутствуют в полной мере: фотосенсибилизаторами служат ретиналь и продукты его преобразований, а субстратами – белки и липиды фоторецепторных мембран зрительных клеток.

Воздействие лазера способно повреждать сетчатку посредством трех механизмов: теплового, фотохимического и механического.

Учитывая распространенность лазеров и их опасность, разработаны стандарты классификации лазерного поражения глаз. В соответствии с доступными пределами излучения лазерные излучатели подразделяются на четыре класса: от относительно безопасного класса 1 до класса 4, повреждающего глаза и даже кожу. Последние используются в военной технике и для проведения лазерных шоу. Ведущим признаком клинической картины лазерного повреждения глаза, которая развивается вскоре после поражения, является резкое снижение центрального зрения вплоть до его потери. Почти всегда присутствуют центральные скотомы, хроматопсии, фотофобия, метаморфопсии и их комбинации. Чаще всего поражение является двусторонним, но явно асимметричным по степени тяжести: правый глаз повреждается больше, чем левый. Считается, что в этом проявляется доминантность правого глаза в фиксации объекта у большинства людей.

Выделяют три степени тяжести лучевой макулопатии. В легких случаях при офтальмобиомикроскопии можно не обнаружить изменений или отметить лишь стертость фовеального рефлекса. В таких случаях симптомы обычно исчезают в течение нескольких недель с восстановлением остроты зрения до нормального уровня. При поражении средней степени клиника и течение процесса имеют большое сходство с течением легких поражений световым излучением, однако вследствие ожогов навсегда сохраняются пятна макулы. Тяжелые поражения с первых дней отличаются наличием желто-серых пятен коагуляции, часто окаймленных серым кольцом отека. Примерно через 2-3 нед в макулярной области образуется круглый или овальный дефект сетчатки красноватого оттенка, ассоциированный в ряде случаев с перераспределением пигмента в макуле, что является патогномоническим признаком для лучевой макулопатии. Тяжелое лазерное повреждение макулы может также включать формирование неоваскулярной мембраны, полный разрыв макулы и образование эпиретинальных мембран.

Интересно, что лазерные указки разных цветов вызывают поражение различных участков сетчатки. Появившиеся на рынке в последнее время синие и фиолетовые лазеры являются особо опасными, поскольку из-за короткой волны хорошо концентрируются в сетчатке и вызывают более грубое повреждение витреоретинального интерфейса.

Приоритетными направлениями лечения лазерных повреждений макулярной области являются: восстановление пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и его функций, коррекция метаболических процессов в клетках ПЭС, антиоксидантная терапия. Согласно результатам современных научных исследований, к нутрицевтикам, улучшающим морфологическое и функциональное состояние сетчатки, относят каротиноиды и омега-3 жирные кислоты (ЖК). Доказано, что уровень оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП) в группе пациентов с ВМД значительно повышался после регулярного употребления витаминно-минеральных комплексов, содержащих высокие дозы лютеина (≥4 мг/день) и зеаксантина. Защитная роль незаменимых омега-3 ЖК (докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты) заключается в антиоксидантном воздействии, вазо- и нейропротекции, противовоспалительном эффекте. Исследование PIMAVOSA подтвердило, что ОПМП характеризуется достоверной прямой зависимостью от уровня лютеина/зеаксантина и омега-3 полиненасыщенных ЖК в плазме крови. Прием диетической добавки Нутроф® (Théa, Франция) ведет к статистически достоверному повышению ОПМП, наиболее выраженному у больных с ВМД.

Еще одним ретинопротектором выступает витамин D. В экспериментальном испытании, проведенном

в Институте офтальмологии при Университетском колледже Лондона, было выявлено, что 6-недельный прием этого витамина возрастными мышами ведет к улучшению зрения, уменьшению воспаления сетчатки и снижению накопления бета-амилоида, значительному сокращению количества ретинальных макрофагов.

Диетическая добавка Нутроф® Форте (Théa, Франция) содержит не только традиционные для офтальмологических нутрицевтиков лютеин, зеаксантин, витамины С и Е, цинк и омега-3 ЖК, но и витамин D, а также ресвератрол. При слабой и средней степени лазерного поражения макулы необходим прием Нутроф® Форте на протяжении всего периода реабилитации.

В научной литературе описано, что ресвератрол способен снижать экспрессию воспалительных маркеров (интерлейкин-1α, -6, -8, простагландины), в т. ч. в клетках сетчатки. Диетическая добавка Ресвега® (Théa, Франция) содержит четыре категории компонентов в больших дозах: антиоксиданты, омега-3 ЖК, ресвератрол и макулярные пигменты (лютеин, зеаксантин). При тяжелых лазерных повреждениях макулярной области, особенно при угрозе формирования неоваскулярных мембран, целесообразен длительный прием Ресвеги.

Таким образом, в наше время количество лазерных поражений сетчатки резко возросло. Необходимо соблюдать меры профилактики и вовремя начать прием ретинопротекторов при наличии поражений сетчатки.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

Профессор Павел Андреевич Бездетко:

– Каким является воздействие излучения энергосберегающих ламп на сетчатку?

– Миф о вредном воздействии излучения энергосберегающих ламп появился из-за того, что первые светодиоды белого свечения имели достаточно неоднородный спектр излучения. Поэтому предполагалось, что длительное воздействие на глаза светодиодной лампы вредно для зрения. Однако современные LED-светильники (особенно те, что имеют нейтральный или холодный белый цвет свечения) достаточно продвинулись в направлении выравнивания спектра. У современных диодных ламп интенсивность синего излучения близка к таковой ламп накаливания и составляет около 20% от максимума (самого интенсивного цвета, обычно красного). Таким образом, LED-лампы не вреднее для глаз, чем лампы накаливания, тем более люминесцентные «экономки».

– Можно ли назначать Нутроф® Форте при диабетической ретинопатии?

– Конечно, восстановление плотности ПЭС, антиоксидантное и противовоспалительное действие каротиноидов и витамина D обусловливают длительное и даже постоянное улучшение у больных с препролиферативной диабетической ретинопатией. При этом действие омега-3 ЖК и ресвератрола имеет антиангиогенную (анти-VEGF) направленность, что объясняет необходимость применения Нутроф® Форте у больных с препролиферативной и пролиферативной формами диабетической ретинопатии

– Есть ли у Вас опыт применения Нутроф® Форте при глаукоме?

– У меня есть положительный опыт применения Нутроф® Форте у пациентов с глаукомой. Часть больных применяли его практически постоянно. Нарушение зрительных функций при глаукоме развивается в результате глаукомной оптической нейропатии. Поэтому лечение глаукомы включает назначение нейропротекторов прямого и непрямого действия.

Гастроэнтеролог-диетолог, член Ассоциации диетологов Украины, доцент кафедры внутренней медицины № 1 Киевского национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), кандидат медицинских наук Н.Н. Михнева в своем докладе охарактеризовала связь между компонентами пищи и здоровьем глаз. В частности, омега-3 ЖК полезны при болезни сухого глаза (БСГ), ВМД, диабетических микроангиопатиях; цинк улучшает зрение в сумерках; лютеин и зеаксантин снижают риск возникновения и прогрессирования катаракты, глаукомы и ВМД; ресвератрол обладает выраженным антиоксидантным и сосудистым действием.

К сожалению, нерациональное питание является частью способа жизни большинства современных людей. Для такого питания характерны избыток соли, сахара и калорий, однообразность, неправильное хранение продуктов, неправильная кулинарная обработка. Вследствие этих факторов формируются гиповитаминозы и нарушения обмена веществ, предрасполагающие к хроническим заболеваниям и снижению длительности и качества жизни. Даже при сбалансированном и разнообразном питании может формироваться дефицит 20-40% витаминов. К примеру, нормальный уровень витамина D отмечается только у 4,6% населения Украины. **Оптимальной для профилактики развития и прогрессирования ВМД является средиземноморская диета**, предусматривающая высокое потребление фруктов, овощей, орехов, цельных злаков. Важный компонент данной диеты – употребление рыбы чаще 2 р/нед с целью повышения уровня омега-3 ЖК.

Лечение демодекоза также должно сопровождаться коррекцией питания. Необходимо исключить жирные сорта мяса, копчености, цитрусовые, мед; ограничить сладости и соль; добавить богатые клетчаткой продукты (яблоки, капусту, морковь, брокколи, цельные злаки). **При БСГ и дисфункции мейбомиевых желез (МЖ)** целесообразно контролировать питьевой режим, употребляя не менее 2 л жидкости в сутки, увеличить потребление омега-3 ЖК, витаминов (в первую очередь А, Е, С) и антиоксидантов. Для защиты сетчатки и хрусталика, а также профилактики ВМД рекомендован прием 10 мг лютеина и 2 мг зеаксантина в сутки. Однако в большинстве случаев указанного количества невозможно достичь с помощью питания, что обусловливает необходимость приема нутрицевтических средств.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

Кандидат медицинских наук Наталия Николаевна Михнева:

– Полезны ли свежевыжатые соки?

– Миф о пользе фрешей укрепился в представлениях о здоровом питании. Вместе с тем свежевыжатые соки имеют целый ряд противопоказаний, особенно при гастроэнтерологической патологии (гастрит, пептическая язва, панкреатит, холецистит, синдромом раздраженного кишечника), избыточной массе тела, сахарном диабете. Высокая концентрация кислот, фруктозы способствует не улучшению, а ухудшению самочувствия, а отсутствие пищевых волокон ускоряет всасывание фруктозы, что в дальнейшем приводит к набору веса и нарушению углеводного обмена.

– Каковы особенности применения нутрицевтиков при специальных диетах, рекомендуемых при заболеваниях ЖКТ?

– При патологии желудочно-кишечного тракта во избежание раздражающего действия нутрицевтиков на слизистую оболочку желудка их необходимо принимать после еды и в первой половине дня. Особенностей приема нутрицевтиков в зависимости от кислотности нет, и все же их лучше принимать после еды, запивая достаточным количеством жидкости.

Вторая часть круглого стола «Ophtalmo-beauty и гигиена век по-французски» предусматривала обсуждение данного вопроса с позиций офтальмологии и дерматологии.

Заведующий кафедрой офтальмологии Национальной медицинской академии последипломного образования (НМАПО) им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор С.А. Рыков акцентировал внимание аудитории на значимости осмотра и гигиены век. Распространенность блефаритов в общей популяции составляет около 30%, у детей – 47,3%. Данные проведенного в Украине исследования MEIBUM показали, что та или иная патология век есть у 88,5% пациентов офтальмолога. В то же время врачи-офтальмологи не всегда проводят осмотр век и рекомендуют их гигиену. Терапевтическая гигиена век является сравнительно новым направлением в офтальмологии и представляет собой комплекс мер, направленных на сохранение здоровья и защиту век от влияния агрессивных факторов внешней среды (бытовой пыли, пыльцы растений, токсинов, аллергенов) и инфекционных агентов.

Этапы лечения блефароконъюнктивита

Гигиена век является первым этапом лечения блефароконъюнктивита. С этой целью могут применяться стерильные салфетки Блефаклин® и гипоаллергенный стерильный гель для ежедневной гигиены век и ресниц Теагель® (Théa, Франция). Салфетки Блефаклин® обладают очищающим, противомикробным, противоотечным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием и могут применяться даже у детей с 3 мес жизни. Блефаклин® – важный элемент комплексного лечения и профилактики развития блефаритов, ячменей, халязионов, мейбомиитов, дисфункции МЖ, БСГ, демодекоза, конъюнктивитов

Продолжение на стр. 56.

Красота и здоровье глаз по-французски

Продолжение. Начало на стр. 54.

и дакриоциститов. Салфетки Блефаклин® могут также применяться для профилактики различных поражений век у пользователей контактных линз, лиц с сахарным диабетом, после косметических процедур или во время путешествий. В свою очередь, Теагель® является оптимальным при БСГ, сопровождающим себорейный и чешуйчатый блефариты, гиперкератозы; мокнущем веке и мацерации (язвенный блефарит, выворот века, экзема); аллергическом воспалении.

Второй этап лечения блефароконъюнктивита – антибиотикотерапия, направленная на борьбу с вторичной инфекцией. Оптимальный вариант последней – применение короткого курса бесконсервантных препаратов (преимущественно гати-, мокси-, лево- или офлоксацина). Третий этап – контроль БСГ с помощью слезозаменителей, четвертый – ликвидация воспаления, пятый – борьба с проявлениями аллергии. Далее необходимо провести лечение демодекоза с помощью препаратов аверсектина, метронидазола, гигиену век при этом также проводят с помощью стерильных салфеток (Блефаклин®) и специального геля (Теагель®).

В завершение выступления профессор С.А. Рыков представил несколько клинических случаев, в которых гигиена век оказывала благоприятное влияние на течение офтальмологического заболевания.

ОТВЕТЫ НА ВОПРОСЫ

Профессор Сергей Александрович Рыков:

– Как Вы относитесь к необходимости назначения Блефаклина при конъюнктивитах?

– Следует помнить, что инфицирование, как правило, носит вторичный и даже третичный характер и происходит на подготовленной для этого почве. Первоначально возникают проявления аллергии и признаки хронического воспаления передней поверхности глаза. Естественно, аллергия и постоянное воспаление запускают процесс развития БСГ, что приводит к неправильному вымыванию секрета МЖ в течение длительного периода и к возникновению мейбомиита и блефарита. И только следующий этап – инфицирование.

Когда за помощью обращается пациент с конъюнктивитом, мы можем быть уверены, что МЖ уже втянуты в процесс воспаления, поэтому без гигиены век и лечения мейбомиита в данном случае не обойтись.

Первое, что нужно сделать, – это гигиена век. Необходимо снять воспаление век, очистить МЖ и только потом приступить к следующему этапу лечения.

Вторая задача – устранить инфекцию, то есть освободить глазную поверхность от основного фактора, который может обусловить постоянный конъюнктивит. В такой ситуации лучший помощник – Блефаклин. Он очищает поверхность век, имеет дополнительное противомикробное, противовоспалительное, противоотечное и иммуномодулирующее действие; увлажняет и регулирует секрецию сальных и мейбомиевых желез, таким образом нормализуя работу последних. Тем самым мы стабилизируем липидный компонент слезной пленки, снижаем осмолярность слезы и повышаем биодоступность антибактериальных средств, а значит, усиливаем их противомикробный эффект и ускоряем выздоровление пациента.

– В чем причина дисфункции МЖ и какова ее частота у детей?

– Мы помним, что при дисфункции МЖ сальные железы, расположенные на внутреннем крае век, производят недостаточно жира либо их секрет становится низкокачественным. Чаще всего отверстия желез страдают от закупоривания, в результате жировой слой на глазном яблоке истончается. Жир, выделяемый поверх закупоривания, может быть зернистым или жестким. Ухудшение его качества приводит к появлению раздражения. На ранних стадиях симптоматика часто отсутствует, однако без адекватного лечения патология способна привести к развитию/ухудшению существующего БСГ или воспалительного процесса в веках.

У детей дисфункция МЖ чаще всего является следствием аллергического конъюнктивита (18-20% случаев). Кроме того, чрезмерная кератинизация эпителия протоков МЖ и повышенная вязкость их секрета могут быть результатом воздействия экзогенных факторов (8-12% случаев), таких как использование некачественной косметики, длительное небрежное использование контактных линз, использование для гигиены век и глаз детских шампуней и спиртовых растворов календулы.

Доклад косметолога и трихолога клиники «Литус» (г. Киев), члена правления Украинского общества исследования волос (UHRS) И.А. Литус освещал связь проблем дерматологии и эстетической медицины (ЭМ) с офтальмологическими расстройствами. ЭМ – отрасль сферы красоты и здоровья, нацеленная на коррекцию внешности человека с помощью медицинских технологий. Направления ЭМ включают инъекционную терапию, аппаратную и лазерную косметологию, трихологию, пластическую и эстетическую хирургию, anti-age-терапию, диетологию и нутригенетику.

Одно из популярных направлений ЭМ – контурная пластика лица, однако кожные заболевания являются противопоказанием к ее проведению. При демодекозе нарушается секреция МЖ, что ведет к их закупорке. **При наличии демодекоза** применяются очищение кожи акарицидными средствами 1-2 р/день, средства с метронидазолом, кератолитики; пилинги противопоказаны. Что касается век, необходима их тщательная гигиена и массаж. Стерильные салфетки Блефаклин® (Théa, Франция) используются для массажа и гигиены век у пациентов с демодекозом, акне и воспалительными заболеваниями век и кожи лица, а также удобны для снятия макияжа во время путешествий.

Еще одной проблемой, имеющей и дерматологический, и офтальмологический аспекты, является **сухость глаз вследствие приема системных ретиноидов**. Теалоз® Дуо (Théa, Франция) на основе трегалозы и гиалуроната натрия может применяться при любой степени сухости. Важно, что Теалоз® Дуо не содержит стероидов, фосфатов, консервантов, других агрессивных компонентов и для его использования не требуется снимать контактные линзы.

В эпоху популярности татуажа и наращенных ресниц следует уделять особое внимание состоянию век. С целью профилактики осложнений целесообразно ежедневно для массажа и очищения век и ресниц использовать стерильный гель Теагель® (Théa, Франция), такая процедура способствует открытию протоков сальных желез и МЖ, увлажнению и успокоению кожи век.

Руководитель и главный врач офтальмологического центра «Зір 100%», доцент кафедры офтальмологии Киевского национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Д.Г. Жабоедов в своем выступлении детально остановился на вопросе рефракционной замены хрусталика.

Типичный пациент с пресбиопией, или возрастной дальнозоркостью, – это человек старше 45 лет, который ранее никогда не пользовался очками, однако в последнее время отмечает усталость глаз после работы. На современном

уровне технологий такой пациент может избавиться от ношения очков навсегда. Вариантами коррекции зрения в таких случаях являются би- или мультифокальные линзы, монозрение (коррекция одного глаза для взгляда вблизи, а другого – для взгляда вдаль), мультифокальный LASIK, кондуктивная кератопластика, интракорнеальные импланты, имплантация искусственного хрусталика.

Замена хрусталика является одной из наиболее популярных офтальмологических операций в связи с относительно невысокой стоимостью и наличием высококачественных линз из современных биосовместимых материалов. **Существует 4 основных вида интраокулярных линз (ИОЛ)**: асферические, торические, мультифокальные и аккомодирующие.

К сожалению, часто пациенты остаются неудовлетворенными результатом хирургического лечения. Одна из причин – хирургические процедуры, в т. ч. рефракционная хирургия роговицы и кератопластика, могут вызывать или усиливать БСГ вследствие перерезания роговичных нервов и применения некоторых местных препаратов, необходимых в ходе операции. Хирургия катаракты, операции на веках, применение ботулотоксина также рассматриваются в качестве факторов риска ятрогенной БСГ.

Роговица и слезная пленка составляют 40% рефракции глаза, поэтому у пациентов с БСГ расчет ИОЛ без восстановления состояния слезной пленки будет некорректным. Уже после нескольких инстилляций Теалоз® Дуо (Théa, Франция) происходит стабилизация передней поверхности глаза, что дает возможность максимально точно рассчитать параметры ИОЛ. **Гигиена век перед операцией должна начинаться за 3-5 дней, последнюю процедуру следует провести в день перед вмешательством**. Рекомендации рабочей группы DEWS II по ведению пациентов с ССГ перед/после рефракционной хирургии предусматривают проведение гигиены век и назначение антибиотиков, искусственных слез, кортикостероидов, циклоспорина А. Преимущество следует отдавать бесконсервантным препаратам.

Таким образом, мультидисциплинарный подход (офтальмолог, диетолог, дерматолог) к офтальмологическим заболеваниям, тактике их профилактики и лечения подтверждает важность нового направления – терапевтической гигиены век, а также обосновывает принципы здорового образа жизни и специальной диеты. Инновационные продукты компании Théa (Франция) вносят весомый вклад в этом направлении.

Подготовила ***Лариса Стрильчук***

О.В. Сологуб, засновник освітнього проекту «катаракта.укр»

Катаракта: сучасні аспекти лікування

О.В. Сологуб

Як відомо, катаракта – це поширене прогресуюче захворювання очей, яке призводить до зниження гостроти зору із загрозою повної сліпоти. В Україні щороку діагностується близько 400 тис. хворих з наявною катарактою, що корелює зі світовою статистикою, згідно з якою близько 1% населення має цю патологію. Якщо катаракту не лікувати, вона призводить до повної втрати зору. Хвороба поступово прогресує і навіть на початкових етапах значно погіршує зір пацієнта та якість його життя.

Катаракта спричинює не тільки втрату гостроти зору, а також зменшення контрастної чутливості, підвищену реакцію на яскраве світло, зміну сприйняття кольорів та погіршення зору в умовах недостатнього освітлення, що значно перешкоджає нормальному функціонуванню людини та негативно впливає на якість життя та психічний стан пацієнта (Freeman et al., 2009; Meuleners et al., 2013).

Обмеження в повсякденних діях, з якими стикаються хворі на катаракту, призводять до зниження соціальної взаємодії та підвищення залежності від оточуючих (Zhu et al., 2015). З іншого боку, видалення катаракти асоціюється зі значним поліпшенням депресивних станів (Meuleners et al., 2013), якістю когнітивних функцій (Jefferis et al., 2015; Maharani et al., 2018), якістю життя в цілому (To et al., 2014; Heemraz et al., 2016; Porela-Tiihonen et al., 2016), трудовлаштуванням та поліпшенням доходів (Finger et al., 2012; Feeny et al., 2018), ну і, звичайно, із якістю зорової функції взагалі (Lee et al., 2013; Javed et al., 2015).

Крім того, зниження гостроти зору в значній мірі пов'язане із ризиком виникнення нещасних випадків, спричинюючи навантаження на систему охорони здоров'я та загальний стан здоров'я нації. Метааналіз 27 досліджень показав, що пацієнти, які чекали на лікування катаракти понад 6 міс, відчували більшу втрату зору, зниження якості життя та значно підвищений ризик падінь у порівнянні з пацієнтами, які чекали меньш ніж 6 тиж (Hodge et al., 2007).

Згідно з даними дослідження пацієнтів Medicare (США) віком від 65 років, хворі, яких прооперували з приводу катаракти, мали менші шанси на перелом шийки стегна упродовж року (Tseng et al., 2012). Лікування катаракти також пов'язане із значно підвищеним рівнем виживання порівняно з тими, кому катаракту не було прооперовано (Tseng et al., 2016; Tseng et al., 2018).

На жаль, в Україні існує поширена практика відтерміновувати операцію, зумовлена застарілими міфами, що «катаракта має дозріти, щоб бути успішно прооперованою» та «лікування краплями». Лише трохи більше 100 тис. пацієнтів отримують лікування, водночас коли 300 тис. людей мають значно погіршену зорову функцію та низький рівень життя. Причиною цього є такі основні фактори: необізнаність пацієнтів та лікарів первинної ланки про сучасні методи лікування, відсутність розуміння пацієнтом переваг оперативного втручання, відсутність страхової медицини та реімбурсації матеріалів для хірургії з приводу катаракти.

З 2020 року, коли реформа повністю запрацює, Україна здобуде аналогічну світовій практику реімбурсації вартості основних оперативних втручань з приводу катаракти. Щодо першого фактора, ця стаття має за мету розповісти широкому загалу лікарів про сучасний підхід до лікування катаракти та на яку якість зору може розраховувати пацієнт, обираючи той чи інший метод лікування.

Середній вік пацієнтів, яких оперують з приводу катаракти, у світі за останні роки постійно знижується (Erie, 2014). Катаракта лікується тільки хірургічним шляхом, коли хворий кришталик видаляється і на його місце імплантується інтраокулярна лінза (ІОЛ). Саме якість та технологічні особливості ІОЛ є критично важливими факторами того, який зір отримає пацієнт після операції. Першу у світі ІОЛ було імплантовано в 1949 році, а масовою заміна кришталика стала з 1970-х років. Це були жорсткі лінзи, які потребували відносно великого розтину – до 6 мм, котрі згодом були замінені на гнучкі лінзи – імплантуються через мікророзтин приблизно 2 мм. Перша гнучка ІОЛ була імплантована людині в 1978 році, а масовою практикою їхнє застосування стало з 1980-х років.

Лікування катаракти вважається успішною операцією – 75,9% пацієнтів отримали 100% зір та 95,2% пацієнтів отримали зір вище ніж 50% (ESCRS EUREQUO, 2017). За 2016 рік в ЄС було виконано 4,5 млн втручань з приводу катаракти, що зробило її найпоширенішою хірургічною процедурою (Eurostat, 2018).

Обмеження при застосуванні ІОЛ

Хоча хірургічне лікування катаракти вважається високоефективним та успішним хірургічним втручанням (Baltussen et al., 2004; Day et al., 2015), звичайні монофокальні ІОЛ можуть відновити якісний зір тільки на дальню відстань, але не відновлюють зір на проміжних та близьких дистанціях (від 1м до 40 см), який є життєво необхідним людині для багатьох видів діяльності.

Сучасні гнучкі ІОЛ не можуть повністю замінити втрачений кришталик – основною проблемою є відсутність акомодації. Як відомо, акомодація – це можливість ока людини фокусуватися на різні відстані – наприклад, вести автомобіль або читати книгу. У віці від 40 років акомодація поступово втрачається і переважна більшість людей після 50 років взагалі не може обходитися без окулярів для читання (акомодація працює на відстані приблизно витягнутих рук). Такий стан пацієнта називається пресбіопією. І саме в цьому сенсі жодна сучасна ІОЛ не може повернути той зір, який мала людина в 20 років.

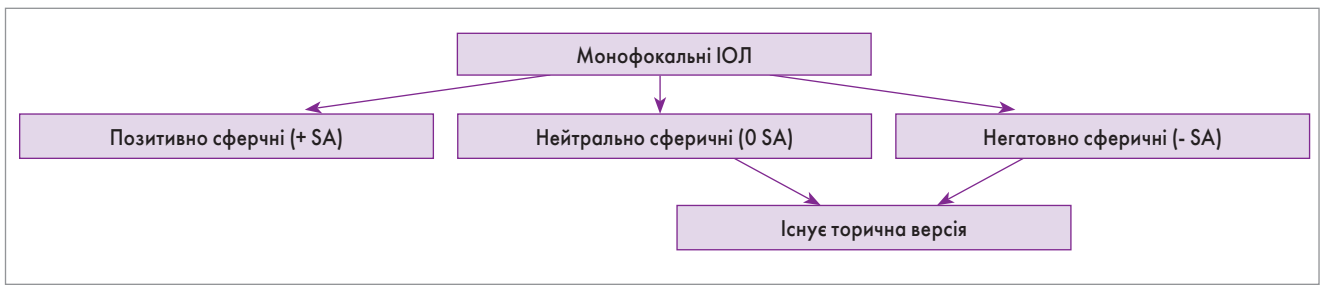


Рис. 1. Типи монофокальних лінз за сферичними аберраціями

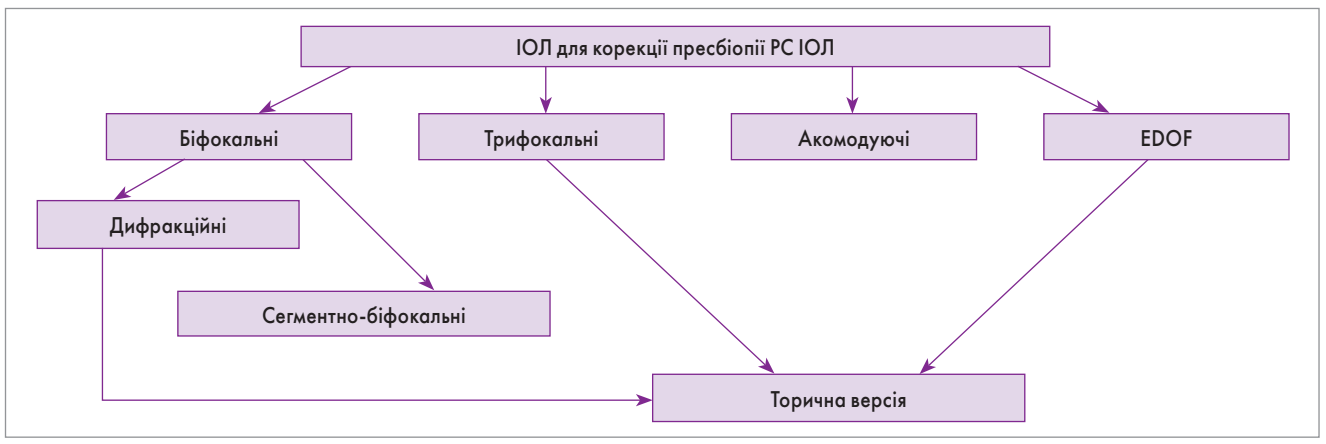


Рис. 2. Типи ІОЛ для корекції пресбіопії

Відновлення проміжного зору – приблизно на довжину руки (орієнтовно 66 см) – є важливим досягненням для багатьох сучасних пацієнтів після хірургії катаракти (Breyer et al., 2017; MacRae et al., 2017; Rocha, 2017). Проміжний зір потрібен для багатьох звичайних дій, таких як робота за комп'ютером, використання планшетів, погляд на спідометр авто або навіть прогулянка по нерівним поверхням (Elliott et al., 2016; Rocha, 2017).

Треба зазначити, що людина віком від 50 років або після лікування катаракти звичайними монофокальними ІОЛ обов'зково використовує окуляри для читання та дуже рідко для проміжного зору, тому функціонуючи на цих відстанях люди мають значно понижену гостроту зору, що, по суті, призводить до ризиків, які були розглянуті вище.

Тож які можливості відновлення зору мають сучасні пацієнти в Україні?

Особливості вибору базисного лікування катаракти

Як було зазначено, базове лікування включає видалення катаракти та імплантацію монофокальної лінзи, яка відновлює якісний зір вдалину, але не дає можливості добре бачити на проміжних та близьких дистанціях.

Необхідно підкреслити, що навіть монофокальні лінзи не всі однаково якісно відновлюють зір вдалину. Особливе значення має тип оптичної поверхні, а саме: як ІОЛ коригує або не коригує так звані сферичні аберації. В межах цієї статті не розглядаються всі аспекти аберації ока, а зазначається, що існує 3 типи стандартних монофокальних лінз: із позитивною сферичною аберацією (базова ІОЛ), асферично нейтральні та ІОЛ з негативною сферичною аберацією, які коригують позитивні сферичні аберації рогівки. Усі ці типи лінз мають різні результати щодо контрастної чутливості та якості зору пацієнта після імплантації та мають бути ретельно обрані офтальмологом відповідно до типу рогівки пацієнта.

Фактором, який впливає на якість зору після операції, є астигматизм – стан, коли поверхня рогівки не є ідеальною сферою. Цей стан спостерігається в майже 75% населення та потребує корекції не менш ніж у 36% пацієнтів. Коригування астигматизму можливе під час лікування катаракти через імплантацію так званих торичних ІОЛ. Але коригування астигматизму не вирішує проблеми залежності від окулярів для проміжної або близької дистанції.

На рисунку 1 зазначені 3 типи оптики за сферичною аберацією. Але в Україні поширена практика не звертати увагу на тип сферичних аберацій, визначаючи нейтрально сферичні та негативно сферичні ІОЛ одним поняттям – асферичні ІОЛ, що не є цілком коректним.

Вирішення проблеми відновлення повноцінного зору

Доведено, що лікування катаракти стандартними ІОЛ значно поліпшує якість зору та життя, але тільки щодо зору вдалину, водночас коли для зору на відстані приблизно від 1 м пацієнту потрібні одна чи дві пари окулярів.

Чи може бути ця проблема вирішена та які є доступні методи на сьогодні?

Сучасні технології дозволяють вибрати пацієнту, який бажає повернути зір, із декількох варіантів ІОЛ для корекції пресбіопії (рис. 2). З'явилися такі лінзи в 1997 році і називалися мультифокальними. Вказана лінза надавала на сітківку пацієнта дві зони різного зображення – вдалину та з близької дистанції десь на рівні 35 см. Маючи на сітківці дві зони різкого зображення, завдяки процесу нейроадаптації мозок пацієнта сприймає саме ту частину зображення, яка зараз потрібна для аналізу. Отже, людина чітко бачить або вдалину, або поблизу. Зараз такі ІОЛ є підвидом групи лінз для корекції пресбіопії, які більш точно називаються біфокальними.

Таким чином, для корекції пресбіопії сьогодні існує 4 типи ІОЛ, а саме:

Продовження на стор. 58.

О.В. Сологуб, засновник освітнього проекту «катаракта.укр»

Катаракта: сучасні аспекти лікування

Продовження. Початок на стор. 57.

- біфокальні ІОЛ;
- трифокальні ІОЛ;
- акомодуючі ІОЛ;
- ІОЛ із розширеною глибиною фокуса, або EDOF.

Кожен з цих типів ІОЛ має свої особливості при застосуванні та певні компроміси. Найвідомішим компромісом є те, що наявність додаткового зображення на сітківці завжди знижує контрастну чутливість та підвищує чутливість пацієнта до яскравих джерел світла, таких як світло фар, ліхтарів, сонячних променів. Розглянемо типи ІОЛ більш детально.

Біфокальні ІОЛ

Перший відомий тип ІОЛ, який поліпшує зір вдалину та на певній близькій дистанції. Характеризується тим, що можна обирати декілька варіантів близької дистанції, яка найбільш відповідає потребам пацієнта – від 33 см до 50 см.

Технологічно біфокальні ІОЛ виготовляються або традиційним для індустрії способом – нанесенням спеціальних дифракційних кіл на центральну частину оптики, і саме наявність цих кіл є одним із головних факторів появи в пацієнта візуальних артефактів від джерел світла, або за так званою біфокальною технологією, схожою на виробництво прогресивних окулярів. Такі біфокальні ІОЛ з подвійною оптикою значно меньше схильні до проявів світлових аномалій і мають назву «сегментно-біфокальні».

Традиційні (дифракційні) біфокальні ІОЛ забезпечують відносно невелику ціну, але мають візуальні проблеми від джерел світла (не стосується сегментно-біфокальних ІОЛ), недостатньо якісний зір на проміжних дистанціях.

Сегментно-біфокальні ІОЛ: майже відсутні проблеми від джерел світла, але недостатньо якісний зір на проміжних дистанціях, немає торичних версій.

Трифокальні ІОЛ

Сучасні лінзи, які мають три найкращі фокальні точки (дистанції якісного зору), а саме – дальній, проміжний зір та зір на близький відстані. Так само, як і біфокальні ІОЛ, трифокальні мають певну різницю між проміжною та близькою відстанню. У різних виробників лінз ці дистанції варіюються (наприклад, 33 та 66 см або 40 та 55 см).

Перевагами трифокальних лінз є якісний зір в трьохфокальних точках: дальня, середня та близька. Але мають високу ціну та зниження контрастної чутливості, певні візуальні проблеми від джерел світла.

Акомодуючі ІОЛ

Цей тип ІОЛ створений для відновлення природної акомодації. Людина втрачає акомодацію, тому що кришталик стає твердішим, але м'язи, які керують акомодацією, працюють. Для виготовлення таких лінз виробники намагаються враховувати цю специфіку.

Переваги акомодуючих лінз: відсутність проблем із джерелами світла, немає втрати контрасту, не потребують нейроадаптації. Недоліки: зазвичай діапазон акомодації не можна чітко визначити в різних людей, часто фактично акомодують тільки до проміжної дистанції.

Лінзи з розширеною глибиною фокуса, EDOF

Це найсучасніший тип ІОЛ, який діє за принципом великої глибини різкості у фотоапараті. Такі лінзи конструктивно також мають кільцеві насічки, але діють вони інакше. Людина з такою ІОЛ, порівняно з трифокальними лінзами, має чіткий зір не в 2 або 3 фокальних точках, а на відстані всього діапазону дистанцій від нескінченності до приблизно 42 см.

Переваги EDOF: відсутність проблем із джерелами світла, немає втрати контрасту, не потребують нейроадаптації. Недоліки: не дають якісний зір на дуже близьких відстанях – до 42 см.

Слід зазначити, що майже всі із перелічених типів ІОЛ для корекції пресбіопії мають торичні моделі, тобто можуть додатково коригувати астигматизм (винятком є сегментно-біфокальні лінзи).

Як обрати тип лінз, що відповідає вимогам пацієнта?

Як стає зрозуміло із викладеного вище, жодна ІОЛ не є ідеальною. Тому ключовим питанням при виборі ІОЛ (не враховуючи медичні критерії, такі як показання або протипоказання) є відповідність результату лікування і очікувань пацієнта стосовно зору після операції. Згідно з результатами опитувань, пацієнт часто оцінює лікаря за такими критеріями: чи був лікар до нього уважним та чи його очікування були виправдані після лікування. Лікар, який перевищив очікування пацієнта до операції, ризикує стати «некомпетентним», тому питання, як працювати з очікуваннями пацієнтів, часто піднімаються під час конференцій та в публікаціях.

В кожного пацієнта необхідно запитати, як саме він хоче бачити, та запропонувати йому ІОЛ, яка найбільше підходить під його очікування. Таке спілкування потребує неабиякої уваги з боку лікаря, адже пацієнт може не зрозуміти запитання, не мати досвіду достатньо гарного зору або просто звикнути за останні 10-15 років до погіршення зорової функції. Слід пам'ятати, що уявлення пацієнта про якість зору є суб'єктивним.

Ускладнює спілкування з пацієнтом і той факт, що хворий першу інформацію отримує від лікаря первинної ланки, а другу – від хірурга, яка може фактично розрізнятися або бути тотожною, але сприйматися пацієнтом по-різному, навіть конфліктно. Крім того, пацієнт може самостійно знайти додаткову інформацію, достовірність якої він не може об'єктивно оцінити. Саме тому навчання та належне інформування пацієнта є однією із головних тем, які обговорюються в міжнародних наукових журналах. Пацієнти, з якими проводиться якісна освітня робота, зазвичай більш задоволені результатами і роботою лікаря в цілому.

Таким чином, робота лікаря не зводиться до вибору ІОЛ на власний розсуд. Лікар повинен спробувати зрозуміти реальні очікування пацієнта, які базуються на його способі життя, запропонувати найкращий метод лікування та відповідний тип ІОЛ, розвіяти міфи про катаракту і вмотивувати людину на свідомий вибір щодо проведення хірургічного втручання.

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВГО «УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ОРТОПЕДІВ-ТРАВМАТОЛОГІВ»
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

XVIII З'ЇЗД ОРТОПЕДІВ-ТРАВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

9-11 жовтня 2019 року
м. Івано-Франківськ

Докладнішу інформацію, а також інформацію про можливі зміни і формат з'їзду Ви зможете знайти на сайтах http://www.uaot.org.ua та http://www.ito.gov.ua

Українська гастроентерологічна асоціація
Харківська медична академія післядипломної освіти

Науково-практична конференція
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ УЇК-ЕНД: ВІКОВІ АСПЕКТИ
Полтава
27-29 червня 2019

ОСНОВНІ ТЕМИ

- Фактори ризику та причини захворювань шлунково-кишкового тракту
- Вдосконалення діагностики та лікування захворювань шлунково-кишкового тракту
- Розбір складних клінічних випадків
- Вікові особливості перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту

Оргкомітет
Олег Могильний, тел.: +380 (67) 548-49-09;
e-mail: oleg.mogilniy@mamo.kiev.ua
Наталія Пасічник, тел.: +380 (98) 076-76-59;
e-mail: manager@mamo.kiev.ua
Артем Бараннік, тел.: +380 (67) 499-83-31;
e-mail: oleg.mogilniy@mamo.kiev.ua

Изучение белкового состава патологических отложений на хрусталике при псевдоэксфолиативном синдроме

Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) – это возрастное прогрессирующее заболевание внеклеточного матрикса с офтальмологическими проявлениями. ПЭС клинически диагностируется по наличию внеклеточных эксфолиативных отложений на передней поверхности хрусталика. ПЭС является основным фактором риска развития глаукомы, главной причины необратимой слепоты в мире и часто связан с развитием катаракты. Сообщается, что ПЭС ассоциирован с болезнью Альцгеймера и увеличивает риск сердечных заболеваний и инсульта. Отложения при ПЭС, обнаруживаемые на передней поверхности хрусталика, являются высокобелковыми, сложными и нерастворимыми, что затрудняет расшифровку белкового компонента их состава. Таким образом, на сегодняшний день известна лишь небольшая часть белкового состава ПЭС.

Цель этого научного исследования – расшифровать белковый состав патологического материала ПЭС на хрусталике у пациентов и улучшить понимание патофизиологии данного синдрома.

Методы. Жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия (LC-MS/MS) использовались для обнаружения новых белков в экстрактах чистого материала ПЭС, хирургически изолированного от пациентов (n=4) с ПЭС, перенесших операцию по удалению катаракты. Подмножество идентифицированных белков было проверено иммуногистохимически с использованием образцов капсул хрусталика от независимых пациентов (n=3); капсулы хрусталика от пациентов с катарактой без ПЭС были использованы в качестве контроля (n=4). Экспрессию транскриптов подтвержденных белков в эпителии хрусталика человека анализировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Функциональные взаимоотношения между белками, идентифицированными в этом исследовании, и генами и белками, идентифицированными ранее, были определены с использованием аналитической базы данных InnateDB.

Результаты. Были обнаружены пептиды, соответствующие 66 белкам, включая 10 белков, ранее идентифицированных в материале ПЭС. 13 вновь определенных белков были отобраны для проверки. В ходе исследования было установлено, что из этих белков 12 являются подлинными компонентами материала. Новые белковые компоненты включают аполипопротеины (APOA1 и APOA4), белки ответа на стресс (CRYAA и PRDX2) и белки, связанные с кровью (субъединицы фибриногена и гемоглобина), в частности гемоглобин, не содержащий железа. Данные по экспрессии генов позволяют предположить, что идентифицированные белки стресс-ответа и гемоглобин доставляются в материал ПЭС эпителием хрусталика, аполипопротеинами и фибриногеном водянистой влаги глаза. Анализ путей выявления новых белковых компонентов и генов или белков, идентифицированных ранее, подтвердил участие организации и деградации внеклеточного матрикса, образования эластичных волокон и системы комплемента в ПЭС. Сетевой анализ показал центральную роль фибронектина в патофизиологии заболевания. Выявленные новые белковые компоненты материала ПЭС также объясняют молекулярную составляющую связи ПЭС с заболеваниями сердца, инсультом и болезнью Альцгеймера.

Выводы. Это исследование расширяет понимание белкового состава патологического материала ПЭС на хрусталике у пациентов с ПЭС и дает полезную информацию о патофизиологии данного синдрома. Данное исследование вместе с предыдущим демонстрируют, что использование чистого протеинового материала, без материалов основной капсулы хрусталика, для анализа протеомики является эффективным методом для расшифровки белкового состава сложных и нерастворимых внеклеточных патологических отложений глаза, присутствующих у пациентов с ПЭС.

Sharma S. et al.Novel protein constituents of pathological ocular pseudoexfoliation syndrome deposits identified with mass spectrometry. Mol Vis. 2018.

Качество зрения после коррекции пресбиопии с помощью эксимер-лазерной абляции с использованием микромоноскопического метода и модуляции сферической аберрации

Целью данного исследования было оценить качество зрения после эксимер-лазерной (MEL 80) коррекции пресбиопии с использованием микромоноскопического метода и модуляции сферической аберрации.

Методы. Пациенты были распределены в 1 из 3 групп на основе предоперационного сферического эквивалента. Острота зрения, сферическая аберрация, контрастная чувствительность, качество зрения и безопасность процедуры были оценены до операции и в конце исследования. Ведущий глаз лечили от дальнозоркости, а ведомый – от близорукости с модуляцией сферической аберрации.

Результаты. В исследовании приняли участие 50 пациентов (100 глаз). Средний возраст пациентов составил 46,84±4,17 года (стандартное отклонение). Стереопсис в конце исследования улучшился в группе 3 с 215,29±99,63 секунды дуги (угловая секунда) и 169,41±71,10 секунды (p=0,025); в других группах не было замечено никаких изменений. Контрастная чувствительность при 18 циклах на градус увеличилась в группе 2 (p=0,021), без изменений в других группах. Группа 1 и 2 имели лучшее качество зрения после операции на основе частоты системы оптического анализа качества зрения со значениями передаточной функции модуляции 100, 20 и 9% и коэффициентом Штреля.

Выводы. Коррекция пресбиопии с помощью микромоновизуализации и абляции сферических аберраций эксимер-лазером привела к минимальным изменениям стереопсиса, контрастной чувствительности и остроты зрения.

Romero M. et al. Visual quality after presbyopia correction with excimer laser ablation using micromonovision and modulation of spherical aberration. J Cataract Refract Surg. 2019.

Описание новой методики обработки мелких перфораций роговицы цефуроксимом

Целью проведенного исследования было описать новую методику герметизации небольших перфораций роговицы после проникающей травмы.

Методы. Перфорации роговицы 6 глаз были герметизированы с использованием метода гидратации цефуроксимом. Этот прием идентичен уже известному методу для герметизации разрезов после операции по удалению катаракты, за исключением использования цефуроксима вместо сбалансированного солевого раствора. Кроме того, цефуроксим прицельно вводился в переднюю камеру. После гидратации использовали терапевтическую контактную линзу. Сравнивался результат в 8 глазах с небольшой травматической перфорацией роговицы, которая была закрыта с применением терапевтических контактных линз без гидратации.

Результаты. Этот новый метод был задействован в шести случаях с утечкой водянистой влаги сразу после гидратации в каждом из этих глаз. В случаях с неглубокой или плоской передней камерой этот маневр вызвал немедленное реформирование камеры. Следует отметить, что рубцы роговицы после гидратации были минимальными с небольшим влиянием на остроту зрения. По сравнению с глазами с небольшими перфорациями роговицы, герметизированными терапевтическими контактными линзами без гидратации, при всех случаях, когда была выполнена гидратация цефуроксимом, перфорации были герметезированы немедленно в отличие от случаев терапии без гидратации. Кроме того, глаза, подвергшиеся гидратации цефуроксимом, имели худшую среднюю остроту зрения при поступлении, лучшую среднюю остроту зрения через 1 месяц после травмы и более короткую среднюю продолжительность госпитализации.

Выводы. Этот новый метод предлагает пять основных преимуществ:

1. Достигнута немедленная герметизация перфорации роговицы.
2. Окончательная обработка может быть достигнута с помощью щелевой лампы.
3. Поскольку ни швы, ни клей не применяются, заживление достигается с минимальными рубцами и дискомфортом.
4. Требуется минимальное количество оборудования.
5. Инъекция цефуроксима в переднюю камеру обеспечивает профилактику инфекции.

Allon G. et al. Hydration of small leaking corneal perforations with cefuroxime. Int Ophthalmol. 2019.

Влияние информационного видео на уровень тревожности пациентов перед хирургическим вмешательством по поводу катаракты

Целью данного исследования было оценить, снижает ли информированность пациентов о предстоящей операции по удалению катаракты предоперационный уровень тревожности.

Методы. Проводилось проспективное контролируемое исследование метода для снижения тревожности у пациентов при первичной плановой хирургии по поводу катаракты. Первичным критерием оценки был вопросник, основанный на Амстердамской шкале предоперационного уровня тревожности (APAIS) и 80,0 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Анкета была заполнена контрольной группой пациентов перед первичным вмешательством по поводу катаракты, которые не видели информационное видео. Группа вмешательства заполнила вопросник, просмотрев видео перед операцией.

Результаты. В исследовании приняли участие 200 пациентов (100 в группе вмешательства, 100 в контрольной группе). Между контрольной группой (45,5 мм±21,4) и группой вмешательства (11,2±11,4 мм) (p<0,001) была значительная разница в средних показателях тревожности по ВАШ. По 5-ступенчатой шкале Лайкерта ответы на утверждение APAIS «Я испытываю беспокойство по поводу процедуры» (диапазон от 1 – совсем не испытываю до 5 – крайне обеспокоен) также показали, что пациенты контрольной группы были значительно более обеспокоены, чем группа вмешательства (p<0,01). Средний показатель тревожности составил 3 в контрольной группе против 1 в группе вмешательства.

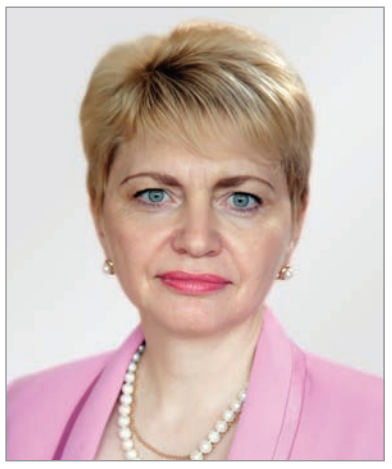
Выводы. Подготовку пациентов перед операцией по удалению катаракты с помощью информационного видео можно считать недорогим и эффективным способом снижения предоперационной тревожности. Такие мероприятия могут улучшить общее восприятие пациентами хирургического вмешательства при катаракте.

Ahmed K.J. et al. Effect of a patient-information video on the preoperative anxiety levels of cataract surgery patients. J Cataract Refract Surg. 2019.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

Н.О. Дзюба, к.м.н., директор Київського міського центру діагностики та лікування судинно-дистрофічних захворювань ока, завідувач офтальмологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 9

Оптимізація лікування сухої форми вікової макулярної дегенерації


Н.О. Дзюба

Вікова макулярна дегенерація (ВМД) – це хронічний дистрофічний процес з ураженням хоріокапілярного шару та пігментного епітелію в ділянці жовтої плями сітківки, що супроводжується втратою центрального зору переважно в осіб віком понад 50 років, не пов'язана з катарактою чи іншим захворюванням очей (код МКХ H 35.3). З віком частота ВМД підвищується у 20-25 разів: її ознаки виявляють у чверті чоловіків і третини жінок, яким виповнилося 75 років (Hageman G.S. et al., 2008; Arroyo J.G., 2018).

За даними ВООЗ, в структурі офтальмологічних причин втрати зору частка ВМД становить 9% (Бикбов М. и соват., 2013). Найбільшу поширеність цього захворювання відзначено у Європі та Північній Америці, передовсім у представників європеоїдної раси (Klein R. et al., 2004; Wong W. et al., 2014). Досить часто хворобу виявляють і в країнах Азіатського регіону (Cheung C. et al., 2012). Поширеність ВМД демонструє тенденцію до зростання: за прогнозами, у глобальному масштабі до 2020 р. 196 млн осіб матимуть ВМД, а до 2040 р. їх число зросте до 288 млн (Wong W. et al., 2014).

Макула, або жовта пляма, – це зона сітківки з найбільшою кількістю колбочок, яка відповідає за фокусування світла, що забезпечує ясність і чіткість зорових образів, насамперед у центрі поля зору. Це дає людині можливість впізнавати оточуючих, читати, керувати автомобілем тощо. При ВМД виникає дистрофія тканин жовтої плями, передовсім пігментного епітеліального шару, а також судин, які кровопостачають цю ділянку (рис. 1).

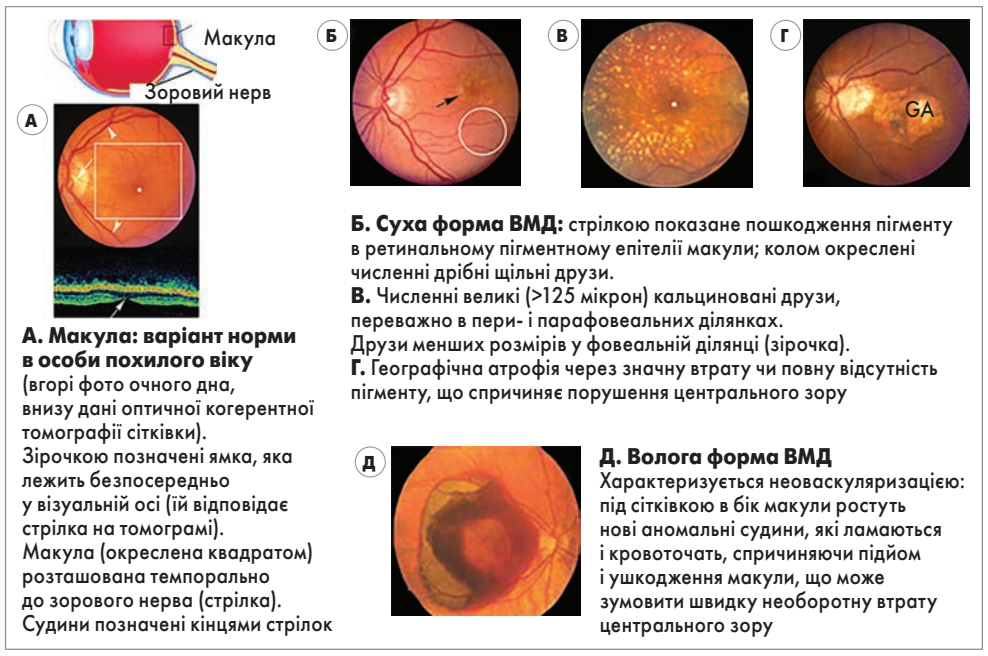
Основною причиною дистрофії є вікова інволюція тканин ока, утім, швидкість її виникнення і прогресування дуже варіабельна в різних людей. Вважають, що на ці процеси впливають генетичні чинники (спадковість), гендерні й етнічні особливості (ВМД частіше має місце в жінок, а також у європеоїдів зі світлим кольором очей, оскільки в них щільність макулярного пігменту найнижча), низка модифікованих факторів ризику, як-от куріння, атеросклеротичне ураження дрібних судин (утричі вищий ризик ВМД), артеріальна гіпертензія (підвищує ризик у 7 разів), стреси, цукровий діабет, далекозорість, часте перебування під прямими сонячними променями без захисних окулярів (сприяє утворенню та накопиченню токсичних метаболітів в епітеліальному шарі сітківки), неправильне харчування, надмірна маса тіла, нестача вітамінів і мікроелементів (Hageman G.S. et al., 2008; Arroyo J.G., 2018).

У 90% пацієнтів із ВМД виявляють суху форму, яка характеризується прогресуючим перебігом з розвитком дегенеративних змін у структурі шарів сітківки внаслідок накопичення аморфного матеріалу, що на пізніх стадіях призводить до формування географічної атрофії чи хоріоїдальної неоваскуляризації. Такі зміни зумовлюють зниження центрального зору, що спричиняє інвалідність та дезадаптацію пацієнтів (Пасечникова Н.В., 2007; Нероева Н.В., 2010; Тищенко О.Е., 2010; Долгова И.Г., 2012). На будь-якому етапі перебігу, особливо за умови впливу додаткових чинників ризику, суха форма ВМД може перейти у вологу; остання, своєю чергою, може індукувати швидку тяжку необоротну втрату центрального зору (Hageman G.S. et al., 2008).

Порушення антиоксидантного захисту та зниження оптичної щільності макулярного пігменту – важливі чинники патогенезу ВМД (AREDS Research Group, 2001; AREDS2 Research Group, 2013; Nolan J. et al., 2007, 2011; Dennison J. et al., 2013). Високоефективними інгібіторами вільних радикалів є пігменти лютеїн та зеаксантин, що належать до оксикаротиноїдів класу ксантофілів та забезпечують оптичний світлофільтр і захист пігментного епітелію й зорових клітин від шкідливого впливу ультрафіолету (Loughman J. et al., 2010; Nolan J. et al., 2012; Dennison J. et al., 2013). Майже 70% загального вмісту зазначених пігментів в оці сконцентровано в макулі, насамперед у її центральній зоні діаметром 100 мкм (Леонова Е.С. и соавт., 2010). У разі ВМД оптична щільність макулярного пігменту суттєво знижена, що підвищує негативний вплив вільних радикалів на сітківку (Beatty S. et al., 2001; Berendscot T. et al., 2002). Зменшення рівня природних антиоксидантів, як-от вітамини С, Е і β-каротин, цинк, мідь, також пришвидшує прогресування хвороби (AREDS Research Group, 2001; AREDS2 Research Group, 2013).

З огляду на це основними напрямами лікування сухих форм ВМД є корекція способу життя для усунення впливу окреслених вище модифікованих чинників ризику. Для зменшення впливу ушкоджувальних факторів застосовують антиоксиданти, для поліпшення кровопостачання очного дна – судинорозширювальні препарати та дезагреганти. При виявленні початкових ознак неоваскуляризації можна застосувати новий клас препаратів, які пригнічують судинні ендотеліальні фактори росту (анти-VEGF). Ці лікарські засоби вводяться в порожнину склоподібного тіла, де вони блокують утворення нових аномальних судин або сприяють їх облітерації, запобігаючи таким чином крововиливам і відшаруванню макули. Доведено, що під дією анти-VEGF хоріоїдальна неоваскуляризація суттєво зменшується аж до часткового відновлення зору. Основними недоліками цього виду терапії є висока вартість, низька прихильність пацієнтів до лікування через інвазивність процедури та необхідність повторних введень (1 раз на 1-3 міс), оскільки при зниженні концентрації препарату ефект зникає (Hageman G.S. et al., 2008). В сучасних умовах основним методом лікування сухої форми ВМД є консервативний.

Для успішного лікування такої патології, як ВМД, важливо забезпечити регулярне постачання організму пацієнта необхідною кількістю біологічно активних речовин, що беруть участь у метаболічних процесах органа зору. На вітчизняному ринку представлений комплекс Слезавіт у капсулах («Адіфарм Лтд»



А. Макула: варіант норми в особи похилого віку (вгорі фото очного дна, внизу дані оптичної когерентної томографії сітківки). Зірочкою позначені ямка, яка лежить безпосередньо у візуальній осі (їй відповідає стрілка на томограмі). Макула (окреслена квадратом) розташована темпорально до зорового нерва (стрілка). Судини позначені кінцями стрілок

Б. Суха форма ВМД: стрілкою показане пошкодження пігменту в ретинальному пігментному епітелії макули; колом окреслені численні дрібні щільні друзи.
В. Численні великі (>125 мікрон) кальциновані друзи, переважно в пери- і парафовеальних ділянках. Друзи менших розмірів у фовеальній ділянці (зірочка).
Г. Географічна атрофія через значну втрату чи повну відсутність пігменту, що спричиняє порушення центрального зору

Д. Волога форма ВМД
Характеризується неоваскуляризацією: під сітківкою в бік макули ростуть нові аномальні судини, які ламаються і кровоточать, спричиняючи підйом і ушкодження макули, що може зумовити швидку необоротну втрату центрального зору

Рис. 1. Вигляд очного дна в осіб похилого віку в нормі (а) та при сухій (б-г) і вологій (д) формах ВМД

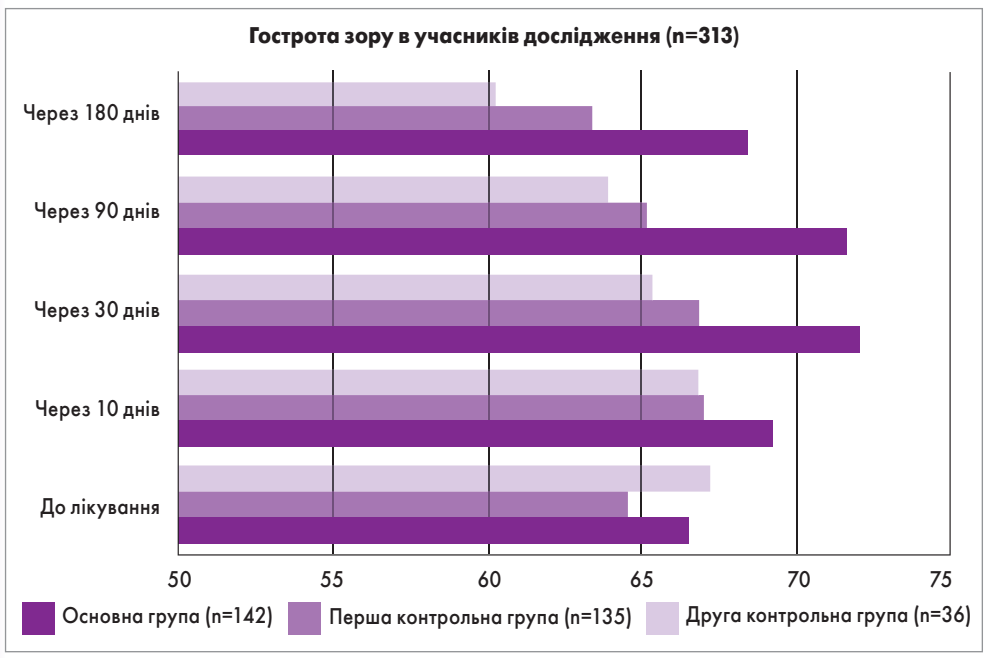


Рис. 2. Динаміка показників гостроти зору в пацієнтів із сухою формою вікової макулярної дегенерації

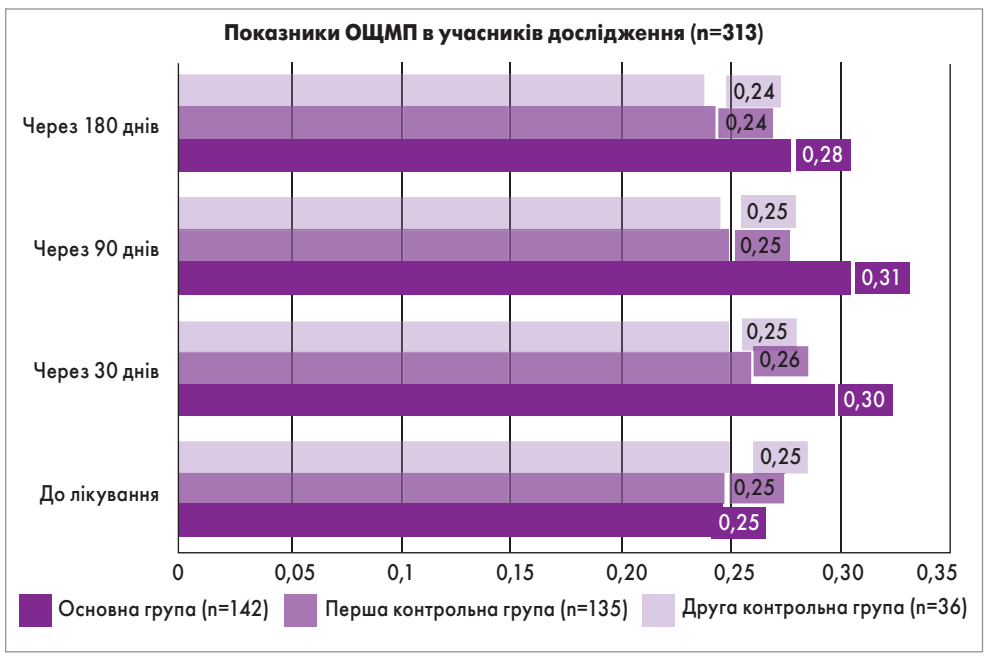


Рис. 3. Динаміка показників оптичної щільності макулярного пігменту в пацієнтів із сухою формою ВМД

для «Уорлд Медицин Офтальмікс Лтд», Болгарія/Велика Британія), до складу якого входять: аскорбінова кислота (вітамін С) – 60,0 мг, α-токоферолу ацетат (вітамін Е) – 10,0 мг, ретинолу ацетат (вітамін А) – 1,0 мг, рибофлавін (вітамін B_2) – 3,0 мг, піридоксину гідрохлорид (вітамін B_6) – 2,0 мг, тіаміну мононітрат (вітамін B_1) – 1,5 мг, лютеїн – 10,0 мг, зеаксантин – 1,0 мг, цинку оксид – 10,0 мг, сульфат міді – 1,0 мг, хром – 50,0 мкг, селен – 25,0 мкг, екстракт чорниці – 60,0 мг.

Таким чином, до складу Слезавіту входять такі біологічно активні компоненти, як вітаміни, мінерали і рослинні каротиноїди. На властивостях цих речовин варто зупинитися окремо. Лютеїн та зеаксантин – каротиноїди, що в нормі присутні в сітківці ока. Ефективність цих речовин пояснюється високою антиоксидантною активністю, з одного боку, та здатністю фільтрувати шкідливу частину спектра світла – з іншого. Вони покращують нічний зір та запобігають розвитку вікових порушень зорової функції. Вітамін С у комплексі з вітаміном Е – антиоксиданти, які захищають жирові структури мембрани клітини від перекисного окиснення. Мідь, цинк, хром та селен як каталізатори перешкоджають утворенню вільних радикалів. Екстракт чорниці зміцнює стінки капілярів та попереджає крововиливи в сітківку. Вітамін B_2 входить до складу зорового пурпуру, захищає сітківку ока від шкідливої дії ультрафіолетового випромінювання. Вітамін А покращує нічний зір.

Можливості застосування Слезавіту у пацієнтів з ВМД вивчалися в дослідженні, проведеному в Київському міському центрі діагностики та лікування судинно-дистрофічних захворювань ока (Дзюба Н.А., 2016).

Матеріали та методи

У дослідженні брали участь 175 пацієнтів (313 очей; 48 чоловіків та 127 жінок) віком від 52 до 89 років із сухою формою ВМД. Критеріями виключення були: наявність ексудації та крововиливів, відшарування нейроепітелію чи пігментного епітелію, неоваскулярної субретинальної мембрани, субретинального фіброзу, помутніння оптичних середовищ ока, глаукоми, діабетичної ангіоретинопатії, високої ускладненої короткозорості, інших уражень макулярної зони, не пов'язаних із сухою формою ВМД.

Учасників було розподілено на 3 групи. До основної групи включили 80 пацієнтів (142 ока), які проходили курс консервативної терапії в умовах стаціонару впродовж 10 днів з подальшим прийомом комплексу Слезавіт по 1 капсулі на добу впродовж 2 міс. До першої контрольної групи увійшли 75 пацієнтів (135 очей), які лікувалися в умовах стаціонару консервативно впродовж 10 днів; до другої контрольної – 20 пацієнтів (36 очей), котрі перебували під спостереженням і не отримували терапії.

Усім пацієнтам було проведено стандартне офтальмологічне обстеження. Гостроту зору визначали за допомогою таблиць ETDRS (кількість знаків) до лікування, через 10 днів консервативної терапії, а також через 30, 90 та 180 днів спостереження. Оптичну щільність макулярного пігменту (ОЩМП) вимірювали на денситометрі Maculux praxis (Ebiga VISION GmbH, Німеччина) методом гетерохроматичної флік-фотометрії. Відповідно до інструкції нормальним результатом вважалося значення ОЩМП, близьке до 0,4.

Результати та обговорення

До лікування різниця між показниками гостроти зору у всіх групах статистично не відрізнялася. В основній групі через 30 і 90 днів спостереження виявлено статистично значиме підвищення гостроти зору від 66,5±2,3 (до початку лікування) до 72,1±2,5 та 71,7±2,4 відповідно; у першій контрольній групі гострота зору суттєво не змінилася, натомість у другій контрольній групі через 90 та 180 днів гострота зору суттєво зменшилася – від 67,3±2,2 на початку спостереження до 60,3±2,5 на 180-й день ($p<0,05$). Слід вказати, що вже через 30 днів, і в подальшому показники гостроти зору в основній групі були істотно вищими в порівнянні з обома контрольними групами (рис. 2).

До лікування різниця між показниками ОЩМП статистично не відрізнялася між групами ($p>0,05$). В основній групі через 30, 90 і 180 днів спостереження відзначалося статистично достовірне збільшення ОЩМП ($p<0,05$), натомість в обох контрольних групах показники ОЩМП практично не змінилися ($p>0,05$). Статистично значима різниця ($p<0,05$) між показниками ОЩМП визначалася, починаючи з 30-го дня і в подальшому – через 90 і 180 днів спостереження (рис. 3).

Висновки

Таким чином, у групі комплексного лікування сухої форми ВМД та додаткового вживання Слезавіту упродовж 180 днів було зафіксовано стабілізацію гостроти зору та підвищення ОЩМП на 12,6%, тоді як за відсутності терапії гострота зору знизилася на 10,3%. Показники ОЩМП в контрольних групах практично не змінились.

Результати дослідження дають підстави зробити висновок про ефективність застосування Слезавіту в комплексному лікуванні сухої форми ВМД, на що вказує статистично значиме підвищення показників гостроти зору та ОЩМП.

СлезаВіт

ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ОЧЕЙ

З ЛЮТЕЇНОМ, ЗЕАКСАНТИНОМ ТА ЕКСТРАКТОМ ЧОРНИЦІ

Потужні природні антиоксиданти – комплексна підтримка усіх структур ока!

- Під час інтенсивного росту дитини
- Для сповільнення темпів розвитку наростання вікових змін сітківки
- Як складова комплексної терапії під час відновлення після офтальмологічних операцій

Екстракт чорниці / 60 мг
Лютеїн / 10 мг
Зеаксантин / 1 мг

Основа макулярного пігменту, що захищає око від оптичного й оксидативного стресу

Екстракт чорниці стимулює синтез і регенерацію зорового пігменту родопсину, покращує зорові функції, знижує втому очей під час зорових навантажень, має антиоксидантну дію

Цинку оксид / 10 мг
Міді сульфат / 1 мг
Хром / 50 мг
Селен / 25 мг

B_1 (тіаміну мононітрат) / 1,5 мг
B_2 (рибофлавін) / 3,0 мг
B_6 (піридоксину гідрохлорид) / 2,0 мг
C (кислота аскорбінова) / 60,0 мг
A (ретинолу ацетат) / 1,0 мг
E (α-токоферолу ацетат) / 10,0 мг

Цинк – у складі ферментів бере участь в процесах обміну речовин

Хром – утворює фактор толерантності до глюкози

Мідь – процеси кроветворення

Селен – стимулює процеси обміну речовин, потужний імуностимулятор, антиоксидант

B_1, B_2, B_6, що знаходяться в мембранах нервових клітин, забезпечують енергетичні процеси та регенерацію нервових волокон

A, C, E – захищають клітини та тканини від впливу вільних радикалів

Ретинол – необхідний для синтезу родопсина (пігменту фоторецепторів сітківки)

WORLD MEDICINE OPHTHALMICS

Тел.: (044) 495 25 30 | e-mail: info@wm-ophthalmics.com.ua

СЛЕЗАВІТ. Рекомендації щодо споживання. Рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело водо- та жиророзчинних вітамінів, антоціанів, біомікроелементів, лютеїну та зеаксантину: з метою запобігання втомі очей внаслідок тривалого читання, роботи з персональним комп'ютером, носіння контактних лінз, тривалого керування автомобілем, впливу яскравого освітлення; для профілактики порушень адаптації зору до умов недостатньої освітленості; з метою попередження наростанню вікових змін сітківки; в період інтенсивного росту дитини; в період відновлення після офтальмологічних операцій. **Особливості застосування.** Можливе забарвлення сечі в інтенсивний жовтий колір, що зумовлено наявністю вітаміну B_2 (рибофлавіну) в складі. **Застереження щодо вживання:** не рекомендується приймати одночасно з іншими полівітамінними комплексами. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до складових компонентів, вагітність та період лактації. Не є лікарським засобом. **Виробник.** «АДІФАРМ ЛТД», Болгарія. **Заявник.** «УОРЛД МЕДИЦИН ОФТАЛЬМІКС ЛІМІТЕД», Велика Британія. *Науково-експертна оцінка ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» №25 від 28.03.2017 р.*

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції щодо застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

Л.А. Бруцкая, к.м.н., ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса

Астигматизм: клиника, диагностика, профилактика и лечение

Л.А. Бруцкая

В последние годы увеличивается количество пациентов с различными видами аномалий рефракции. Так, астигматизм выявляют у 45-55% населения.

Под астигматизмом понимают изменение оптической системы глаза, при которой она не является сферичной и преломленные в ней лучи не могут быть сфокусированы в одной точке. Частыми функциональными осложнениями астигматизма являются нарушение бинокулярного зрения, астенопический синдром (в виде быстрой утомляемости при чтении, ощущения подергивания в глазу, головной боли и т. д.), амблиопия, косоглазие.

Чем характеризуется данное заболевание?

Астигматизм – вид клинической рефракции, при котором единой точки фокуса на сетчатке нет. Длительное проецирование на сетчатку неясных изображений не дает возможности для полноценного формирования зрительных функций и может привести к снижению уже имеющихся. Качество ретинального изображения определяется полнотой коррекции аметропии с обязательным учетом астигматизма. Некорригированные аметропии (особенно высоких степеней) в детском возрасте приводят к задержке формирования зрительных функций, дезадаптации зрительного восприятия.

Постоянная нехватка зрительной информации препятствует формированию полноценного центрального, бинокулярного зрения, стереозрения, что приводит к ограничению трудоспособности и профессиональной пригодности. В связи с этим определение оптимальной коррекции аномалий рефракции в сенситивный период развития зрительной системы является актуальным.

Значительная распространенность офтальмопатологии и ухудшение зрения детей в процессе обучения в школе под влиянием разного рода визуальной нагрузки определяют актуальность астигматизма. В связи с этим проблема аномалий рефракции глаза и вопросы разработки мер коррекции зрительных расстройств имеют большое медико-социальное значение.

Какова классификация астигматизма?

Астигматизм – одна из распространенных разновидностей рефракции глаза, сопутствующих аметропиям. По сочетанию рефракций в главных меридианах различают виды астигматизма, а по их взаимному расположению – типы патологии.

В настоящее время описаны 5 видов астигматизма:

- сложный гиперметропический – сочетание гиперметропии разной степени;
- простой гиперметропический – сочетание гиперметропии в одном меридиане с эмметропией в другом;
- смешанный – сочетание гиперметропии в одном меридиане с миопией в другом;
- простой миопический – сочетание миопии в одном меридиане с эмметропией в другом;
- сложный миопический – сочетание миопии разной степени в двух меридианах.

В зависимости от расположения меридианов с наибольшей и наименьшей преломляющей силой различают 3 типа астигматизма:

- прямой, при котором меридиан с наиболее сильной рефракцией располагается вертикально или в секторе ±30° от вертикали;
- обратный, где меридиан с наибольшей преломляющей силой располагается в горизонтальном направлении или в секторе ±30° от горизонтали;
- с косыми осями, при котором главные меридианы лежат в секторах от 30° до 60° и от 120° до 150° по шкале ТАБО.

Каковы причины развития патологии?

Астигматизм может быть врожденным и приобретенным. В его основе лежит различная преломляющая сила оптического аппарата глаза в разных направлениях, в результате чего в одних сечениях лучи преломляются сильнее, а в других – слабее.

Наиболее распространенной моделью, описывающей структуру лучей, преломляющихся в астигматическом глазу, является так называемый коноид Штурма. В этой модели различают два главных взаимно перпендикулярных меридиана: в одном из них преломляющая сила наибольшая, в другом – наименьшая. Такое состояние возникает в основном тогда, когда нарушена сферичность роговицы, в результате чего в одних сечениях она преломляет лучи сильнее, а в других – слабее.

Приобретенный астигматизм отмечается при рубцовых изменениях роговицы после операций, в результате травм глаза. Также астигматизм может встречаться при различных видах аномалий развития верхней челюсти. В случае удачного лечения аномалии астигматизм может исчезнуть или уменьшиться.

Кто входит в группу риска?

Данную группу составляют пациенты с плохим зрением, аметропиями. Величина рефракции, особенно в детском возрасте, не является постоянной. Она существенно варьирует в различные возрастные периоды, пристального внимания требуют дети в сенситивном периоде формирования зрительных функций. Таким образом, к каждому пациенту необходимо подходить индивидуально, ведь астигматизм на фоне нарушений зрения, аномалий рефракции может иметь место не только в популяции дошкольного, школьного и подросткового возраста, но и у взрослого населения.

Какова его симптоматика?

Наблюдается выраженное снижение остроты зрения, прищуривание, ухудшается зрительный комфорт. Субъективные ощущения могут сводиться к жалобам на зрительное утомление, боль, резь, жжение, чувство инородного тела, тяжесть в глазных яблоках, зуд век, частое моргание. Может наблюдаться постоянная гиперемия конъюнктивы (хронический конъюнктивит). Если вовремя не принять меры, состояние может ухудшиться. Отмечаются трудности фокусирования зрения, расплывчатость при рассматривании находящихся вдалеке предметов, головная боль, реже – головокружение, слезотечение, покраснение, боли в надбровных дугах и другие нарушения нормальной работы органа зрения. В некоторых случаях возникают боли в области шеи, плеч, спины, неприятные ощущения при движении глаз. При гиперметропии пациенты жалуются на быструю утомляемость глаз, характерную головную боль в области лба и орбит. Такое состояние называется аккомодационной астенопией (бессилием аккомодации). Кроме того, некорригированная в детские годы гиперметропия нередко приводит к развитию содружественного сходящегося косоглазия, амблиопии.

У пациентов, длительно работающих за компьютером, перечисленные выше симптомы могут быть вызваны не только некорригированными аномалиями рефракции, но и расстоянием до монитора при работе за компьютером, бликами на мониторе, углом наклона головы, плохим освещением, неправильной позой и т. д. Один либо все эти факторы в сочетании также могут стать причиной неприятного напряжения глаз.

Какие симптомы можно охарактеризовать как наиболее распространенные и яркие?

При астигматизме отмечаются ощутимое ухудшение зрения, астенопия в виде быстрой утомляемости при чтении, ощущения подергивания в глазу, головной боли и т. д. Обычно выраженный астигматизм приводит к зрительному дискомфорту, значительному снижению остроты зрения как вдаль, так и вблизи, поэтому рациональная коррекция зрения пациентов имеет очень большое значение.

При астигматизме слабой и средней степени у детей и подростков зрение может быть снижено незначительно, при больших же степенях анизометропии зрительная система пораженного глаза резко отстает в развитии, что оказывает негативное влияние на оптомоторный механизм бинокулярного зрения. При нарушении бинокулярного взаимодействия систем динамической рефракции может развиться косоглазие.

Какие осложнения возможны, если игнорировать симптомы и вовремя не начать лечение?

Важнейшими признаками дезадаптации зрительной системы к аметропиям являются астенопия и рефракционная амблиопия. Отсутствие полной коррекции, в том числе астигматического компонента, периодическое использование коррекции у детей и подростков может привести к задержке формирования зрительных функций.

Частое функциональное осложнение астигматизма – нарушение бинокулярного зрения. Последнее представляет собой оптико-моторно-сенсорный процесс. Это восприятие окружающих предметов двумя глазами посредством фузии, то есть слияния зрительных образов, возникающих отдельно в каждом глазу, в единое сочетанное зрительное восприятие, которое происходит в корковом отделе зрительного анализатора. В идеале размеры изображений, переданных от сетчаток двух корригированных глаз к затылочной коре, должны быть равными (изейкония). При недостаточности компенсирующих механизмов в двигательной и оптической системах создаются дополнительные трудности для адаптационного механизма, что приводит к стойким и глубоким нарушениям бинокулярного зрения – амблиопии и косоглазию. Это влечет за собой появление неврозов у детей, задержку общего развития и проч.

Как видим, проблема имеет не только медицинское, но и социальное значение. Если при наличии аметропии обнаруживаются снижение остроты зрения, косоглазие, необходимо обратиться к детскому врачу-офтальмологу как можно скорее. Следует отметить, что нередко трудности возникают у детей именно в связи с поздним обращением.

Аккомодативная астенопия обусловлена перенапряжением аккомодации при длительной работе на близком расстоянии и возникает у людей с гиперметропической рефракцией.

Какие методы исследования используются в диагностике астигматизма?

В перечень общепринятых методов исследования входят визометрия, рефрактометрия, определение угла косоглазия по Гиршбергу, характера бинокулярного слияния на синоптофоре и цветовом приборе. Вопросы ранней диагностики аметропий, амблиопии, мышечного дисбаланса входят в общую задачу лечебно-оздоровительного комплекса детей и подростков.

Какие методы лечения наиболее эффективны?

Успехи реабилитации детей с аномалиями рефракции во многом связаны с назначением рациональной адекватной очковой коррекции. Отсутствие полноценной коррекции зрения в сенситивный период развития зрительной системы приводит к выраженным функциональным нарушениям зрения. В связи с этим важным этапом реабилитации ребенка с аномалиями рефракции является ранняя полноценная коррекция. На правильное формирование зрительных функций влияет полнота коррекции не только сферического компонента рефракции, но и астигматического. Вместе с тем необходимо помнить о том, что подбор очков при астигматизме вызывает наибольшее затруднение вследствие сложности структуры пучка лучей, преломляющихся в оптическом аппарате глаза.

При выборе оптимальной коррекции аметропии в детском возрасте следует учитывать множество факторов. За рубежом офтальмологи предпочитают корригировать даже небольшие, отличные от нуля, аномалии рефракции.

Основными критериями подбора очковой коррекции являются степень аметропии, функциональное состояние глаз (острота зрения, положение глаз, характер бинокулярного зрения, влияние коррекции на эти показатели), возраст пациента, динамика рефракции, наличие/отсутствие астенопии, переносимость коррекции и т. д.

В настоящее время разработана и внедрена высокоэффективная научно обоснованная система лечения косоглазия и амблиопии. Поэтапная реабилитация

пациентов включает окклюзию и аппаратное плеоптическое лечение.

Как известно, положительным результатом при плеоптической терапии является восстановление фовеальной фиксации и такой остроты зрения, которая совместима с бинокулярным зрением (0,3-0,4) и позволяет приступить к ортоптическому курсу лечения.

В ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» В.А. Розенбергом предложено новое направление в лечении нарушений бинокулярного зрения различной этиологии, заключающееся в бинокулярной импульсной фотостимуляции фовеол фигурными слепящими полями. Это позволило решать не только проблемы повышения остроты зрения, восстановления фиксации, но и восстановления бифовеальных связей за счет объединения методов плеоптики и ортоптики в одной лечебной процедуре. Первый опыт использования такого подхода у больных с асимметричным бинокулярным зрением показал возможность достижения как плеоптического, так и ортоптического терапевтического эффекта. Так, восстановление центральной фиксации было достигнуто у 84,6% пациентов, нормальной корреспонденции сетчаток – у 54%; повышение остроты зрения до 1,0 и выше наблюдалось у 69% больных.

Принцип одновременного плеопто-ортоптического лечения получил дальнейшее развитие. Разработаны способы восстановления бинокулярных функций у больных с монолатеральным и альтернирующим содружественным косоглазием, сочетающимся со стойкой скотомой; подавления и восстановления бинокулярного зрения и его устойчивости у больных с нормосенсорными связями.

Сохранение высокого зрения на амблиопичном глазу и связанное с ним формирование бинокулярного зрения – наиболее трудная задача для офтальмологов. В осложненных случаях при расстройстве мышечно-аккомодационного аппарата глаза, развитии косоглазия и амблиопии, помимо коррекции, необходимо своевременное применение плеопто-ортоптического метода, по показаниям – плеопто-ортопто-хирургического лечения. Чем раньше будет начата подобная терапия, тем лучше будет конечный результат.

Наряду с традиционными подходами система функционального лечения включает и методы восстановления аккомодационной способности, разработанные В.И. Сердюченко.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о биостимулирующем механизме действия лазеров с низкими или субпороговыми уровнями энергии. Сегодня доступны аппаратно-лечебные офтальмологические комплексы, например АТОС-А, ЛАСТ-01, «Радуга»; предложено множество различных фото-, цвето-, электростимуляций. Фотостимуляция низкоэнергетическим монохроматическим импульсным светом воздействует на аккомодационно-конвергентно-зрачковый аппарат глаза.

Широко и достаточно успешно используются видеокомпьютерные системы «Амблиокор», «Паучок», «Крестики», «Контур», EYE, STARSHIP. Новые разработки в плеоптическом лечении важны для своевременной эффективной реабилитации и предупреждения инвалидизации детей при амблиопии.

В каких случаях пациент может обратиться к семейному врачу/терапевту, а в каких лучше сразу идти к офтальмологу?

Функциональная взаимосвязь как оптического и двигательного аппаратов, так и обеих половин зрительного анализатора возникает рано, поэтому астигматизм должен быть выявлен как можно раньше и с помощью назначения цилиндрических (сфероцилиндрических) очков оптимально откорригирован офтальмологом.

В период роста глаза особое значение имеет систематическое исследование клинической рефракции, при ее аномалиях необходима постоянная коррекция. Это исключит проявление тяжелых последствий, неминуемо возникающих при некорригированных аметропиях.

Задача семейного врача заключается в как можно более раннем выявлении аномалий рефракции, косоглазия и направлении пациента к детскому врачу-офтальмологу, в детские центры охраны зрения, например в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины».

Существуют ли действенные меры профилактики?

В детском возрасте происходит интенсивное развитие зрительного анализатора, ассоциативных связей в зрительной коре, формирование зрительных функций; зрительная система очень чувствительна к дефициту зрительной афферентации. Постоянное наличие недостаточной зрительной информации препятствует дальнейшему развитию зрительного анализатора – полноценному формированию центрального, бинокулярного зрения, стереозрения.

Некорригированная аметропия в большей или меньшей степени отражается на остроте зрения вдаль и вблизи и на правильности восприятия окружающих предметов. Первоочередной задачей при этом является правильный подбор очковой коррекции. В свою очередь, это обусловливает необходимость систематического исследования клинической рефракции, а при ее аномалиях – постоянного использования коррекции. В процессе подбора необходимо учитывать состояние зрительных функций, положение глаз, характер бинокулярного зрения, наличие астенопии, ее переносимость. Оптическая коррекция нужна не только для достижения максимальной остроты зрения в случае аметропии, но и для исключения аккомодационно-рефракционного фактора возникновения косоглазия.

Ранняя оптическая коррекция позволяет не только оптимально скорригировать зрительную функцию, но и служит целям профилактики формирования амблиопии, своевременное лечение которой входит в общую задачу оздоровления детей в дошкольном и младшем школьном возрасте.

Большинство профилактических мероприятий должно быть направлено на улучшение режима и условий занятий и отдыха детей, коррекцию нарушений осанки, повышение двигательной активности школьников с достаточным пребыванием на свежем воздухе, занятиями физкультурой и плаванием. В детских и образовательных учреждениях следует строго соблюдать гигиенические нормы по оборудованию учебных классов и комнат, обеспечивать оптимальное освещение рабочего места (свет должен падать с левой стороны). С раннего дошкольного возраста нужно вырабатывать у детей правильный рефлекс чтения (игрушки, картинки, буквы должны быть на расстоянии не ближе 30 см от глаз), категорически запрещать чтение лежа. Большое значение имеет лечение хронических заболеваний (тонзиллита, кариеса) и эндокринной патологии.

4-5 квітня 2019 року

у Культурно-діловому центрі «Менора», м. Дніпро

відбудеться подія, яка не залишить байдужим жодного українського дерматолога!

Дводенний інтенсив
***«Твій Дерматологічний Ребус»** –*
інноваційний
науковий захід у форматі кропіткого,
багаточасового клінічного розбору, започаткований
*професором **Тетяною Святенко**.*

Більше інформації на офіційній сторінці інтенсиву в інтернеті:
https://armed.org.ua/dermaschool_anons_ukr/

АНОНС

Українська військово-медична академія

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

Кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця

Кафедра інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»

Науково-практична конференція з міжнародною участю

Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря

4-5 квітня, м. Київ

Місце проведення: **актова зала клубу ГВКМЦ ГВКГ (вул. Госпітальна, 18).**

Науково-практичні напрями

- Особливості клінічних проявів, перебігу, діагностики, лікування, профілактики при вірусних та бактеріальних інфекціях
- Синдроми та симптоми інфекційних захворювань в практиці сімейного лікаря
- Антибактеріальні, противірусні препарати
- Імунопрофілактичні засоби
- Профілактичні засоби, дезінфекційна та стерилізаційна апаратура
- Діагностичне обладнання, діагностикуми
- Внутрішньолікарняні інфекції
- Організація надання медичної допомоги інфекційним хворим у мирний та воєнний час
- Інфекційні захворювання у військовослужбовців

Оргкомітет
Науково-організаційні питання: Володимир Іванович Трихліб,
тел.: +380 (67) 500-42-76; e-mail: v.tryhleb@gmail.com
Організаційні питання: Павло Сергійович Карпінський,
тел.: +380 (98) 210-91-02; e-mail: pavel89karpinskiy@gmail.com

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології і нирковозамісної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ,
О.М. Корж, д.м.н., професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти

Досвід застосування лікарського засобу Уронефрон® при інфекції сечовивідних шляхів у чоловіків у практиці сімейного лікаря

Методи лікування інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) базуються на міжнародних рекомендаціях, зокрема на настановах Європейської асоціації урологів (2018) [1]. Терапія ІСШ має гендерний підхід, що пов'язано з різною анатомією сечовивідних шляхів. У чоловіків ІСШ завжди вважаються ускладненими, тому що мають високу імовірність тяжкого перебігу. Клінічний досвід лікаря сімейної практики, який займається лікуванням як чоловіків, так і жінок (на відміну від гінекологів і урологів), свідчить про необхідність більш тривалого лікування ІСШ (7-14 діб) та довшого реабілітаційного періоду в чоловіків.

Д.Д. Іванов

О.М. Корж

Бажання сімейного лікаря знайти баланс між тривалістю антибактеріальної терапії і розвитком побічних ефектів у лікуванні ІСШ у пацієнтів чоловічої статі є основою для пошуку фітотерапевтичних засобів як доповнення до лікування антибіотиками та для застосування в період реабілітації.

У 2018 році проведено відкрите рандомізоване дослідження з вивчення ефективності лікарського засобу Уронефрон® у комплексі з антибактеріальною терапією для лікування ІСШ у чоловіків.

Матеріали і методи

Метою дослідження є визначення ефективності комбінованого призначення фторхінолону та фітопрепарату для ліквідації симптомів ІСШ у чоловіків. Дизайн дослідження являє собою проспективне порівняльне двоцентрове рандомізоване контрольоване у паралельних групах дослідження (рис.).

Рис. Дизайн дослідження

Таблиця 1. **Динаміка вивчених показників у контрольних точках дослідження**

Показник / дата оцінки	При призначенні лікування	5-та доба лікування	14-та доба лікування	30-та доба лікування
Вираженість клінічних скарг (за 5-бальною шкалою)				
Група 1, n=60	4±0,3	3±0,2	1±0,1	1±0,1
Група 2, n=61	4±0,4	2,8±0,3	0,6±0,1	0,2±0,1
Нормалізація аналізу сечі				
Група 1, n=60	0	3	51	55
Група 2, n=61	0	5	57	60
IPSS				
Група 1, n=60	12±2		4±1	4±0,3
Група 2, n=61	11±2		3±1	2±0,2

Таблиця 2. **Відмінні дані в клінічному стані пацієнтів груп 1 і 2**

Абсолютний ризик у групі 2 (EER)	0,917
Абсолютний ризик у групі 1 (CER)	0,984
Відносний ризик (RR)	0,932
Стандартна похибка відносного ризику (S)	0,042
Нижня межа 95% довірчого інтервалу (ДІ) (CI)	0,858
Верхня межа 95% ДІ (CI)	1,012
Зниження відносного ризику (RRR)	0,068
Різниця ризиків (RD)	0,067
Кількість пацієнтів, яких треба пролікувати для досягнення позитивного результату (NNT)	14,939
Чутливість (Se)	0,478
Специфічність (Sp)	0,167

Критерії включення містять неускладнені ІСШ у віці від 18 років без наявних симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози та анатомічних ознак обструкції.

Критерії виключення містять вік від 80 років, рецидивуючу ІСШ, захворювання, що передаються статевим шляхом, тривалість фебрильної температури при проведенні лікування понад 5 діб.

Діагноз верифікували згідно з критеріями ІСШ [1] із оцінкою скарг, клінічного стану, загального аналізу сечі, загального аналізу крові, за необхідністю виконували біохімічний аналіз крові, додатково пацієнтам проводили УЗД органів сечовивідної системи.

Тривалість лікування антибіотиками складала 14 діб, до препаратів вибору входили фторхінолони (ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/добу або левофлоксацин 0,75 г 1 р/добу).

Рандомізація проводилась методом випадкових цифр. Усі відібрані пацієнти спостерігались амбулаторно, у разі ускладнень вони спрямовувались до урологічного стаціонару і не входили до статистичного аналізу. Дослідження проводилося в містах Харків та Київ у 2018 році упродовж 8 міс.

Усього був відібраний для дослідження 121 хворий чоловічої статі віком від 27 до 71 року (середній вік 47±1,4 року).

Пацієнти були розділені на 2 групи: група 1 – 60 чоловіків, які отримували антибактеріальну терапію, група 2 отримувала антибіотик та одночасно з першого дня лікування упродовж 30 діб лікарський засіб Уронефрон® виробництва ПАТ «Фармак» у краплях по 30 крапель 3 р/добу, розчинивши в 100 мл теплої води після їди.

Склад лікарського засобу Уронефрон®: 1 мл розчину містить фітоекстракту рідкого (1:5,8) – 1 мл, із суміші лікарської рослинної сировини: лушпиння цибулі (Allium Cera L.), коріння пирію (Rhizoma Agropyri), листя берези (Betulae folium), насіння пажитника (Foenugraeci semen), коріння петрушки (Radix Petroselini), трави золотарника (Solidaginis herba), трави хвоща польового (Equiseti herba), трави гірчака пташиного (Polygoni avicularis herba), коріння любистку (Radix Levistici) (екстрагент 45% етанолу); допоміжні речовини – етилпарагідроксибензоат (Е 214). У 1 мл препарату міститься 27 крапель.

Було вибрано 4 основні точки контролю стану пацієнтів: перший день призначення лікування, 5-та, 14-та і 30-та доба. У разі необхідності пацієнти контактували з лікарем під час усього періоду лікування.

У дні візитів пацієнтів до лікаря оцінювали такі показники:

- виразність клінічних скарг за 5-бальною системою (загальний стан (0-1), дизурія (0-1), імперативність позивів (0-1), біль при сечовипусканні або над лоном (0-1), наявність підвищеної температури (0-1);
- показники загального аналізу сечі;
- показники за шкалою IPSS (International Prostate Symptom Score – міжнародна шкала оцінки простатичних симптомів, шкала містить 8 питань, відповіді на перші 7 коливаються в балах від 0 до 5 залежно від ступеня вираженості симптомів; отже, максимум балів по симптомам може досягати 35, водночас сума балів розділена у такий спосіб: 0-7 – слабо виражена симптоматика; 8-19 – помірно виражена симптоматика; 20-35 – виражена симптоматика), що дозволяє оцінити інтенсивність прояву симптомів у пацієнтів з порушенням сечовиділення.

Етичність призначення лікування визначалась рекомендаціями EAU-2018, показаннями для призначення лікарських засобів відповідно до їхньої інструкції та добровільною згодою на вибір лікування згідно із запропонованим планом лікування.

Статистичний аналіз проводився за стандартними методами оцінки достовірності показників (http://medstatistic.ru/calculators.html).

Результати та обговорення

Динаміка вивчених показників у контрольних точках дослідження представлена в таблиці 1.

Як видно з отриманих результатів, представлених у таблиці 1, упродовж перших 14 діб було встановлено формування чіткої тенденції в різниці клініко-лабораторного стану пацієнтів, які отримували антибіотикотерапію в поєднанні з лікарським засобом Уронефрон®, на відміну від групи пацієнтів, які отримували лише антибактеріальну терапію.

Загальновідомим є той факт, що у чоловіків, на відміну від жіночої статі, клінічні скарги можуть спостерігатись тривалий час після закінчення основного прийому антибіотиків. Саме для таких пацієнтів може бути доцільною супроводжувальна терапія. Її призначення дозволяє, відповідно до наведених у таблиці даних, досягнути достовірних змін у ліквідації скарг, які зумовлені зберіганням асептичного запального стану. Про даний факт свідчать більша частота нормалізації аналізів сечі у пацієнтів, що отримували лікарський засіб Уронефрон®, та більша частота ліквідації бактеріурії.

Так, наявність бактеріурії визначалася у 8 (13%) пацієнтів групи 1 і лише у 2 (3%) хворих, які отримували Уронефрон® (критерий χ^2=4,033, рівень значущості p=0,045).

Динаміка IPSS також суттєво проявилась до 30-го дня лікування. Проте, як свідчать дані таблиці 2, встановлено вищий ризик збереження клінічних характеристик у пацієнтів, що отримували тільки терапію фторхінолонами.

Отже, застосування комбінованого лікарського засобу Уронефрон® упродовж місяця в комплексі зі стандартною 14-денною терапією фторхінолонами при ІСШ у чоловіків достовірно знижує частоту та вираженість скарг, які зберігаються в пацієнтів з асептичним запаленням при нормальних показниках аналізів сечі. Крім того, Уронефрон® дозволяє досягти більш раннього і вираженого поліпшення лабораторно-діагностичних показників сечі, а також регресу клінічних симптомів та покращення загального стану пацієнтів. Лікарський засіб Уронефрон® можна розглядати як ефективний засіб фітотерапії в комплексному лікуванні ІСШ у чоловіків.

О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Профілактика уражень печінки в практиці сімейного лікаря

О.М. Радченко

Профілактична діяльність сімейного лікаря буде неефективною, якщо не брати до уваги стан печінки пацієнта. Адже саме цей орган значною мірою впливає не лише на загальний стан здоров'я, а й на перебіг практично всіх хвороб, зокрема соціально значущих, таких як серцево-судинні, цукровий діабет, ожиріння.

На сьогодні ми маємо досить хороші рекомендації з кардіоваскулярної профілактики, однак навіть у країнах з жорстким дотриманням усіх вимог не досягнуто успіхів у попередженні ускладнень хвороб серцево-судинної системи. Однією з причин можна вважати відсутність комплексного підходу до профілактики, а також неврахування стану печінки, яка забезпечує ефективність чи неефективність дії медикаментів. Зокрема, алгоритм визначення кардіоваскулярного ризику містить певні критерії оцінювання функціонального стану нирок [1], при цьому немає жодного критерію щодо структурно-функціонального стану печінки. Фармакотерапія названа обов'язковим компонентом первинної та вторинної кардіоваскулярної профілактики, проте про стан печінки та її роль у метаболізмі ліків не йдеться взагалі. На нашу думку, запобігання ураженням печінки є складовою частиною кардіоваскулярної профілактики, а також профілактики цукрового діабету, ожиріння й уражень інших органів і систем, що має враховувати сімейний лікар.

Печінка належить до життєво важливих органів людини з найбільш складним метаболізмом, який здійснює тисячі ферментативних реакцій, має близько 500 метаболічних функцій та екзокринну активність [2].

Особливістю сучасного популяційного здоров'я населення можна вважати погіршення функціонального стану печінки, що пов'язано з екзогенними (токсичні продукти харчування, алкоголь, гепатотоксичні лікарські засоби, хімічні речовини в побуті та на виробництві, безпосередній вплив інфекційних агентів, зокрема гепатотропних вірусів) та ендогенними (хвороби усіх систем, ожиріння) факторами. Ураження печінки відносять до найбільш поширених у популяції. Вони здебільшого є коморбідним фоном, зумовлюють ефективність терапії та профілактики інших хвороб, адже зміни функції печінки впливають на метаболізм медикаментів; хвороби печінки іноді обмежують можливості медикаментозного лікування.

Значну роль у діагностиці хронічних уражень печінки відіграє сімейний лікар, який першим має їх діагностувати, визначити поширеність і активність, потребу враховувати під час оцінювання кардіоваскулярного чи інших ризиків. За даними літератури та власних клінічних спостережень, у переважної частини пацієнтів (серед певних контингентів в усіх) спостерігаються як субклінічні, так і клінічні ураження печінки, що не лише потребують терапії, але й впливають на прогноз та ефективність лікування інших патологічних станів, адже метаболізм більшості препаратів здійснюється в печінці.

Патогенетично неспецифічні ураження печінки можна зобразити у вигляді ланцюга: стеатоз/гепатоз → гепатит → цироз печінки / гепатоцелюлярна карцинома (рис.). Як видно з рисунка, існують ще стадії одночасного існування стеатозу з гепатитом, гепатиту з цирозом, гепатиту чи цирозу з гепатоцелюлярною карциномою, що значно ускладнює діагностику та лікування.

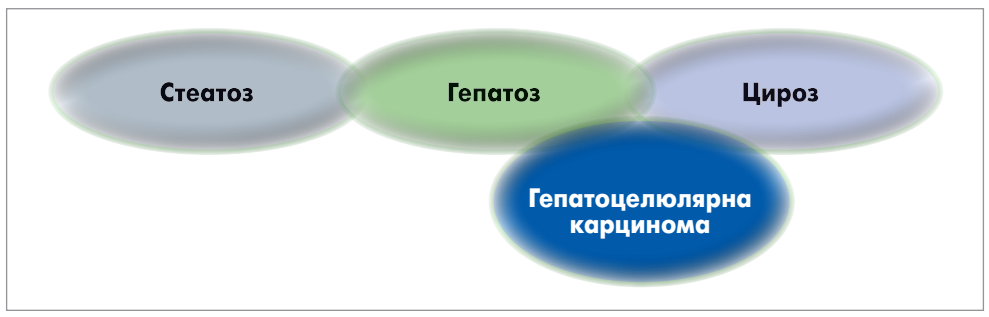


Рис. Патогенетичний ланцюг уражень печінки

Стеатози/гепатози

Найчастішими клінічними формами уражень печінки є стеатози/гепатози. Погляди на значення цих патологій останнім часом суттєво змінилися. Залишаючись субклінічними та недіагностованими, вони стають пусковою патогенетичною ланкою гепатиту, та, ймовірно, цирозу чи гепатоцелюлярної карциноми [3]. Виявлення стеатозу печінки в 70-80% хворих з метаболічним синдромом, ожирінням, цукровим діабетом і навіть з пневмоніями [3] дозволяє вважати його підґрунтям запалення з порушенням функцій печінки, адже спостерігаються вже видимі гістологічні зміни, які, як правило, не мають зворотного розвитку.

Хронічні гепатити

Хронічні гепатити здебільшого виникають на тлі стеатозу печінки [3]. Разом з тим слід звернути увагу на поширеність вживання алкоголю в нашій популяції, що також є причиною запалення печінки алкогольного генезу. Діагностика хронічних гепатитів ускладнюється тим, що їх існує велика кількість (вірусні – 60-80%, токсичні, у т. ч. алкогольні та медикаментозні, аутоімунні); не варто забувати про поєднані форми. Найчастіше спостерігаються хронічні вірусні гепатити, які загалом є прерогативою інфекціоніста, однак на практиці часто стають предметом уваги сімейного лікаря. Кількість описаних гепатотропних вірусів зростає: A, B, C (6 генотипів), D, E, F, G, TTV, SEN. Крім того, існує ймовірність ураження печінки нетрадиційними вірусами, як-от цитомегаловірус або вірус Епштейна-Барр. Враховуючи статевий, парентеральні медичний та немедичний (манікюр, татуювання) шляхи, ризик розвитку вірусного гепатиту в Україні є великим, і лікар загальної практики завжди має його розглядати.

Не менше поширення мають токсичні гепатити, зокрема алкогольні та медикаментозні. Алкогольним ураженням печінки приділяють мало уваги як лікарі загальної практики, так і науковці. Зважаючи на розповсюдження вживання алкоголю в нашій країні, у т. ч. слабоалкогольних напоїв серед молоді, частота алкогольного ураження печінки має бути досить високою, хоча точну поширеність не встановлено. За даними літератури, у 25% алкоголіків зміни в печінці не спостерігаються, при цьому щодо решти можна говорити про алкогольну хворобу печінки, яка проявляється у 3 формах-стадіях одного процесу: жировий гепатоз (стеатоз) (25%), алкогольний гепатит (25%), цироз печінки (25%). Найважливіші детермінанти ушкодження печінки – кількість і тривалість вживання алкоголю (не тип напою чи його міцність, як побутує в суспільстві), індивідуальні особливості його вживання, генетично успадковані та набуті мутації генів, які кодують продукцію фактора некрозу пухлини (ФНП), систему ферментів, що беруть участь у метаболізмі алкоголю (у т. ч. шлункову алкогольдегідрогеназу), та складники мікросомальної окисної системи [8]. Тому ймовірність алкогольного ураження печінки слід розглядати практично в кожного дорослого пацієнта.

Цироз печінки

Цироз печінки є хронічним поліетіологічним процесом [10], частота якого впродовж останніх років зросла в декілька разів, що можна пояснити погіршенням екологічного стану, споживанням синтетичних продуктів і напоїв, широким використанням побутової хімії, поширенням наркоманії, зловживанням алкоголем, недостатньою ефективністю та високою вартістю лікування вірусних гепатитів. Реальних даних щодо розповсюдження цирозів в Україні ми не маємо. Проте можна припустити, що частота випадків цирозів печінки наближається до верхньої межі реєстрації або навіть перевищує її. Якщо в 1966 р. у трьох терапевтичних і одній хірургічній клініці Львівського мединституту поширеність цирозу печінки становила 0,4%, а згідно з патологоанатомічними результатами зазначена патологія виявлялася в 0,6% випадків [11], то нині цей показник зріс до 3-4% у терапевтичних відділеннях.

Отже, ураження печінки мають стадійний перебіг, зустрічаються досить часто, є фоном для інших захворювань і значно впливають на ефективність терапії основної нозології, що набуває особливого значення під час лікування хвороб серцево-судинної системи. Профілактику уражень печінки, як і кардіоваскулярну, можна умовно поділити на 4 етапи (табл. 1).

I етап: оцінювання індивідуального сукупного ризику уражень печінки

Полягає у своєчасному виявленні осіб з високим ризиком ураження печінки для планування та здійснення індивідуальних профілактичних заходів. Це передбачає потребу детального збору анамнезу та повного клініко-лабораторного обстеження функціонального та структурного стану печінки. Оцінювання індивідуального сукупного ризику уражень печінки має проводитися за 3 основними напрямами.

Обов'язкові напрями оцінювання індивідуального ризику уражень печінки

Напрям 1

Аналіз анамнестичних даних щодо можливості інфікування вірусами гепатитів передбачає отримання відповідей на запитання:

- тривалість хвороби печінки (для хронічного гепатиту >6 міс);
- початок і перебіг діагностованої хвороби печінки;
- професія пацієнта (для вірусних гепатитів – стоматологи, хірурги, акушери, травматологи, реаніматологи, медичний персонал відділень ендоскопії, працівники відділень, в яких лікуються пацієнти з гепатитами та цирозами печінки, лабораторій; медичний персонал станцій переливання крові; військові, працівники поліції або рятувальних служб, які можуть контактувати з пораненими; для токсичних гепатитів – працівники хімічної промисловості);
- перенесені оперативні втручання та їх дати, інвазивні стоматологічні маніпуляції (екстракції, протезування, імплантати тощо);
- гемотрансфузії в минулому та введення ліків парентерально;
- гомосексуальні контакти чоловіків;
- прийом ін'єкційних наркотиків;
- фонові хвороби, зокрема гемофілія та хронічна ниркова недостатність з гемодіалізом;
- наявність у родині хворого на гепатит (дружина, чоловік).

Позитивні відповіді дають можливість запідозрити хронічний інфекційний гепатит.

Напрям 2

Друга група питань стосується зловживання алкоголем. У наших пацієнтів дуже важко визначити дозу алкоголю, яку вони вживають, та реальну частоту вживання. Негативні результати тестового обстеження на алкогольне зловживання не виключають його наявності.

Напрям 3

Визначити, які ліки (як часто, з якого приводу) приймає пацієнт; додатково:

Таблиця 1. **Етапи гепатопротекції та профілактики уражень печінки**

I етап	Оцінювання індивідуального сукупного ризику уражень печінки
II етап	Визначення основних індивідуальних цілей профілактики уражень печінки
III етап	Індивідуальний підбір немедикаментозних і фармакологічних методів лікування та планування заходів для зниження ризику уражень печінки
IV етап	Моніторинг стану печінки та ефективності лікування, корекція профілактичних методів

для жінок – які контрацептиви і як довго, для спортсменів – андрогени, анаболічні гормони. Особливу увагу слід приділяти пацієнтам високого кардіоваскулярного ризику, які тривалий час приймають препарати, точно визначити застосовувані дози медикаментів.

Першим напрямом оцінювання індивідуального сукупного ризику уражень печінки стає діагностика наявності/ймовірності вірусного ураження. Якщо є підозра [12], проводиться повне клінічне фізикальне обстеження з визначенням стану всіх органів і систем, оскільки ураження печінки часто супроводжуються позапечінковими проявами з боку шкіри, інших органів травної системи, нирок, щитоподібної залози та ендокринних органів, очей, суглобів тощо. Проводиться лабораторно-інструментальне обстеження стану печінки з вірусологічним чи імунологічним дослідженням. Уваги потребує діагностика наявності та стадії фіброзу, яким завершується запальна реакція в тканині печінки (фібротест, фіброеластографія, метацетиновий дихальний тест тощо). Діагностичну цінність мають також ліпідний профіль, креатинін і сечовина крові, залізо, мідь, калій та натрій, феритин і церулоплазмін, мідь у сечі, а також коагулограма, езофагогастродуоденоскопія та ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія, пункційна біопсія печінки та морфологічне дослідження біоптату при певних клінічних ситуаціях.

Ультразвукове дослідження печінки має містити опис її структури (ехогенності), розмір по середньо-ключичній лінії (у гіперстеніків <12 см, в астеніків <14 см); косий розмір (від купола до найбільш віддаленої каудальної точки ≤13 см), оскільки гепатомегалія встановлюється в разі збільшення розміру >15 см [13]. Паралельно слід обстежувати стан підшлункової залози, жовчного міхура, нирок. Доплерографія дає можливість оцінити кровоток у портальній, печінкових та нижній порожнистих венах, виключити тромботичну чи нетромботичну їх оклюзію, наявність і ступінь портальної гіпертензії.

Другим напрямом оцінювання індивідуального сукупного ризику уражень печінки є діагностика зловживання алкоголем. Слід пам'ятати, що за результатами фізикального обстеження неможливо ні встановити діагноз алкогольного ураження печінки, ні виключити його. У пацієнтів з ушкодженнями серцево-судинної системи зловживання алкоголем може призводити до специфічного ураження серця (алкогольна кардіоміопатія), яке може маскувати ішемічну хворобу серця, хронічну серцеву недостатність і потребує визначення кардіоваскулярного ризику. Крім того, немає жодного лабораторного маркера, який міг би абсолютно точно вказати на алкогольний генез ураження печінки. Деяке діагностичне значення мають збільшення гамма-глютамілтранспептидази, активність трансаміназ, зокрема АСТ, коефіцієнту де Рітіса (>3,0); макроцитарна анемія внаслідок дефіциту фолієвої кислоти, підвищення циркулюючого Ig A. Більш інформативним є визначення етанолу під час кожного візиту до лікаря, що не завжди можливо. У практиці сімейного лікаря для діагностики зловживання алкоголем слід використовувати метод анкетування – анкети CAGE (табл. 2) чи AUDIT (табл. 3) [14].

Третім напрямом оцінювання індивідуального сукупного ризику ушкоджень печінки є діагностика ризику медикаментозного ураження, що набуває особливо важливого значення для хворих з високим кардіоваскулярним ризиком. За даними літератури, медикаментозні стеатози та гепатити можуть зумовлювати >1 тис. препаратів [15, 16], зокрема таких, що застосовуються тривало або у великих дозах з ентеральним шляхом введення. Найчастіше медикаментозні ураження печінки виникають унаслідок використання туберкулостатичних засобів (I-II ряду), психофармакологічних («великі» транквілізатори), антибіотиків (тетрацикліни, амоксицилін/клавуланат), гормональних (андрогени й анаболічні стероїди), цитотоксичних і антиметаболітів, тиростатиків (метилурацил, мерказоліл), наркотичних засобів (табл. 4) [16, 17]. При цьому до списку несприятливих для печінки препаратів включено кардіологічні засоби. У пацієнта, який приймає >3 міс інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, блокатор рецептора ангіотензину II, сечогінний або антитромбоцитарний препарат, статин, завжди є підвищений ризик виникнення медикаментозного ураження печінки, що зростає в декілька разів у разі поєднання з вірусним, алкогольним чи токсично-виробничим ушкодженням і деякими генетичними аномаліями.

Таблиця 2. **Анкета CAGE**

C	Чи є у вас відчуття, що ви мусите **обмежити** кількість алкоголю чи ліків?
A	Чи виникає у вас **роздратування** під час натяків, що стосуються вживання алкоголю?
G	Чи з'являється у вас **відчуття провини** за надлишкове вживання алкоголю?
E	Чи вживаєте ви алкоголь **зранку** для усунення симптомів похмілля?

Таблиця 3. **Тест ідентифікації порушень, пов'язаних зі зловживанням алкоголем (AUDIT)**

1. Як часто ви вживаєте алкогольні напої?
0 – ніколи
1 – 1 раз на місяць чи рідше
2 – 2-4 рази на місяць
3 – 2-3 рази на тиждень
4 – ≥4 рази на тиждень
2. Скільки порцій ви випиваєте зазвичай?
0 – 1-2
1 – 3-4
2 – 5-6
3 – 7-9
4 – ≥10
3. Як часто ви випиваєте за 1 раз ≥6 порцій?
0 – ніколи
1 – рідше 1 разу на місяць
2 – 1 раз на місяць
3 – 1 раз на тиждень
4 – майже щоденно
4. Як часто ви помічали за останній рік, що не можете зупинитися, почавши випивати?
0 – ніколи
1 – рідше 1 разу на місяць
2 – 1 раз на місяць
3 – 1 раз на тиждень
4 – майже щоденно
5. Як часто за останній рік ви не змогли зробити те, що планували?
0 – ніколи
1 – рідше 1 разу на місяць
2 – 1 раз на місяць
3 – 1 раз на тиждень
4 – майже щоденно
6. Як часто за останній рік вам треба було випити зранку після зловживання алкоголем напередодні?
0 – ніколи
1 – рідше 1 разу на місяць
2 – 1 раз на місяць
3 – 1 раз на тиждень
4 – майже щоденно
7. Як часто за останній рік ви відчували провину чи докори сумління?
0 – ніколи
1 – рідше 1 разу на місяць
2 – 1 раз на місяць
3 – 1 раз на тиждень
4 – майже щоденно
8. Як часто за останній рік ви не могли згадати, що відбувалося напередодні, оскільки випивали?
0 – ніколи
1 – рідше 1 разу на місяць
2 – 1 раз на місяць
3 – 1 раз на тиждень
4 – майже щоденно
9. Чи шкодить вам або комусь те, що ви вживаєте алкоголь?
0 – ні
1 – так, але не за останній рік
2 – так, за останній рік
10. Чи є друг, родич, лікар або хто-небудь, кого би турбувало те, що ви зловживаєте алкоголем? Вони просили вас кинути пити?
0 – ні
1 – так, але не за останній рік
2 – так, за останній рік

Таблиця 4. **Медикаментозні препарати, які зумовлюють ушкодження печінки**

Печінково-клітинний варіант (підвищений рівень АЛТ)		Змішаний варіант (підвищення вмісту лужної фосфатази та АЛТ)	Холестатичний варіант (підвищення лужної фосфатази та підвищена тимолова проба)
• Акарбоза • Ацетамінофен • Алопуринол • Аміодарон • Баклофен • Бупропіон • Вальпроєва кислота • Ізоніазид • Кетоконазол • Лізиноприл • Метотрексат • Нестероїдні протизапальні препарати	• Омепразол • Пароксетин • Піразинамід • Ріфампіцин • Рисперідон • Сертралін • Статини • Тетрацикліни • Тразодон • Тровафлоксацин • Флуоксетин • Фітопрепарати	• Амітриптилін • Азатіоприн • Бактрим • Верапаміл • Еналаприл • Каптоприл • Кабамазепін • Кліндаміцин • Нітрофурани • Сульфонамідні препарати • Тразодон • Триметоприм • Флутамід • Фенобарбітал • Фенітоїн	• Амоксицилін/клавуланат • Анаболічні стероїди • Еритроміцин • Естрогени • Ірбесартан • Клопідогрель • Міртазапін • Пероральні контрацептиви • Тербінафін • Трициклічні антидепресанти • Фенотіазини • Хлорпромазин

Примітка: АЛТ – аланінамінотрансфераза.

II етап: визначення основних індивідуальних цілей профілактики уражень печінки

Визначення цілей індивідуальної профілактики розвитку чи прогресування ураження печінки, як і на I етапі, слід проводити за 3 основними напрямами. Перш за все встановлюється ймовірність і ризик вірусного ураження печінки, проводиться повна їх діагностика для визначення потреби в противірусному лікуванні. Основною індивідуальною метою має стати специфічна профілактика вірусних гепатитів – імунізація. Імунізація проти вірусного гепатиту А рекомендована:

- мандрівникам, які готуються відвідати неблагополучні щодо гепатиту А регіони;
- медичним працівникам, які мають контакти з хворими на гепатит А.

Вакцинація проти гепатиту В рекомендована особам підвищеного ризику інфікування:

- медичним працівникам;
- мандрівникам, які готуються відвідати регіони з високою захворюваністю на гепатит В;
- пацієнтам з хронічними хворобами, які часто отримують інвазивні медичні маніпуляції багаторазовими інструментами;
- пацієнтам, які готуються до трансплантації органів і тканин;
- особам, які знаходяться в сімейних контактах із хворими та гепатит В;
- статевим партнерам хворих на гепатит В;
- ін'єкційним наркоманам та їхнім статевим партнерам;
- особам з нетрадиційною сексуальною орієнтацією.

На жаль, вакцинація проти гепатиту С на сьогодні не проводиться, хоча дослідження з цього напряму тривають.

Доведено, що знання пацієнтом свого вірусного статусу та інформованість щодо ураження печінки та його наслідків уповільнюють прогресування вірусних гепатитів В та С, а рання діагностика інфікування дає можливість своєчасно розпочати лікування. Застосування бар'єрних контрацептивів, медичних засобів разового використання (шприци, голки), засобів індивідуального захисту (рукавички) попереджує інфікування вірусним гепатитом. Існує низький ризик передачі інфекції від інфікованих вірусом гепатиту С до членів їхніх сімей, близьких або статевих партнерів. Зміст роботи сімейного лікаря щодо пацієнта з вірусним ураженням печінки наведено в таблиці 5.

Другим напрямом визначення основних індивідуальних цілей профілактики уражень печінки є обмеження дії алкоголю та інших відомих гепатотоксичних речовин. На нашу думку, профілактична індивідуальна робота сімейного лікаря щодо зменшення вживання алкоголю має

Продовження на стор. 68.

О.М. Радченко, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Профілактика уражень печінки в практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 66.

проводитися в усіх без винятку осіб, адже його токсична дія зростає при певних генетичних відхиленнях (мутації генів, які кодують продукцію ФНП, активність систем шлункової алкогольдегідрогенази та мікросомальної окислювальної). Крім того, часто саме алкоголь потенціює токсичний вплив медикаментів на печінку (зокрема, парацетамолу). В осіб із встановленим зловживанням алкоголем основною ціллю є категорична відмова від його вживання.

Третій напрям – перегляд усіх медикаментозних призначень з приводу основної та коморбідної патологій, що особливо актуально в осіб старшого віку та з кардіологічними захворюваннями. Усі гепатотоксичні препарати (табл. 4) мають бути вилучені зі схеми лікування та замінені засобами з нирковим способом виведення; дози інших ретельно вивірені, зіставлені з функціональним станом печінки; якщо можливо, кількість медикаментів, які пацієнт приймає постійно, потрібно зменшити. Антидепресанти, снодійні, антигістамінні, антиаритмічні засоби взагалі протипоказані, оскільки можуть викликати функціональну недостатність аж до розвитку печінкової коми.

III етап: індивідуальний підбір немедикаментозних і фармакологічних методів лікування та планування заходів для зниження ризику уражень печінки

Цей етап має обов'язково розпочинатися з індивідуальної модифікації стилю життя, що включає раціональну повноцінну адекватну дієту, зменшення/нормалізацію маси тіла та регулярні фізичні навантаження, повну відміну будь-якого алкоголю, припинення куріння. Однак цей шлях не приваблює ні лікарів, ні пацієнтів, оскільки потребує ретельної тривалої роботи та зусиль. Єдиним винятком можна вважати зловживання алкоголем, шкоду якого розуміють усі. При цьому якщо відсутні явні клінічні ознаки алкоголізму та ураження печінки, повної абстиненції досягти вкрай важко. Пацієнтам з імовірним ураженням печінки не рекомендують застосувати фізіотерапевтичні та теплові процедури в ділянці печінки, бальнеологічні методи лікування, мінеральні води, лікувальне голодування, а також препарати з печінковими екстрактами.

Радять повноцінне дієтичне харчування з вилученням продуктів і страв, які навантажують печінку (смажені, жирні, копчені). Не бажано вживати продукти, висушені ліофільно, консервовані або такі, що містять у своєму складі аміачну селітру, нітрати, хімічні ароматизатори, барвники, глутамат натрію (фастфуд). Вживання тваринного білка обмежують при печінковій недостатності та печінковій енцефалопатії. Лише зменшення калоражу недостатньо для ліквідації стеатозу печінки [10, 18]. Загалом дієтичні рекомендації формуються аналогічно до рекомендацій для хворих серцево-судинного ризику [1].

У разі високого ризику ураження печінки чи його діагностики основою лікування має бути повна відмова від алкоголю. При цьому слід пам'ятати про високу ймовірність розвитку синдрому відміни (алкогольного делірію), для попередження якого варто проконсультуватися з психіатром/наркологом. Розглядається користь припинення куріння, пряма дія якого на печінку не встановлена. Проте значення цього кроку для профілактики метаболічного синдрому, зменшення кардіоваскулярного ризику та ендотеліальної дисфункції поза сумнівом. Засади збільшення фізичної активності розглядаються в пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику [1], оскільки це активує кровообіг у печінці та її аерацію.

Медикаментозне лікування уражень печінки є досить складною проблемою, адже біотрансформація більшості ліків відбувається в печінці. Тривала медикаментозна противірусна або підтримувальна протизапальна терапія гепатитів/цирозів проводиться в амбулаторно-поліклінічних умовах, а стаціонарне лікування рекомендується при загостреннях хронічних гепатитів (гастроентерологічні, терапевтичні відділення). Гепатити нез'ясованої етіології з помірною або високою активністю, вперше виявлений аутоімунний та його рецидив, аутоімунний з високою активністю чи з ускладненнями, такий, що погано піддається амбулаторному лікуванню [19], потребують умов гастроентерологічного стаціонару. Дії сімейного лікаря при веденні пацієнта з вірусним ураженням печінки описано в таблиці 6 [12].

Таблиця 5. **Зміст роботи сімейного лікаря з пацієнтом з вірусним ураженням печінки**

• Проводити роз'яснювальну роботу щодо профілактики захворювання на вірусні гепатити серед громади; рекомендувати щеплення проти вірусних гепатитів А, В
• Роз'яснювати пацієнтам суть первинної та вторинної профілактики
• Оцінювати належність кожного пацієнта до груп ризику щодо вірусного гепатиту С
• Кожного пацієнта розглядати як потенційно інфікованого вірусом гепатиту С (користуватися засобами індивідуального захисту при безпосередньому контакті з пацієнтом, біологічними тканинами чи рідинами, не допускати потрапляння біологічних тканин та/чи рідин у довкілля)

Таблиця 6. **Дії сімейного лікаря при веденні пацієнта з вірусним ураженням печінки**

• Сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій спеціаліста (інфекціоніста)
• Інформувати пацієнта, що ефективність лікування залежить від дотримання призначень та факторів, що обтяжують
• Інформувати пацієнта про негативний вплив противірусного лікування на розвиток плода. Рекомендувати під час лікування та 6 міс після застосовувати подвійну контрацепцію: чоловіки – презервативи, жінки – оральні контрацептиви
• Пацієнтам, у яких виникли побічні реакції впродовж противірусної терапії, надавати рекомендації відповідно до наведеного переліку побічних ефектів
• Під час лікування проводити моніторинг психічного статусу пацієнта, який до того мав психічні розлади; направляти до психіатра за наявності психічних розладів
• Перед початком, під час та після лікування всіх хворих потрібно обстежувати стосовно депресії
• Роз'яснювати пацієнтам, що важливо продовжувати відвідувати заклади охорони здоров'я з метою контролю їхнього стану та корекції лікування
• Проводити моніторинг стану пацієнтів з нирковою недостатністю під час противірусного лікування

Таблиця 7. **Моніторинг стану печінки та ефективності лікування**

• Сімейний лікар має сприяти виконанню пацієнтом усіх рекомендацій спеціаліста (інфекціоніста, нарколога, психіатра, імунолога, хірурга тощо)
• Слід інформувати пацієнта, що ефективність проведеного лікування значною мірою залежить від дотримання призначень та виключення дії факторів, які обтяжують терапію (алкоголь, медикаменти, гепатотоксичні речовини)
• Інформувати хворого про негативний вплив противірусного лікування на розвиток плода та рекомендувати під час терапії та 6 міс після дотримуватися подвійної контрацепції: чоловіки – презервативи, жінки – оральні контрацептиви
• Пацієнтам, у яких виникли побічні реакції впродовж противірусного лікування, надавати рекомендації, розглянути питання доцільності консультацій інфекціоніста з приводу побічних ефектів
• Під час лікування проводити моніторинг психічного статусу пацієнта, який до того мав психічні розлади; направляти до психіатра за наявності психічних розладів. Перед початком, під час та після лікування всіх хворих з ураженнями печінки потрібно обстежувати стосовно депресії
• Роз'яснювати пацієнтам, що важливо продовжувати відвідувати заклади охорони здоров'я, щоб контролювати їхній стан та коригувати лікування
• Проводити моніторинг стану пацієнтів зі зменшенням швидкості клубочкової фільтрації та/або нирковою недостатністю під час противірусного лікування
• Роз'яснювати потребу, доцільність і частоту контролю за печінковими пробами (трансамінази, лужна фосфатаза, білірубін, гамма-глютамілтранспептидаза, загальний білок та його фракції, коагулограма, азотвмісні сполуки, креатинін, сечовина)

Основою лікування хворих на хронічний вірусний гепатит є етіотропна противірусна терапія для скорочення термінів реплікації та елімінації вірусу, щоб попередити цироз печінки. В Україні діє Стратегія № 1 державної програми боротьби з вірусним гепатитом С до 2030 року. Вона має на меті знизити захворюваність на цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному, пролікувавши в першу чергу хворих на гепатит С із F3-F4 стадіями фіброзу за кошти державного бюджету противірусними препаратами прямої дії (софосбувір, даклатасвір, ледіпасвір, рибавірин тощо), зареєстрованими в нашій країні.

Особливостями лікування алкогольних стеатозів, гепатитів, цирозів є повна відмова від алкоголю; повноцінне харчування; обмеження застосування медикаментів, лікування інфекцій та ускладнень. Гепатопротектори та есенціальні фосфоліпіди використовують за відсутності холестазу. Як антиоксиданти застосовують препарати з рослин, що мають у своєму складі силімарин і фумарію (легалон, гепабене, сирин) [10], тіотріазолін.

Лікування токсичних медикаментозних гепатитів ґрунтується на негайній відміні ліків, що призвели до ураження печінки, а також усіх гепатотоксичних препаратів. Призначаються дезінтоксикаційна терапія, урсодезоксихолева кислота, препарати есенціальних фосфоліпідів, гепатопротектори рослинного походження.

Щодо лікування аутоімунних гепатитів, то лікарі сімейної медицини можуть рекомендувати заходи з корекції способу життя та симптоматичне лікування [19]. Патогенетичною імуносупресивною терапією є глюкокортикоїди (у разі 5-кратного підвищення маркерів цитолізу), які не призначаються пацієнтам з низькою активністю, з непереносимістю преднізолону, важкими супутніми станами, цитопенією. При вираженій активності запалення та відсутності ефекту від глюкокортикоїдів – цитостатики; у разі холестатичного синдрому – урсодезоксихолева кислота. Вирішується питання щодо трансплантації печінки.

IV етап: моніторинг стану печінки та ефективності лікування, корекція профілактичних методів

Моніторинг і корекція профілактичних та лікувальних індивідуальних втручань є найтривалішим етапом ведення пацієнта з гепатологічним ризиком, що має відбуватись одночасно з аналогічним етапом кардіоваскулярної профілактики в кардіологічних хворих. Слід оцінювати динаміку клінічних і лабораторно-інструментальних критеріїв ефективності лікування, контролювати можливі побічні реакції фармакотерапії (особливо при застосуванні противірусних препаратів), проводити корекцію доз лікарських засобів для терапії основної та коморбідної патологій, проводити роз'яснювальну роботу з пацієнтом для підвищення його прихильності до тривалої терапії тощо (табл. 7).

Висновки

1. Особливістю сучасної популяції є погіршення стану печінки, що пов'язано з екзогенними (синтетичні продукти харчування, алкоголь, лікарські засоби, хімічні речовини в побуті та на виробництві, вплив гепатотропних вірусів) та ендогенними (хвороби усіх систем, ожиріння) факторами.

2. Ураження печінки належать до найбільш поширених у популяції. Вони здебільшого є коморбідним фоном та впливають на ефективність терапії та профілактики інших хвороб, адже зміни функції печінки мають вплив на метаболізм медикаментів і обмежують іноді можливості лікування.

3. Ураження печінки розвиваються стадійно: стеатоз – гепатит – цироз/гепатоцелюлярна карцинома; клінічні, лабораторні та інструментальні прояви часто неспецифічні, що зумовлює гіподіагностику.

4. Етапи гепатопротекції та профілактики уражень печінки: I – оцінювання індивідуального сукупного ризику уражень печінки; II – визначення основних індивідуальних цілей профілактики уражень печінки; III – індивідуальний підбір немедикаментозних і фармакологічних методів лікування та планування заходів для зниження ризику уражень печінки; IV – моніторинг стану печінки та ефективності лікування, корекція профілактичних методів.

5. Кожен етап здійснюється за 3 напрямами: вірусне/аутоімунне, алкогольне, медикаментозне/токсичне ураження печінки.

6. Профілактика уражень печінки та гепатопротекція мають відбуватись одночасно з кардіоваскулярною профілактикою і загалом відповідати їй.

Список літератури знаходиться в редакції.

Л.С. Бабінець,д.м.н., професор, **Г.М. Сасик**, кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Застосування східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом

Л.С. Бабінець

Станом на сьогодні відмічається зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) у загальній структурі захворювань органів травлення. За даними ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», в нашій державі близько 1 млн хворих на ХП [4].

Незважаючи на достатню кількість досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених, дотепер залишаються не з'ясованими питання діагностики, лікування та реабілітації хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом (ЦД), що являє собою глобальну проблему людства [6]. Зокрема, не до кінця вивчений взаємозв'язок між екзо- та ендокринною функцією підшлункової залози (ПЗ) у хворих на ХП, поєднаний з ЦД [2]. Хоча відомо, що основою ендокринних порушень при ХП є морфологічні особливості розташування острівців серед ацинарної тканини, а не ізольовано від неї, що сприяє забезпеченню взаємодії між екзо- і ендокринними клітинами ПЗ [7]. У зв'язку з певними особливостями кровопостачання ПЗ виокремлюють інсулоацинарну судинну систему. У ПЗ кровоток спрямований від острівців до екзокринної тканини. Таке специфічне кровопостачання ПЗ (її інсулоацинарна система) є однією з основ функціональної взаємодії між ендо- та екзокринною тканинами, тобто гормони ПЗ впливають на її зовнішню секрецію і навпаки [3]. Крім того, зміни в ПЗ хворих на ХП з ЦД часто відбуваються на тлі стеатогепатозу або навіть стеатогепатиту, що є етапами прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [1].

Сучасне протокольне лікування (ПЛ) ХП проводять згідно з протоколами МОЗ України та мають на меті: усунення, по можливості, агресивних провокуючих факторів (алкоголю та тютюну); дотримання дієти з урахуванням супутніх патологій, зокрема НАЖХП; зменшення больового синдрому; корекцію секреторної та інкреторної недостатності ПЗ; лікування супутніх захворювань; професійну і соціальну реабілітацію; застосування спазмолітиків та прокінетиків, у разі потреби нейролептиків, аналгетиків, зокрема наркотичних; використання адекватної замісної терапії [3, 5].

Пероральна ензимотерапія показана пацієнтам із наявною зовнішньосекреторною недостатністю (ЗСН) ПЗ або з іншими клінічними та лабораторними ознаками недостатності поживних речовин. Необхідно надавати перевагу мінімікросферам або мікросферам з ентеророзчинним покриттям, які продемонстрували вищу ефективність при лікуванні пацієнтів із екзокринною недостатністю ПЗ [2, 5]. Стандартна базисна терапія коморбідності ХП із ЦД не є достатньо ефективною для корекції екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ, а також корекції дисліпідних порушень, недостатності антиоксидантних систем захисту, стану печінки як органу метаболічної детоксикації та інших життєво важливих функцій, що порушуються при ХП і ЦД [5]. Тому в такій ситуації ПЛ рекомендовано підсилити призначенням адеметіоніну для відновлення функції печінки при порушенні харчування, вживанні алкоголю або внаслідок шкідливого впливу чинників ендогенних і екзогенних факторів. Причому було запропоновано прийом адеметіоніну в таблетованій формі.

Реабілітація хворих на ХП у поєднанні з ЦД потребує комплексного системного і персоніфікованого підходу, оскільки така коморбідність характеризується ускладнювальним взаємовпливом даних нозологій, ще глибшим ураженням ПЗ як основного органа, що задіяний у формуванні патологічних проявів у кожного пацієнта, а також ураженням суміжних органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та інших органів і систем. Процес комплексної реабілітації, метою якого є максимально можливе відновлення втрачених функцій вищеназваних органів, особливо ПЗ, повинен, окрім стандартних протокольних підходів, включати ад'ювантні дієві методи, які показали на практиці свою ефективність, але потребують поглибленого вивчення і наукового обґрунтування. До таких методик належить застосування лікувальних можливостей мінеральних вод (МВ) як в умовах санаторно-курортних закладів, так і в умовах амбулаторної практики за місцем проживання пацієнтів [4].

Метою дослідження було проаналізувати ефективність реабілітації хворих на ХП із супутнім ЦД із застосуванням пероральної форми адеметіоніну та курсу лікування питними МВ Східницького родовища.

Матеріали і методи

Для виконання основного завдання було обстежено 77 хворих на ХП із супутнім ЦД, які перебували на диспансерному обліку в Центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя і на курсовому санаторному лікуванні на курорті «Східниця» (лікувально-оздоровчий комплекс «ТуСтань»). Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу слугували медичні карти амбулаторного хворого (форма 025/о) і санаторно-курортні карти пацієнтів з ХП упродовж 2015-2018 рр. Вік пацієнтів був від 25 до 65 років. Середній вік хворих ХП з ЦД становив 52,86±0,83 року. Середня тривалість захворювання в групі хворих на ХП із ЦД становила 10,96±0,39 року. Залежно від програм лікування пацієнтів було поділено на 3 групи: 1-ша група (ПЛ – 26 хворих) отримувала ПЛ (ферментний препарат чистого панкреатину, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг), спазмолітик (мебеверин) та/або прокінетик (домперидон), метформін по 1000 мг двічі на день); 2-га група (ПЛ+АМ – 26 хворих), окрім ПЛ, отримувала оригінальний адеметіонін курсом тривалістю один місяць; 3-тя група, окрім ПЛ і адеметіоніну за вищеописаною схемою, приймала курс лікування питними МВ Східницького родовища за запропонованою методикою. Слабомінералізована МВ типу «Нафтуся» (східницьке джерело № 18) підсилює виділення підшлункового соку з активацією в ньому панкреатичних ферментів. МВ типу «Нафтуся» Східницького родовища, яка має аналогічну лікувальну дію, відрізняється від трускавецької трохи більшим вмістом гідрокарбонатів, що надає благотворний вплив на лужно-кислу рівновагу хворих на ЦД [4]. Тому при ХП у фазі легкого загострення або нестійкої ремісії, особливо при поєднанні з ЦД, «Нафтусю» призначали в обмеженому дозуванні по 100-150 мл на прийом, підігрітою до 37-40 °С, три рази на день за 60 хв до їди. При супутній артеріальній гіпертензії «Нафтусю» призначали з обережністю, краще МВ джерела № 10 (вона діє м'якше) в аналогічному режимі.

При наявності супутніх проблем з нирками (є пісок у нирках) додатково призначали також МВ джерела № 1 за 30 хв після їди по 150 (через деякий час – 200) мл.

Через 60 хв після їди хворим на ХП у поєднанні з ЦД також призначали середньомінералізовану МВ джерела № 2 (содова) Східницького родовища з високим вмістом гідрокарбонатів, що гальмують секрецію ПЗ, по 150 (через деякий час – 200) мл [4]. Цей курс лікування під контролем лікаря застосовували упродовж 14 днів з оцінкою стану пацієнтів до початку і після закінчення лікування.

Діагноз ХП верифікували на підставі протоколу № 638 від 10.09.2014, а ЦД – згідно із протоколом від 21.12.2012 № 1118 [4, 5]. Для оцінки ЗСН ПЗ, згідно з наказом від 10.09.2014 № 638 МОЗ України, використовували новий неінвазивний тест – визначення рівня фекальної панкреатичної еластази-1 імуноферментним методом. Для діагностики порушень ендокринної функції ПЗ застосовували визначення рівня глюкози крові натще глюкозооксидазним методом та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) методом іонообмінної хроматографії.

Отримані дані були статистично опрацьовані за допомогою програм Microsoft Excel і Statistica-6.0. Обчислювалися середні арифметичні величини (M) з середньою квадратичною похибкою (m). Перевірка гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) виконувалася за допомогою U-критерія Манна-Уїтні. Результати вважали достовірними при рівні їхньої статистичної значущості $p<0,05$.

Результати та обговорення

При дослідженні ефективності програм корекції на динаміку показників екзо- та ендокринної функції ПЗ були отримані результати, які наведені в таблиці.

У процесі дослідження була встановлена наявність позитивної динаміки у всіх групах порівняння, однак ступінь її вираженості в них відрізнявся. Було виявлено поліпшення секреторної та інкреторної функцій ПЗ: рівень фекальної α-еластази виріс на 58,5% у 1-й групі, на 82,6% – у 2-й групі і на 93,4% – у 3-й групі, рівень глюкози в крові зменшився на 9,2% у 1-й групі, на 13,3% – у 2-й групі та на 19,5% – у 3-й групі; рівень HbA1c збільшився на 4,9% у 1-й групі, на 9,2% – у 2-й групі і на 12,2% – у 3-й групі; копрограма змінилася на 24,5% у 1-й групі, на 38,6% – у 2-й групі і на 55,2% – у 3-й групі.

Отже, було відмічено статистично значуще поліпшення результатів у 2-й групі пацієнтів порівняно з 1-ю групою ($p<0,05$), що свідчить про ефективність застосування адеметіоніну у комплексній програмі корекції у хворих на ХП із ЦД. Однак вираженішу динаміку за показниками екзо- та ендокринної функції ПЗ виявили у 3-й групі хворих порівняно з 2-ю та 1-ю групою відповідно, що вказує на доцільність додаткового призначення курсу терапії питними МВ Східницького родовища за запропонованою схемою.

Таблиця. **Динаміка показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ при ХП із ЦД під впливом різних програм корекцій**

Показник	Група порівняння					
	1-ша група (n=26)		2-га група (n=26)		3-тя група (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
α-еластаза, мкг/г	97,84±3,17	155,11±6,16 *p<0,05	93,43±3,45	170,57±6,20 *p<0,05 **p<0,05	97,59±3,30	188,74±7,89 *p<0,05 ***p<0,05
Глюкоза в крові, ммоль/л	8,93±0,46	8,12±0,26 *p<0,05	8,93±0,43	7,74±0,28 *p<0,05 **p<0,05	8,93±0,43	7,19±0,25 *p<0,05 ***p<0,05
HbA1c, %	7,77±0,32	7,39±0,26 *p<0,05	7,79±0,23	7,07±0,14 *p<0,05 **p<0,05	7,90±0,33	6,94±0,18 *p<0,05 ***p<0,05
Копрограма, балів	4,58±0,18	3,46±0,19 *p<0,05	4,58±0,11	2,81±0,18 *p<0,05 **p<0,05	4,64±0,21	2,08±0,18 *p<0,05 ***p<0,05

*Примітки: *p – достовірність різниці стосовно таких показників своєї групи хворих до лікування; **p – достовірність різниці стосовно таких показників 1-ї групи хворих; ***p – достовірність різниці стосовно таких показників 2-ї групи хворих.*

Висновки

Проведеним дослідженням доведено ефективність включення до комплексної стандартної протокольної програми терапії хворих на ХП із супутнім ЦД адеметіоніну в таблетках по 500 мг 2 рази на день упродовж місяця та 14-денного курсу лікування питними МВ Східницького родовища за запропонованою схемою за статистично значущим поліпшенням показників екзо- та ендокринної функції ПЗ ($p<0,05$).

У перспективі планується визначити динаміку показників ендогенної інтоксикації та систем антиоксидантного захисту під впливом різних програм лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

М.Б. Джус, к.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Біосиміляри: terra incognita чи нова надія для пацієнтів?

М.Б. Джус

Останніми роками біологічні препарати спричинили справжню революцію в ревматології й зумовили сплеск інтересу до нових можливостей у цій сфері. Найчастіше зазначені засоби застосовуються для лікування аутоімунних захворювань (у ревматологічній, гастроентерологічній та дерматологічній практиці) та онкопатології, а також як гормональна замісна терапія. Потреба в біологічних препаратах невпинно зростає, проте через високу вартість вони залишаються недоступними для значної кількості хворих. Незважаючи на те що біологічні препарати є проривом у лікуванні імуноопосередкованих ревматичних захворювань, прямі витрати на біологічну терапію є тягарем для бюджетів охорони здоров'я в усьому світі. У зв'язку із цим у більшості країн ЄС та в США на ринку з'являються аналоги біологічних препаратів – біосиміляри, які дають змогу досягти позитивного клінічного ефекту та заощадити кошти.
Це препарати з подібним до біологічних агентів профілем якості й ефективності, проте з прийнятно нижчою вартістю, котрі можуть значно підвищити доступність біологічної терапії.

Дані більш ніж 10-річного клінічного досвіду використання біосимілярів свідчать про те, що застосування затверджених у Європейському союзі представників цього класу за всіма зареєстрованими показаннями таке ж безпечне, як і їх референтних препаратів, і не пов'язане з негативним впливом на терапевтичну ефективність (Wiland P. et al., 2018). Дискусія щодо лікування біосимілярами в ревматології зосереджена саме на безпеці для пацієнтів «переключення» між біосимілярами й оригінальними препаратами. Дослідження, проведені на сьогодні, в тому числі рандомізовані подвійні сліпі і відкриті, не продемонстрували істотних відмінностей у терапевтичній ефективності або безпеці між пацієнтами, яких «переключили» з одного лікарського засобу на інший, та осіб, які продовжували лікування одним препаратом (Wiland P. et al., 2018). Згідно з останніми рекомендаціями щодо використання біосимілярів при ревматичних захворюваннях, розроблених міжнародною робочою групою у 2017 році, немає клінічних доказів того, що перехід від оригінального препарату на біосиміляр пов'язаний з будь-яким значним ризиком розвитку побічних ефектів або зі зниженням терапевтичної ефективності (Wiland P. et al., 2018).

Перевагою біосимілярів є менша вартість, що багатьом пацієнтам дає надію на отримання спеціального лікування. У свою чергу, за браком інформації щодо цієї групи препаратів, лікарі шукають відповідей на важливі запитання на кшталт: які відмінності при призначенні таких засобів? яких побічних явищ очікувати? чи є зіставною їхня ефективність і якщо так, то наскільки? чому ці препарати називають біосимілярними, а не генеричними?

Отже, спробуємо роз'яснити, що таке біосиміляри, чому їх виокремлюють як клас, якими є їх основні переваги і недоліки і чому ці препарати мають велике значення в лікуванні багатьох захворювань.

Біосиміляри: особливості будови

Біологічні препарати – це лікарські засоби, активна речовина яких виробляється живим організмом (або є продуктом його метаболізму) з використанням процесу рекомбінантної ДНК-технології з контрольованою експресією генів, унаслідок чого утворюються моноклональні антитіла. Ці продукти виготовляються з клітин тварин, бактерій, вірусів і грибів. Біопрепарати представлені трьома групами, такими як рекомбінантні пептиди (кальцитонін, глюкагон), рекомбінантні неглікозильовані протеїни (інсулін, соматотропін, філграстим); рекомбінантні глікозильовані протеїни (еритропоетин, моноклональні антитіла і фолітропін). Кожен біосиміляр є аналогом зареєстрованого раніше біологічного продукту і має подібний профіль ефективності, безпеки і якості (рис. 1).

Слід зауважити, що серед відмінностей біосимілярів від референтних препаратів існують три ключові моменти.

1. Хоча біосиміляри вважаються копіями інноваційних ліків, вони є подібними до існуючого біологічного/еталонного продукту, але не є хімічно ідентичними.

2. Оскільки біосиміляри не ідентичні їх референтному продукту, вони не можуть вважатися автоматичними замінниками інноваційного продукту і тому мають проходити процедуру незалежного схвалення через клінічні випробування.

3. Оскільки біосиміляри імітують затверджені біопрепарати, їх клінічні випробування менш ризиковані і складні, ніж дослідження, які виконуються

Біотехнологічні препарати, включно з біосимілярами, є великими та складними молекулами

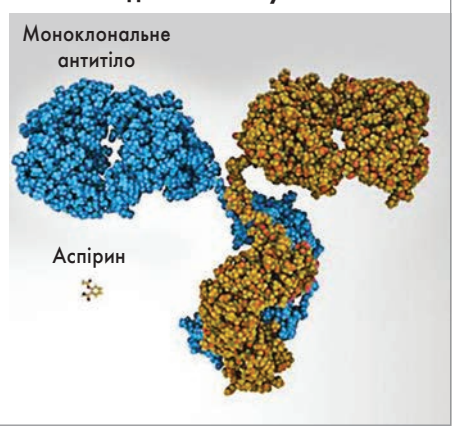


Рис. 1. Будова молекули біосиміляра (FDA)

для інноваційного препарату. Очікується, що такі дослідження потребуватимуть менших фінансових витрат.

Біосиміляри як окремий клас

На перший погляд, біосиміляри мають належати до генериків, але, оскільки це аналоги біологічних препаратів, є низка особливостей, які зумовлюють необхідність виокремлення цих засобів у певний клас. Біологічні лікарські препарати характеризуються великою молекулярною масою і складною структурою, що пояснюється феноменом молекулярної мікрогетерогенності. Це означає, що кінцевий продукт є сумішшю білкових молекул, яким притаманне явище посттрансляційної модифікації. Зважаючи на викладені біологічні особливості, створити абсолютно ідентичну молекулу неможливо, як неможливо об'єктивно проаналізувати цю відповідність. Тому запропоновано поняття біосимілярності. Як і оригінальні біологічні препарати, біосиміляри мають однакову нуклеотидну послідовність, молекулярну масу і виробляються в результаті одного й того ж біотехнологічного процесу. А от штами продукуючих клітин, поживні середовища, технологічні цикли виробництва і способи очищення кінцевих продуктів можуть бути відмінними (але не обов'язково повинні відрізнятися). Отже, порівняно з генеричними лікарськими засобами, за структурою біосиміляри не ідентичні референтному препарату, але мають такі ж показники ефективності та безпеки (рис. 2). Для реєстрації цих лікарських засобів, замість дослідження біоеквівалентності, проводять дослідження демонстрації біоаналогічності (комплексне пряме порівняльне дослідження біосиміляра з еталонним препаратом для підтвердження високого ступеня аналогічності хімічної будови, біологічної функції, ефективності, безпеки й імуногенності) і додаткові дослідження якості (рис. 3).

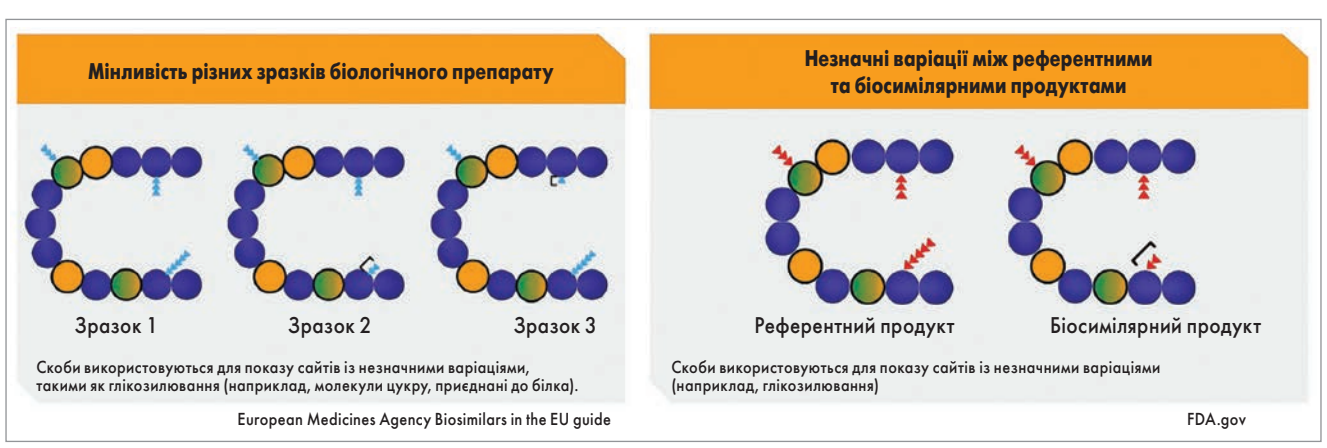


Рис. 2. Мікрогетерогенність структури біосимілярів (EMA, FDA)

Виробничий цикл

Виробництво біосимілярних лікарських засобів має багато особливостей, в основному пов'язаних з біологічним походженням продукту. Зазвичай виробничий процес організовують так: в обраний організм-продуцент (потенційне джерело необхідного продукту) вводиться вектор (ДНК-послідовність для заданого білка – основи майбутньої біоеквівалентності препарату). Далі з усіх клітин культури (іноді бактерій або грибів) відбираються ті клітини, в які вдалося вбудувати вектор. Після цього формують окрему клітинну лінію з успішно вбудованими векторами і культивують її. Серед продуктів життєдіяльності клітин цієї лінії присутній і заданий білок. Його виділяють, очищають від інших продуктів виробництва, надають йому необхідну просторову структуру і концентрацію, після чого виготовляють лікарську форму. Це складний і багатоетапний процес, успіх якого залежить від великої кількості факторів на різних стадіях виробництва.

Біосиміляри – нове явище?

Це твердження не є коректним. Перший біотехнологічний лікарський засіб зареєстровано в 1977 році. Йдеться про соматотропін, синтезований методом генної інженерії з використанням мікроорганізмів *E. coli*, – саме з нього розпочалася епоха біологічних лікарських засобів. Певний час усі подібні препарати були захищені

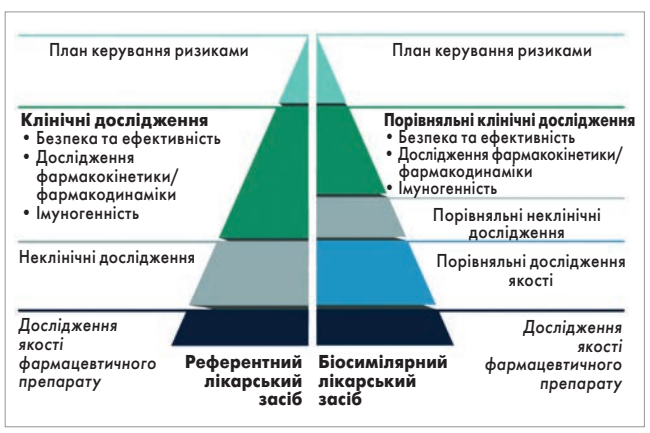


Рис. 3. Біосимілярний лікарський засіб порівняно з референтним препаратом: вимоги до реєстраційного досьє (EMA, 2017)

патентами, але потім з'явилися можливості для створення біосимілярів. Термін «біосиміляр» уперше використано в опублікованій улітку 2003 року Директиві ЄС (Commission Directive 2003/63/EU, 25 June 2003), де для зручності автори скоротили словосполучення similar biological medicinal product. Утім, до 2009 року біосиміляри не мали належного статусу і не були поширеними. Усе змінилося, коли сенатор Генрі Ваксман звернувся до тодішнього президента США Барака Обами з ініціативою про необхідність розробки критеріїв для генеричних біологічних препаратів. Президент Б. Обама підтримав цю ініціативу і на зустрічі з представниками Американської медичної асоціації (American Medical Association) закликав їх дати генеричним біологічним препаратам можливість вийти на ринок, що посприяло ухваленню у 2009 році Biologicals Price Competition and Innovation Act. Рік по тому документ було підписано. Серед іншого, в ньому було офіційно затверджено термін «біосиміляр» і погоджено, що біосиміляр не може бути генеричним лікарським засобом. Невдовзі біоаналоги були впроваджені в практичну діяльність. Згідно з даними IMS Consulting Group, серед усіх біопрепаратів частка біосимілярів на фармацевтичному ринку у 2011 році становила 0,4%, у 2015 році не перевищувала 2%; до 2020 р. очікується зростання цього показника до 10%.

Позиції біосимілярів на світовому фармацевтичному ринку

У різних країнах процес впровадження біоаналогів перебуває на різних етапах. Поступ у цьому напрямі залежить перш за все від того, наскільки фармацевтичні компанії, що виробляють біосиміляри, зацікавлені в тому чи іншому ринку. У Європі такі продукти почали регулювати у 2003 році в рамках згаданої Директиви 2003/63/EU. У 2005 році Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) було розроблено посібник із застосування біосимілярів (Guideline on Similar Biological Medicinal Products, EMEA/CHMP/437/04). У 2009 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала відповідні настанови із застосування біосимілярів – Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products. Того ж року біосиміляри визнані на законодавчому рівні в Японії. В Україні поняття «біосиміляр» уперше з'явилося в наказі Міністерства охорони здоров'я від 04.01.2013 № 3, додатком до якого був посібник «Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом». У 2013-2014 роках на основі європейських джерел було розроблено блок нормативних документів, що стосуються виробництва, оцінки ефективності, безпеки та застосування біосимілярів.

Процес реєстрації біосиміляра є доволі складним у будь-якій країні, оскільки, як уже зазначалося, вимагає додаткових дорогих досліджень якості, демонстрації біоаналогічності, подібності тощо. Залежно від очікуваних побічних ефектів препарату, для його реєстрації можуть знадобитися дослідження активності на біологічних моделях, токсикологічні дослідження із застосуванням багаторазових доз (на тваринах відповідного виду і т. ін.). До того ж після реєстрації для цієї групи препаратів необхідні постмаркетингові дослідження безпеки та план управління ризиками.

Основні переваги і недоліки біосимілярів

Невід'ємною перевагою біосимілярів можна вважати ціну. У звіті некомерційної організації RAND, опублікованому у 2014 році, прогнозується, що протягом наступного десятиліття біосиміляри зменшать загальні прямі витрати на біопрепарати в США на 44 млрд доларів. За оцінками компанії Express Scripts, зробленими того ж року, затвердження 11 конкретних біосимілярів забезпечить економію в розмірі 250 млрд доларів упродовж зазначеного періоду.

Біосиміляри дешевші за оригінальні біологічні препарати на 15-20%. Це менше, ніж різниця між оригінальними і генеричними лікарськими засобами, оскільки дослідження, необхідні для виведення таких препаратів на ринок, потребують значних фінансових затрат. Утім, біологічні препарати в принципі мають високу вартість, тож ця різниця часто буває значною і навіть визначальною. Найбільшим недоліком біоаналогів, поза сумнівом, є здатність спричиняти небажані явища з боку імунної системи. Ця проблема не є специфічною виключно для біосимілярів і стосується всіх біологічних препаратів. Частково її можна вирішити правильним веденням пацієнтів, які отримують терапію біосимілярами. Рекомендується уникати необґрунтованого призначення препарату, не переривати курс лікування, вводити препарат з премедикацією, при необхідності додавати метотрексат як супроводжувальну терапію; у деяких випадках можливе підвищення дози (для зниження вироблення антитіл). Нагадаємо, що для реєстрації біоаналогічного лікарського засобу проводиться визначення імуногенності. Постмаркетингові дослідження не показали збільшення імуногенності біосимілярів.

У проекті клінічних настанов Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) чітко згадується про необхідність оцінки компанією-спонсором імуногенності в клінічному дослідженні, якщо ця вимога не була скасована FDA. Крім того, в цьому документі зазначається, що імуногенність є критичним фактором біоаналогічності. Найбільше занепокоєння щодо імуногенності полягає в тому, що зміни у виробничому процесі можуть призвести до появи кінцевого продукту, який провокує імунну відповідь у пацієнтів. FDA вважає, що ризик імуногенності є високим, великі клінічні дослідження, ймовірно, знадобляться для оцінки ризику рідкісних, пов'язаних із цією реакцією подій, що становлять загрозу для життя. Програма клінічних досліджень, необхідних для затвердження біосиміляра, доповнена постмаркетинговими дослідженнями імуногенності. Отже, кількість затверджених показань може бути скорочена відповідно до оригінального лікарського засобу. Однак у деяких випадках FDA дозволяє екстраполювати дані біоаналогічності для одного показання на інше з метою підтримки ліцензування біосиміляра для одного або декількох додаткових показань, що були схвалені для референтного продукту. Цього можна досягти шляхом екстраполяції даних щодо механізму дії, фармакокінетики та розподілу ліків, очікуваної токсичності й імуногенності, а також інших факторів, які можуть впливати на ефективність або безпеку для кожного окремого клінічного показання серед різних груп пацієнтів. Але екстраполяція даних з одного показання на підтримку іншого, найімовірніше, буде радше винятком, ніж правилом, навіть якщо в такий спосіб вдасться уникнути необхідності великих порівняльних випробувань.

Що стосується призначення біосимілярів off-label (не за офіційними показаннями), не відомо, чи можна в такому випадку екстраполювати дані з досліджень, у яких ці лікарські засоби підтвердили ефективність. У Європі подібна екстраполяція дозволена з таким формулюванням: якщо біосиміляр та оригінальний препарат зіставні за одним показанням, то вони, ймовірно, будуть зіставними за іншим. Проте, якщо механізм дії для різних показань відрізняється, можуть знадобитися додаткові клінічні дані для оцінки того, чи підлягає біосимиляр застосуванню off-label.

Сфери застосування біосимілярів

У багатьох напрямах біологічні засоби і, відповідно, їх біоаналоги вже увійшли в рутинну практику: інсуліни, препарати соматотропіну, гранулоцитарні колонієстимулюючі фактори, інгібітори фактора некрозу пухлини, препарати для лікування злоякісних новоутворень, гормони, вакцини, цитокіни і навіть антибіотики. Ці продукти використовуються в лікуванні цукрового діабету, анемії, затримки росту, безпліддя, розсіяного склерозу, ревматологічних й онкологічних захворювань. Перше місце в структурі виробництва біосимілярів посідають вакцини, друге – моноклональні антитіла, 80% яких застосовуються в терапії злоякісних пухлин. Тож, обговорюючи план вакцинації або призначення не оригінального трастузумабу чи бевацизумабу, а їх біоаналогів, обираючи інсулін тощо, лікарі мають справу з біосимілярами.

Біосиміляри в ревматології

Якщо в багатьох інших областях біологічні лікарські засоби вже є досить звичним явищем, то в ревматології прорив стався відносно недавно. В Україні зареєстровані інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт, тоцилізумаб, голімумаб і ритуксимаб. Вони можуть значно покращувати якість життя пацієнтів з ревматоїдним артритом, анкілозивним спондилітом, псоріатичним артритом, ювенільним ідіопатичним артритом та ін. Навіть у разі тяжких форм ревматичної патології хворі, які приймають моноклональні антитіла, значно частіше уникають інвалідизації, отримують шанс на тривалу ремісію і можливість вести повноцінне соціальне життя.

Усі ці препарати, на жаль, мають дуже обмежене застосування в Україні, до певної міри через недостатній досвід їх призначення, але здебільшого через високу вартість. У зв'язку з цим на біосиміляри покладаються великі надії щодо підвищення доступності таргетних ревматологічних препаратів. Нині у вітчизняних лікарів з'являється можливість призначення біосимілярів. На сьогодні в Україні зареєстровано біосиміляри інфліксимабу, адалімумабу та ритуксимабу, які використовуються в ревматологічній практиці. Препарат Фламмегіс® – біосиміляр інфліксимабу, інгібітора фактора некрозу пухлини, що найчастіше застосовується в ревматологічній практиці країн Європи та має найбільшу доказову базу. Цей препарат досить добре вивчений: з-поміж 17 рандомізованих контрольованих досліджень і 76 досліджень з реальної клінічної практики, проведених для біосимілярів зазначеної групи, у 6 рандомізованих контрольованих дослідженнях і 58 дослідженнях з реальної клінічної практики застосовувався саме Фламмегіс®. Світовий клінічний досвід його використання нараховує 7 років, це був перший біосимілярний лікарський препарат на основі моноклональних антитіл, зареєстрований у ЄС у 2013 році (з 2016 року засіб доступний у США). За кордоном засіб відомий під торговими назвами Ремсіма та Інфлектра, а в дослідженнях фігурує як CT-P13. Препарат випускає світовий лідер з виробництва біосимілярів – компанія Celltrion (Південна Корея). Фламмегіс® є зіставним за ефективністю, безпекою й імуногенністю з референтним препаратом при ревматоїдному артриті, анкілозивному спондиліті та псоріатичному артриті, що було доведено в рандомізованих контрольованих дослідженнях PLANETRA, PLANETAS і NOR-SWITCH. За даними фармацевтичної компанії Egis, Фламмегісом вже проліковано понад 100 тис. осіб. Звичайно, в основному це пацієнти з Європи, США, Японії та Південної Кореї, але незабаром очікуються перші звіти щодо застосування цього препарату в Україні.

Докази можливості «переключення» пацієнтів з оригінального препарату на біосиміляр

У 2012 році опубліковано огляд, метою якого було проаналізувати дослідження щодо можливості «переключення» пацієнтів на біосиміляри. Огляд охопив 13 перехресних досліджень продуктів рекомбінантного гормону росту (rhGH), 35 досліджень продуктів еритропоетину та 10 перехресних досліджень гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF). Автори не виявили жодних доказів того, що «переключення» між біологічними препаратами (у тому числі «переключення» між біологічними препаратами та їх біосимілярами) негативно вплинуло на безпеку лікування (Ebbers H.C. et al., 2012).

Також у дослідженні PLANETRA показники терапевтичної відповіді за критеріями Американської колегії ревматології (ACR20/50/70) були зіставними між групою референтного інфліксимабу та групою, де пацієнтів «переключено» на біосиміляр CT-P13: 71,8 і 71,8% відповідно для ACR20; 48 і 51,4% відповідно для ACR50; 24,3 і 26,1% відповідно для ACR70. Частка пацієнтів з антитілами до визначеного препарату наприкінці дослідження була зіставною: 40,3 та 44,8% відповідно. Побічні ефекти, що з'явилися після початку терапії, мали місце в зіставної кількості пацієнтів (53,5 проти 53,8% відповідно).

Дослідження PLANETAS було першим випробуванням, яке продемонструвало, що перехід з оригінального інфліксимабу на його біосиміляр CT-P13 у пацієнтів з анкілозивним спондилітом не чинить негативного впливу на терапевтичну ефективність або безпеку.

Інші цікаві дані містяться в датському реєстрі DANBIO, в якому проаналізовано вплив переходу з оригінального препарату на біосиміляр інфліксимабу

Продовження на стор. 72.

М.Б. Джус, к.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Біосиміляри: terra incognita чи нова надія для пацієнтів?

Продовження. Початок на стор. 70.

на активність захворювання й частоту загострень у пацієнтів з ревматоїдним артритом, псоріатичним артритом та аксіальним спондилоартритом. Активність захворювання оцінювали за 3 міс до і після «переключення». У більшості пацієнтів активність захворювання була аналогічною до і після «переключення». Частота загострень також була зіставною.

Найбільш обґрунтовані свідчення про безпеку «переключення» надали дослідження біосиміляра інфліксимабу CT-P13, оскільки він представлений на ринку довше за інші біоаналогічні інгібітори фактора некрозу пухлини. Проте є деякі дані щодо безпеки «переключення» з біосимілярами етанерцепту (GP2015, SB4) й адалімумабу (ABP501) (Alonso M. et al., 2018; Gerdes S. et al. 2018; Emery P. et al., 2017).

Є повідомлення, які підтверджують безпеку переходу на біосиміляри при лікуванні ревматичних захворювань (Kay J. et al., 2018). Відповідно до цих даних, одноразовий перехід з оригінального на біоаналогічний препарат є безпечним та ефективним. Наразі немає доказів того, що «переключення» між біосимілярами одного і того ж продукту може мати різний клінічний ефект. Однак важливо враховувати думку пацієнта, а також аналізувати дані з відкритих досліджень нових біосимілярів, оскільки може з'являтися додаткова інформація, отримана в більших популяціях (Kay J. et al., 2018). Наявні дані про безпеку декількох «переключень» обмежені, хоча вже були оприлюднені перші результати дослідження III фази щодо використання біосиміляра етанерцепту GP2015 при помірному або важкому плямистому псоріазі (Gerdes S. et al., 2018). Тому доцільно проводити подальші дослідження оцінки декількох «переключень» між біосимілярами й оригінальними препаратами або іншими біосимілярами.

Автоматична заміна оригінального препарату на біосимиляр або навпаки може бути пов'язана з недостатньою інформованістю про потенційні побічні ефекти або неефективність нового продукту. Наприклад, у дослідженні NOR-SWITCH одним із критеріїв включення був стабільний результат лікування оригінальним препаратом протягом 6 міс, що передували дослідженню. Доцільно також оцінити вплив попередньої терапії на активність захворювання перед переведенням на новий продукт або провести заміну препарату безпосередньо після запланованих контрольних тестів лікування.

Нарешті, важливим питанням у дискусії про безпеку «переключення» на біосиміляри є залучення як лікаря, так і пацієнта до спільного вирішення лікувальної тактики. J. Kay і співавт. (2018) вважають, що як пацієнт, так і лікар повинні відповідально ставитися до прийняття терапевтичних рішень. Більш того, пацієнт має бути поінформований про природу біосимілярів, включно з суворим процесом їх затвердження і наявних доказів щодо їх якості, ефективності й безпеки. Виведення біосимілярів на ринок значно знизило витрати на біологічну терапію, і цей факт може значно підвищити її доступність для більших груп пацієнтів.

Певну настороженість у лікарів може викликати той факт, що часто реєстрація біосиміляра відбувається на основі клінічного дослідження з однієї нозології, а щодо інших нозологій застосовується екстраполяція показань, тобто відповідність засобу лікувальним цілям при одному захворюванні переноситься на інші. Наразі щодо більшості біосимілярів проведено одне-два рандомізовані контрольовані порівняльні дослідження. Винятком є біосиміляр інфліксимабу CT-P13, який довів свою клінічну еквівалентність оригінальному препарату в 6 рандомізованих контрольованих дослідженнях за всіма затвердженими показаннями.

Сучасні дані свідчать про доцільність переходу з оригінальних біологічних лікарських засобів на біосиміляри при лікуванні запальних ревматичних станів. Проте слід враховувати, що ці дані були отримані в основному в декількох обсерваційних і подвійних сліпих або відкритих дослідженнях III фази з обмеженою тривалістю спостереження, за участю невеликої кількості пацієнтів і в основному для біосиміляра інфліксимабу CT-P13 (Фламмегіс®). Враховуючи особливості структури препаратів, що досліджувалися, ці докази не можна екстраполювати на інші біосиміляри з тією ж діючою речовиною (Filipe C. et al., 2018).

Значення біосимілярів як частини фармацевтичного ринку, ймовірно, збільшуватиметься. Проте при реєстрації цих лікарських засобів усе ще виникають складнощі, як-от питання взаємозамінності, типова відсутність схвалення для всіх показань оригінального препарату, необхідність ведення переговорів платників з виробниками біосимілярів, проблема унікального патенту, позиції компаній – розробників оригінальних препаратів у медичній спільноті тощо.

Тому виробники біосимілярів мають адаптуватися до умов фармацевтичного ринку, а для досягнення своїх цілей слід продемонструвати значну клінічну цінність (наприклад, дослідження з «переключенням»), що дозволить переконати платників і постачальників у ефективності та надійності біосиміляра та підтвердити високу якість продукту.

Отже, біосиміляри є більш доступними, ніж оригінальні препарати, високоефективними та безпечними засобами, які дають можливість досягнути добрих терапевтичних результатів, однак подальші дослідження є доцільними.

ШАНОВНИЙ КОЛЕГО!

Запрошуємо Вас до участі у науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України

У ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ
- Фундаментальні основи та механізми розвитку аутоімунного та запального процесу
- Системні хвороби сполучної тканини
- Ревматичні хвороби суглобів з аутоімунними механізмами розвитку
- Запальні хвороби суглобів
- Системні та локальні васкуліти
- Фармакотерапія та біологічні агенти в ревматології
- Ад'ювантні методи в ревматології
- Імплементація e-Health/Електронні системи в ревматології
- Навчальні програми, майстер-класи
- Ревмоонкологія
- Вакцинопрофілактика ревматичних хворих
- Візуалізація в ревматології
- Актуальні питання педіатричної ревматології
- Ревмоортопедія
- Конкурс молодих вчених

РЕЄСТРАЦІЯ
21–22 березня – з 8.00 до 15.00
Попередня онлайн реєстрація (сертифікат, матеріали та запрошення на обід) здійснюється на сайті www.strazhesko.org.ua до 15 березня 2019 року включно.
Після 15 березня реєстрація буде доступна тільки на місці проведення науково-практичної конференції.
Умови реєстрації на сайті www.strazhesko.org.ua
Як попередньо зареєструватися?
Зайти на сайт www.strazhesko.org.ua
У розділі «Новини» вибрати пункт «онлайн реєстрація».
Форма участі – усна доповідь, доповідь на конкурсі молодих вчених.
Заявки для участі в конференції приймаються на E-mail: orgmetod2017@gmail.com
Тел. для довідок (044) 249-70-03, 275-66-22

Повна версія програми буде розміщена на сайті www.strazhesko.org.ua

АНОНС

ГО «Асоціація пульмонологів України»

VII науково-практична конференція

«Актуальні проблеми лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень»

11 квітня, м. Київ

Місце проведення: Premier Palace Hotel (вул. Пушкінська, 5-7/29).

У заході братимуть участь провідні вітчизняні фахівці. Запрошуємо до участі в роботі конференції пульмонологів, терапевтів та алергологів.

Оргкомітет

Адреса: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10, Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України.

Професор Володимир Костянтинович Гаврисюк, тел.: +380 (44) 270-35-59; e-mail: gavrysyuk@ukr.net

Професор Олександр Ярославович Дзюблик, тел.: +380 (44) 270-35-61; e-mail: oleksandrd@pulmon.kiev.ua

Фламмегіс®

Інфліксимаб

- **Використовується у більш ніж 80 країнах світу[1]**
- **Понад 100 000 пролікованих пацієнтів[1]**

Перший біосиміляр на основі моноклональних антитіл для застосування в ревматології[2]

Порівнянний за ефективністю та безпекою з референтним інфліксимабом згідно з даними 6 рандомізованих контрольованих досліджень[2]

HEALTHCARE CELLTRION A Ray of Excellence

EGIS Biologicals

1. У різних країнах біосиміляр інфліксимабу виробництва компанії Celltrion зареєстрований під такими торговими назвами, як Фламмегіс, Ремсіма та Інфлектра. Data on file. 2. Dörner T., Strand V., Cornes P., et al. The changing landscape of biosimilars in rheumatology Annals of the Rheumatic Diseases, 2016; 75: 974–982.

Фламмегіс®. Витяг з інструкції до медичного застосування. Фламмегіс® є біоподібним медичним продуктом. **Показання для застосування.** Ревматоїдний артрит. Анкілозуючий спондиліт. Псоріатичний артрит. Хвороба Крона у дорослих. Хвороба Крона у дітей. Виразковий коліт. Псоріаз. Лікування препаратом Фламмегіс® має розпочинатися та проводитися під наглядом кваліфікованих лікарів, що мають досвід у діагностиці та лікуванні зазначених хвороб. Препарат Фламмегіс® має вводитися внутрішньовенно. **Побічна дія.** Найбільш серйозні реакції ADR, пов'язані із застосуванням блокаторів TNF, що спостерігалися у разі застосування інфліксимабу, включали реактивацію вірусу гепатиту B (HBV), застійну серцеву недостатність (CHF), тяжкі інфекції (у тому числі сепсис, інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами, та туберкульоз), сироваткову хворобу (реакції гіперчутливості уповільненого типу), гематологічні реакції, системний еритематозний вовчак / вовчаковий синдром, демієлінізуючі захворювання, гепатобіліарні розлади, лімфоми, Т-клітинну лімфому печінки та селезінки (HSTCL), кишковий або перианальний абсцес (у пацієнтів з хворобою Крона) та інші серйозні реакції на інфузію. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій підвищеної чутливості до інфліксимабу, до інших мишиних білків або до будь-яких допоміжних компонентів препарату. Пацієнти з тяжкими інфекціями (туберкульоз, сепсис, абсцеси та опортуністичні інфекції), із серцевою недостатністю середнього та тяжкого ступеня тяжкості (NYHA III/IV). **Діти.** Препарат застосовують дітям старше 6 років при хворобі Крона. Даних щодо безпеки та ефективності застосування препарату дітям з іншою патологією недостатньо, тому в інших випадках застосування Фламмегісу дітям не рекомендовано. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробники.** ЗАТ Фармацевтичний Завод ЕГІС, Угорщина, 1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді 118-120, Угорщина. СЕЛЛТРІОН, Інк., Республіка Корея, 23, Академі-ро, Єнсу-гу, Інчхон, 406-840, Республіка Корея, 20, Академі-ро 51 беон-гіл, Єнсу-гу, Інчхон, 406-840, Республіка Корея.
Реєстраційне посвідчення: UA/13090/01/01. Наказ МОЗ №1572 від 30.08.2018.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТІКАЛС ПЛС», Київ, вул. Дегтярівська, 27 Т, 6 поверх. Тел.: (044) 496 05 39.

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

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5 % гель

Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах[1]

30, 50, 100 г гелю у тубі

1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України № 382 від 25.06.2015. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних та фармацевтичних працівників.

ФАСТУМ® ГЕЛЬ. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ М02А А10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Застосування.** 1-3 рази на добу 3-5 см гелю наносити тонким шаром на шкіру. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально.

Особливості застосування. Для уникнення розвитку реакцій фотосенсибілізації шкіри рекомендується захищати одягом ті ділянки шкіри, на які наноситься препарат, під час його застосування та протягом 2 тижнів після припинення.

Протипоказання. Будь-які реакції фотосенсибілізації в анамнезі, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів або УФ-опромінення, гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату, III триместр вагітності та інші. **Побічні ефекти.** Іноді шкірні реакції, рідко – фотосенсибілізація, дуже рідко реакції гіперчутливості, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, пептична виразка, посилення ниркової дисфункції та інші.

Категорія відпуску. За рецептом.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель №382 від 25.06.2015.

Виробник: А. МЕНАРІНІ Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Адреса. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна Гмбх". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх. Тел: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89.

UA_FAS-07-2018_V1_Press. Останній перегляд 10.12.2018.

BERLIN-CHEMIE MENARINI