



Професор
Iain McInnes



EULAR 2019:
под руководством командора
ордена Британской империи

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

Доктор медичних наук, професор
Тетяна Слободін



XI Нейросимпозіум:
нові досягнення
та перспективи

Читайте на сторінці **33**

Професор
Maité Sainz de la Maza



Хвороба сухого ока:
сучасні погляди на патогенез
та інноваційні рішення в лікуванні

Читайте в рубриці **Офтальмологія**
на сторінці **57**



Арлеверт[®]

Подвійна дія проти запаморочення¹

Дименгідринат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴



Швидка дія^{4,5,*}

№1 у Німеччині²

**Ефективніший
за бетагістин та
інші препарати⁴**

**Добре
переноситься^{3,4}**



* Вже протягом першого тижня.

1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт[®] №509 від 12.05.2017. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажів в Євро у Німеччині. IMS data MAT/09/2018.

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec 4 (35): 3-6-8.

5. Scholtz et al., Clin Drug Invest. 2012; 32(6): 387-399.

АРЛЕВЕРТ[®] . 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі та інше. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнаймітель ГмбХ & Ко КГ. Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльорсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт[®] №509 від 12.05.2017. Р.П. UA/14331/01/01.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

UA_Arl-02-2019_V1_Poster. Затверджено 25.03.2019

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



РЕМІСІЯ

глюкозаміну сульфату 500 мг
хондроїтину сульфату натрію 400 мг

1 таб. 3 р/добу - 3 тижні, далі по
1 таб. 2 р/добу, протягом 3 місяців

МОВЕКС® КОМФОРТ – ЕФЕКТИВНА КОМБІНАЦІЯ
ГЛЮКОЗАМІНУ СУЛЬФАТУ І ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТУ
З НАЙВИЩИМ РІВНЕМ ДОКАЗОВОСТІ 1А*

ЗАГОСТРЕННЯ

калію диклофенак 50 мг
глюкозаміну сульфату 500 мг
хондроїтину сульфату натрію 400 мг

1 таб. 3 р/добу

МОВЕКС® АКТИВ – ШВИДКЕ ЗНЕБОЛЕННЯ
З КЛІНІЧНО ДОВЕДЕНОЮ
ХОНДРОПРОТЕКЦІЄЮ*



Мовекс Комфорт. ПОКАЗАННЯ. Дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів та хребта; первинний та вторинний остеоартрози, остеохондроз, плечолопатковий періартрит; переломи (для прискорення утворення кісткової мозолі).
Мовекс Актив. ПОКАЗАННЯ. Лікування захворювань опорно-рухового апарату, що супроводжуються ознаками запалення, болем, дегенеративно-дистрофічними змінами хрящової тканини суглобів і хребта, зменшенням рухливості суглобів. Остеоартрити, періартрити (у тому числі колінного, кульшового суглобів, міжхребцевий остеохондроз, спондилоартроз), ревматоїдний артрит. Переломи і травми (для прискорення утворення кісткової мозолі), посттравматичне запалення м'яких тканин і опорно-рухового апарату (внаслідок розтягнення, ударів).
Інформація надана в скороченому вигляді. Повна інформація про лікарський засіб, в тому числі характеристика, лікувальні властивості, побічні дії і протипоказання, міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для фахівців в галузі охорони здоров'я. Для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. За підсумками конкурсу торгових марок «Фаворити Успіху» 2014 року Мовекс® - Фаворит Успішних людей у категорії «Препарат для лікування захворювань суглобів», 2015 року - Фаворит Успішних людей у категорії «Препарат для лікування захворювань суглобів», 2016 Абсолютний Фаворит в категорії «Препарат для лікування захворювань суглобів», 2017 Фаворит Експертів в категорії «Препарат для лікування захворювань суглобів», 2018 Абсолютний Фаворит в категорії «Препарат для лікування захворювань суглобів», та Панацея 2017, 2018, 2019 в категорії «Препарат року» <http://panaseja.ua/>
Р.П. МОЗ України № UA/10205/01/01 від 12.08.2019;
Р.П. МОЗ України № UA/9817/01/01 від 26.04.2019.
* рекомендації EULAR, 2003; ESCO, 2014, 2016, 2019; OARS, 2009

Чи реально вплинути на клінічний перебіг остеоартриту

Перший крок – це майже вся подорож.
Ошо

Нині остеоартрит (ОА) являє собою провідну причину інвалідизації осіб похилого віку. При цьому через старіння популяції та зростання поширеності ожиріння в розвинених країнах це захворювання вже діагностується набагато частіше, ніж попередніми десятиліттями (Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S., 2019).

Характерний для ОА патологічний процес може залучати будь-який суглоб, однак найчастіше лікарі стикаються з ураженням колінних, кульшових і плечових суглобів (O'Neill T.W. et al., 2018). Група міжнародних учених нещодавно завершила метааналіз 63 досліджень (Culvenor A.G. et al., 2018), в які були включені 4751 дорослий без будь-яких клінічних симптомів ураження колінних суглобів. При використанні магнітно-резонансної томографії (МРТ) були виявлені характерні ознаки ОА колінних суглобів у 4-14% осіб віком <40 років і в 19-43% – віком ≥40 років. У віці >65 років ОА колінних суглобів діагностувалося в більшості досліджуваних (Roos E.M., Arden N.K., 2016). На жаль, сьогодні поки що відсутні радикальні методи, здатні зупинити «епідемію» ОА й повністю вилікувати пацієнтів із цим захворюванням. Разом із тим сучасні експериментальні та клінічні дослідження дали змогу глибше поглянути на причини й патогенез ОА, а отже, й на підходи до його комплексного лікування.

Останніми десятиліттями пильна увага вчених і клініцистів була прикута до можливостей застосування так званих симптоматичних або хворобомодифікуючих препаратів повільної дії (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis, SYSADOA; disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOAD) – лікарських засобів, які потенційно здатні не лише впливати на симптоми ОА (передусім на біль), а й чинити тривалу структурно-модифікуючу дію на суглобовий хрящ. Результати клінічних досліджень, а також глибше розуміння відмінностей у фармакокінетиці та властивостях молекул різних хондропротекторів викликали науковий і практичний інтерес до підходів лікування захворювань суглобів.

В останній редакції рекомендацій Європейського товариства з вивчення клінічних і економічних аспектів остеопорозу й ОА (ESCEO, 2019) експерти запропонували чіткий алгоритм лікування симптомного ОА колінного суглоба, першим етапом реалізації якого є призначення SYSADOA, а саме глюкозаміну сульфату та/або хондроїтину сульфату (± парацетамол у режимі терапії «за потреби»). Метою лікування є тривалий контроль симптомів захворювання (рис.).

Звертає на себе увагу той факт, що в цьому консенсусному документі рекомендований для застосування саме глюкозаміну сульфат, а не глюкозаміну гідрохлорид. При цьому автори вказують, що тривалий прийом глюкозаміну

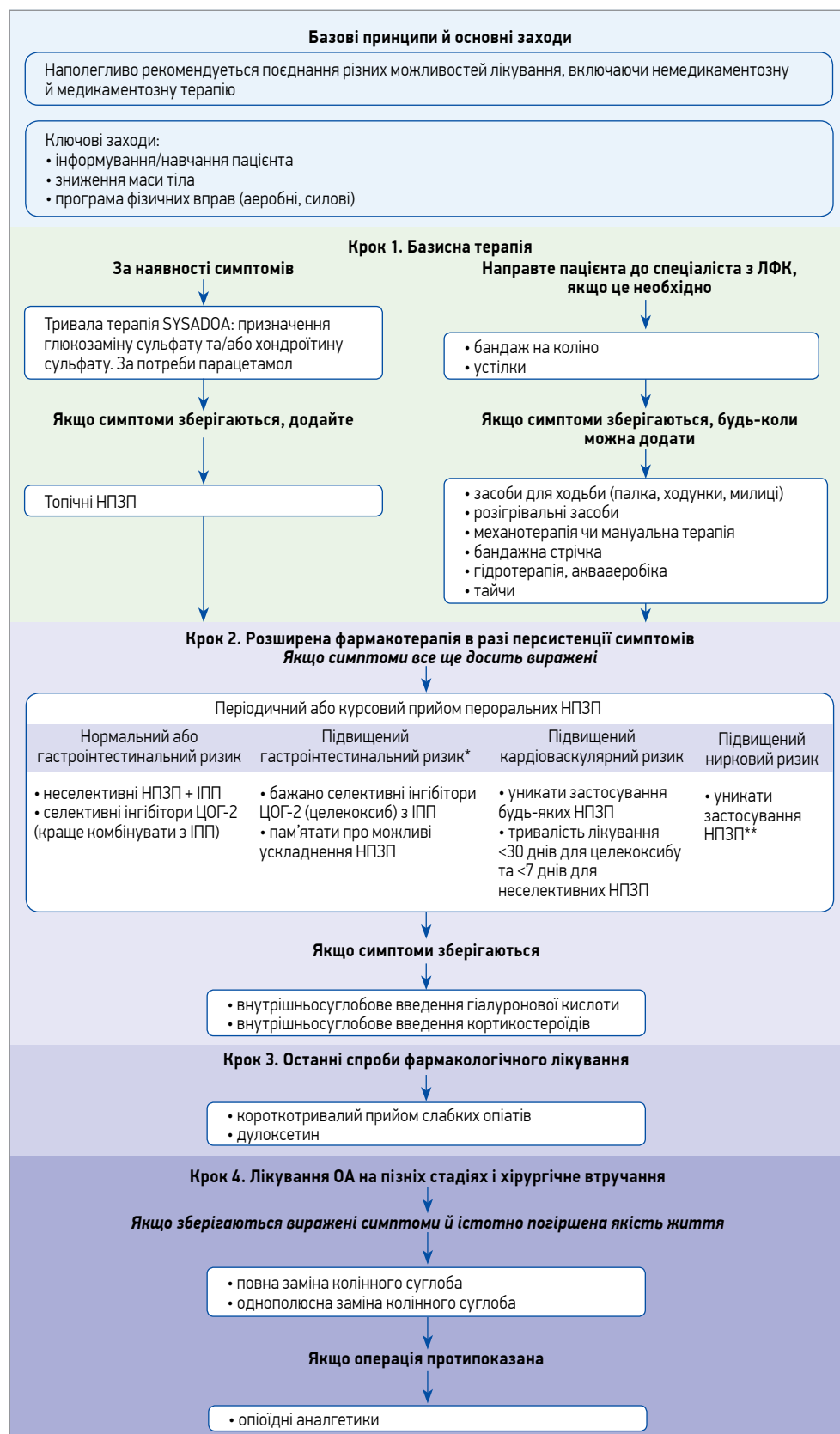


Рис. Оновлений алгоритм покровокового лікування ОА колінного суглоба (ESCEO, 2019)

Примітки: НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ІПП – інгібітори протонної помпи; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типу.

*Включаючи прийом низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. **При швидкості клубочкової фільтрації <30 мл/хв, в інших випадках – з обережністю.

сульфату може сповільнювати прогресування структурних змін суглобового хряща (Reginster J.Y. et al., 2001; Pavelka K. et al., 2002). Також згадуються його більш значущі потенційні переваги крім власного контролю симптомів при ранньому застосуванні в лікуванні ОА колінних суглобів.

Доцільність комбінації глюкозаміну сульфату з хондроїтину сульфатом

Механізм дії хондроїтину та глюкозаміну не ідентичний. Вони є синергістами

й посилюють дію один одного (Бадонкин В.В., 2013). Глюкозамін являє собою основний компонент макромолекул позаклітинного матриксу та є будівельним матеріалом, необхідним для біосинтезу гліколіпідів, глікопротеїнів, глікозаміногліканів, гіалуронату та протеогліканів. Він чинить більш селективний вплив на суглобовий хрящ, стимулює синтез протеогліканів гіалуронової кислоти. Механізм дії глюкозаміну включає протизапальний, проаналгетичний ефекти, стимулювання проліферації остеоцитів та інгібування катаболічних

проміжних продуктів (Henrotin Y. et al., 2012; Henrotin Y., Lambert C., 2013; Bottegoni C. et al., 2014).

Хондроїтин належить до класу глікозаміногліканів, які необхідні для формування протеогліканів суглобового хряща (Поворознюк В.В., 2006). Вважається, що хондроїтину сульфат здатний нормалізувати кістковий обмін, склад і в'язкість синовіальної рідини, а також зменшувати апоптоз хондроцитів (Reveliere D. et al., 1999).

Це стало передумовою для створення комбінованих препаратів, які містять хондроїтину сульфат і глюкозаміну сульфат, що потенціюють і взаємодоповнюють один одного. При цьому P.S. Chan і співавт. (2005, 2007) встановили, що комбінація глюкозаміну та хондроїтину демонструє додаткові антикатаболічні та протизапальні ефекти порівняно з використанням лише глюкозаміну чи лише хондроїтину.

Нещодавно було проведено дослідження за участю пацієнтів із больовою формою ОА колінних суглобів. Пацієнти були рандомізовані в групу прийому комбінації глюкозаміну сульфату (1500 мг/добу) та хондроїтину сульфату (800 мг/добу). Через 2 роки лікування було продемонстровано статистично значущу відмінність у ступені впливу на ширину суглобової щілини (ШЩ) порівняно з плацебо (середнє розходження 0,10 мм; 95% довірчий інтервал 0,002-0,20 мм; $p=0,046$). За умови прийому цих самих хондропротекторів у режимі монотерапії не спостерігалось значущого структурного ефекту (Fransen M. et al., 2015). Отже, є певні докази того, що застосування комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату є кращим порівняно з використанням цих препаратів у режимі монотерапії.

Доведений вплив на біль і функціональний стан

Дані рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного М.С. Hochberg і співавт. (2015), показали, що в пацієнтів із больовою формою ОА колінного суглоба комбінація глюкозаміну та хондроїтину продемонструвала знеболювальну ефективність, зіставну з такою целекоксибу. У зв'язку з отриманням таких вражаючих результатів С. Zeng і співавт. (2015) виконали масштабний метааналіз з оцінки ефективності комбінації глюкозаміну та хондроїтину в пацієнтів із цією патологією. У базах даних медичної літератури PubMed, Embase та Cochrane Library вчені провели пошук клінічних досліджень на цю тему – від моменту створення баз до лютого 2015 р. У метааналіз було включено 54 дослідження, в яких узяли участь 16 427 пацієнтів. Його результати показали, що комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату, монотерапія глюкозаміном і монотерапія целекоксибом були

Продовження на стор. 4.

Чи реально вплинути на клінічний перебіг остеоартриту

Продовження. Початок на стор. 3.

ефективніші за плацебо в полегшенні больового синдрому та покращенні функціонального стану пацієнтів з ОА. При цьому **лише на тлі застосування комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату було продемонстровано клінічно значуще покращення вихідного функціонального стану**. З точки зору структурно-модифікуючого ефекту застосування як глюкозаміну сульфату, так і хондроїтину сульфату зумовлювало статистично значуще зменшення звуження суглобової щілини. Метааналіз показав, що терапія цеλεкоксибом супроводжувалася вищою частотою гастроінтестинальних небажаних явищ порівняно з групою плацебо. **Отже, метааналіз представив вагомі докази симптоматичної ефективності та високої безпечності застосування комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату в лікуванні пацієнтів з ОА колінних суглобів.**

Доведений вплив на ШСЩ

У 2013 р. J. Martel-Pelletier і спів-авт. опублікували в авторитетному міжнародному журналі Annals of the Rheumatic Diseases результати аналізу ефектів, які чинить традиційне фармакологічне лікування та застосування комбінації глюкозаміну сульфату +

хондроїтину сульфату на прогресування структурних змін при ОА колінного суглоба. У ході аналізу 600 пацієнтів з ОА колінних суглобів були стратифіковані залежно від отримання ними традиційної фармакотерапії (аналгетики/НПЗП) та/або комбінації глюкозаміну та хондроїтину протягом 24 послідовних місяців. Як основні наслідки розглядалися структурні зміни колінного суглоба, включаючи ШСЩ і об'єм суглобового хряща. Контроль проводився за допомогою кількісної МРТ. Учасники, котрі повідомляли про прийом аналгетиків/НПЗП (n=300), мали достовірно вищі значення індексу WOMAC (p<0,001) та меншу ШСЩ (p=0,01), що відображало більш тяжкий вихідний перебіг захворювання. У групі пацієнтів, які не приймали аналгетики/НПЗП і отримували комбінацію глюкозаміну сульфату + хондроїтину сульфату (n=300), було зафіксовано достовірне зменшення ступеня втрати об'єму суглобового хряща через 24 міс терапії в медіальній центральній частині суглобової поверхні (p=0,007). Подальший підгруповий аналіз виявив, що ефект від застосування комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату відзначався в пацієнтів із більшим ступенем тяжкості захворювання (ШСЩ ≤ медіани). У групі пацієнтів, які приймали аналгетики/НПЗП і комбінацію глюкозаміну та хондроїтину, було виявлено значуще

зменшення об'єму втрати суглобового хряща по всій його поверхні через 12 міс (p=0,05) та її центральної частини через 24 міс (p=0,05). Ці ефекти відзначалися в учасників із меншим ступенем тяжкості захворювання (ШСЩ > медіани). На підставі отриманих результатів автори зробили загальний висновок про те, що незалежно від прийому аналгетиків/НПЗП у пацієнтів, які отримували комбінацію глюкозаміну та хондроїтину, відзначалося зменшення темпів втрати об'єму суглобового хряща протягом 24 міс. Дані оцінені за допомогою кількісної МРТ. Це свідчить про наявність реального хворобомодифікуючого ефекту вказаної комбінації, котрий може просто не виявлятися при стандартній рентгенографії.

Позитивний вплив комбінації глюкозаміну та хондроїтину на сповільнення прогресування структурного ураження суглобового хряща колінного суглоба (втрата хряща) спостерігався незалежно від того, чи отримували пацієнти аналгетики/НПЗП. Отримані дані також підтвердили гіпотезу про те, що особи з легшими структурними змінами можуть отримати більш значну користь від призначення структурно-модифікуючих препаратів (таких як комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату), ніж пацієнти з пізнішими стадіями ОА. З практичного погляду

це означає, що для досягнення оптимального ефекту хондропротектори доцільно призначати відразу після встановлення діагнозу та за потреби впевнено поєднувати їх з іншими лікарськими засобами. Це повною мірою узгоджується з положеннями настанови ESCEO (Bruyere O. et al., 2019), яка рекомендує призначати тривалу терапію саме глюкозаміну сульфатом та/або хондроїтину сульфатом уже на першому етапі базисного лікування пацієнтів із клінічною симптоматикою ОА колінного суглоба. Також у наявних американських рекомендаціях для сімейних лікарів (Am. Fam. Physician. 2012 Jan 1; 85 (1): 49-56) у поетапному підході до лікування ОА рекомендується використовувати комбінацію глюкозаміну та хондроїтину. Експерти ESCEO, Європейської протиревматичної ліги (EULAR), Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI) підтверджують високий рівень доказовості (1A) саме глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату.

У реальній клінічній практиці в разі призначення хондропротекторів лікарю-практику слід звертати увагу на їх склад (вміст саме глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату), наявність статусу лікарського препарату, а також відповідність добового дозування компонентів (не менш як 1500 мг для глюкозаміну сульфату та 800 мг для хондроїтину сульфату).

Підготувала **Ангела Томічева**



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первую терапию для пациентов с редким заболеванием легких

6 сентября Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило препарат Офев (нинтеданиб) в капсулах для замедления снижения легочной функции у взрослых пациентов с интерстициальным заболеванием легких, связанным с системной склеродермией (SSc-ILD). Это первое одобренное FDA лечение данного редкого заболевания.

«Пациенты со склеродермией нуждаются в эффективных методах лечения, и FDA поддерживает усилия фармацевтических компаний, которые разрабатывают препараты и проводят клинические испытания, необходимые для предоставления дополнительных вариантов терапии склеродермии», – отметил Николай Николов, заместитель директора по ревматологии подразделения продуктов для лечения легочных заболеваний, аллергии и ревматологии Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA. – Нинтеданиб в настоящее время является одним из вариантов лечения, позволяющим замедлить скорость снижения легочной функции у пациентов с интерстициальным заболеванием легких в результате склеродермии».

Системная склеродермия – редкое аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением легких и других органов кожи, в основе которого лежит генерализованный фиброз. SSc-ILD является прогрессирующим заболеванием легких, при котором их функция со временем снижается, в результате чего они теряют способность насыщать кровь кислородом. В США около 100 тыс. человек страдают системной склеродермией, около половины из них имеют SSc-ILD.

Эффективность препарата Офев в лечении SSc-ILD была изучена в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продолжительностью от 52 до 100 нед, в котором приняли участие 576 пациентов в возрасте 20-79 лет. У больных, принимавших Офев, наблюдалось меньшее снижение функции легких, измеряемой с помощью спирометрии, по сравнению с получавшими плацебо.

Общий профиль безопасности лечения препаратом Офев соответствовал таковому ранее известной терапии. Наиболее частым серьезным побочным эффектом у пациентов, получавших Офев, была пневмония (2,8% в группе приема препарата Офев и 0,3% в группе плацебо). Наиболее частой нежелательной реакцией, которая приводила к постоянному снижению дозы препарата, была диарея (у 34% пациентов по сравнению с 4% в группе плацебо).

Препарат противопоказан пациентам с умеренным и тяжелым нарушением функции печени. Также Офев может иметь эмбриофетальную токсичность, повышать риск тромбозов, кровотечений и гастроинтестинальных перфораций. Наиболее распространенными побочными эффектами терапии препаратом Офев были тошнота, диарея, боль в животе, повышение уровней печеночных ферментов, снижение аппетита, головная боль, снижение веса, повышение артериального давления.

Препарат Офев был одобрен FDA в 2014 г. для лечения взрослых пациентов с идиопатическим фиброзом легких, также относящимся к группе интерстициальных заболеваний легких. Офев получил статус орфанного препарата, то есть предназначенного для лечения редких заболеваний. Производителем препарата является компания Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Підготувала **Ольга Татаренко**

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України

Національна академія медичних наук України

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

ГО «Київське науково-практичне товариство неврологів ім. М.Б. Маньковського»

ГО «Міжнародна асоціація медицини»

У науково-практична конференція з міжнародною участю

Захворювання екстрапірамідної нервової системи: клініка, діагностика, лікування

7-9 листопада, м. Київ

Місце проведення: President Hotel (вул. Госпітальна, 12).

Тематика конференції

- ✓ Феноменологія рухових розладів
- ✓ Етіологія та патогенез хвороби Паркінсона
- ✓ Діагностика та диференційна діагностика хвороби Паркінсона
- ✓ Ведення ранньої та запізнілої хвороби Паркінсона
- ✓ Порушення ходи
- ✓ Синдром неспокійних ніг і рухові розлади уві сні
- ✓ Ведення мультисистемної атрофії, кортикобазальної дегенерації
- ✓ Тики та синдром Туретта
- ✓ Медикаментозно індукований паркінсонізм
- ✓ Нейромодуляція в лікуванні рухових розладів

У програмі заходу заплановані: майстер-класи, відеосесія з обговоренням клінічних випадків, дискусія з експертами, секція стендових доповідей.

Із питань участі звертатися: +38 (067) 499 83 31; +38 (098) 076 76 59; info@mamo.kiev.ua.

АНОНС

Асоціація ревматологів України

Науково-практична конференція

«Ревматологічні хвороби –
сучасні проблеми лікування
та забезпечення моніторингу»

31 жовтня – 1 листопада, м. Київ

Місце проведення: готель «Русь», вул. Госпітальна, 4.

Основні науково-практичні напрями

- Коморбідність хворих у ревматології
- Методологічні аспекти прогнозу та діагнозу
- Концепція лікування, запальні хвороби суглобів
- Біологічна й імуномодельовальна терапія
- Кісткова-м'язова система та ревматичні хвороби
- Ревмоонкологія, біомаркери в ревматології

У рамках заходу заплановані секція молодих учених і стендові доповіді. Повна наукова програма буде розміщена на сайті www.strazhesko.org.ua до початку конференції.

Тел. для довідок: (044) 249-70-03; факс: (044) 249-70-03, (044) 275-42-09.

E-mail: orgmetod2017@gmail.com.Сторінка на Facebook: <https://www.facebook.com/strazhesko>.

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського НАМН України»ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Асоціація ендокринологів України

IX З'їзд ендокринологів України
з нагоди 100-річного ювілею
ДУ «Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського»

19-22 листопада, м. Харків

Тематика з'їзду

- Фундаментальні аспекти сучасної ендокринології
- Новітні технології у профілактиці та лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань
- Епідеміологія та патогенез цукрового діабету та його ускладнень
- Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання
- Неврологічні й судинні ускладнення цукрового діабету
- Нецукровий діабет
- Поліендокринопатії
- Патологія щитоподібної залози
- Орфанні захворювання
- Дитяча ендокринологія
- Репродуктивна ендокринологія
- Ендокринна хірургія
- Ожиріння та метаболічний синдром
- Нейроендокринологія

Оргкомітет

61002, Україна, м. Харків, вул. Алчевських, 10.

Тел.: (057) 700-45-39, 700-45-42; тел./факс: (057) 700-45-38.

Олександр Вікторович Козаков, тел. +38-067-571-86-00.

Юлія Богуславівна Бельчіна, тел. +38-099-232-58-10.

ПРЕС-РЕЛІЗ

Три лікарські засоби ACINO
отримали звання «Препарат року – 2019»

Традиційно напередодні Дня фармацевта України 18 вересня в Києві відзначили найкращих: під час ювілейної церемонії конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» три лікарські засоби компанії ACINO в Україні здобули звання «Препарат року».



Портфель лікарських засобів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення швейцарської компанії ACINO в Україні налічує понад 60 продуктів, які використовуються в неврології, психіатрії, кардіології, терапії й ендокринології та задовольняють потреби широкого кола пацієнтів і спеціалістів сфери охорони здоров'я. Компанія обіймає провідні позиції на ринку безрецептурних і рецептурних препаратів України, котрі призначаються для лікування серцево-судинних захворювань і розладів центральної нервової системи.

Цьогоріч одним із найкращих серед безрецептурних препаратів був визнаний Біфрен®. Ця перемога ще раз підтвердила лідерство цього препарату серед психотропних лікарських засобів. Як зазначила **Тетяна Ромашова, старший менеджер із продукту Біфрен® департаменту терапевтичних препаратів компанії ACINO в Україні**, під час отримання статуетки богині «Панацеї»: «Успіх – це позиції лідера в лікарських і фармацевтичних рекомендаціях і продажі протягом декількох років. Успіх – це згуртована робота команди та професіоналів, які працюють над виробництвом і просуванням препарату».



Статус переможця в номінації «Препарат року – 2019» у групі рецептурних препаратів дістали Корвалтаб та Діокор.

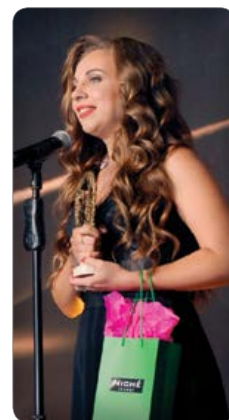


Корвалтаб, комплексний препарат потрійної дії зі спазмолітичним, судинорозширювальним і заспокійливим ефектом, другий рік поспіль був визнаний «Препаратом року». «Корвалтаб – візитівка нашої компанії, і на сьогодні він є лідером у своєму сегменті на ринку. У 2004 році наша компанія вперше на ринку України розробила й випустила інноваційну форму корвалола у формі таблеток, тоді як конкурентам для цього знадобилося 8 років», – зауважила у своїй промові **Ірина Мальчевська, комерційний директор в Україні та країнах СНД компанії ACINO**, та подякувала всій команді ACINO за нинішні й майбутні успіхи.

Антигіпертензивний препарат Діокор був укотре визнаний «Препаратом року» серед рецептурних лікарських засобів. Раніше Діокор отримував це звання двічі – у 2016 та 2017 роках.

«Для Діокора це вже третя нагорода «Панацея» – найзнаковіша, на мою думку. Адже стільки випробувань не кожний препарат проживає за весь час свого існування, як Діокор лише за один рік. Завдяки спільній роботі всієї команди він не просто залишається якісним і доступним препаратом для кожного пацієнта, а й продовжує бути лідером серед антигіпертензивних лікарських засобів», – підсумувала зі сцени **Марія Васянович, молодший менеджер із препаратів департаменту терапевтичних препаратів компанії ACINO в Україні**.

Нагороди щорічного всеукраїнського конкурсу «Панацея» – це передусім довіра пацієнтів і визнання медичною спільнотою діяльності компанії ACINO, спрямованої на покращення якості життя української нації.



Про премію

«Панацея» – один із найавторитетніших конкурсів фармацевтичного ринку України, заснований 1999 року. Протягом 20 років організатори аналізують діяльність фармацевтичного ринку, визначають найкращі товари, послуги й професіоналів галузі та їхні здобутки. Основою конкурсу та його головною складовою є комплексні маркетингові дослідження, що надають партнери – компанії Business Credit, SMD, UMG.

Рейтинг переможців у номінації «Препарат року» складено за даними маркетингових досліджень аналітичних компаній Business Credit і SMD. Період дослідження – 3-й і 4-й квартали 2018 року та 1-й і 2-й квартали 2019 року. Лікарські засоби досліджували за міжнародною класифікацією АТС.

Про компанію

ACINO в Україні входить у швейцарську групу компаній ACINO та є сучасною фармацевтичною компанією в галузі розроблення та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів із додатковими властивостями, котра провадить діяльність на території України. Головний офіс ACINO в Україні розташований у Києві та виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу ACINO в країнах СНД. Виробничий завод ACINO в Україні – «Фарма Старт», який знаходиться в Києві, сертифіковано відповідно до стандартів належної виробничої практики (GMP) та оснащений науково-дослідною лабораторією з розроблення генеричних препаратів. На сьогодні компанія налічує понад 700 висококваліфікованих співробітників. Докладніша інформація про ACINO в Україні розміщена на веб-сайті www.acino.ua.

Современные инфекции мочевыводящих путей: эпоха возрождения фосфомицина

На протяжении последних нескольких десятилетий инфекции мочевыводящих путей (ИМП) представляют собой ключевую проблему здравоохранения в глобальном масштабе. Будучи одной из распространенных патологий среди заболеваний органов мочевыводящего тракта, ИМП имеют ярко выраженную тенденцию к увеличению распространенности и заболеваемости.

Появление антибиотикорезистентных уропатогенов, несостоятельность антибиотикотерапии (АБТ) с использованием противомикробных средств, ранее успешно купировавших проявления заболевания, увеличивают экономическое бремя ИМП (López-Montesinos I. et al, 2019).

Микробиология ИМП

Несмотря на то что спектр уропатогенов, провоцирующих развитие неосложненных (НИМП) и осложненных ИМП (оИМП), может варьировать в зависимости от географического ареала, времени года, возраста и пола пациентов, одним из самых распространенных возбудителей остается *E. coli*. Помимо *E. coli*, оИМП также вызывают другие грамотрицательные бактерии – представители родов *Klebsiella* и *Proteus*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*; часто выявляют грамположительные микроорганизмы: энтерококки, стафилококки, штаммы *Candida*. Нерациональная АБТ обусловила изменение чувствительности многих уропатогенов к антибиотикам (АБ), обычно использующихся для лечения ИМП, в том числе к β -лактамам и фторхинолонам. Поэтому фармакотерапия ИМП переживает настоящий ренессанс – «зверенные» АБ, такие как фосфомицин, уверенно завоевывают новые позиции.

Фосфомицин: основные характеристики

Фосфомидин первоначально был выделен в культуре *Streptomyces fradiae* в 1969 г. группой испанских ученых. Этот АБ обладает бактерицидным действием, которое обусловлено ингибированием фермента, катализирующего начальный этап синтеза бактериальной клетки и способствующего образованию N-ацетилмурамовой кислоты. Фосфомидину присущи иммуномодуляторные свойства, ассоциированные с подавлением продукции лимфотоксина- α , разнообразных провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8 и др.), улучшением фагоцитарной активности нейтрофилов. Фосфомидин уменьшает адгезию уропатогенов к эпителию мочевыводящих путей, затрудняя тем самым прикрепление возбудителей к слизистой и снижая вероятность инфицирования; он также разрушает бактериальные биопленки, образованные патогенными микроорганизмами. Сочетанное применение фосфомидина с ванкомицином, рифампицином, линезолидом, тейкопланином приводит к гибели биопленок метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA), тогда как монотерапия или комбинация фосфомидина с гентамицином оказывается губительной для энтерококков (López-Montesinos I. et al., 2019).

Спектр активности фосфомицина в отношении основных уропатогенов

Доказано, что фосфомицин обладает выраженной бактерицидной активностью против *E. coli*, штаммов *Klebsiella* и *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, изолятов *Shigella* и *Serratia*, *Citrobacter* и *Salmonella* (табл.).

Согласно систематическому обзору литературы, анализировавшему чувствительность современных грамположительных и грамотрицательных бактерий к фосфомицину, чувствительность *S. aureus* к последнему варьирует от 33,2 до 100% (частота – 91,7%; 95% ДИ 88,7–94,9%). Аналогичные результаты зафиксированы в отношении энтерококков: их чувствительность к данному

АБ колебалась в пределах 30-100% (*E. faecium* – 92,6%; 95% ДИ 85,2-100%; *E. faecalis* – 96,8%; 95% ДИ 92,5-100%). Чувствительность БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* значительно превышает вышеприведенные показатели, составляя 81-100% (95,1%; 95% ДИ 94,3-95,9%). Представители семейства *K. pneumoniae* достаточно чувствительны к воздействию фосфомицина: менее восприимчивыми оказались БЛРС-продуцирующие штаммы *K. pneumoniae* – 15-100% (83,8%; 95% ДИ 78,7-89,4%), тогда как карбапенемрезистентные штаммы этого возбудителя лучше отвечали на действие указанного АБ: 39,2-100% (73,5%; 95% ДИ 66,4-81,4%). Основываясь на полученных данных, авторы пришли к выводу, что «фосфомицин следует использовать в лечении пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными полирезистентными патогенами». Эти свойства делают фосфомицин уникальным препаратом в эру антибиотикорезистентности.

Клиническое применение фосфомицина: доказательная база

Неосложненные ИМП

В настоящее время доказательная база безопасности и эффективности фосфомицина в лечении НИМП настолько велика и убедительна, что эксперты Европейской ассоциации урологов (EAU) называют фосфомицин трометамол препаратом первого выбора для лечения неосложненного цистита (3 г однократно) и терапии острого цистита у беременных (Bonkat G. et al., 2019). Обновленный немецкий консенсус «Руководство по диагностике, терапии, профилактике НИМП у взрослых» (2017) также поддерживает данную рекомендацию о назначении фосфомицина (Kranz J. et al., 2018). Отечественные нормативные документы «Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги: гострий неускладнений цистит у жінок», «Клінічний протокол з акушерської допомоги: перинатальні інфекції» предусматривают первоочередное применение фосфомицина трометамола для лечения острого неосложненного цистита и бессимптомной бактериурии у беременных соответственно.

Осложненные ИМП

Помимо привычной сферы применения фосфомицина при нИМП, в последние годы появилось множество публикаций, демонстрирующих результативность этого АБ в лечении оИМП. Например, авторы продолжающегося исследования FORECAST намерены доказать как минимум сопоставимую эффективность фосфомицина трометамола (3 г 1 р/сут) с пероральным приемом ципрофлоксацина (500 мг 2 р/сут) на протяжении 10 дней в лечении ИМП, вызванных *E. coli*. Дизайн исследования предполагает анализ клинической и микробиологической результативности, сравнение переносимости, безопасности принимаемых препаратов (Doesschate T. et al., 2018).

Результаты недавно опубликованного исследования ZEUS (2019) открывают перед фосфомицином новые горизонты применения в урологии, убедительно доказывая его эффективность в лечении оИМП. Вероятно, результаты этих исследований послужат толчком к пересмотру действующих рекомендаций по лечению оИМП и включению фосфомицина в схемы лечения данной патологии.

Антибиотикопрофилактика

Еще одной широкой сферой применения фосфомицина является антибиотикопрофилактика (АБП). На протяжении последних нескольких лет появилось множество публикаций, поддерживающих целесообразность применения фосфомицина при проведении урологических оперативных вмешательств. J. Yang и соавт. (2018) рекомендуют превентивный прием фосфомицина перед трансуретральной резекцией опухолей мочевого пузыря.

L. Qiao и коллеги (2018) представили результаты проспективного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, в котором анализировали эффективность профилактического приема двух доз фосфомицина (3 г) перед уретроскопической литотрипсией и после ее проведения. В группе фосфомицина (n=101) распространенность ИМП после выполнения литотрипсии составила 3,0%, в группе сравнения, пациенты которой получали стандартный АБ, этот показатель был равен 6,1%. Проведение стандартной АБП сопровождалось развитием бессимптомной бактериурии (3,5% случаев), лихорадкой (0,9%), бактериемией (0,9%), ИМП (0,9%), тогда как при приеме фосфомицина зафиксировано всего несколько случаев бессимптомной бактериурии.

J. Noreikaite и коллеги (2018), авторы систематического обзора и метаанализа, сравнили эффективность АБП посредством фосфомицина и фторхинолонов при проведении трансректальной биопсии простаты. Пациенты, принимавшие фосфомицин ($n=1447$), достоверно реже страдали ИМП (критерий Мантеля-Хензеля (М-Х) 0,20; 95% ДИ 0,13-0,30; $p<0,00001$) по сравнению с больными, получавшими хинолоны ($n=1665$). Назначение фосфомицина сопровождалось снижением частоты выделения резистентных уропатогенов (М-Х 0,27; 95% ДИ 0,15-0,50; $p<0,0001$); частота возникновения

нежелательных явлений в обеих когортах оказалась одинаковой (М-Х 1,13; 95% ДИ 0,51-2,50; $p=0,33$).

Эспа-фоцин – оптимальный современный препарат фосфомицина

На протяжении последних лет отечественные и западные специалисты используют в своей практической деятельности Эспа-фацин производства компании esparma (Aristo group, Германия). Специфический механизм действия, высокая активность в отношении грамположительной и грамотрицательной уropа-тогенной микрофлоры, полирезистентных возбудителей и штаммов, продуцирующих БЛРС/карбапенемазу, наличие антиадгезивных свойств, способность разрушать бактериальные биопленки, минимальный риск развития антибиотикорезистентности выделяют Эспа-фацин (3 г фосфомидина трометамола) среди всего множества других АБ. Дополнительным преимуществом препарата Эспа-фацин является способность создавать максимально длительные концентрации именно в нижних отделах мочевыводящих путей, что позволяет использовать чрезвычайно комфортный для пациентов режим терапии: однократный прием одной дозы препарата. Эспа-фацину свойственны высокий профиль безопасности, отсутствие токсического действия, что делает возможным применение препарата не только во взрослой популяции, но и у беременных, пожилых, детей ≥ 12 лет для лечения острых нИМП и хронических рецидивирующих ИМП. Эспа-фацин также успешно используется для профилактики ИМП при проведении диагностических и хирургических вмешательств.

Лечение ИМП требует назначения максимально эффективного, безопасного и комфортного препарата фосфомицина. Слова «немецкое качество» в отношении препарата Эспа-фосцин говорят сами за себя, а его приемлемая цена делает современное лечение ИМП доступным для пациентов в Украине.

Список литературы находится в редакции.

Подготвила **Лада Матвеева**

[illegible]

ЗМІСТ

РЕВМАТОЛОГІЯ

Чи реально вплинути на клінічний перебіг остеоартриту.....3-4

Гігантоклітинний артеріїт: новини в діагностиці та лікуванні
О.О. Гармійш..... 11-13

Пацієнт-орієнтований підхід у лікуванні остеоартрозу колінного суглоба.
Оновлений алгоритм ESCEO 2019.....22-23

Практичне ведення супутніх серцево-судинних захворювань при ревматоїдному артриті24-25

Хондропротекторні фактори при остеоартриті
J.Y. Mimpren, S.J. Snelling26-27

СВІТОВИЙ КОНГРЕС

EULAR 2019: под руководством командора ордена Британской империи
I. McInnes, J. Bijlsma, S. Ferrari и др..... 14-16
По итогам конгресса EULAR, 12-15 июня, г. Мадрид, Испания

Всемирный конгресс IOF-ESCEO 2019: все об остеопорозе, остеоартрите и других заболеваниях костно-мышечной системы..... 18-21
А. Аструп, Дж.А. Кэнис, О.Д. Мессина и др. 18-21
По итогам конгресса IOF-ESCEO, 4-7 апреля, г. Париж, Франция

КАРДИОЛОГІЯ

Лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь: місце препарату Каптопрес-Дарниця
О.С. Сичов35
За підсумками міжнародного медичного форуму, 17-19 квітня, м. Київ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Місце препаратів сульфонілсечовини в сучасних алгоритмах лікування цукрового діабету 2 типу
Л.К. Соколова.....36-37
За підсумками всеукраїнської конференції, 31 травня, м. Львів

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Превага комбінації магнію та вітаміну В₆ перед монотерапією магнієм щодо впливу на тяжкий стрес у здорових дорослих із гіпомігніємією: рандомізоване просте сліпе клінічне дослідження
E. Pouteau, M. Kabir-Ahmadi, L. Noah та ін.29-32

Метаболический синдром и воспалительные заболевания кожи
C. Steele, D. Morrell, M. Evans.....38-39

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Гепаргін як допоміжний засіб у терапії акне: чому варто включити його в схему лікування
Т.Г. Матвієнко.....41

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Риносинусит у дітей: роль фітотерапії
М.В. Хайтович..... 46-47



НОВИНКА!

ЕВКАБАЛ®

САШЕ ацетилцистеїн

РОЗЧИНЯЄ КАШЕЛЬ

- САШЕ 200 з 6 років
- САШЕ 600 з 14 років

НІМЕЦЬКА ЯКІСТЬ

Інформація про лікарські засоби для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкції для медичного застосування. РП. МОЗ України UA/5753/01/01 від 30.12.2016, РП. МОЗ України UA/5754/01/01 від 30.12.2016, РП. МОЗ України UA/13241/02/01 від 30.08.2018, РП. МОЗ України UA/13241/01/01 від 30.08.2018, РП. МОЗ України UA/13241/01/02 від 30.08.2018.



дратівливість? чи ВРІВНОВАЖЕНІСТЬ?

✓ ЗАСПОКІЙЛИВА дія валеріани
✓ ТОНІЗУЮЧИЙ ефект звіробою

Седаристон®

стань СПОКІЙНИМ залишайся АКТИВНИМ

НІМЕЦЬКА ФОРМУЛА РІВНОВАГИ

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Седаристон капсули. РП. UA/13150/01/01 від 22.10.2018. Завантаж. Еспарма ТОВ, Німеччина, Вюртемберг, Німеччина. Склад. 1 капсула містить сухої екстракти трав звіробою (50-70 мг) та валеріани (40-70 мг). Лікарська форма. Капсули. Фармакотерапевтична група. Седативні та снодійні засоби. АТС. N05C. Показання. Лікування нервової дисфункції та порушень сну, пов'язаних з нервовою дисфункцією. Препаратом. Підвищення чутливості до чутливості препарату. Відмова відказати чутливості до світла. Побічні реакції. Застороженість, головний біль, сонливість, діарея, запороженість, втомиленість, запороженість-нижньої ротової, шкірні алергічні реакції, підвищення/зниження артеріального тиску.

Гігантоклітинний артеріїт Нові можливості лікування: таргетна блокада інтерлейкіну-6¹⁻³



Коли починати
терапію ГКА
блокаторами
ІЛ-6? ¹⁻³

Лікування високими дозами кортикостероїдів має значний вплив на якість життя пацієнтів із ГКА, особливо в літньому віці:

- до 80% пацієнтів мають побічні явища, пов'язані з прийомом кортикостероїдів (у тому числі катаракту, переломи кісток, цукровий діабет тощо) ^{4,5}.

ГКА – гігантоклітинний артеріїт.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТЕМРА®. Наказ МОЗ України від 26.01.2015 № 32, зміни внесено Наказом МОЗ України від 12.08.2019 № 1772. Реєстраційне посвідчення № UA/13909/02/01. 2. J.H. Stone et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. N Engl J Med 2017; 377: 317-28. 3. P.M. Villiger et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2016; 387: 1921–27. 4. Ponte C. et al. (2015) Giant cell arteritis: Current treatment and management. World J Clin Cases 3 (6): 484-94. 5. S. Gale et al. Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK Rheumatol Ther (2018) 5: 327–340.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів або спеціалістів охорони здоров'я. Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу ukraine.safety@roche.com. Запит медичної інформації про продукти ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com

ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +380 (44) 354 30 40, факс: +380 (44) 354 304. www.roche.ua

UA/ACTE/1910/0021

ЗМІСТ



ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

П'ять міфів про синдром сухого ока.....52-53

Денний і 24-годинний внутрішньоочний тиск
за глаукоми: стратегії моніторингу
та вплив на прогноз і лікування
A.G. Konstas, M.Y. Kahook, M. Araie та ін.....54-55

Офтальмогіпертензія за умов ожиріння:
чи є кортизол втраченою деталлю патофізіологічного пазла?
A. Belančić, M. Krpina, S. Klobučar Majanović та ін.....56

Хвороба сухого ока: сучасні погляди на патогенез
та інноваційні рішення в лікуванні
M. Sainz de la Maza, A. Leonardi.....57-58
За підсумками конгресу Європейського товариства офтальмологів,
13-16 червня, м. Ніцца, Франція

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне 4
Три лікарські засоби ACINO
отримали звання «Препарат року – 2019»
Т. Ромашова, І. Мальчевська, М. Васянович.....5

КОНФЕРЕНЦІЯ

XI Нейросимпозіум:
нові досягнення та перспективи
Т.М. Слободін, О.М. Стоянов, Г.В. Вакарчук та ін.....33-34
За підсумками XI Нейросимпозіуму, 10-12 вересня, м. Одеса

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Актуальні питання ведення неускладненої інфекції
сечовивідних шляхів у практиці
й викладанні сімейної медицини
Л.С. Бабінець..... 50-51

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Фітотерапія при гострому бронхіті:
які докази ми маємо?
П. Кардош..... 43-44

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Сучасна тактика ведення пацієнта
з гострою респіраторною інфекцією
в сімейній медицині
Л.С. Бабінець.....45

УРОЛОГІЯ

Современные инфекции мочевыводящих путей:
эпоха возрождения фосфомицина..... 6
Ефективність лікування рецидивуючого пієлонефриту
з використанням Канефрону Н у хворих
зі зниженою функцією нирок
Л.П. Мартинюк, С.М. Бутвин, Т.О. Мильнікова та ін. 48-50

Целіста®
— І ГОРЛО ЧИСТЕ!*

- Антимікробна та протигрибкова дія¹
- Зниження антибіотикорезистентності¹
- Імуностимулююча дія²

- Без цукру¹
- Без спирту¹
- Без консервантів¹



Склад: 1 мл розчину містить мірамістину 0,1 мг; допоміжні речовини: вода очищена.

Лікарська форма. Спрей та розчин для ротової порожнини.

Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Код АТХ D08A J.

Показання. Комплексне лікування гострого і хронічного тонзиліту; фарингіту; комплексне лікування кандидозу слизової оболонки ротової порожнини; стоматиту, гінгівіту; профілактика мікробних ускладнень після оперативних втручань на слизовій оболонці порожнини рота.

Протипоказання. Індивідуальна чутливість до мірамістину.

Побічні реакції. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості. В окремих випадках можливе короточасне відчуття печіння, що зникає самостійно через 15-20 секунд після застосування лікарського засобу і не потребує його відміни.

Діти. Спрей дозволений дітям віком від 3 років. Розчин – не слід застосовувати у педіатричній практиці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. Спрей – 50 мл у флаконі з насадкою-розпилювачем у пачці. Розчин – 100 мл у флаконі з мірним стаканчиком.

Категорія відпуску. Без рецепта. РП МОЗ України Целіста розчин - UA/16403/01/01 від 08.11.2017 р., Целіста спрей - UA/16494/01/01 від 13.12.2017 р.

Джерела інформації:

1. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів.
 2. Аванесов А.М., Калантаров Г.К., ГОУ ВПО "Університет дружби народів", Москва, УДК 616-002.2
- *Даний вираз є рекламним слоганом і не свідчить про гарантований ефект від застосування даного лікарського засобу.
**За результатами конкурсу споживачів "Вибір року" в Україні 2016, 2017, 2018.
www.choice-of-the-year.com.ua



Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження виключно на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



Бачу світ без перешкод



Дія препарату:

- протизапальна
- знеболювальна
- протиалергічна



Показання:

- перенапруження очей
- синдром „сухого ока“
- подразнення та запалення

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Окулохель, краплі очні. РП. № UA/8258/01/01 від 13.03.2018 № 467. Склад: діючі речовини: 1 капсула (0,45 мл) містить: Cochlearia officinalis D5 - 110,7 мг, Echinacea D5 - 110,7 мг, Euphrasia D5 - 110,7 мг, Pilosarpus D 5 - 110,7 мг. Побічні реакції. В окремих випадках можуть виникати реакції гіперчутливості, у тому числі місцеві алергічні реакції, такі як почервоніння та/або відчуття печіння.

Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хелль ГмбХ», Німеччина.
Макет затверджено замовником 26.04.2019р.

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

31-2
ЖОВТНЯ ЛИСТОПАДА
2019 року



м. Київ
вул. Дорогожицька, 8
УВІ
конференц-центр

**Спеціалізований
науково-освітній форум**

«АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ – 2019»

Партнери



Основні питання форуму

- Епідеміологія та фактори ризику розвитку інсульту та судинно-мозкових захворювань в світі та в Україні
- Стандарти лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
- Сучасні нейрохірургічні та ендоскопічні методи лікування
- Первинна та вторинна профілактика інсульту та судинно-мозкових захворювань
- Реабілітація та експертиза хворих з судинно-мозковими захворюваннями
- Організація медичної допомоги пацієнтам з інсультом та індикатори якості
- Медико-соціальні проблеми хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання

Організатор
форуму:



Запрошуємо всіх, кого цікавлять питання лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі форуму!

www.uabi.org.ua

Регістрація на сайті!



Науковий форум
«Академія Інсульту – 2019»
проводиться згідно
Реєстру з'їздів, конгресів,
симпозіумів, науково-практичних
конференцій, затвердженого
МОЗ і НАМН України



Оргкомітет:
Тел. (067) 465-56-61. Ел. адреса: mgulyayeva@gmail.com • Подання тез для публікації ДО 25 ВЕРЕСНЯ 2019 року

«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

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. Майданик, 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. Пасєнікова, 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. Феценко, 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. Генерала Шаповала, 2.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ»,

м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 10.

Підписано до друку 30.09.2019.

Замовлення № 9240. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

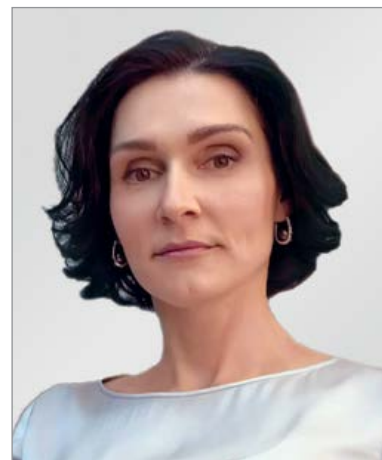
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

Гігантоклітинний артеріїт: новини в діагностиці та лікуванні

Гігантоклітинний артеріїт (ГКА) – це хронічний гранулематозний васкуліт великих і середніх судин, притаманний здебільшого пацієнтам похилого віку. За даними епідеміологічних досліджень, щорічна захворюваність на ГКА варіює в широкому діапазоні – від 1,1 до 32,8 випадку на 100 тис. населення віком понад 55 років (Lee J.L., 2008; Gonzalez-Gay M.A., 2010). Це найпоширеніше аутоімунне ревматологічне захворювання в популяції пацієнтів похилого віку, котре, на жаль, переважно діагностується несвоєчасно чи взагалі стає патоморфологічною знахідкою.



О.О. Гармш

Незважаючи на численні дослідження, досі не ідентифіковано початкові тригери розвитку ГКА. Розглядається етіологічна роль вірусних, а саме varicella-zoster virus, і бактеріальних агентів у поєднанні з віковими особливостями реакцій уродженого імунітету та генетичними варіантами за системою HLA II класу (алелі DRB1*0401 та DRB1*0404).

Найчастішою локалізацією судинних уражень при ГКА є каротидний і вертебральний басейни, через що типова клінічна картина включає краніальні симптоми у вигляді «нового» головного болю та болючості скальпа в ділянці скроневої артерії – СА (Salvarani C., 2012; Jennette J.C., 2013). Пацієнти з ізольованим ураженням аорти й інших великих судин, як правило, залишаються «за кадром» унаслідок орієнтованості ревматологів на типову клінічну картину та відсутності алгоритму систематизованого діагностичного пошуку. Дотепер не існує специфічних для ГКА лабораторних маркерів, тому золотим стандартом діагностики залишається біопсія СА [3-5].

У патогенезі ГКА задіяні обидві ланки імунної системи – вроджена та набута. Основну роль у розвитку захворювання відіграє дендритна клітина (ДК), яка є зв'язною ланкою між уродженим і набутим імунітетом. Трансформація незрілої ДК в активний Т-лімфоцит, яка відбувається під впливом невідомого тригерного фактора, є ключовим моментом у дебюті ГКА. Наслідком взаємодії вродженого та набутого імунітету є цитокіновий каскад, який спричиняє запалення судинної стінки, її ремоделювання та в підсумку оклюзію судини, що зумовлює розвиток відповідних ішемічних уражень різної локалізації. Патологічною ознакою васкулітів великих судин, зокрема ГКА, є те, що хронічний запальний процес розвивається лише в межах судинної стінки, на відміну від васкулітів дрібних судин, коли запальний процес не обмежується лише судинною стінкою, а поширюється й на навколишні тканини (Terrades-Garcia N., 2018).

Історія вивчення

Уперше клінічну картину скроневого артеріїту 1889 р. описав відомий англійський клініцист Jonathan Hutchinson. Пацієнтом виявився швейцар лондонського шпиталю, де працював Hutchinson, котрий поскаржився, що не може носити капелюх через «червоні жили» на голові. «Червоні жили» пізніше виявилися запаленням СА та після зникнення пульсу через тотальну оклюзію судин перетворилися на щільні тяжі (Бунчук Н.В., 2010). Наступне повідомлення про випадок ГКА було зроблено через 40 років M. Schmidt.

Про морфологічні зміни в біоптатах СА вперше повідомили незалежні американські дослідники з клініки Мейо В. Horton, Т. Magath і G. Brown у серії

клінічних випадків, опублікованих у 1932-1937 рр. У семи хворих було виявлено однотипні морфологічні зміни: артеріїт гранулематозного типу з наявністю гігантських багатоядерних клітин у складі гранулем. З огляду на типову гістологічну картину було запропоновано назву «скроневиї артеріїт». У 1938 р. G. Jennings описав однобічну сліпоту (офтальмоплегію) у хворого на ГКА. Спостерігаючи ураження інших артерій черепа (потиличної, язикової, верхньощелепної), Е. Kilbourne та Н. Wolf у 1946 р. запропонували термін «темпоральний артеріїт».

Надалі протягом трьох десятиліть накопичувалися патоморфологічні дані щодо наявності типових змін, описаних у СА, аорті й інших великих артеріях. С. Harrison у 1948 р., аналізуючи дані 75 клінічних випадків, дійшов висновку про системність поширених судинних змін і запропонував сучасний термін

«гігантоклітинний, або темпоральний, артеріїт». Окрім судинних уражень, чимало дослідників у клінічній картині відзначали наявність конституційних симптомів, а саме: загальної слабкості, анорексії, зниження маси тіла, анемії, лейкоцитозу (Calamia K.T., 1980).

Важливу роль в історії вивчення ГКА відіграв В. Hamrin, який після виявлення типових гістологічних змін у біоптатах СА у хворих на ревматичну поліміалгію (РПМ) зробив висновок про спільність механізмів розвитку обох захворювань.

Першою спробою застосування глюкокортикоїдів (ГК) для лікування ГКА було призначення В. Horton екстракту кори наднирників, що виявилось неефективним. Але вже 1957 р. N. Birkhead повідомив перші результати застосування кортизону в 55 хворих на ГКА. На тлі прийому ГК було зареєстровано істотне, майже у 2,5 раза, зниження частоти розвитку сліпоты.

Патогенез

Починаючись в адвентиції з активації ДК, запальний процес через цитокіновий каскад швидко поширюється на середній шар артерії, де відбувається проліферація лейоміоцитів, які, порушуючи цілісність внутрішньої еластичної мембрани, мігрують у просвіт судини, спричиняючи її оклюзію (рис. 1). Тому всі клінічні симптоми при ГКА, за винятком конституційних, пов'язані з ішемією відповідного судинного басейну. Лише в аорті процеси деструкції судинної стінки переважають над формуванням стенозів, що клінічно виражається у виникненні аневризми, розривів або дисекції (Mackie S.L., 2014; Kermani T.A. 2015).

Клітинні механізми патогенезу

Після активації ДК стимулюють диференціювання та проліферацію патогенних Т-лімфоцитів у всіх шарах судинної стінки через синтез численних цитокінів – інтерлейкінів (ІЛ) 6, 18, 23, 32 та 33 (Vanden-Eijnden S., 2006). Першим у лінійці патогенних Т-лімфоцитів є CD4⁺-Т-лімфоцити, котрі у великій кількості присутні в ділянках васкуліту судинної стінки пацієнтів із ГКА (Weyand C.M., 1994). За умови нормального функціонування імунної системи CD4⁺-Т-лімфоцити відіграють центральну роль у запобіганні розвитку аутоімунних реакцій і визначають інтенсивність і тривалість імунних реакцій проти патогенних макро- та мікроорганізмів. У дебюті ГКА під впливом ефекторних цитокінів відбувається диференціювання наївних CD4⁺-Т-лімфоцитів у Th1- (ІЛ-12, -18), Th17- (ІЛ-6, -23, -1β, трансформувальний фактор росту-β), Th2- та Th9-лімфоцити. Згідно з даними сучасних патоморфологічних досліджень, в артеріальній стінці в пацієнтів із ГКА визначено істотне підвищення інтерферону (ІФ) γ, що секретується Th1, ІЛ-9, який секретується Th9, та ІЛ-17, який секретується Th17-лімфоцитами. Завдяки наявності рецепторів до ІЛ-17 на лейоміоцитах судин, фібробластах і ендотеліюцитах вони є головними гравцями в процесі ремоделювання, що відбувається в судинній стінці під час васкуліту судин великого та середнього калібру. Трансмуральне запалення судинної стінки відбувається переважно за механізмом Th1-імунної відповіді, розвиток васкуліту дрібних судин опосередкований через систему Th1/Th17, у виникненні васкуліту vasa vasorum домінує шлях Th9 (Ciccica F., 2017).

Цитокіновий каскад при ГКА

На сучасному етапі досліджено два основні шляхи розвитку цитокінового каскаду гранулематозного запалення при ГКА: вісь ІЛ-6 – ІЛ-17 і вісь ІЛ-12 – ІФ-γ (Terrades-Garcia N., 2018). У дебюті

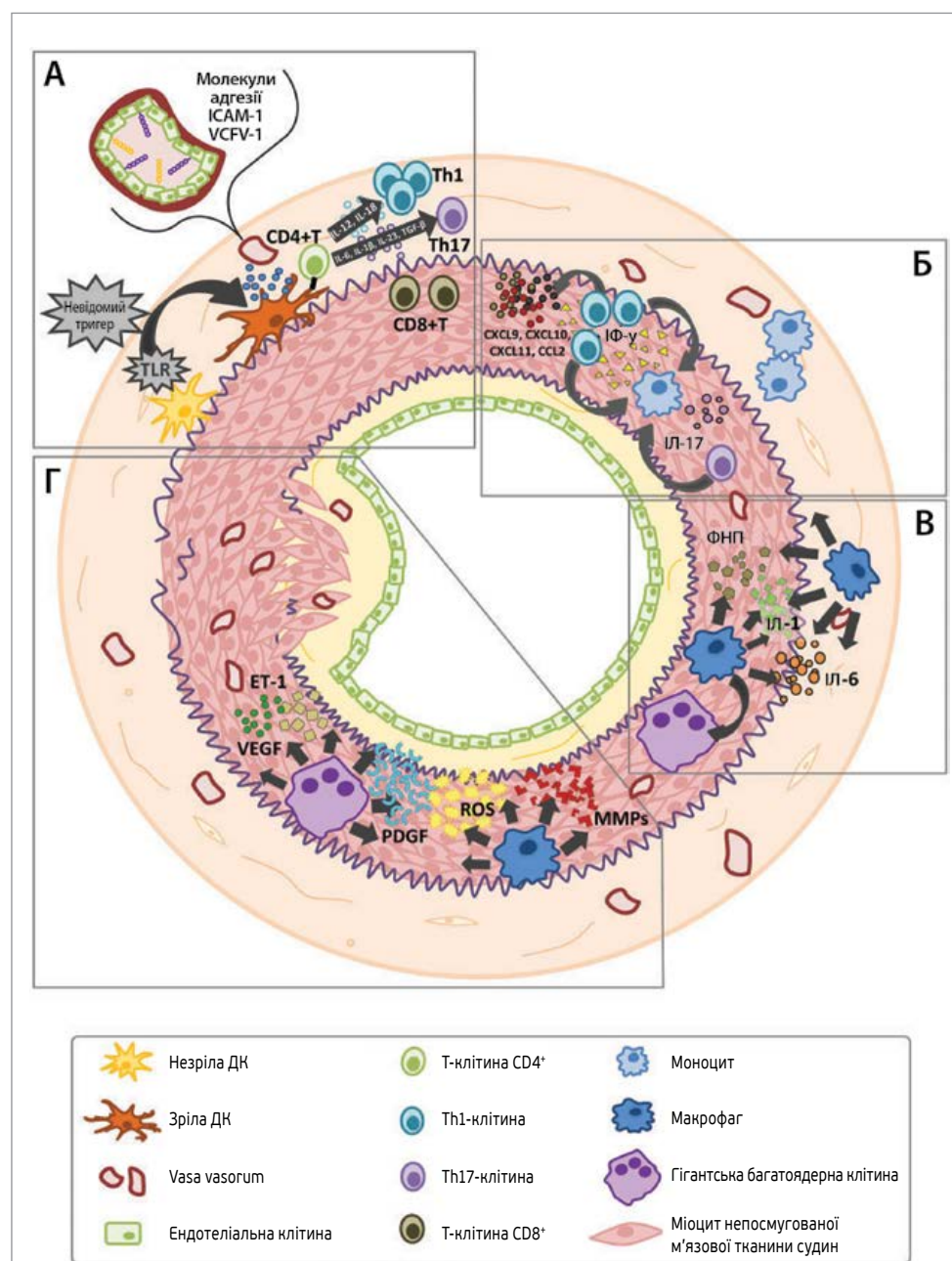


Рис. 1. Патогенетичні механізми, що беруть участь у судинному запаленні та ремоделюванні при ГКА
Примітки: А – активація дендритних клітин, а також залучення, активація та диференціація Т-клітин субпопуляцій CD4⁺ та CD8⁺; Б – залучення та активація моноцитів, їх диференціація в макрофаги; В – ампліфікація запальної відповіді; Г – ремоделювання й оклюзія судин.

Продовження на стор. 12.

О.О. Гармійш, к.м.н., відділ некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Гігантоклітинний артеріїт: новини в діагностиці та лікуванні

Продовження. Початок на стор. 11.

Таблиця 1. Чинні критерії ACR (1990) і проєкт нових критеріїв Шведського товариства ревматологів (2018)	
Оригінальні критерії ACR (1990)	Проєкт нових критеріїв Шведського товариства ревматологів (2018)
Розвиток симптомів у віці >50 років	Розвиток симптомів у віці >50 років
«Новий» головний біль (початок і тип)	«Новий» головний біль (тип і локалізація), переміжна кульгавість під час ковтання/жування
Патологія СА	Патологія СА та/або екстракраніальних артерій
ШОЕ >50 мм/год	ШОЕ >50 мм/год та/або СРП ≥10 мг/л
Позитивна біопсія СА	Позитивна біопсія СА та/або УЗД, МРТ, ФДГ-ПЕТ

захворювання та/або за відсутності лікування основним у патогенезі запалення є гіперпродукція цитокінів за шляхом ІЛ-6 – ІЛ-17, яка швидко знижується після початку терапії ГК. Кластер цитокінів, що зосереджується на осі ІЛ-12 – ІФ-γ, є стійкішим до медикаментозної імуносупресії й зумовлює резистентні варіанти перебігу хвороби (Cornelia M., 2013).

Цитокіновий кластер ІЛ-6 – ІЛ-17

Ера вивчення ролі ІЛ-6 у патогенезі ГКА почалася близько 30 років тому й логічно завершилася реєстрацією тоцилізумабу (ТОЦ), блокатора ІЛ-6, для лікування цього захворювання. На початку досліджень було доведено значне підвищення сироваткового рівня ІЛ-6 у пацієнтів із ГКА та його кореляцію з клінічними показниками активності хвороби, рівнями ШОЕ та С-реактивного протеїну (СРП). Після призначення ГК рівень ІЛ-6 швидко знижувався та підвищувався знову після їх відміни, навіть у пацієнтів у ремісії, через що сироватковий рівень розглядався як маркер для розрахунку індивідуальної дози та контролю ефективності терапії ГК (Roche N.E., 1993). Також під час імуногістохімічних досліджень біопсійного матеріалу СА було виявлено секрецію ІЛ-6 різними типами клітин (макрофаги, фібробласти тощо) в усіх шарах судинної стінки. На відміну від ІЛ-6, для фактора некрозу пухлини (ФІН) не було зареєстровано підвищення сироваткового рівня у хворих як із ГКА, так і з РПМ.

Основними ефектами ІЛ-6 є активація макрофагів і нейтрофілів, диференціація Th17- і В-лімфоцитів, пригнічування супресивної активності регуляторних Т-клітин, стимуляція ендотеліоцитів, продукції гострофазових білків гепатоцитами. Крім того, вважається, що ІЛ-6 відіграє важливу роль у переході від гострого запалення до хронічного (Roberts J., 2017). Істотне підвищення транскрипції ІЛ-6 зареєстровано у вогнищах ураження СА в пацієнтів із ГКА (Corbera-Bellalta M., 2014).

Th17-лімфоцит продукує такі ефекторні цитокіни, як ІЛ-8, -17, -21, -22, -26, CCL20, GM-CSF. Вони беруть участь у патологічних реакціях у межах судинної стінки на всіх рівнях порушення імунітету при ГКА: ІЛ-21 посилює диференціювання цитотоксичних клітин, ІЛ-22 регулює секрецію гострофазових протеїнів гепатоцитами, ІЛ-17 регулює проліферацію й диференціювання ендотеліальних, лейоміоцитів і фібробластів, а також міграцію макрофагів і нейтрофілів периферичної крові до вогнища запалення. За даними цитофлоуметрії зареєстровано 10-разове підвищення концентрації Th17-клітин у крові пацієнтів із ГКА.

Отже, ГКА має складніший патогенез, аніж здавалося дослідникам минулого сторіччя. Проте за недостатньої кількості та функціональної обмеженості експериментальних моделей механізми патогенезу

ГКА натеper остаточно не встановлені та потребують подальшого вивчення. Нещодавнє впровадження біологічної терапії в лікування ГКА дало важливе розуміння ролі, котру імунна система відіграє в розвитку хвороби. Клінічна ефективність таргетної терапії (ІЛ-6 і ФНП) є об'єктивним доказом обґрунтованості конкретних патологічних механізмів у розвитку та підтриманні судинного запалення при ГКА.

Діагностика

Нині актуальними залишаються діагностичні критерії, запропоновані Американською колегією ревматологів (ACR) 1990 р. (табл. 1). Утім, їх діагностична можливість не відображає сучасних даних щодо патогенезу та поширеності судинних змін. Тому декілька груп із вивчення васкулітів працюють над удосконаленням цих критеріїв. Зокрема, раціональну пропозицію щодо доповнення запропоновано 2018 р. Шведським товариством ревматологів (табл. 1) (Turesson C., 2019).

Рекомендації французької групи з вивчення васкулітів великих судин доповнено 2016 р. інформацією про використання сучасних методів дослідження в діагностиці ГКА, а саме (Bienvenu B., 2016):

Топік 4: біопсія СА.

4а. Необхідна для підтвердження діагнозу, але не є приводом для затримки початку лікування. Негативний результат не виключає діагнозу.

4с. Гістологічний матеріал СА має бути щонайменше 1 см з оцінюванням великої кількості зрізів.

Топік 5: візуалізація СА.

5а. Візуалізація СА (доплер-УЗД або МРТ) не замінює біопсію як метод першого вибору для діагностики.

5б. Допплер-УЗД має проводитися досвідченим фахівцем.

5с. МРТ не рекомендовано.

Топік 6: візуалізація аорти та її гілок.

Клінічний діагноз може бути підтверджено за допомогою КТ-, МРТ-ангіографії чи позитронно-емісійної томографії з фтордезоксиглюкозою (ФДГ-ПЕТ), але візуалізація не замінює біопсію.

Топік 7: не рекомендовано використовувати біомаркери для діагностики, за винятком ШОЕ, СРП, фібриногену.

У 2016 р. експертами ACR також було запропоновано й опубліковано проєкт оновлених критеріїв ГКА (Sait M.R., 2017) (табл. 2).

Рекомендації Європейської протиревматичної ліги (EULAR; Dejaco C., 2018) щодо використання інструментальних методів діагностики в клінічній практиці представлені на рисунку 2. Інструментальні дослідження необхідно проводити до чи якомога раніше після початку ГК-терапії (протягом першого тижня) у зв'язку зі швидким зниженням чутливості методів діагностики під впливом ГК.

Таблиця 2. Проєкт оновлених критеріїв ГКА (ACR, 2016)

Бали	Симптоми
Загальні	
	Розвиток симптомів у віці >50 років
	Відсутність критеріїв виключення
Домен I	
1	Початок «нового» локалізованого головного болю
1	Раптовий початок зорових порушень
2	РПМ
1	Переміжна кульгавість при жуванні
2	Патологія СА (збільшення – 16, зниження пульсу / болючистість – 16)
Домен II	
1	Незрозуміла лихоманка та/або анемія
1	ШОЕ >50 мм/год
2	Васкулярний та/або периваскулярний фібриноїдний некроз із лейкоцитарною інфільтрацією – 16, гранулема – 16

Також за відсутності можливості своєчасного проведення інструментальної діагностики не можна затримувати призначення терапії за умови відповідності клінічному діагнозу.

Слід зазначити, що в Україні наразі відсутні технічні можливості оцінки запалення судинної стінки за допомогою МРТ згідно з вимогами останніх рекомендацій EULAR. Можливо оцінити лише наявність стенозів.

Лікування

ГК у початковій дозі 0,75-1 мг/кг/добу з поступовим зниженням дози за умови досягнення ремісії залишаються препаратами вибору з доведеною ефективністю. Нещодавнє проспективне три-валеве клінічне дослідження 40 пацієнтів із діагнозом ГКА, встановленим за даними біопсії СА, надало об'єктивне підтвердження ефективності ГК. За даними КТ-ангіографії було зареєстровано істотне зменшення кількості уражених судинних сегментів і потовщення судинної стінки (Prieto-Gonzalez S., 2015).

Безумовно, ГК мають доведену перевагу в лікуванні ГКА, однак їх широке використання обмежено великою кількістю побічних реакцій, особливо в пацієнтів похилого віку. Тому вже понад півстоліття провідними фахівцями в галузі васкулітів проводиться пошук хворобомодифікувальних препаратів (ХМП), які дадуть змогу швидко знизити дозу та відмінити ГК, запобігаючи розвитку важких ускладнень і загострень. Майже всі синтетичні й окремі представники кожного класу біологічних агентів вивчалися як потенційні стероїдознижувальні препарати.

Синтетичні ХМП

Досить суперечливі дані стосуються ефективності метотрексату (MTX) і можливості зменшення дози ГК за рахунок його додавання при лікуванні ГКА. Так, в одному з найбільших рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) із лікування вперше виявленого ГКА (n=89), яке було проведено Міжнародною асоціацією з вивчення системних васкулітів, додавання MTX у дозі 15 мг/тиж до ГК у дозі 1 мг/кг/добу не сприяло зменшенню кумулятивної дози та токсичності ГК і суттєво не впливало на активність захворювання (Hoffman G.S., 2002). Проте, за результатами метааналізу трьох РКД із використанням MTX при ГКА, в 161 хворого (більшість становили пацієнти з вищенаведеного дослідження) лікування дало змогу знизити ризик

загострень і дозу ГК (Mahr A.D., 2007). Отже, роль MTX у лікуванні ГКА досі остаточно не з'ясована.

В одному подвійному сліпому дослідженні з азатиоприном (АЗА) не було доведено переваги його комбінації з ГК у дозі 150 мг/добу. Статистично значущу різницю в дозі ГК у 31 хворого було зареєстровано лише на останньому візиті дослідження, на 52-му тижні, що не дало змоги зробити остаточні висновки стосовно доцільності використання АЗА в лікуванні ГКА (Silva M.D., Hazleman B.L., 1986). Інших РКД щодо вивчення ефективності АЗА в лікуванні ГКА не знайдено.

Блокатори ФНП

Загалом блокатори ФНП виявилися неефективними в лікуванні ГКА. Гіпотеза про їх можливу терапевтичну ефективність була протестована в трьох дослідженнях. Адалімумаб (АДА) призначали з метою індукції ремісії 70 хворим зі вперше встановленим діагнозом ГКА. Інфліксимаб (ІНФ) і етанерцепт (ЕТА) призначали відповідно з метою повної відміни ГК 44 хворим із наявністю ГК-ремісії та 17 хворим із наявністю ускладнень унаслідок терапії ГК (цукровий діабет, остеопороз, артеріальна гіпертензія). ІНФ призначали в дозі 5 мг/кг за стандартною схемою протягом 52 тиж. Дослідження було достроково припинено на 22-му тижні через неефективність ІНФ (Hoffman G.S., 2007).

У дослідженні НЕСТНОР до стандартної ГК-терапії додавали АДА в дозі 40 мг 1 раз на 2 тиж протягом 10 тиж (Seror R., 2014). У 71,4% випадків діагноз було підтверджено за даними біопсії СА. Метою дослідження було збереження ремісії при швидкому зниженні дози ГК з 0,7 до 0,1 мг/кг на 26-му тижні. Через 6 міс лікування ефективність АДА була зівставна з плацебо. За умови зниження дози ГК <0,1 мг/кг ремісією було досягнуто відповідно у 20/34 (58,9%) та 18/36 (50,0%) хворих у групах АДА та плацебо (p=0,46). Що стосується безпечності, то комбінація АДА з ГК мала певні переваги перед монотерапією ГК. Серйозні побічні реакції в групі АДА виникали втричі рідше, ніж у групі плацебо (14,71 проти 47,2%). Зареєстровано три летальні випадки: двоє пацієнтів померли від септичного шоку та раку в групі плацебо й один – від пневмонії в групі АДА.

На відміну від моноклональних антитіл до ФНП, блокатор рецепторів до ФНП – ЕТА – продемонстрував значну ефективність у лікуванні ГКА. Вдвічі більше пацієнтів у групі ЕТА змогли повністю відмінити ГК за умови збереження ремісії (50 проти 22%) протягом року лікування. Проте невелика вибірка не дала змоги отримати статистично значущі результати та обґрунтувати подальше застосування (Martinez-Taboada V.M., 2008).

Профілі безпеки всіх досліджених блокаторів ФНП залишаються задовільними навіть з огляду на вік і тяжку коморбідну патологію в пацієнтів із ГКА. Не зареєстровано збільшення частоти інфекційних або будь-яких інших ускладнень.

Інші біологічні агенти

Порівняно з монотерапією ГК додавання абатацепту (АБА) до стандартної схеми лікування ГКА дало змогу істотно збільшити як кількість пацієнтів у ремісії (31 проти 48%; p=0,049), так і саму тривалість ремісії (9,9 проти 3,9 міс) (Langford C.A., 2015).

Однак аналогічне дослідження в популяції пацієнтів з артеріїтом Така-ясу не виявило зменшення ризику загострень у разі зниження дози ГК (Langford C.A., 2016). Зважаючи на те що

Таблиця 3. Сучасний досвід використання ТОЦ у РКД та клінічній практиці						
Публікація	Дослідження	Кількість пацієнтів і тривалість спостереження	Популяція пацієнтів	Доза	Результат (ТОЦ vs плацебо)	Доза ГК (ТОЦ vs плацебо)
J.H. Stone, 2017	GIACTA (фаза III, плацебо-контрольоване)	n=251; 52 тиж	Дебют або загострення	162 мг 1 р/тиж або 1 раз на 2 тиж	Стійка ремісія (56 проти 17,6%)	Кумулятивна доза – 1862 проти 3818 мг
P.M. Villiger, 2016	Фаза II, плацебо-контрольоване	n=30; 52 тиж	Дебют або загострення	8 мг/кг в/в 1 раз на 4 тиж	Ремісія, 12-й тиждень (85 проти 40%) Стійка ремісія, 52-й тиждень (85 проти 20%)	Кумулятивна доза – 43 проти 110 мг/кг
J. Loricera, 2015	Багатоцентрове відкрите дослідження	n=22; 52 тиж	Рефрактерне захворювання Побічні ефекти ГК	8 мг/кг в/в 1 раз на 4 тиж	Швидкий клінічний ефект і ↓ лабораторних маркерів у 19 з 22 пацієнтів	Зниження дози – з 18,6 до 5 мг/добу
J. Evans, 2016	Серія клінічних випадків	n=8; 2 роки 10 міс	Рефрактерне захворювання	6-8 мг/кг в/в 1 раз на 4 тиж	Клінічна ремісія та ↓ лабораторних маркерів у всіх пацієнтів	Зниження дози – з 24,6 до 2,5 мг/добу
M. Seitz, 2011	Серія клінічних випадків	n=7; 8 міс	Рефрактерне захворювання	8 мг/кг в/в 1 раз на 4 тиж	Швидка та повна ремісія	Зниження дози – з 26,5 до 4,5 мг/добу (n=3), відміна ГК (n=2), монотерапія ТОЦ, ГК не призначали
S. Unizony, 2012	Серія клінічних випадків	n=10; ГК (n=7); артеріїт Такаюсу (n=2); РПМ (n=1)	Рефрактерне захворювання, 2,4 загострення на рік	4-8 мг/кг в/в 1 раз на 4 тиж	Повна ремісія та ↓ лабораторних маркерів у всіх пацієнтів. 1 загострення через 2 міс після відміни	Зниження дози – з 20,8 до 4,1 мг/добу

обидва дослідження з АБА були мало-чисельними дослідженнями II фази та немає інформації щодо подальших розробок у цьому напрямі, наразі можливо зробити висновок про відсутність перспективи застосування АБА в лікуванні ГКА.

Перспективним і патогенетично обґрунтованим є вивчення ефективності моноклонального антитіла до ІЛ-12/-23 – устекінумабу (УСТ). Його ефективність у дозі 90 мг підшкірно за стандартною схемою (0, 4-й тиждень, потім кожні 12 тиж) була оцінена в 14 хворих із рефрактерним перебігом ГКА та неможливістю знизити дозу ГК <10 мг/добу. До призначення УСТ більшість пацієнтів (23%) отримувала МТХ у дозі 20 мг/тиж, решта – АЗА (14%), лефлуномід (7%) та АДА (7%). Під час прийому УСТ не спостерігалось жодних загострень. У середньому через рік лікування ГК було відмінено в 4 (29%) хворих, імуносупресанти – в 11 (92%). За даними КТ-ангіографії зареєстровано значну позитивну динаміку змін судинної стінки, з повним регресом у 2 випадках. У 5 хворих кратність введення була збільшена до 1 разу на 8 тиж замість 1 разу на 12 тиж за наявності конституційних проявів. Відміна препарату призвела до загострення симптомів РПМ у 2 із 3 випадків (Conway R., 2016).

Триває відкрите дослідження ефективності інгібітора JAK 1/2 – барицитинібу – в пацієнтів із рефрактерним ГКА (ClinicalTrials.gov, реєстраційний номер: NCT03026504).

ТОЦ – перший ХМП, зареєстрований FDA й ЕМА для лікування ГКА

Сучасний досвід застосування ТОЦ для лікування ГКА наведено в таблиці 3. Він складається з двох рандомізованих

клінічних досліджень II та III фази й серій клінічних випадків. Загалом не було доведено переваги призначення ТОЦ щотижня, тому для лікування ГКА препарат зареєстровано в дозі 162 мг 1 раз на 2 тиж.

GIACTA є головним передреєстраційним і взагалі найбільшим дослідженням (n=225) за участю цієї популяції пацієнтів. Головною метою була порівняльна оцінка кількості пацієнтів зі стійкою ремісією без ГК через 26 і 52 тиж лікування в групах ТОЦ і монотерапії ГК. Ремісія була визначена як відсутність загострень і зниження рівня СРП <10 мг/л, стійка ремісія – як відсутність загострень у період із 12-го по 52-й тиждень на тлі застосування стандартної схеми зниження ГК. Через 52 тиж стійкої ремісії досягли відповідно 56 та 18% пацієнтів у групах ТОЦ і плацебо, через 26 тиж – 53 та 14%. Кумулятивна доза ГК при лікуванні ТОЦ дорівнювала 1862 мг, що майже удвічі менше, ніж при монотерапії ГК (3296 і 3818 мг відповідно при застосуванні протягом 26 та 52 тиж). Співвідношення пацієнтів із загостренням до пацієнтів зі вперше встановленим діагнозом на момент включення в дослідження становило в середньому 1:1, тому додатково було проаналізовано ефективність ТОЦ у цих субпопуляціях пацієнтів. Загалом групи не відрізнялися за ефективністю, за винятком пацієнтів із рецидивом захворювання на момент включення, в яких ризик загострень був вірогідно нижчим у разі прийому ТОЦ щотижня порівняно з прийомом 1 раз на 2 тиж.

Під час терапії ТОЦ зареєстровано не лише клінічний ефект і значне зниження рівня гострофазових лабораторних показників, а й позитивну динаміку

з боку запальних змін судинної стінки за даними інструментальних досліджень. Так, S. Unizony (2012) було зареєстровано повний регрес запальних змін у сонній, підключичній і легеневій артеріях в 1 пацієнта за даними ФДГ-ПЕТ через 4 міс прийому ТОЦ.

У серії клінічних випадків, опублікованих M. Seitz (2011), було показано значну позитивну динаміку запальних змін грудної, брючної аорти та її гілок за даними МРТ-ангіографії. Так, через 3 міс лікування ТОЦ у 3 із 5 пацієнтів (ГКА-3, ТА-2) з наявністю магнітно-резонансних ознак васкуліту при початковому обстеженні запальні зміни взагалі не спостерігалися. У 2 пацієнтів з артеріїтом Такаюсу інтенсивність запальних змін істотно зменшилася. Необхідно зазначити, що через 1 міс прийому ТОЦ іще не було зареєстровано позитивної динаміки за даними МРТ-ангіографії, а клінічної ремісії в усіх хворих було досягнуто через 2 міс лікування, включно з відсутністю конституційних симптомів і проявів РПМ. Не менш важливим є факт наявності аортиту при початковому МРТ-обстеженні в 3 хворих на ГКА з негативними результатами біопсії СА.

За даними J. Evans (2016), у 8 хворих на рефрактерний ГКА на тлі тривалого (в середньому 2 роки та 10 міс) прийому ТОЦ зареєстрована значна позитивна динаміка запальних змін аорти та її гілок за даними ФДГ-ПЕТ і УЗД, із повною реканалізацією в 1 випадку. Початково в усіх досліджуваних були ознаки васкуліту великих судин за даними ФДГ-ПЕТ, навіть за відсутності ішемічних змін відповідного басейну.

Аналіз даних усіх опублікованих досліджень демонструє зіставність показників безпечності в разі прийому ТОЦ

і ГК. Не було зареєстровано збільшення загальної кількості побічних реакцій під час лікування ТОЦ. Але на відміну від ГК найчастішими реакціями в разі прийому ТОЦ були лейко-, нейтропенія та підвищення трансаміназ. Лабораторні порушення були транзиторними, контролювалися корекцією дози та в жодному випадку не потребували відміни препарату. Зважаючи на вік пацієнтів і важкість захворювання, необхідно проводити ретельний скринінг на наявність інфекцій перед призначенням біологічної терапії та продовжувати моніторинг відповідних симптомів протягом усього періоду лікування. Лише в одному дослідженні наявність серйозних інфекцій супроводжувалася відміною ТОЦ у 3 хворих у зв'язку з розвитком важкої нейтропенії, пневмонії та цитомегаловірусної інфекції.

Отже, в кожного пацієнта похилого віку з наявністю конституційних проявів у поєднанні з ішемічними симптомами слід підозрювати ГКА. Цей діагноз необхідно мати на увазі під час виключення інфекційних та онкологічних захворювань у хворих на лихоманку невизначеного генезу. Судинні ураження не обмежуються лише СА, а можуть виникати в усіх судинних басейнах. Діагностика ГКА базується на поєднанні конституційних симптомів (лихоманка, втома, зниження маси тіла), «нового» головного болю, офтальмологічних, ішемічних і неврологічних симптомів різної локалізації (інсульт, транзиторна ішемічна атака, інфаркт міокарда) у хворих відповідної вікової категорії. РПМ супроводжує ГКА в 40% випадків. За даними останнього метааналізу, найчастішими причинами смерті хворих на ГКА є серцево-судинні (39%), цереброваскулярні (14%), інфекційні (13%) та онкологічні захворювання (12%) (Hill C.L., 2017).

ГКА потребує невідкладного лікування, а саме призначення ГК у дозі 40-60 мг/кг/добу з урахуванням коморбідності. Дотепер немає жодного РКД із вивчення застосування ГК при цій хворобі. Ускладнення ГК-терапії спостерігаються майже в 90% пацієнтів і включають цукровий діабет, остеопороз, глаукому, катаракту, серйозні інфекції, швидке прогресування атеросклерозу та неконтрольовану артеріальну гіпертензію (Proven A., 2003) Немає доказів ефективності синтетичних ХМП. Єдиним ХМП із доведеною ефективністю та можливістю зменшення/відміни ГК є зареєстрований Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), Європейським агентством із лікарських засобів (ЕМА) біологічний препарат ТОЦ, доступний і в Україні. Терапія ТОЦ не супроводжується збільшенням кількості побічних реакцій, але потребує моніторингу щодо можливих інфекційних ускладнень.

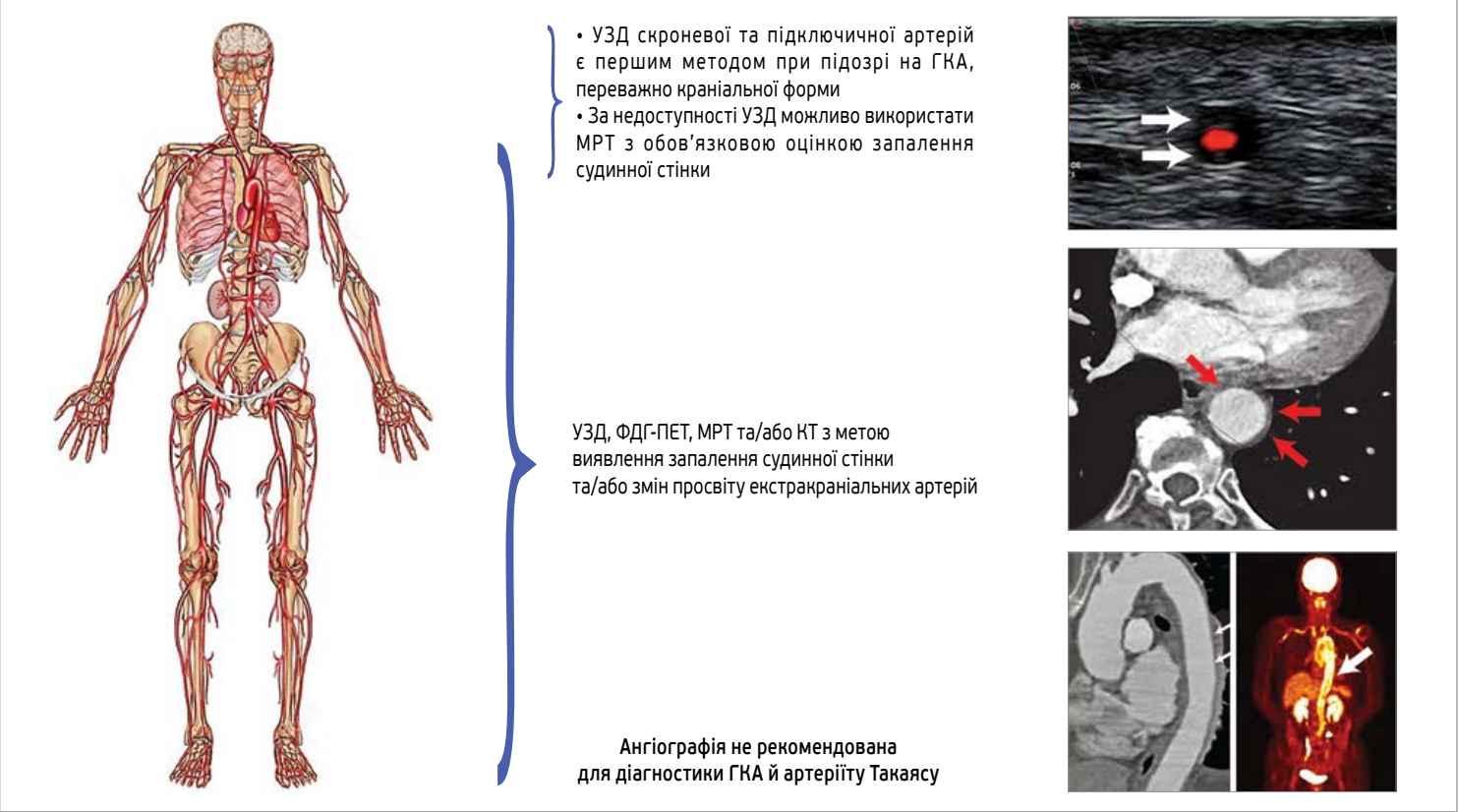


Рис. 2. Рекомендації EULAR (2018) із використання в клінічній практиці інструментальних методів для діагностики васкулітів великих судин. Доцільність методу залежно від локалізації васкуліту

Список літератури знаходиться в редакції.



eular

EUROPEAN
CONGRESS OF
RHEUMATOLOGY
2019 | 12-15 JUNE

EULAR 2019: под руководством командора

По материалам конгресса EULAR 2019,

Летом этого года величественный Мадрид, сердце и столица Испании, радушно встречал делегатов традиционного ежегодного мероприятия, организованного Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism, EULAR) и Педиатрическим ревматологическим обществом (Paediatric Rheumatology Society). Участники конференции встречались в одном из самых современных и прекрасно оборудованных выставочных комплексов Европы – высокофункциональном Feria de Madrid. Три огромных корпуса, просторный конференц-центр, 12 павильонов вместили 14 тыс. делегатов из 120 государств, представителей 24 организаций здравоохранения, 45 научных обществ, 36 стран – участниц PARE (Европейской ассоциации пациентов с артритом и ревматизмом), а также корреспондентов и журналистов, освещавших ход симпозиума.

На церемонии открытия в обновленном Feria de Madrid делегатов конференции приветствовал новоизбранный президент EULAR, директор Института инфекционных заболеваний, иммунологии и воспаления при Университете Глазго (Великобритания), профессор Iain McInnes. Нельзя не отметить яркое и значимое событие как для самого профессора I. McInnes, так и для возглавляемого им научного общества: накануне конгресса, 2 июля, глава EULAR удостоился аудиенции Ее Величества Королевы Елизаветы II. Монаршая особа лично пожаловала ему высочайшую награду – орден командора Британской империи – за весомый вклад в развитие ревматологической науки. Принимая рыцарские знаки отличия, профессор I. McInnes отметил: «Для меня большая честь получить орден командора и продолжать вести EULAR вперед в поисках решений в области ревматологии». Пользуясь случаем, члены организационного комитета EULAR поздравили президента общества со вступлением в рыцарский орден, учрежденный еще королем Георгом V в 1917 г.

Новый президент активно продолжил деятельность многочисленных общественных кампаний, проводимых возглавляемым им обществом, в том числе Стратегии EULAR 2018-2023, направленной на поощрение и стимуляцию развития ревматологической науки на протяжении ближайших 5 лет. Наиболее приоритетными областями развития, как и прежде, являются интенсивное обучение, ежегодное проведение

конгрессов, повышение качества оказываемой помощи, проведение исследований, защита интересов пациентов, модификация внутренней структуры EULAR. Стратегия EULAR 2018-2023 направлена на дальнейшее улучшение стандартов диагностики и лечения патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА), разработанных и утвержденных EULAR. Экс-президент общества, профессор J. Bijlsma подчеркнул: «Стратегия EULAR направлена на ликвидацию разрыва между достижениями передовых научных исследований и повседневным лечением пациентов с заболеваниями ОДА. Достижение поставленных целей позволит многим пациентам снова вернуться к работе, врачам – легче распознавать симптомы болезни благодаря совершенствованию обучения; передовые исследования будут проводиться в аргументированной форме, что облегчит понимание механизмов заболевания. Будущее обещает быть надежным и успешным, а стратегия EULAR предусматривает действия, необходимые для воплощения этого обещания в реальность». В рамках рассматриваемой инициативы активно функционируют ревматологическая школа и многочисленные обучающие проекты EULAR. С 14 октября начнут работать онлайн-курсы, в рамках которых все желающие в любом уголке мира смогут усовершенствовать и углубить свои знания о системной красной волчанке, заболеваниях соединительной ткани, ревматологической патологии, узнать нюансы применения визуализирующих методов исследования в ревматологии.

Продолжает функционировать и другая известная кампания – «Не откладывай, присоединяйся сегодня» (Don't delay, connect today), в рамках которой EULAR осуществляет просветительскую деятельность среди широкой общественности, врачей, медицинских работников, политиков разного уровня, рассказывая о значимости ранней диагностики и своевременного лечения заболеваний ОДА. Активисты подчеркивают важность этих мероприятий в предотвращении прогрессирования заболеваний, уменьшении индивидуального и социально-экономического бремени ревматологической патологии.

Привычный регламент конференции существенно не изменился. В этом году, как и всегда, торжественное заседание по случаю открытия конгресса сменилось пленарным. Научную работу конгресса открыл цикл сессий «Что нового / Как лечить» – What is new (WIN) / How to treat (HOT). Нельзя не отметить игру аббревиатур в названии, так удачно использованную организаторами конференции: комбинацию WIN/HOT можно перевести на русский как «победить/усилить». Почетная миссия – открыть работу EULAR 2019 – была возложена на известных экспертов – профессора Francis Berenbaum (г. Париж, Франция) и профессора Serge Ferrari (г. Женева, Швейцария). В этом тандеме раздел WIN освещал профессор F. Berenbaum, один из авторов многочисленных рекомендаций по немедикаментозному лечению заболеваний ОДА. Он представил новые положения различных руководств по лечению остеоартрита

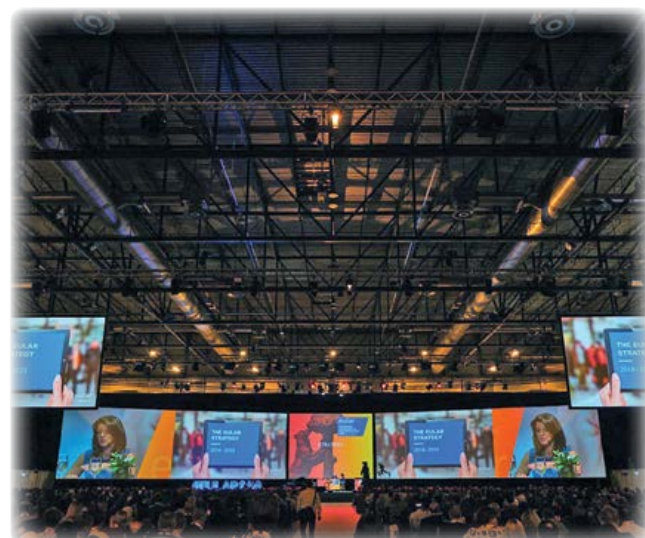
(ОА), включая рекомендации EULAR. В центре внимания оказались фармакотерапия и немедикаментозное лечение ОА. Вторым участником научного дуэта, профессор S. Ferrari, выступая в разделе HOT, рассмотрел нюансы медикаментозной терапии остеопороза с использованием бисфосфонатов, деносуаба, терипаратида, учитывая их влияние на минеральную плотность костной ткани (МПКТ). Докладчик подчеркнул, что в исследовании H2N терипаратид превосходил резидронат в профилактике переломов, а в исследовании GIOR деносуаб в большей мере увеличивал МПКТ по сравнению с резидронатом. Ромосуаб (моноклональное антитело к склеростину) превосходил алендронат в снижении вероятности возникновения переломов у пациентов из группы высокого риска, а последовательная терапия ромосуабом и деносуабом превзошла плацебо, всего за два года подняв МПКТ на уровень, эквивалентный таковому для 7-летнего непрерывного приема деносуаба. Новый анализ эффективности длительной 10-летней терапии деносуабом продемонстрировал непрерывный рост МПКТ и снижение риска переломов. С другой стороны, тщательный анализ результатов исследования FREEDOM показал, что отмена приема деносуаба ассоциирована с высоким риском возникновения множественных переломов позвонков, которые можно предотвратить посредством 1-2-летнего применения бисфосфонатов по завершении курса лечения деносуабом. Таким образом, появляются новые данные и более мощные



Выставочный комплекс Feria de Madrid встречает делегатов EULAR 2019



Приветствуя нового командора Британской империи (слева-направо): вице-президент EULAR, профессор T. Vlieland, исполнительный директор EULAR, J. Rautenstrauch, экс-президент EULAR, профессор J. Bijlsma, новоизбранный президент EULAR, профессор Iain McInnes, казначей EULAR, профессор D. Aletaha, избранный президент EULAR, профессор A. Iagnocco, вице-президент PARE D. Wiek



EULAR представляет отчет о проведенной работе в рамках кампании «Стратегия EULAR 2018-2023»



ордена Британской империи

12-15 июня, г. Мадрид, Испания

препараты, которые подтверждают целесообразность раннего включения анаболиков в схемы лечения пациентов высокого риска. Долгосрочные результаты применения антирезорбтивных средств свидетельствуют о целесообразности проведения длительной терапии до достижения целевых значений Т, подчеркивая ее благоприятный профиль «польза/риск».

Еще несколько докладов освещали возможность сохранения МПКТ после отмены терапии денозумабом – человеческим моноклональным антителом, препятствующим созреванию остеокластов и разрушению кости. Действие бисфосфонатов, в том числе золедроната, объясняют преимущественным ингибированием остеокласт-опосредованной резорбции кости; эти препараты характеризуются высокой афинностью к костной ткани, длительным периодом полураспада. Такое длительное пребывание в костной ткани обеспечивает остаточный лечебный эффект даже после отмены приема золедроната. В то же время действие денозумаба строго ограничено длительностью его применения. Поэтому отмена денозумаба ассоциирована с высоким риском активации маркеров метаболизма костной ткани, быстрым снижением МПКТ и развитием множественных переломов позвонков.

Статистика неумолима: вероятность возникновения переломов позвоночника составляет 1-10%; при этом переломы в среднем 5 позвонков развиваются на протяжении 7-20 мес после отмены денозумаба. **Профессор Bérengère Aubry-Rozier (г. Лозанна, Швейцария)** представил результаты проекта ReoLaus, в ходе которого ученые анализировали изменение МПКТ (n=170) на протяжении 1 года после отмены денозумаба. В сформированной когорте в течение 1 года прием денозумаба завершили постменопаузальные женщины (n=71), получив в среднем 7,7±2,2 инъекции препарата. Спустя 17,25 мес после отмены терапии денозумабом пациенток распределили на 2 группы в зависимости от показателей МПКТ:

снизившейся МПКТ (n=30) и стабильной МПКТ (n=41). На момент начала терапии денозумабом больные, вошедшие впоследствии в группу снизившейся МПКТ, оказались более молодыми (61,4±7,3 vs 65,5±8,2 года; p=0,034) и имели высокий уровень С-терминального телопептида коллагена 1 типа (sCTX; 644,7 vs 474,1 нг/мл; p=0,005) по сравнению с участницами, МПКТ которых осталась стабильной. Частота применения бисфосфонатов после прекращения приема денозумаба оказалась сопоставимой между группами, однако ни одна из пациенток из группы снизившейся МПКТ не получила золедронат до начала терапии денозумабом в отличие от 12% больных стабильной группы (p=0,047). «Полученные нами результаты демонстрируют, что молодой возраст, высокие уровни маркеров метаболизма костной ткани и отсутствие приема золедроната до инициации терапии денозумабом ассоциированы с высоким риском снижения МПКТ после прекращения введения денозумаба, – отметил В. Aubry-Rozier. – Мы поддерживаем использование денозумаба после приема бисфосфонатов для предотвращения потери МПКТ после отмены лечения, а также рекомендуем проводить тщательный мониторинг уровня sCTX, медикаментозно поддерживая его значения ниже верхней границы нормы».

Одной из рутинных тем на EULAR 2019 стал ревматоидный артрит (РА). Несмотря на привычность этой тематики, участники конференции раскрывали все новые и новые аспекты борьбы с данным заболеванием. Роль аутоиммунных процессов в прогрессировании РА, особенности питания больных, негативное влияние курения на течение заболевания, способы преодоления никотиновой зависимости и прогрессирующей слабости, эффективные способы достижения и продления ремиссии активно обсуждались делегатами EULAR 2019.

Одним из самых интересных выступлений, которые прозвучали в рассматриваемой секции, стал доклад

профессора Piero Ruscitti (г. Л'Акуила, Италия), утверждавшего, что высокий кардиоваскулярный риск у пациентов с РА является следствием неконтролируемого воспаления. Возглавляемая профессором Р. Ruscitti группа ученых смогла доказать, что поддержание ремиссии у больных РА ассоциировано с 80% снижением риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний. К такому выводу исследователи пришли, в течение 3 лет наблюдая за сформированной ими когортой GIRRCS (группа итальянских пациентов с РА; n=797). На протяжении 3-летнего периода наблюдения исследователи анализировали выраженность субклинического (наличие/отсутствие атеросклеротического поражения каротидных и/или периферических артерий по данным УЗИ) и клинического (перенесенный инфаркт миокарда, и/или застойная сердечная недостаточность, и/или цереброваскулярные события) атеросклероза, учитывая наличие возможных факторов риска. Ученые обнаружили, что среднее значение индекса массы тела обследованных пациентов составило 27,21±4,05 кг/м², при этом 33% больных являлись активными курильщиками, 49,3% имели высокое систолическое артериальное давление (САД), 12,3% страдали сахарным диабетом (СД) 2 типа. Кортикостероиды принимали 75,5% пациентов (в 66,8% случаях использовались низкие дозы), метформин – 86,8%, гидрохлортиазид – 28,1%, биологические болезни-модифицирующие противоревматические препараты – 67%. На протяжении 3-летнего периода наблюдения ремиссии достигли 42,6% участников; на момент завершения исследования подавляющее большинство пациентов в когорте GIRRCS страдали субклиническим (130 vs 70 лиц; p<0,0001) и клиническим (46 vs 30; p<0,001) атеросклерозом. Оказалось, что СД 2 типа (отношение шансов (ОШ) 4,50; 95% ДИ 1,74-11,62; p=0,02), высокое САД (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,04-4,14; p=0,042), наличие антител к циклическому цитруллиновому пептиду (ОШ 2,36; 95% ДИ 1,19-4,69; p=0,002), средние значения С-реактивного белка (ОШ 1,07; 95% ДИ 1,03-1,14; p=0,040) ассоциированы с формированием субклинического атеросклероза. Значимым фактором развития клинического атеросклероза признан СД (ОШ 6,21; 95% ДИ 2,19-17,71; p=0,01). Поддержание ремиссии РА приводило к снижению риска развития субклинического

(ОШ 0,25; 95% ДИ 0,11-0,56; p=0,001) и клинического (ОШ 0,20; 95% ДИ 0,09-0,95; p=0,041) атеросклероза. «Доказав, что ремиссия РА ассоциирована с падением риска кардиоваскулярных осложнений, мы получили клинически значимые результаты, подчеркивающие необходимость достижения адекватного контроля над течением заболевания, а не только над выраженностью патологических симптомов», – подчеркнул **профессор John D. Isaacs, председатель комиссии EULAR по отбору докладов**.

В центре внимания EULAR 2019 вновь оказались коморбидные заболевания у пациентов с РА. **Профессор Yannick Allanore (г. Париж, Франция)** в рамках секции WIN/HOT рассмотрел особенности ведения больных РА с сопутствующей интерстициальной патологией легких и системным склерозом. Согласно действующим рекомендациям EULAR, таким пациентам следует назначать терапию циклофосфамидом, особенно лицам с прогрессирующим течением интерстициального заболевания легких. Однако при назначении циклофосфамида следует учитывать потенциальный риск подавления активности костного мозга, тератогенное действие данного препарата, вероятность развития геморагического цистита и недостаточности гонад. Эксперты EULAR считают необходимым проведение трансплантации кроветворных стволовых клеток таким пациентам. «Несмотря на возросшую осведомленность о сопутствующих заболеваниях у ревматологических больных, недостаточное сотрудничество между врачами различных специальностей и нехватка ресурсов не позволяют оказать адекватную медицинскую помощь многим пациентам», – констатировал докладчик.

Другой значимой темой на EULAR 2019 стало рассмотрение новых способов лечения псоритического артрита (ПсА). Интересный доклад, получивший широкий резонанс у делегатов конгресса, подготовил **профессор Philip Mease (г. Вашингтон, США)**. В своем выступлении он представил результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IIВ фазы, анализировавшего эффективность и безопасность тилдракизумаба (моноклонального антитела, имеющего высокую афинность к интерлейкину-23p19) в лечении ПсА.

Продолжение на стр. 16.



Первая пленарная сессия WIN/HOT: выступление профессора Y. Allanore в разделе WIN



Новый формат представления постерных докладов: интерактивный экран для публичной демонстрации полученных результатов



Сессии PARE проводятся при активном участии пациентов с патологией ОДА



EULAR 2019: под руководством командора ордена Британской империи

По материалам конгресса EULAR 2019, 12-15 июня, г. Мадрид, Испания

Продолжение. Начало на стр. 14.

Пациентов рандомизировали в соотношении 1:1:1:1 для приема 200 мг тилдракизумаба 1 раз каждые 4 нед (n=78), 200 мг каждые 12 нед (n=79), 100 мг каждые 12 нед (n=77), 20 мг каждые 12 нед (n=78) или плацебо каждые 4 нед (n=79). Общая длительность исследования составила 24 нед. Первичной конечной точкой являлось количество пациентов, достигших 20% снижения критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) к 24-й неделе терапии по сравнению с исходными значениями. Подавляющее большинство пациентов, принимавших тилдракизумаб, достигли 90% снижения индекса тяжести поражения псориазом (PASI 90) и 50% падения критерия ACR (ACR50) по сравнению с плацебо. Эффективность терапии тилдракизумабом увеличивалась при возрастании дозировки препарата, однако сокращение интервала применения 200 мг тилдракизумаба не привело к заметному увеличению желаемого эффекта в отношении состояния кожи и функциональной активности суставов. В когорте пациентов, получавших 200 мг тилдракизумаба каждые 12 нед, 79,6% и 50% достигли PASI 75 и PASI 90 соответственно по сравнению с 16,7% и 7,1% больных в группе плацебо соответственно (p<0,0001). «Мы зафиксировали достоверные межгрупповые различия в эффективности терапии

спустя всего 8 нед лечения, – подчеркнул докладчик. – Тилдракизумаб – перспективный препарат, который обещает светлое будущее пациентам с ПсА».

Не остался за скобками вопрос о легализации каннабиса и его производных в медицинских целях у больных РА. Доклад **Serge Perrot (Франция)** с интригующим названием «Каннабис для лечения артрита: фикция или надежда?» вызвал большой резонанс у слушателей. Научное подтверждение выраженной анальгетической активности вещества, известного и активно используемого на протяжении уже нескольких столетий, разделило медицинскую общественность на два противоборствующих лагеря. Конфронтация особенно усиливается при рассмотрении вопроса о применении растительной конопли, медикаментозного каннабиса или каннабиноидов. Предположение докладчика о целесообразности лечения артрита каннабиноидами вызвало волну улыбок среди делегатов. Имеющиеся данные доказательной медицины не могут подтвердить эффективность конопли в лечении ревматизма, однако ее использование для купирования болевого синдрома, бессонницы и беспокойства является обоснованным и может быть рассмотрено в индивидуальном порядке у каждого конкретного пациента. Перечислив все возможные

преимущества и недостатки легализации каннабиса, S. Perrot оставил вопрос открытым, предоставив участникам EULAR2019 самим решить дилемму, возможно ли рекомендовать медицинский каннабис пациентам с заболеваниями ОДА в качестве нового анальгетического средства.

Неизменным интересом у делегатов EULAR пользуется зона постерных докладов. В этом году новшества не обошли стороной участников, выступавших с краткими устными сообщениями. Организаторы конгресса предоставили избранным делегатам 3 минуты для освещения результатов проведенной работы на большом интерактивном экране перед группой слушателей (около 20 человек). Участники этой секции были впечатлены достижениями в области современных способов визуализации ОДА.

EULAR стремится облегчить бремя ревматических заболеваний ОДА как для отдельных пациентов, так и для всего мирового сообщества, совершенствуя профильные методы лечения, профилактики и реабилитации. Эта европейская организация борется за то, чтобы государственные структуры учитывали потребности лиц с патологией ОДА. EULAR организовала и претворяет в жизнь специальную кампанию по защите прав пациентов (Advocacy),

которая приобретает особое значение при проведении клинических исследований; активно привлекает больных ОДА для разработки руководств по лечению ревматологической патологии, чтобы постулируемые рекомендации максимально удовлетворяли всевозможные потребности пациентов. Поэтому в ходе конгресса проводились отдельные сессии PARE, посвященные больным с патологией ОДА. В этих сессиях наряду с врачами, учеными и исследователями принимали участие и пациенты указанными заболеваниями.

После четырех дней плодотворной работы конгресс EULAR 2019 завершился. Организационный комитет заблаговременно пригласил участников конференции встретиться летом следующего года во Франкфурте (Германия) в рамках EULAR 2020. И все же завершение такого значимого события в жизни ревматологической общественности не является поводом для бездействия или отдыха: спустя всего несколько дней после окончания конференции эксперты EULAR опубликовали новые рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома, подчеркивая тем самым активное продолжение научной и практической деятельности общества.

Подготовила **Лада Матвеева**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 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. Генерала Шаповала, 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 – 405 грн;
- на 6 місяців – 810 грн;
- на 12 місяців – 1620 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 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 – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,

гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія,

тиреїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,

гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн
на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія,

ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 570 грн,
на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія,

психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія,

алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,

травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,

нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн
на півріччя – 190 грн

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



Всемирный конгресс IOF-ESCEO 2019: все об остеопорозе,

4-7 апреля в Париже (Франция) состоялся Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и заболеваниям костно-мышечной системы (WCO), организаторами которого традиционно выступили Международная ассоциация остеопороза (IOF) и Европейское общество по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO). В настоящее время это масштабное мероприятие является ведущей мировой клинической конференцией, посвященной всестороннему рассмотрению вопросов физиологии и патологии костной ткани, суставов и мышц. Интерес ученых и клиницистов к данному форуму стремительно растет: согласно подсчетам организаторов, в этом году участие в нем приняли 4136 делегатов практически из всех регионов мира. Как сообщили во время церемонии открытия председатели конгресса – президент ESCEO Жан-Ив Реджинстер (Jean-Yves Reginster) и почетный президент IOF Джон А. Кэнис (John A. Kanis), в этом году участники представили 1416 абстрактов, и это стало рекордным количеством научных работ, когда-либо рассмотренных с момента начала проведения этого мероприятия.

Обширная научная программа конгресса включала освещение наиболее выдающихся достижений и инноваций в области физиологии и патологии костно-мышечной системы. Одной из основных целей форума являлась систематизация новых знаний в области профилактики и лечения остеопороза и остеоартрита (ОА) – двух наиболее распространенных среди лиц пожилого возраста заболеваний, часто приводящих к инвалидизации больных. В этом году отдельно была рассмотрена проблема саркопении – ввиду ее тесной связи с заболеваниями костей и суставов. Основная научная программа включала 10 пленарных лекций авторитетных спикеров и 49 устных докладов, отобранных организаторами как наиболее интересные из числа всех поданных абстрактов научных работ. В целом в рамках Конгресса было проведено 14 различных научных сессий с участием ведущих экспертов, 15 специальных сессий и симпозиумов по вопросам, представляющим приоритетную клиническую значимость, а также 8 спутных симпозиумов, спонсорами которых выступили фармацевтические компании.

Среди клинических проблем, подробно рассмотренных во время Конгресса, можно выделить следующие:

- обновление Европейских рекомендаций по диагностике и лечению остеопороза (ESCEO/IOF, 2018), а также обновление алгоритма ESCEO по ведению пациентов с ОА коленного сустава (2019);
- нутритивные и метаболические аспекты развития остеопороза;
- тендинопатии;
- новые биомаркеры метаболизма витамина D;
- саркопении у лиц пожилого и старческого возраста;
- особенности лечения остеопороза у женщин (в том числе постменопаузального);
- особенности ведения пациентов с остеопорозом при наличии у них различных сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, ожирения, хронической болезни почек и т. п.);
- методы оценки риска остеопоротических переломов;
- возможности повышения комплаенса пациентов с остеопорозом;
- раннее лечение пациентов с ОА;
- немедикаментозное лечение хронической боли в нижней части спины;
- нюансы лечения заболеваний костно-мышечной системы у пациентов старческого возраста;
- данные пилотных клинических исследований по оценке инновационных биологических препаратов, разрабатываемых для лечения остеопороза;
- реабилитация пациентов с ОА крупных суставов (тазобедренный, коленный, плечевой).

Специальные лекции

Руководитель отдела питания, физических упражнений и спорта Университета г. Копенгагена (Дания), доктор медицинских наук, профессор Арне Аструп (Arne Astrup) посвятил лекцию новым фактам о тех эффектах, которые оказывает употребление молочных продуктов на состояние костной ткани. Он подчеркнул, что рекомендации по питанию традиционно сфокусированы на нормах потребления отдельных нутриентов (например, «снизить потребление холестерина и насыщенных жиров»), однако люди употребляют в пищу продукты питания, а не нутриенты по отдельности, что во многом обуславливает проблематичность выполнения диетологических рекомендаций. Недавние исследования показали, что содержащиеся в молочных продуктах насыщенные жиры не оказывают значимого нежелательного влияния на течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как считалось ранее, и что на самом деле они имеют очень разные биологические эффекты, которые существенно зависят от пищевого матрикса конкретного продукта. Примером может служить твердый сыр, богатый насыщенными жирами и натрием: вопреки предположениям,

исследования показали, что регулярное потребление этого продукта, напротив, способствует снижению артериального давления (АД), а также риска ССЗ и цереброваскулярных заболеваний (в частности, инсульта). При этом результаты двух крупных обсервационных исследований, проведенных учеными Гарвардского университета, выявили, что употребление каждой порции молока в день ассоциировалось со снижением риска перелома бедра на 8% (OR=0,92). Интересно, что данный эффект не мог быть объяснен только содержанием в молоке кальция, витамина D или белка, поскольку коррекция результатов для данных нутриентов не ослабила выявленной ассоциации. Это наблюдение поддерживает теорию о том, что и другие содержащиеся в молочных продуктах нутриенты (либо их взаимодействие в матриксе молочных продуктов) также ответственны за интегральную реализацию положительных эффектов, оказываемых ими на здоровье костной ткани.

Директор Центра метаболических заболеваний костной ткани Университета г. Шеффилда (Великобритания), почетный президент IOF (2008-2017), профессор Джон А. Кэнис (J.A. Kanis) представил программную лекцию от имени Научно-консультативного совета ESCEO и комитетов научных консультантов и национальных

обществ IOF, посвященную обновлению Европейского руководства по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде (2019), предыдущая версия которого была датирована 2013 годом. В этом документе, созданном на основании обновления данных систематических обзоров, рассмотрены современные консенсусные позиции в отношении роли измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в диагностике остеопороза и оценке риска переломов, подходы к комплексному и фармакологическому лечению пациенток с остеопорозом, принципы мониторинга эффективности лечения, особенности обследования больных, а также фармакоэкономические аспекты терапии. Обновленное Руководство включает новую информацию об оценке микроструктуры костной ткани при определении риска переломов, роли использования алгоритма FRAX® во вторичной профилактике переломов, долгосрочном влиянии на риск переломов особенностей питания, а также о повышенном риске переломов при прекращении лекарственной терапии. Данный фундаментальный документ может быть взят за основу при разработке национальных рекомендаций по ведению пациенток с постменопаузальным остеопорозом в различных странах мира.

Руководитель программы обучения по специальности «Ревматология» Школы медицины Университета г. Буэнос-Айреса (Аргентина), заведующий отделением ревматологии, профессор Освальдо Даниэль Мессина (O.D. Messina) рассказал в лекции о потенциальных протективных эффектах, оказываемых биологическими препаратами на течение хронических артритов (в том числе ревматоидного артрита, РА) и целостность костной ткани. Как известно, именно потеря костной ткани относится к числу наиболее серьезных неблагоприятных последствий, индуцируемых хроническим воспалением при РА. Существует обратная взаимосвязь между провоспалительными цитокинами, антагонистами белков Wnt и уровнем воспаления. Уровень анаболических агонистов Wnt и скорость восстановления эрозий возрастают, как только уменьшается воспаление, уровень провоспалительных цитокинов и антагонистов Wnt. Этот процесс происходит при хронических воспалительных заболеваниях и может быть диагностирован, в частности при РА, анкилозирующем спондилите, хронических воспалительных заболеваниях кишечника, системной красной волчанке и псориатическом артрите. Причины повреждения костной ткани включают: высвобождение из хронически воспаленной синовиальной оболочки нескольких цитокинов (преимущественно ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6), которые повышают активность остеокластов; анорексию; мальнутрицию; нарушение подвижности; связанную с болью в суставах недостаточную физическую активность; длительное применение кортикостероидов (КС); дефицит витамина D. Использование КС в лечении РА (даже небольшой дозы преднизолона 5 мг/сут либо эквивалента) на протяжении более чем 3 мес ассоциировано с быстрой и стойкой потерей костной ткани. Показано, что на фоне длительной терапии КС достоверно резко возрастает риск вертебральных переломов и переломов бедра. В целом у пациентов с РА могут иметь место 3 различные формы вовлечения в патологический процесс костной ткани, и они ассоциированы с общим патофизиологическим механизмом, связанным с нарушением ремоделирования кости вследствие повышенной резорбции костной ткани. Первая форма – это потеря периартикулярной костной ткани («юкстаартикулярный остеопороз»), вторая связана с образованием краевых эрозий кости, а третья представляет собой генерализованный остеопороз, затрагивающий весь скелет в целом. Пациенты с высокой активностью РА имеют примерно в 2 раза больший риск развития остеопороза по сравнению с общей популяцией и почти вдвое повышенный риск переломов бедра и вертебральных переломов (независимо от неблагоприятного влияния терапии КС на костную массу).





остеоартрите и других заболеваниях костно-мышечной системы

Факторы риска переломов у пациентов с РА включают высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), наличие эрозий кости, значительную длительность заболевания и наличие антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), которые усиливают активацию остеокластов посредством нескольких механизмов. Установлено, что у пациентов с серопозитивным РА отмечаются более выраженные изменения трабекулярной кости, чем у пациентов с серонегативным РА. У пациентов с наличием ревматоидного фактора (РФ) в сыворотке крови и/или АЦЦП имеет место значимое снижение общей трабекулярной плотности и внутренней трабекулярной плотности костной ткани. У пациентов с обусловленным РА синовиальным экспрессируется лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), активность которого усиливается провоспалительными цитокинами (наиболее мощный – ФНО). С другой стороны, важную патогенетическую роль играет остеопротегерин (ОПГ), также известный как остеокласт-ингибирующий фактор или остеокласт-связывающий фактор, который является ключевым звеном ингибирования дифференциации и активации остеокластов и потому имеет большое значение в процессе резорбции костной ткани. ОПГ представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли. Являясь «ловушкой» рецепторов, ОПГ ингибирует связывание RANK и RANK-лиганда, тем самым ингибируя мобилизацию, пролиферацию и активацию остеокластов. У взрослых людей мРНК ОПГ выражено экспрессируется в различных тканях, например в сердце, легких, почках, костях, печени, плаценте, мозге. Полагают, что характер ремоделирования костной ткани во многом определяется балансом между продукцией RANKL и ОПГ.

Кроме того, ФНО является мощным индуктором белка Dkk-1 – ингибитора сигнала Wnt, в высокой концентрации обнаруживаемого в сыворотке крови пациентов с РА. Эта повышенная продукция Dkk-1, индуцированная ФНО, уменьшает Wnt-индуцированную продукцию ОПГ, что приводит к увеличению соотношения RANKL/ОПГ и к ускорению резорбции кости остеокластами, следствием чего становится потеря костной ткани. На протяжении последних 19 лет были разработаны мощные ингибиторы воспалительных цитокинов, которые были классифицированы как биологические болезнь-модифицирующие препараты для лечения РА (DMARD). Эти препараты весьма эффективны в подавлении воспаления, однако лишь в незначительном количестве исследований оценивались их остеопротекторная роль. Большинство опубликованных на сегодня данных связано с эффектами этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, тоцилизумаба, ритуксимаба и деносумаба (первого одобренного ингибитора RANKL). Исследования с применением блокаторов ФНО продемонстрировали сохранение либо увеличение МПКТ на уровне позвоночника и бедра, а также улучшение профиля маркеров ремоделирования кости. Влияние терапии блокаторами ФНО на частоту переломов было проанализировано в ходе лишь трех исследований. Блокаторы ИЛ-6 также продемонстрировали уменьшение локальной потери костной ткани, которого не наблюдалось при использовании блокаторов ФНО. МПКТ на уровне кистей рук увеличивалась на фоне применения адалимумаба, и этот эффект не являлся линейным по отношению к контролю активности воспаления.

Пленарные заседания

Президент ESCEO, член правления IOF, профессор кафедры эпидемиологии, общественного здравоохранения и экономики здравоохранения, руководитель отдела метаболизма костной и хрящевой ткани Университета г. Льежа (Бельгия) Жан-Ив Реджинстер (Jean-Yves Reginster) от имени экспертов Рабочей группы ESCEO по ОА коленного сустава представил вниманию аудитории обновленный алгоритм (2019) по ведению пациентов с этим очень распространенным заболеванием. Предыдущая версия указанного алгоритма была опубликована в 2014 г. и представляла собой практическое руководство по определению последовательности приоритетных терапевтических вмешательств. С момента выхода в свет данного алгоритма было опубликовано значительное количество новых доказательных данных, в частности касающихся безопасности ряда лекарственных средств, широко используемых в лечении ОА. В свете этих данных ESCEO пересмотрело алгоритм лечения ОА коленного сустава и разработало новые рекомендации на основе систематических обзоров литературы. Ключевым моментом

в лечении пациентов с ОА коленного сустава является комбинированное применение нефармакологического и фармакологического лечения. На 1-м этапе медикаментозного лечения эксперты ESCEO рекомендуют назначать постоянную базисную терапию симптоматическими медленнодействующими лекарственными средствами против



ОА (SYSADOA), а именно – имеющим фармацевтическую степень чистоты рецептурным препаратом кристаллического глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, имеющим твердую доказательную базу. Недавно возросшая ввиду увеличения количества сведений о нежелательных явлениях (НЯ) обеспокоенность в отношении профиля безопасности парацетамола подняла вопрос о возможности его рутинного, постоянного применения. На 1-м этапе реализации алгоритма лечения ОА коленного сустава к базисной терапии SYSADOA могут быть добавлены топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Использование их более предпочтительно, чем пероральных НПВП, у пациентов с ОА в возрасте старше 75 лет и у лиц с сопутствующей патологией либо с повышенным риском развития системных НЯ. Если применение мер, регламентированных 1-м этапом реализации алгоритма, характеризуется недостаточной эффективностью (либо при исходном наличии у пациента среднетяжелого/тяжелого болевого синдрома), преимущество может быть получено при назначении пероральных НПВП. Выбор конкретного перорального НПВП должен основываться на индивидуальной оценке имеющегося у пациента профиля риска. Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты могут быть хорошей альтернативой применению НПВП у пациентов с ОА коленного сустава, поскольку характеризуются лучшим профилем безопасности. Самые последние шаги в медикаментозном лечении пациентов с тяжелыми симптомами ОА коленного сустава предусматривают возможность

краткосрочного применения слабых опиоидов, таких как трамадол. Наконец, тотальное эндопротезирование коленного сустава целесообразно выполнять у пациентов, в отношении которых оказались неэффективными все предшествующие варианты лечения, а также у пациентов с тяжелыми симптомами и значимым ухудшением качества жизни.

Руководитель исследовательской группы по изучению костной и мышечной ткани факультета медицины, ухода за больными и медико-санитарных дисциплин Университета Монаш (г. Клейтон, Австралия), профессор Петер Эбелинг (P.R. Ebeling) посвятил лекцию проблеме лечения остеопороза у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Он напомнил, что ХБП относится к заболеваниям, распространенность которых особенно высока среди лиц пожилого возраста. Большинство пациентов имеют 1, 2 или 3 стадии ХБП – со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), составляющей >90 мл/мин, 60-89 мл/мин и 30-59 мл/мин соответственно. Однако нельзя забывать и о пациентах с 4 (15-29 мл/мин) и 5 (<15 мл/мин) стадиями ХБП, которые, как правило, находятся на диализе. При ХБП 4 и 5 стадиях отмечается ассоциированное с ХБП метаболическое поражение костей (МПК), которое характеризуется ренальной остеодистрофией, кальцификацией мягких тканей и нарушениями обмена минеральных веществ, гормонов и других биологически активных веществ (фосфатов, кальция, фактора роста фибробластов 23, склеростина). МПК обуславливает повышение риска сердечно-сосудистых осложнений и переломов. Так, у пациентов с ХБП 3, 4 и 5 стадиях частота переломов бедра значимо повышается независимо от возраста. В когорте пациентов с ХБП, перенесших любой перелом, также достоверно возрастает смертность. При этом в лечении остеопороза у пациентов с ХБП существуют объективные проблемы: во-первых, это связано с характерной для указанной группы больных худшей прогностической значимостью оценки МПКТ с помощью двухэнергетической абсорбциометрии (DXA), а во-вторых – с недостатком данных о возможности использования и эффективности у них традиционных антиостеопоротических препаратов. Зачастую встречающееся нежелание использовать антирезорбтивные препараты связано с возможностью наличия у пациентов с ХБП фоновой адинамической костной болезни (АКБ) и теоретически возможным усилением ломкости костей. При АКБ отмечается низкооборотный вариант поражения костной ткани (резкое снижение ремоделирования), в то время как при гиперпаратиреозе – высокооборотный; при этом минерализация костной ткани остается в пределах нормы в обоих случаях. При остеопении, напротив, снижается как ремоделирование костной ткани, так и минерализация ее. В новых рекомендациях программы KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2017) акцентируется внимание на важности оценки как риска переломов с помощью DXA, так и маркеров ремоделирования костной ткани у пациентов с ХБП 3-5 стадий – в том случае, если полученные результаты будут влиять на терапевтические методы лечения. У пациентов с высоким уровнем ремоделирования следует применять антирезорбтивные препараты в комбинации с витамином D либо без него, в то время как у пациентов с низкой активностью процесса ремоделирования – анаболические препараты (± витамин D). Назначение кальцитриола или других активных аналогов витамина D рассматривается как вариант лечения пациентов с ХБП 4-5 стадий и прогрессирующим гиперпаратиреозом. Ризедронат и деносумаб показали способность снижать частоту вертебральных переломов у пациентов с более ранними стадиями заболевания (2-4 стадия ХБП – для ризедроната и 2-3 стадия ХБП – для деносумаба). Однако применение деносумаба может быть ассоциировано с гипокалиемией у пациентов с ХБП 4 стадии, поэтому при ХБП 5 стадии назначения деносумаба лучше избегать. Изданные в 2017 г. руководства ECTS и ERANDT рекомендуют проводить сочетанное измерение уровней паратгормона (ПТГ) и маркера костеобразования – костно-специфической щелочной фосфатазы (КСЩФ), которая не зависит от почечной функции; этот подход остается наилучшим неинвазивным методом дифференцирования пациентов на группы с высоким и низким ремоделированием. Однако в случае низкого ПТГ при низком либо промежуточном уровне КСЩФ может потребоваться биопсия кости с целью исключения низкооборотной почечной остеодистрофии (АКБ

Продолжение на стр. 20.



Всемирный конгресс IOF-ESCEO 2019: все об остеопорозе,

Продолжение. Начало на стр. 18.

и остеопения). Таким образом, ведение патологии костной ткани у пациентов с ХБП требует индивидуального и целевого подхода.

Руководитель Центра исследований питания человека в период старения Университета Тафтса (г. Бостон, США), директор Лаборатории питания, физических нагрузок и саркопении, профессор Роджер А. Филдинг (Roger A. Fielding) осветил инновационные разработки в области фармакологического лечения саркопении. Он напомнил, что связанная с возрастом потеря массы и функции скелетных мышц, саркопения, ассоциирована у лиц пожилого и старческого возраста с таким хорошо известным функциональным ограничением, как физическая недееспособность, а также с клинически значимыми неблагоприятными исходами, такими как падения, переломы и даже смерть. В основе этих возрастных изменений лежат физиологические изменения в способности скелетных мышц к генерированию мышечной силы, которые, по-видимому, обусловлены изменениями функции скелетного сократительного белка, метаболическими нарушениями и изменениями в нервно-мышечной активации. Биологически значимые возрастные изменения в физиологии скелетных мышц включают изменения в транскрипции генов; при этом были выявлены новые молекулярные мишени (в частности, в митохондриях миоцитов), которые являются потенциальными точками приложения для разработки терапевтических вмешательств. Ведущими мишенями для фармакологического лечения саркопении в настоящее время являются два основных механизма – селективная активация андрогенных рецепторов (SARM) и ингибирование сигнальных путей миостатина (антимиостат). Тем не менее в последнее время были обнаружены дополнительные новые потенциальные мишени для фармакологического воздействия. Они включают в себя подходы, нацеленные на воздействие на механизм электромеханического сопряжения скелетных мышц, такие как селективная активация тропонина скелетных мышц, а также мишени, которые стимулируют биогенез или стабильность митохондрий и их восходящие активаторы (например, сиртуины).

Директор Центра метаболических заболеваний костной ткани Университета г. Шеффилда (Великобритания), почетный президент IOF (2008-2017), профессор Джон А. Кэнис (J.A. Kanis) рассказал о современных инструментах оценки вероятности переломов. Он подчеркнул, что основная цель оценки риска переломов заключается в том, чтобы обеспечить возможность целенаправленного терапевтического вмешательства у тех пациентов, которые в этом действительно нуждаются, и избежать ненужного лечения в группах лиц с низким риском переломов. Традиционно оценка риска переломов в значительной степени основывалась на измерении МПКТ. Сегодня МПКТ также остается центральным компонентом в оценке риска, точность ее повышается при учете ряда других показателей и индексов. Был разработан ряд моделей снижения риска: первые 8 из них были имплементированы в 2008 г., и на сегодня их количество составляет 68. Однако наиболее широко используемым на сегодня является алгоритм FRAX®, частота использования которого растет во всем мире: подсчитано, что ежегодно с помощью этого алгоритма только на соответствующем сайте производится около 3 млн расчетов. С момента появления алгоритм FRAX® был включен в более чем в 80 клинических руководствах во всем мире. Алгоритм QFracture® (используется в Великобритании) и номограмма Garvan (используется в Австралии) представляют оценки специфического для возраста и пола риска переломов у жителей данных стран, а не вероятность переломов. Вероятность переломов зависит не только от риска перелома, но также и от риска смерти. Алгоритм FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) рассчитывает 10-летнюю вероятность крупного перелома (перелома бедра, клинического вертебрального перелома, перелома плечевой кости или костей запястья) и 10-летнюю вероятность перелома только бедра. Вероятность рассчитывается на основании возраста, индекса массы тела и хорошо валидированных дихотомических факторов риска. Для повышения точности прогнозирования риска перелома может быть дополнительно введено значение МПКТ на уровне шейки бедра.

Установление универсальных международных «пороговых значений» для начала вмешательства проблематично, поскольку риск перелома, стоимость лечения, возмещение стоимости лечения и готовность пациентов оплачивать

лечение очень разнятся в зависимости от страны. Таким образом, основанные на расчете вероятности перелома клинические руководства по-разному используют возраст-зависимую вероятность перелома или фиксированное пороговое значение вероятности, применяемые ко всем соответствующим возрастам. В европейских руководствах в качестве «порогов для вмешательства» рекомендуются возраст-зависимые показатели вероятности переломов, эквивалентные таковым у женщин с предшествующим остеопоротическим переломом. Результаты недавно опубликованного британского рандомизированного контролируемого исследования SCOOP (Screening for prevention of fractures in older women), проводившегося на базе 7 центров с 5-летним периодом последующего наблюдения за участницами, дали значимые доказательства в поддержку эффективности скрининговой стратегии. В данное исследование было включено 12 483 женщины в возрасте 70-85 лет, которые были рандомизированы для получения алгоритма ведения, включавшего использование алгоритма FRAX® и целевой подбор лекарственного препарата (n=6233) либо стандартное первичное лечение остеопороза, основанное на спонтанном выявлении случая заболевания (n=6250). Основными критериями оценки исхода являлись крупные остеопоротические переломы (в частности, переломы бедра) и все

0,53-0,84). Использование алгоритма скрининга привело к выраженному увеличению использования антиостеопоротических препаратов и повышению комплаенса пациенток в течение периода последующего наблюдения, а также характеризовалось хорошим соотношением «стоимость-эффективность». Таким образом, результаты исследования SCOOP представили веские доказательства в поддержку изменения сохраняющегося во многих странах мира подхода к диагностике остеопороза и профилактике переломов – от спонтанного выявления отдельных случаев заболевания следует переходить к внедрению основанной на использовании алгоритма FRAX® систематической амбулаторной скрининговой программы по выявлению среди женщин пожилого возраста группы высокого риска остеопоротических переломов.

Директор Лаборатории метаболизма костной ткани Школы медицины Университета Тафтса (г. Бостон, США), профессор Бесс Б. Доусон-Хьюз (B. Dawson-Hughes) привлекла внимание участников Конгресса к проблеме важности определения верхних границ диапазона дозирования витамина D. Исследовательница напомнила о том, что мышечная слабость представляет собой классическую клиническую характеристику дефицита витамина D, однако в последнее время накапливаются доказательства, свидетельствующие, что избыточное поступление в организм высоких доз витамина D может оказывать неблагоприятное влияние на функцию мышц и повышает риск падений и переломов. Эти данные были получены в исследованиях с участием лиц пожилого и старческого возраста, получавших 300 000 МЕ витамина D2 внутримышечно ежегодно на протяжении трех лет; в последующем повышенный риск падений наблюдался в исследовании, в ходе которого пациенты ежемесячно получали 60 000 МЕ витамина D3 (группа сравнения в этом исследовании получала дозу, составлявшую 24 000 МЕ в месяц). Два исследования оценивали влияние применения витамина D (в дозе 100 000 МЕ в месяц) на риск падений: одно из них проводилось с участием лиц пожилого возраста, проживающих самостоятельно в собственном жилье, а другое – с участием лиц, постоянно находящихся в домах для престарелых. Интересно, что использование данной дозы витамина D не оказывало влияния на риск падений у пожилых людей, проживающих самостоятельно, однако удваивало его у тех, кто проживал в домах для престарелых. Таким образом, высокие интермиттирующие дозы витамина D характеризуются значимым потенциалом повышения риска падений у лиц пожилого возраста. Восполнение дефицита витамина D является безусловно важным и обоснованным, однако избыточное поступление этого витамина в организм (в частности, при использовании высоких интермиттирующих доз) является контрпродуктивным, его следует избегать.

Руководитель отдела заболеваний костной ткани Госпиталя Университета г. Женевы (Швейцария), профессор факультета медицины Рене Ризцолли (R. Rizzoli) раскрыл современные взгляды на не всегда однозначную роль употребления белков и молочных продуктов в поддержании здоровья костной ткани. Он отметил, что к потере костной массы и нарушению структуры костной ткани, а также к потере мышечной массы и нарушению функции мышц могут приводить несколько нутритивных дефицитов. Адекватное поступление с пищей белков необходимо для оптимального роста костей и поддержания целостности и функционирования костной ткани и скелетных мышц. В пожилом возрасте недостаточное поступление белка с пищей может способствовать возникновению переломов бедра, опосредованно увеличивая вероятность падений путем воздействия на защитные механизмы, такие как время реакции либо мышечная сила, и/или путем снижения костной массы. У взрослых МПКТ положительно коррелирует с потреблением белка с пищей. С уровнем общего потребления белка также положительно коррелирует качество трабекулярной и кортикальной микроструктуры кости. Потребление преимущественно белков животного происхождения (в особенности белков, содержащихся в молочных продуктах) коррелирует с прочностью кости. У людей пожилого возраста, имеющих остеопороз, более высокое потребление белка ($\geq 0,8$ г/кг/сут) ассоциировано с меньшей скоростью потери костной ткани и снижением риска переломов бедра (при условии адекватного потребления с пищей кальция). Вмешательство, осуществляемое путем использования содержащих белки пищевых добавок, ослабляет связанное с возрастом снижение МПКТ, а также снижает



переломы. Скрининг достоверно снижал частоту переломов бедра (ОР 0,72; 95% ДИ 0,59-0,89, $p=0,002$). Влияние на частоту развития переломов бедра значимо увеличивалось по мере роста исходной вероятности перелома согласно оценке с помощью FRAX®, например, на уровне 10-го перцентиля исходной вероятности перелома бедра по данным FRAX® (2,6%) не отмечалось значимого снижения частоты возникновения переломов бедра (ОР 0,93; 95% ДИ 0,71-1,23), но на уровне 90-го перцентиля (16,6%) отмечалось снижение частоты на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ



остеоартрите и других заболеваниях костно-мышечной системы

уровни маркеров ремоделирования костной ткани наряду с повышением уровня инсулиноподобного фактора роста I (ИФР-I) и снижением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ). При соблюдении сбалансированной западной диеты на долю молочных продуктов приходится около 50-70% общего объема потребления кальция с пищей и 20-28% общего объема потребления белка у взрослых. Посредством обеспечения организма человека кальцием и белками молочные продукты могут способствовать поддержанию здоровья костной ткани во время старения. Показано, что потребление молочных продуктов – приемлемый способ снижения риска переломов с позиции «стоимость-эффективность». При соблюдении диеты с обычным содержанием белка нет доказательств того, что связанная с ней «кислотная» нагрузка представляет собой какую-либо опасность для здоровья костной ткани. Таким образом, у лиц пожилого возраста недостаточное потребление белка может быть более серьезной проблемой, чем избыток потребления его.

Участие Украины

В этом году активное участие в работе Конгресса приняли ученые и клиницисты из нашей страны. В формате стендовых докладов ими были представлены весьма интересные исследовательские работы. Так, исследование группы ученых из ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины им. Д.Ф. Чеботарева» под руководством **президента Украинской ассоциации остеопороза, директора Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза и Украинской ассоциации менопаузы, андропаузы и заболеваний костно-мышечной системы, руководителя отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины им. Д.Ф. Чеботарева», члена правления ИОЕ, вице-председателя Научного медицинского общества геронтологов и гериатров Украины, заслуженного деятеля науки и техники Украины, доктора медицинских наук, профессора Владислава Владимировича Поворознюка** было посвящено оценке влияния половых гормонов на качество костной ткани и ее минеральную плотность у мужчин с учетом индекса массы тела (ИМТ). Было установлено, что мужчины с ожирением имели достоверно более высокие значения МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника и шейки бедра в сравнении с мужчинами без ожирения. При оценке гормонального статуса было обнаружено, что мужчины с ожирением имели значимо меньшие уровни общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в крови. Уровень ГСПГ повышался с возрастом; имелась вероятная отрицательная корреляция с МПКТ на уровне шейки бедра. Таким образом, хотя мужчины с ожирением имели достоверно более низкие уровни общего тестостерона и ГСПГ в крови, но их МПКТ при этом была достоверно выше, чем у мужчин с нормальной массой тела.

Еще одна работа ученых из ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины им. Д.Ф. Чеботарева» (Н.В. Григорьева, В.В. Поворознюк, Е.С. Рыбина) была проведена с целью изучения зависимости индексов выраженности боли в позвоночнике и физического функционирования от показателей МПКТ у женщин с вертебральными переломами в постменопаузальном периоде. В исследование были включены женщины с остеопорозом, остеопенией и нормальными значениями МПКТ. Установлено, что какие-либо значимые различия между вертебральной болью и значениями МПКТ на уровне грудного либо поясничного отдела позвоночника отсутствовали. Также не было выявлено значимых различий по большинству показателей физического функционирования, за исключением показателей экскурсии грудной клетки, которые были ниже у пациенток с остеопорозом.

На базе ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины им. Д.Ф. Чеботарева» (В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева, М.А. Быстрицкая) были изучены гендерные различия в МПКТ у украинских пациентов с неврологическими заболеваниями. Показано, что у пациентов с неврологическими расстройствами наблюдается повышенная частота остеопороза. Мужчины, перенесшие инсульт, имели достоверно меньшие значения МПКТ всего тела, на уровне верхних конечностей и туловища в сравнении с показателями контрольной группы (без каких-либо отличий в МПКТ на уровне нижних конечностей). Женщины, перенесшие инсульт, имели меньшие значения МПКТ всего тела, туловища и верхних/нижних конечностей в сравнении с показателями в контрольной группе.

Группа ученых из Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца под руководством **заведующего кафедрой внутренней медицины № 3, доктора медицинских наук, профессора Олега Борисовича Яременко** представила исследование по оценке наличия



остеопении/остеопороза у пациентов со спондилоартритом. Оно показало, что плотность костной ткани у пациентов со спондилоартритом отрицательно коррелирует с длительностью заболевания и уровнем С-реактивного белка (СРБ) и положительно – с уровнем такого маркера ремоделирования костной ткани, как склеростин. Уровень еще одного маркера, Dkk-1, достоверно положительно коррелировал с показателями оценки активности заболевания.

Возрастным аспектам остеопороза, индуцированного кортикостероидами у пациентов с РА, была посвящена работа врачей Центра ревматологии клинической больницы «Феофания» Государственного управления делами (руководитель – **доктор медицинских наук, профессор Ирина Юрьевна Головач**). В ходе исследования с участием 223 пациентов с РА, получающих стероидную терапию, было подтверждено, что возраст пациентов является важным фактором, детерминирующим скорость потери костной ткани и формирование кортикостероид-индуцированного остеопороза. Среди пациентов, постоянно принимавших кортикостероиды на протяжении ≥ 1 года, остеопенический синдром был диагностирован у 45,74%, а остеопороз – у 59,67%. При этом наиболее значимые изменения костной ткани были выявлены в возрастной группе 20-44 лет.

Результаты 10-летнего мониторинга остеопенических расстройств у детей Восточного региона Украины представили на Конгрессе ученые из Харьковского национального медицинского университета (руководитель **исследовательской группы – заведующая кафедрой**

пропедвтики педиатрии № 1, доктор медицинских наук, профессор Татьяна Владимировна Фролова). В данное проспективное когортное исследование было включено 2500 детей в возрасте 9-18 лет. Как показали полученные результаты, распространенность первичной остеопении (ОП) различной степени выраженности достоверно возросла – с 21,6 в 2007 г. до 37,2% в настоящее время ($p < 0,005$). В 2007 г. в 96,5% случаев первичная ОП характеризовалась нарушением метаболизма кальция и умеренным увеличением содержания в костной ткани свинца (Pb). Сейчас 77,8% случаев первичной ОП характеризуются сниженным накоплением кальция и значимым увеличением содержания стронция (17%), алюминия (74,9%) и хрома (69,4%). Также в исследовании зафиксировано увеличение распространенности в детской популяции дефицита магния, цинка и калия. Дефицит костной массы, составляющий 25%, был выявлен у 44,6% подростков, 35%-й дефицит – у 28,2%, а 40%-й дефицит – у 14,4% подростков. Среди подростков в возрасте 17-18 лет нормальная МПКТ зафиксирована только у 12,8% обследованных. Авторы исследования пришли к выводу о том, что снижение МПКТ в период роста связано с дефицитом минералов и токсическим воздействием.

Также на базе Харьковского национального медицинского университета выполнено исследование (А.Б. Андруша, О.Н. Ковалева, Л.М. Пасишвили) по оценке роли висцерального ожирения и саркопении в повышении риска остеопоротических переломов у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Установлено, что при наличии висцерального ожирения риск остеопоротического перелома достоверно ниже, чем при нормальном содержании висцерального жира в организме, но остеопения и остеопороз при этом встречаются чаще. У пациентов с СД 2 типа и саркопенией МПКТ была достоверно ниже, а вероятность крупного остеопоротического перелома – достоверно выше. Таким образом, наличие висцерального ожирения и саркопении у пациентов с СД 2 типа может рассматриваться в качестве потенциальных факторов, способствующих развитию остеопороза и прогнозистических индексов, повышающих вероятность остеопоротических переломов. У пациентов с висцеральным ожирением существует несоответствие между сниженным риском остеопоротических переломов и низкими значениями МПКТ, поэтому у пациентов этой категории необходимо дополнительное определение МПКТ.

Морфологические характеристики ремоделирования синовиальной оболочки у пациентов с ОА тазобедренного сустава, которым выполнялось его эндопротезирование, изучены в исследовании, проведенном на базе Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского под руководством **заведующей кафедрой внутренней медицины № 2, доктора медицинских наук, профессора Светланы Ивановны Смиян**. Результаты гистологических исследований образцов синовиальной оболочки продемонстрировали, что у пациентов с III-IV стадиями ОА тазобедренного сустава имеет место выраженное ремоделирование синовиальной оболочки, преимущественно характеризующееся деструктивными изменениями синовиоцитов и ворсинок. Выявлены дегенеративные поражения как поверхностных, так и глубоких слоев синовиальной оболочки. Коллаген-эластиновые слои были утолщены вследствие склероза, отека и лимфоцитарной инфильтрации. Фуксифильные коллагеновые волокна располагались хаотично, а эластиновые волокна были фрагментированы и разрушены. Также отмечались микроциркуляторные нарушения: полнокровие венул, сужение артериол с периваскулярным склерозом и лимфоцитарной инфильтрацией.

Интересные и перспективные научные работы были представлены учеными из Ивано-Франковского национального медицинского университета, ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, Одесского национального медицинского университета.

Следующий Всемирный конгресс по остеопорозу, остеоартриту и заболеваниям костно-мышечной системы состоится 2-5 апреля 2020 г. в Барселоне (Испания).

Подготовила **Елена Зотова**

Пацієнт-орієнтований підхід у лікуванні остеоартрозу колінного суглоба. Оновлений алгоритм ESCEO 2019

Цього року Європейським товариством з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартрозу та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO) опубліковано оновлені настанови щодо ведення пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба (ОАКС) (Bruyère O. et al., 2019).

Алгоритм містить 15 рекомендацій, кожне втручання віднесене до категорії рекомендації «сильна» або «слабка». Категорія визначалася шляхом консенсусу між експертами міждисциплінарної робочої групи з урахуванням якості доказів, величини ефекту, відношення користь/шкода для важливих клінічних результатів, цінності та переваг для пацієнтів, вартості та позиції втручання в алгоритмі (рис.).

Нефармакологічне лікування: базові принципи та ключовий набір

Ключовий набір рекомендовано застосовувати впродовж усього періоду лікування і віднесено до сильних рекомендацій; його практичні недоліки підсумовано в таблиці.

Фармакотерапія. Етап 1: базисне лікування

Парацетамол (ацетамінофен) можна призначати лише для короткочасного знеболення в режимі «на вимогу» в дозах <3 г/добу (слабка рекомендація) на фоні постійного прийому симптоматичних препаратів сповільненої дії, що модифікують перебіг хвороби (SYSADOA), які рекомендовано як базисну терапію.

До класу SYSADOA віднесено багато різних препаратів, як-от глюкозамін, хондроїтин, діасереїн, неомілювані сполуки авокадо та сої. З-поміж них найчастіше застосовуються глюкозамін і хондроїтин. Також є рецептурні і найрізноманітніші безрецептурні харчові добавки. Хоча виробники всіх цих засобів заявляють, що їхні продукти містять терапевтичну дозу глюкозаміну або хондроїтину, не завжди це підтверджується клінічними даними.

Глюкозаміну сульфат (ГС) – складна напівсинтетична сполука, яка міститься лише в рецептурному кристалічному глюкозаміну сульфаті (pKGS) (De Wan M.

et al., 2019). Тільки pKGS характеризується стабільно високою біодоступністю глюкозаміну та має необхідну для забезпечення клінічної ефективності плазмову концентрацію (Bruyère O. et al., 2016; Kucharz E., 2016). Ефективність інших препаратів глюкозаміну не підтверджена дослідженнями високої якості та нещодавнім метааналізом індивідуальних даних пацієнтів (Eriksen P. et al., 2014; Runhaar J. et al., 2017).

Величина знеболювального ефекту pKGS становить 0,27, тобто наближена до відповідного показника нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (0,32), але вища, ніж у парацетамолу (0,14) (Reginster J., 2007; Zhang W. et al., 2010). Крім того, pKGS значно покращує функцію суглоба, має хворобомодифікуючий ефект, знижує потребу в додаткових препаратах і суттєво відтерміновує потребу в ендопротезуванні (Rovati L. et al., 2016). Це єдиний глюкозамін, доведено ефективний у зменшенні болю

(Towheed T. et al., 2009). За результатами дослідження PEGASus, препарат дозволяє зменшити потребу в НПЗП на 48% (Rovati L. et al., 2016). Результати 8-річного спостереження за учасниками двох 3-річних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) продемонстрували, що pKGS знижує витрати, пов'язані з прийомом анальгетиків, НПЗП, проведенням медичних консультацій та обстежень на 50%, потребу в повній заміні суглоба – на 57% (Bruyère O. et al., 2008).

До препаратів pKGS, зареєстрованих на вітчизняному ринку, належить лікарський засіб Дона® компанії MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH, що випускається у двох лікарських формах – ін'єкційній (6 ампул по 2 мл в упаковці) та оральній (по 20 саше в упаковці). Порошок для орального розчину містить 1884 мг кристалічного ГС, еквівалентного 1500 мг ГС, розчин для

ін'єкцій – 400 мг ГС. Препарат чудово переноситься пацієнтами; протипоказаннями до його використання є підвищена чутливість до глюкозаміну чи компонентів препарату або алергія на молюсків, із панцирів яких одержують діючу речовину.

Препарати глюкозаміну вважаються безпечними і такими, що не збільшують ризик побічних ефектів у порівнянні з плацебо (Hathcock J., Shao A., 2007; Wandel S. et al., 2010; Honvo G. et al., 2019). У зв'язку із цим Робоча група ESCEO надала категорію сильної рекомендації використанню виключно pKGS як тривалої фонові терапії на етапі 1 лікування ОАКС, акцентуючи на відмові від інших форм глюкозаміну.

Хондроїтин-4,6-сульфат (ХС) міститься лише в рецептурних препаратах, якість яких перевіряється на чистоту, склад і фізико-хімічні параметри, з доведеною клінічною ефективністю. Безрецептурні препарати, які часто містять глюкозаміну гідрохлорид із додаванням сульфату натрію для отримання позначки «сульфат», неодноразово виявлялися неефективними (Runhaar J. et al., 2017; Reginster J. et al., 2017). За результатами різних досліджень, вплив ХС при ОА варіабельний, а дані щодо впливу на функцію суглоба при ОАКС суперечливі (Singh J. et al., 2015; Honvo G. et al., 2019). У дозах до 1200 мг/добу ХС має сприятливий профіль безпеки без значного підвищення ризику побічних ефектів у порівнянні з плацебо (Wandel S. et al., 2010). Відтак, використання в опції тривалої фонові терапії на етапі 1 рецептурного ХС як альтернативи pKGS віднесено до сильних рекомендацій.

Комбінації глюкозаміну і хондроїтину часто використовують у вигляді харчових добавок з різною фармацевтичною якістю компонентів. Нещодавнє РКД не виявило переваг комбінації глюкозамін/хондроїтин (1200/1500 мг/добу) упродовж 6 міс порівняно з плацебо в зменшенні болю або функціональних порушень у 164 пацієнтів з ОАКС 2-3 рентгенологічної стадії та болем середньої/високої інтенсивності (Roman-Blas J. et al., 2017). Такий результат пояснюється тим, що ХС перешкоджає адсорбції глюкозаміну, знижуючи його біодоступність на 50-75% (Altman R., 2009; Jackson C. et al., 2010). Тому зазначена комбінація не повинна застосовуватися через відсутність препаратів, які містять обидва компоненти рецептурної якості, та непереконливі докази щодо користі наявних безрецептурних засобів. Використання будь-яких інших SYSADOA також віднесено до слабких рекомендацій.

Топічні НПЗП можна додати на етапі 1, якщо на фоні базисної терапії SYSADOA зберігаються симптоми. Їх короткочасна ефективність при ОАКС встановлена в кількох РКД, метааналізах і дослідженнях з реальної клінічної практики. У нещодавньому метааналізі найефективнішими виявилися пластери з диклофенаком (Zeng C. et al., 2018). Прямі порівняння показують, що за ефективністю знеболення топічні НПЗП не поступаються пероральним і при цьому асоціюються з нижчим ризиком системних побічних ефектів (Lin J. et al., 2004; Chou R. et al., 2018). Ризик місцевих реакцій шкіри та підшкірних тканин залежить від препарату і є помітно вищим для диклофенаку (Honvo G. et al., 2019). З огляду на безпеку топічним НПЗП варто надавати перевагу над пероральними НПЗП, особливо в пацієнтів віком ≥75 років, за наявності супутньої патології або підвищеного ризику шлунково-кишкових, серцево-судинних чи ниркових

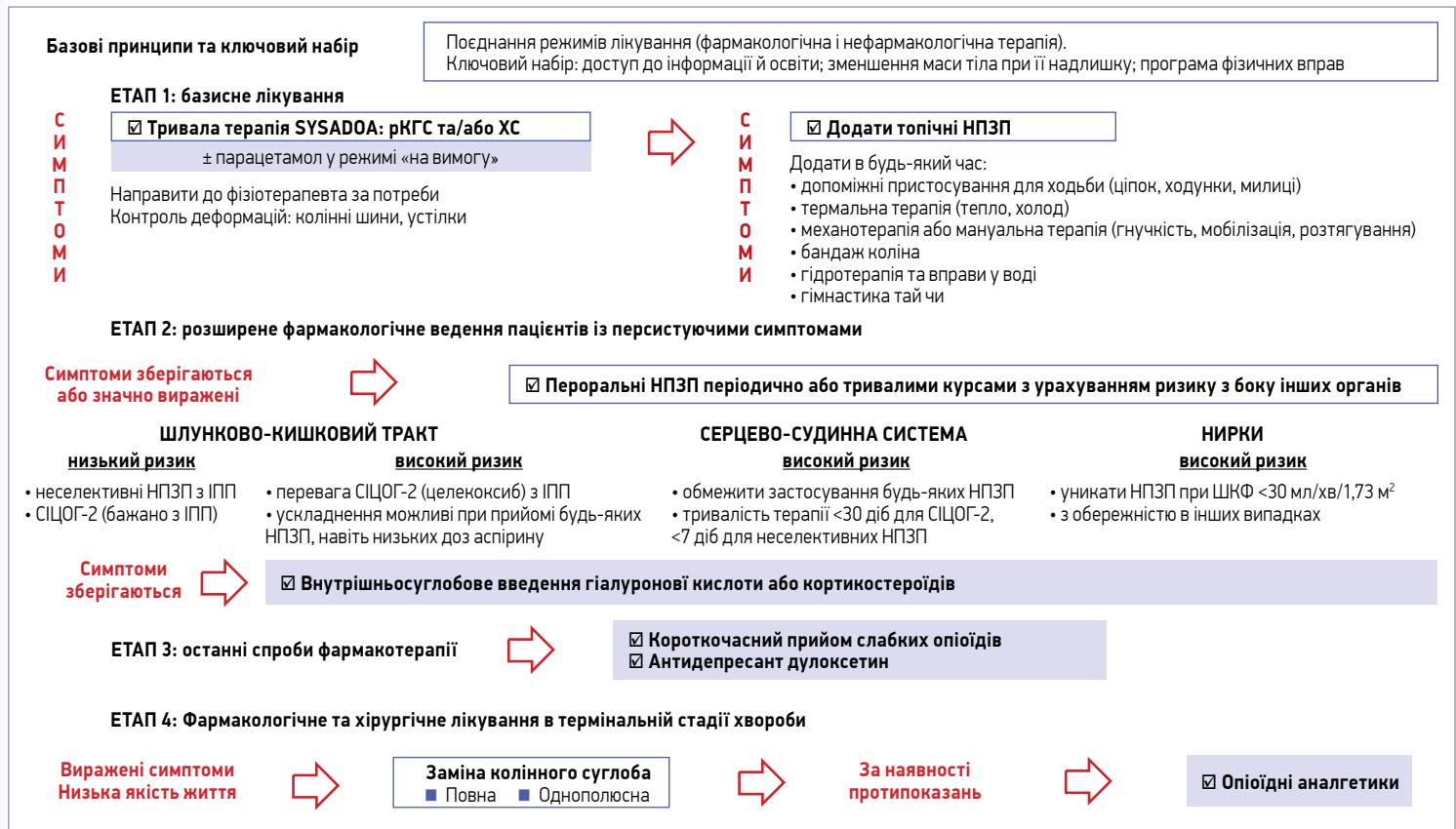


Рис. Оновлений алгоритм поетапного лікування пацієнтів із ОАКС

Примітки: □ – сильна рекомендація; ■ – слабка рекомендація; pKGS – рецептурний кристалічний глюкозаміну сульфат; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ІПП – інгібітори протонної помпи; СІЦОГ-2 – селективні інгібітори циклооксигенази-2; SYSADOA – симптоматичні препарати сповільненої дії, що модифікують перебіг хвороби; ШКФ – швидкість клуб очкової фільтрації.

побічних ефектів. Тому топічні НПЗП рекомендовано на етапі 1 у пацієнтів із симптомами, що персистують на фоні базисної терапії, до призначення пероральних НПЗП (**сильна рекомендація**).

Етап 2: розширене фармакологічне лікування

За відсутності ефекту від лікування на етапі 1 або в пацієнтів із болем середньої чи високої інтенсивності переходять до етапу 2.

Пероральні НПЗП

Знеболювальний ефект при ОА перебуває в діапазоні між 0,35 для целекоксибу в дозі 200 мг/добу до 0,57 та 0,58 для диклофенаку 150 мг/добу й еторикоксибу 60 мг/добу відповідно. Вплив селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (СЦОГ-2), частково селективних і не-селективних НПЗП на контроль болю зіставний і схожий на ефект опіоїдів (da Costa B. et al., 2017; Jung S. et al., 2018; Stewart M. et al., 2018). У Кокранівському огляді відзначено, що целекоксиб кращий за плацебо та деякі неселективні НПЗП у зменшенні болю та поліпшенні функцій при ОА з високим рівнем доказовості (Puljak L. et al., 2017).

Усі НПЗП, включно із СЦОГ-2, мають потенціал шлунково-кишкової та серцево-судинної токсичності. Ризик побічних ефектів СЦОГ-2 з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та серцево-судинної системи наближений до такого неселективних НПЗП у комбінації з інгібіторами протонної помпи. Вплив целекоксибу на ШКТ менший, ніж у напроксену, ібупрофену, диклофенаку. Якщо раніше вважалося, що кардіоваскулярна токсичність СЦОГ-2 вища, то останні дослідження вказують, що цей ризик є препаратспецифічним (Ungerprasert P. et al., 2016; Gunter B. et al., 2017). Усі НПЗП значно збільшують частоту артеріальної гіпертензії, набряків і застійної серцевої недостатності, а також ризик гострого ураження нирок, особливо в перші 30 днів від початку терапії в осіб із коморбідністю (Curtis E. et al., 2019).

Отже, пероральні НПЗП призначають лише за умов урахування факторів ризику конкретного пацієнта (**сильна рекомендація**).

Внутрішньосуглобові ін'єкції: гіалуронова кислота і кортикостероїди

У пацієнтів із протипоказаннями до НПЗП або при збереженні симптомів, незважаючи на їх застосування, можна розглядати внутрішньосуглобові (ВС) ін'єкції гіалуронової кислоти (ГК). Різні препарати демонструють різну клінічну ефективність: ті, що містять ГК середньої і високої молекулярної маси, більш ефективні, ніж засоби з низькомолекулярною ГК (Zhao H. et al., 2016; Altman R. et al., 2016). Загалом ризик побічних ефектів ВС ГК незначний, хоча необхідні подальші тривалі дослідження. Зменшення болю при ВС ГК виникає на 4-му тижні та зберігається до 24-26 тиж. Одна ВС ін'єкція ГК не має переваг над плацебо, максимальний ефект тривалістю кілька років забезпечують 2-4 ін'єкції. Цей вид терапії зменшує потребу в інших знеболювальних препаратах у пацієнтів з ОАКС та відтерміновує повну хірургічну заміну суглоба приблизно на 2 роки (Delbarre A. et al., 2017; Shewale A. et al., 2017).

Утім, через потребу багаторазових ін'єкцій, які має виконувати кваліфікований лікар, і високу вартість ВС ГК рекомендовано на пізніх етапах лікування (крім випадків, коли НПЗП протипоказані). Цей вид терапії небажаний у фазі загострення запального процесу. У таких випадках, особливо за наявності випоту, а також при інтенсивному больовому синдромі краще застосовувати ВС кортикостероїди (КС) упродовж 2-4 тиж. Разом із тим у 2 дослідженнях

з періодом спостереження 2 роки повторювані курси ВС КС продемонстрували обмежену ефективність у контролі симптомів і відсутність позитивного впливу на структуру суглоба (McAlindon T. et al., 2017). ВС введення обох препаратів віднесено до **слабких рекомендацій**.

Етап 3: останні спроби фармакотерапії перед хірургічним втручанням

При тяжких симптомах показане короточасне призначення слабких опіоїдів із доведеним знеболювальним ефектом при ОАКС, зокрема трамадолу. Незважаючи на значне зменшення інтенсивності болю та незначний позитивний вплив на функції суглоба, індекс потенційної шкоди такого лікування упрітьєро вищий від плацебо. Для зниження ризику побічної дії краще призначати трамадол з уповільненим вивільненням, поступово титруючи дозу від 50 до 100 мг.

Антидепресант дулоксетин використовувався при синдромах хронічного болю, отримано також певні докази його ефективності при ОА. Застосування обох препаратів віднесено до **слабких рекомендацій**.

Етап 4: фармакологічне та хірургічне лікування в термінальній стадії

За відсутності ефекту від усіх попередніх методів лікування доцільно проводити повну або часткову заміну колінного суглоба чи остеотомію. Однополюсна заміна суглоба частіше потребує повторних втручань, але має нижчий ризик ускладнень. Повна заміна суглоба є високоселективною й економічно ефективною процедурою на термінальній стадії ОАКС, хоча й не позбавлена небажаних результатів (**сильна рекомендація**). Для пацієнтів з тяжкими симптомами та протипоказаннями чи в разі відмови від операції останнім варіантом фармакотерапії можуть

бути класичні пероральні або трансдермальні опіоїди (**слабка рекомендація**).

З-поміж терапевтичних методів з категорії сильних втручань лише використання рКТС позбавлене недоліків.

Отже, патогенетично обґрунтованою терапією ОАКС на етапі 1 є тривалі курси SYSADOA фармацевтичної якості, причому однозначні докази ефективності за відсутності недоліків є лише в рКТС. При потребі переходять до наступних етапів. Повна заміна суглоба доцільна, коли на фоні всіх видів терапії в пацієнта зберігаються тяжкі симптоми та погана якість життя. Нещодавно Робочою групою ESCO-EUGMS виділено 4 фенотипи ОА: біомеханічний, остеопорозний, метаболічний і запальний, – подальше вивчення яких дозволить покращити персоналізоване лікування.

Підготувала **Ольга Королюк**



МЕДА

Дона®

Глюкозаміна сульфат

Единственный глюкозамин, эффективность которого в лечении остеоартрита доказана клиническими исследованиями¹

Дона – патентованный кристаллический глюкозамин сульфат (пКГС), стабильное соединение²

1500 мг

Глюкозамин сульфат нестабильное соединение

1500 мг

Пик концентрации в плазме 8,9 мМ

Пик концентрации в плазме 2,7 мМ

Концентрация в синовиальной жидкости 4,34 мМ

Концентрация в синовиальной жидкости нет данных

T_{1/2} 15ч

T_{1/2} 2,5ч

Только пКГС достигает эффективной концентрации и имеет необходимый период полувыведения

DONA® Глюкозамин сульфат Порошок для орального раствора 1500 мг 20 пакетиков

DONA® Глюкозамин сульфат 1500 мг 20 пакетиков Порошок для орального раствора

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА® (DONA®)

Склад: діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг, еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X05. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ірландія. РП № UA/0878/01/01 від 03.07.2014

Склад: діюча речовина: 2 мл розчину (ампула А) містить кристалічного глюкозаміну сульфату 502,5 мг; еквівалентного глюкозаміну сульфату 400 мг, та натрію хлориду 102,5 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X05. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біологічні Італія Лабораторії С.р.Л. РП №UA/4178/01/01 від 04.12.2015

Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Література. 1. Roman-Bias J.A., Castaneda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. Therapy. 2010; Nov;7(6):591-604. 2. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giacomelli G., Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. Osteoarthritis Cartilage. 2005 Dec;13(12):1041-9. 3. Jackson C.G., Plaas A.H., Sandy J.D., Hua C., Kim-Rolands S., Barnhill J.G., Harris C.L., Clegg D.O. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Mar;18(3):297-302.

Представництво «МЕДА Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ» в Україні
01054, м. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, поверх 6. Тел. +380 (044) 482 15 51
www.meda.ua
МЕДА (A Mylan company)

Практичне ведення супутніх серцево-судинних захворювань при ревматоїдному артриті

Ревматоїдний артрит (РА) – поширене хронічне запальне захворювання суглобів, яке уражає до 1% населення планети та призводить до інвалідності, спричиненої ураженням суглобів або позасуглобовими проявами (Smolen J. et al., 2016). Незважаючи на те що за останні 20 років досягнуто значних успіхів у розумінні патогенезу та лікуванні РА, тривалість життя при цій хворобі менша, ніж у загальній популяції (Dadoun S. et al., 2013).

Супутні серцево-судинні захворювання (ССЗ) – часті позасуглобові прояви РА (табл. 1), ризик виникнення яких удвічі вищий, аніж у людей без РА (Sen D. et al., 2014; Nurmohamed M. et al., 2015; Houri Levi E. et al., 2016). Найбільше клінічне значення має прискорений атеросклероз, особливо у формі ішемічної хвороби серця (ІХС), оскільки це основна причина передчасної смерті при більшості аутоімунних ревматичних станів (Hollan I. et al., 2013). Відтак ризик смерті та захворюваності на ССЗ збільшується на 60 і 48% відповідно (Meune C. et al., 2009; Avina-Zubieta J. et al., 2012).

Підвищений ризик розвитку ССЗ у пацієнтів із РА зумовлений не лише традиційними факторами ризику (ФР), хоча їх вплив при цій хворобі високий (Baghdadi L. et al., 2015). З'являється дедалі більше доказів, що РА, як і цукровий діабет, можна вважати незалежним ФР ССЗ (Lindhardsen J. et al.,

2011). Тому для оцінки ризику розвитку ССЗ у пацієнта з РА необхідно враховувати чимало нюансів.

Клінічні прояви у хворих на РА часто атипові, що зумовлює гіподіагностику та відсутність адекватного лікування ССЗ (Maradit-Kremers H. et al., 2005; Davis J. et al., 2008). Традиційні методи візуалізації часто пропускають субклінічні прояви ССЗ, натомість нові діагностичні методи дають змогу виявити субклінічну дисфункцію міокарда та мікросудинні хвороби (Greulich S. et al., 2016). Крім фармакологічних і нефармакологічних впливів на традиційні ФР, для зниження ризику ССЗ дуже важливо контролювати запалення й активність РА, оскільки є дані, що це зменшує смертність від ССЗ (Roubille C. et al., 2015; Myasoedova E. et al., 2017). Тривають дискусії про оптимізацію зниження ризику ССЗ і ведення коморбідності при РА. Нещодавно

на підставі нових доказів робоча група Європейської протиревматичної ліги (EULAR) оновила рекомендації 2009 року щодо стратегій зниження ризику ССЗ у хворих на запальні захворювання суглобів, зокрема РА (Agca R. et al., 2017).

Патогенез

Патогенетичні механізми, котрі прискорюють виникнення ССЗ при РА, доволі складні й до кінця не з'ясовані (рис. 1). Кілька варіантів поліморфізму генів у локусах головного регіону комплексу гістосумісності пов'язані як з атеросклерозом, так і з РА. Виявлено зв'язки спільних епітопів алелів HLA-DRB1*04 з дисфункцією ендотелію та ризиком ССЗ. Описано варіанти поліморфізму, пов'язані з дисліпідемією, артеріальною гіпертензією (АГ) та ризиком серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із РА, незалежні від наявності традиційних ФР (Nurmohamed M. et al., 2015). Традиційні та нещодавно визначені ФР підсумовано в таблиці 2 (Gualtierotti R. et al., 2017).

Імунні механізми та запалення можуть прискорювати атеросклероз навіть у ранніх фазах багатьох аутоімунних захворювань, адже між запаленням і коагуляційним шляхом існує широка перехресна взаємодія (Hollan I. et al., 2013; Durante A., Bronzato S., 2015; van den Oever I. et al., 2014). Активация прозапальних цитокінів спричиняє дисфункцію ендотелію, інсулінорезистентність, дисліпідемію та протромботичний стан із порушеннями в системах згортання та фібринолізу (Cugno M. et al., 2010). Запалення відіграє важливу роль як при РА, так і при атеросклерозі (Libby P. et al., 2011). Нещодавно з'ясовано, що РА й ІХС пов'язують процеси цитрулінування та карбамілювання (Cambridge G. et al., 2013).

Оцінка ризику ССЗ

За сучасними уявленнями, РА вважають незалежним ФР ССЗ, що враховано в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (ESC) із профілактики ССЗ (Piepoli M. et al., 2016). Серед ФР, пов'язаних із РА, заслуговують на увагу висока активність, тривалість хвороби >10 років, наявність позасуглобових проявів, РФ та/або АЦПА (Ingegnoli F. et al., 2013; Agca R. et al., 2017).

Слід обов'язково враховувати стани та ФР, не пов'язані з РА: цукровий діабет, хронічна

хвороба нирок, АГ, терапія з приводу раку, періодонтит, синдром обструктивного апное уві сні, еректильна дисфункція, сімейний анамнез, етнічна приналежність, психосоціальні фактори (соціально-економічний статус, порушення настрою). Для характеристики ваги переважно застосовують індекс маси тіла, але при РА, особливо за умови терапії ГК, депонування жиру в тілі часто змінене (синдром Кушинга). За таких обставин краще використовувати окружність талії (Giles J. et al., 2010). З іншого боку, в пацієнтів із тривалим перебігом і високою активністю РА часто є кахексія, котра також належить до ФР ССЗ (Okano T. et al., 2017).

Досі не визначено значення запальних (високочутливий С-реактивний протеїн, фібриноген), ліпідних (аполіпопротеїни) та тромботичних (гомоцистеїн, асоційована з ліпопротеїном фосфоліпаза А₂) біомаркерів в оцінці ризику ССЗ (Yang X. et al., 2015; Montecucco F. et al., 2015; Sodergren A. et al., 2015; Kim J. et al., 2016). Генетичний аналіз на мутацію метилен-тетрагідрофолат-редуктази (МТФР) рекомендовано лише особам із гіпергомоцистеїнемією (Haemostasis, Thrombosis Task Force BCfSiH, 2001). Для оцінки субклінічного ураження судин при РА запропоновано багато методів візуалізації, як-от ехокардіографія, багатопланова комп'ютерна томографія для визначення кальцифікації коронарних артерій, ультрасонографія сонних артерій (УСА) для вимірювання товщини комплексу інтима-медіа, визначення жорсткості артерій за швидкістю поширення пульсової хвилі чи індексом аугментації, визначення гомілково-плечового індексу тощо (Ambrosino P. et al., 2015; Ikdahl E. et al., 2016; Ozturk K., 2016; Al-Mohaisen M., Chan K., 2016; Liu J. et al., 2017; Scanlon E. et al., 2017). Серед них для клінічної практики EULAR пропонує лише УСА, оскільки є докази, що каротидні бляшки асоціюються з тривалістю й активністю РА та виникненням ІХС із поганим виживанням (Im C. et al., 2015; Pope J. et al., 2016). Отож рутинне визначення біомаркерів і проведення методів візуалізації не рекомендовано для щоденної клінічної практики (Piepoli M. et al., 2016).

Найпоширенішим інструментом оцінки 10-річного ризику фатальних ССЗ у загальній популяції є шкала SCORE (The Systematic Coronary Risk Evaluation), що включає такі ФР, як стать, вік, статус куріння, систолічний артеріальний тиск (АТ) і ліпідний профіль (Conroy R. et al., 2003). Проте моделі прогнозування ризику для загальної популяції недооцінюють ризик ССЗ у пацієнтів із РА (Hollan I. et al., 2015). Тому для оцінки ризику в цій когорті створено

Таблиця 1. Серцева коморбідність при РА		
Коморбідність	Частота / клінічне значення	Лікування
Атеросклеротичні ССЗ	На 68% вищий ризик ІМ, на 41% вищий ризик порушення мозкового кровообігу / високе	Лікування ССЗ; ПРПМХ ¹
Перикардит	20-50% ² / низьке	НПЗП, ГК; ПРПМХ ¹
СН	На 87% вищий ризик; діастолічна дисфункція >60% ² / високе при атеросклеротичному ССЗ	ПРПМХ ¹ ; уникати інгібіторів ФНП при СН IV класу за NYHA
Ураження клапанів	Мітральна регургітація 80% ² ; вузлики на клапанах 30% ³ / низьке	Консервативне лікування, заміна клапана
Міокардит	Рідко, переважно при високій активності хвороби / низьке	ГК; ПРПМХ ¹
Амілоїдоз серця	У минулому часто, тепер рідко / низьке	ПРПМХ ¹
Порушення провідності	Рідко, переважно блокади правої ніжки пучка Гіса чи атріовентрикулярні / низьке	
Примітки. За даними ехокардіографії: ¹ трансторакальної; ² трансезофагеальної; ³ для контролю активності хвороби. ІМ – інфаркт міокарда; ПРПМХ – протиревматичні препарати, що модифікують хворобу; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ГК – глюкокортикоїди; СН – серцева недостатність; ФНП – фактор некрозу пухлини.		

Таблиця 2. Серцево-судинні ФР при РА		
ФР	Докази	Втручання
Традиційні		
Куріння	Сильна асоціація з предикторами наслідків ССЗ (РФ, АЦПА), кахексією й відповіддю на інгібітори ФНП; тригер, який підвищує активність хвороби; послаблює дію протималярійної терапії	Припинення куріння
АГ	Асоціація з НПЗП і ПРПМХ; активація внутрішньоклітинних сигнальних запальних шляхів, збільшення периферичного судинного опору; описані специфічні типи поліморфізму	Антигіпертензивна терапія*
Дисліпідемія	Кількісні та якісні зміни (порушення структури й функції ліпідів)	Дієта, статини*
Цукровий діабет 2 типу	Асоціація з ГК	Зниження дози та тривалості терапії ГК; біологічні ПРПМХ і гідроксихлорохін, імовірно, мають захисний ефект
Індекс маси тіла	При показниках >25 або <20 кг/м ² вища смертність	Дієта, модифікація способу життя
Гіподинамія	Підвищує смертність	Модифікація способу життя
Гіпергомоцистеїнемія	Протромботичний ефект	Контроль при терапії метотрексатом; призначення фолієвої кислоти
Нетрадиційні		
АФА	Протромботичний ефект; відсутність асоціації з прискореним атеросклерозом	Гідроксихлорохін може запобігти тромбозу в носіїв АФА; дотримуватися міжнародних рекомендацій при антифосфоліпідному синдромі
Депресія	Посилює запалення, біль і втому	Лікування депресії для відновлення нормальної фізичної активності
Функція щитоподібної залози	Аутоімунний гіпотиреоз можливий при багатьох аутоімунних хворобах	Лікування основного захворювання
Періодонтит	<i>P. gingivalis</i> в атеросклеротичній бляшці; асоціюється з гіршими наслідками	Нехірургічне лікування періодонтиту покращує перебіг РА
Обструктивне апное	Зв'язок із ревматичним запаленням, ризик серцево-судинної коморбідності	Частота зменшується при терапії інгібіторами ФНП
<i>Примітки: РФ – ревматоїдний фактор; АЦПА – антицитрулінові пептидні антитіла; АФА – антифосфоліпідні антитіла. *Відповідно до настанов для загальної популяції.</i>		

Таблиця 3. Вплив протиревматичних препаратів на серцево-судинний ризик		
Група препаратів	Позитивні ефекти	Негативні ефекти
НПЗП	Антиагрегантна дія ацетилсаліцилової кислоти	Інші НПЗП, імовірно, ↑ ризику внаслідок протромботичного ефекту
Селективні інгібітори ЦОГ-2	↑ фізичної активності	Протромботичний ефект
ГК	↓ запалення	↑ ризику серцево-судинних ускладнень; ↑ маси тіла, інсулінорезистентність, АГ, дисліпідемія
Метотрексат	↓ активності хвороби	Гіпергомоцистеїнемія, котрій запобігає фолієва кислота
Гідроксихлорохін	Покращення ліпідного профілю, ↓ ризику діабету	Кардіоміопатія (дуже рідко)
Циклоспорин	↓ активності хвороби	АГ
Лефлуномід		
Інгібітори ФНП	↓ активності хвороби й інсулінорезистентності	Протипоказані при тяжкій СН III-IV класів за NYHA
Абатацепт	Безпечні при СН	–
Тоцилізумаб		Гіперхолестеринемія без ↑ ризику розвитку ССЗ
Ритуксимаб		–
Примітки: ↓ – зниження/зменшення; ↑ – підвищення/збільшення; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типу.		

низку калькуляторів ризику та запропоновано корекційні фактори (Wiersma T. et al., 2012; Solomon D. et al., 2015; Arts E. et al., 2016). Зокрема, експерти EULAR рекомендують ризик, визначений за шкалою SCORE, множити на коефіцієнт 1,5.

Використовуючи шкалу SCORE, треба пам'ятати про низку обмежень. Оскільки на РА переважно хворіють жінки, ризик виникнення ССЗ може бути недооцінений навіть після корекції за приписом EULAR. Так, у молодій жінки можливий загальний показник ризику «0» із нульовим ефектом корекції. Такі випадки потребують проведення УСА. Рівні ліпідів крові слід вимірювати в неактивній фазі, щоб уникнути потенційного впливу системного запалення чи специфічної терапії (Filippatos T. et al., 2013; Liao K. et al., 2014; de Groot L. et al., 2015). Відношення холестерин (ХС) / ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) є надійнішим показником в активній фазі РА, ніж окремі показники ліпідограми (Choy E., Sattar N., 2009). Крім того, в активній фазі можливі особливі форми АГ, тому замість офісного вимірювання АТ краще проводити 24-годинний амбулаторний моніторинг (Hamamoto K. et al., 2016).

За рекомендаціями EULAR, повторну оцінку ризику у хворих на РА з низьким-помірним ризиком треба проводити кожні 5 років (Ray K. et al., 2014; Agca R. et al., 2017); в осіб із помірним-високим ризиком – частіше, принаймні щороку (рис. 2).

Профілактика ССЗ при РА

На сьогодні немає клінічних досліджень, які вивчали б оптимальне ведення ССЗ у пацієнтів із РА. Тому більшість рекомендацій екстраполюються з досліджень і міжнародних настанов для загальної популяції чи ґрунтуються на думці експертів.

Зниженню ризику ССЗ сприяє належний контроль активності РА, оскільки є багато повідомлень про зв'язок між запальним навантаженням і ризиком ССЗ (Arts E. et al., 2015; Myasoedova E. et al., 2016). Кількість і тривалість загострень підвищують ризик ССЗ, хоча власне тривалість РА, найімовірніше, не має незалежного впливу на ризик (Arts E. et al., 2015; Zhang J. et al., 2014). Таким чином, хронічне запалення треба розглядати як модифікований ФР, а його зменшення за допомогою ПРПМХ відіграє ключову роль у зниженні ризику ССЗ. Отже, рання діагностика й агресивне лікування РА забезпечують не тільки контроль активності, а й зменшують ризик розвитку ССЗ. Як і в загальній популяції, пацієнтам із високим / дуже високим ризиком (SCORE >5% і >10% відповідно) показане негайне лікування ФР (Agca R. et al., 2017). Незалежно від рівня ризику, всі пацієнти мають отримувати рекомендації щодо модифікації способу життя, що передбачає пояснення важливості регулярних фізичних вправ, здорового харчування та відмови від куріння (рис. 2). Покращити прихильність до лікування можуть когнітивно-поведінкові методи (John H. et al., 2013).

Гіподинамія підвищує ризик розвитку ССЗ у пацієнтів із РА (Hernandez-Hernandez V. et al., 2014). Натомість регулярні фізичні вправи зменшують запалення, ймовірно, за рахунок зменшення вмісту жиру в організмі; немає також протипоказань до вправ високої інтенсивності (Metsios G. et al., 2014; Lemmey A. et al., 2009). Відповідно до рекомендацій ESC, пацієнтам показана фізична активність середньої інтенсивності принаймні 150 хв/тиж або активні аеробні фізичні навантаження 75 хв/тиж (Piepoli M. et al., 2016). Ізотонічні фізичні вправи стимулюють формування кісток і зменшують втрату кісткової маси. Щоб уникнути ризику падіння в пацієнтів літнього віку, доцільно проводити оздоровчі заняття, що покращують рівновагу та моторику.

Особливі раціони харчування, як-от середземноморська дієта, не лише знижують ризик ССЗ, а й контролюють активність РА (Estruch R. et al., 2013). Тому цей вид дієти рекомендовано EULAR. Важливо

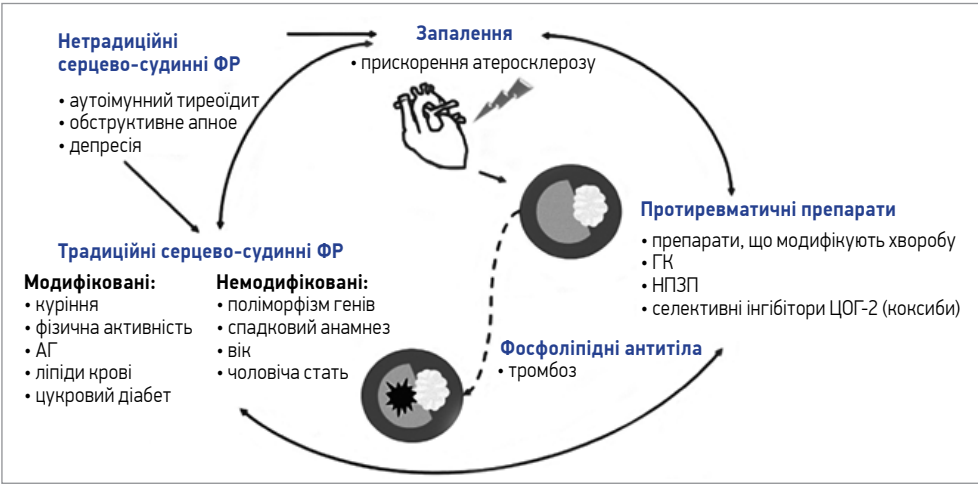


Рис. 1. Вплив ФР і методів терапії на ризик ССЗ при РА

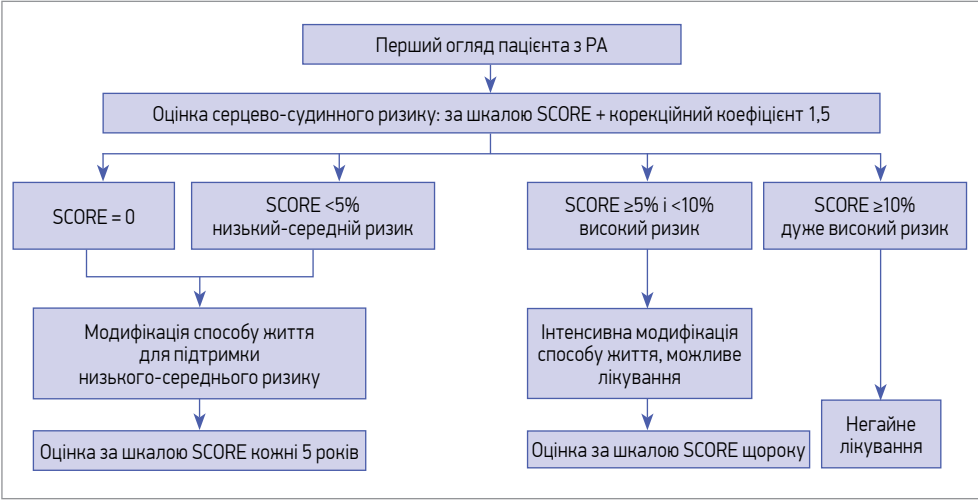


Рис. 2. Алгоритм оцінки ризику та лікування хворих на РА

обмежувати споживання натрію (оптимально до 3 г/добу), але збагачувати раціон продуктами, що містять вітамін D та омега-3 жирні кислоти. Гіпергомоцистемія підвищує ризик інсульту та ССЗ (Wald D. et al., 2002). Цей розлад може спричинити метотрексат – антагоніст фолієвої кислоти, котрий порушує метаболізм гомоцистеїну, знижуючи активність МТФР (Grosflam J., Weinblatt M., 1991). Хоча нещодавній Кокранівський огляд не представив доказів того, що втручання, спрямовані на зниження гомоцистеїну, здатні зменшити ризик ССЗ, під час терапії метотрексатом рекомендовано призначати фолієву кислоту (Marti-Carvajal A. et al., 2015; Gualtierotti R. et al., 2017).

Важливу роль у патогенезі РА відіграє активне й пасивне куріння. Тому всім пацієнтам рекомендовано припинити курити. Для досягнення мети можна застосовувати замісну нікотинну терапію й електронні сигарети (Anderson R. et al., 2016; Law M. et al., 1997; Bullen C. et al., 2013).

Немає доказів того, що лікування АГ і гіперліпідемії та цільові рівні тиску чи ліпідів крові у хворих на РА мають відрізнятися від інших пацієнтів (Agca R. et al., 2017). Проте є докази недостатньої діагностики та терапії АГ у хворих на РА (Protogerou A. et al., 2013). Вибір антигіпертензивного препарату має проводитися індивідуально з огляду на клінічні ознаки ССЗ, безсимптомне ураження органів і протипоказання до антигіпертензивних препаратів. Статини достатньо вивчені в пацієнтів із РА, а їх ефективність у зниженні ХС, захворюваності та смертності від ССЗ і прояви побічної дії такі самі, як у пацієнтів без РА (Semb A. et al., 2012). Зокрема, частота міалгії та рабдоміолізу в пацієнтів із РА така сама, як у загальній популяції (Buettner C. et al., 2012). Статини мають протизапальні властивості, котрі, очевидно, підсилюють дію ПРПМХ, хоча це потребує підтвердження (Lv S. et al., 2015). Ліпідознижувальні препарати інших класів також можуть бути корисними (Danninger K. et al., 2014). Слід також зважати на вплив протиревматичних препаратів на АГ та ліпідний профіль, особливо в разі призначення ГК, НПЗП, циклоспорину, лефлуноміду, тоцилізумабу й тофацитинібу (Agca R. et al., 2017). Через відсутність доказів і підвищений ризик кровотеч антитромбоцитарна терапія вже

не застосовується для первинної профілактики, але показана для вторинної профілактики після ІМ, інсульту чи при ураженні периферичних артерій відповідно до загальних рекомендацій (Piepoli M. et al., 2016).

Лікування ІХС та СН у хворих на РА

Навіть за умови аналогічного лікування результати в пацієнтів із РА гірші, ніж у загальній популяції, що, вочевидь, зумовлено недооцінкою ризику чи недостатнім впливом на ФР (Davis J. et al., 2008; Francis M. et al., 2010; Protogerou A. et al., 2013). Насамперед це стосується жінок у зв'язку з поширеною думкою про більшу захищеність і виникнення ССЗ на 10 років пізніше, ніж у чоловіків (Garcia M. et al., 2016). Ця хибна думка особливо небезпечна при РА, оскільки хвороба переважно уражає жінок на третій-п'ятій декаді життя та суттєво підвищує коморбідність і смертність від ССЗ. Окрім того, частими проявами ССЗ у жінок є ІМ на тлі неоклюзивних коронарних артерій або їх спонтанного розшарування, ураження периферичних артерій і СН зі збереженою фракцією викиду (Crea F. et al., 2014; Kobayshi H. et al., 2016). На це слід зважати при виборі втручання, які ґрунтуються на доказах для загальної популяції, де на ССЗ частіше страждають чоловіки, в яких переважають атеросклеротичні прояви ІХС.

У пацієнтів із застійною СН III-IV класів за NYHA комбінація синтетичних (с-) та біологічних (б-) ПРПМХ безпечніша за монотерапію інгібіторами ФНП (Singh J. et al., 2016).

Вплив протиревматичних препаратів на ризик ССЗ

Оскільки контроль системного запалення може знизити ризик ССЗ і смерті, дуже бажаним є досягнення ремісії чи низької активності РА за умови уникнення лікарських засобів, які підвищують ризик ССЗ. Відповідно до найновіших міжнародних рекомендацій, ГК та с-ПРПМХ вважаються терапією першої лінії для індукції ремісії, тоді як б-ПРПМХ є основою лікування середньотяжких і тяжких форм РА (Smolen J. et al., 2017). Що стосується НПЗП, то їх слід призначати короткими курсами для підтримувальної терапії (табл. 3).

Тривале використання НПЗП та ГК підвищує ризик ССЗ (Roubille C. et al., 2015;

del Rincon I. et al., 2014). Як неселективні, так і селективні НПЗП несприятливо впливають на наслідки ССЗ у пацієнтів із РА. Диклофенак протипоказаний хворим із застійною СН, ІХС, хворобами периферичних і мозкових артерій, а нові дані підтверджують такі обмеження щодо використання ібупрофену. Целекоксиб або низькі дози ГК краще призначати пацієнтам, які приймають клопидогрель, варфарин або інші антагоністи вітаміну К. У нещодавньому рандомізованому контрольованому дослідженні целекоксиб не поступався в профілі серцево-судинної безпеки двом широко вживаним неселективним НПЗП – напроксену й ібупрофену (Nissen S. et al., 2016). Навіть ацетаминофен, що широко застосовують як безпечний анальгетик, може погіршувати результати антигіпертензивної терапії (Gualtierotti R. et al., 2013). На сьогодні не визначено добових і кумулятивних доз і тривалості застосування ГК, які потенційно підвищують ризик ССЗ, але рекомендовано максимально мінімізувати добові дози та тривалість терапії (van Sijl A. et al., 2014).

Застосування с-ПРПМХ, особливо тривале, асоціюється зі зниженням ризику ССЗ (Roubille C. et al., 2015). Метотрексат може знижувати ризик ССЗ, оскільки сприятливо впливає на його сурогатний маркер – жорсткість артерій (Micha R. et al., 2011; Smolen J. et al., 2017; Ajeganova S. et al., 2012). Сульфасалазин знижує ризик ССЗ меншою мірою, ніж метотрексат, проте дані досить обмежені через нечасте його використання при РА (van Halm V. et al., 2006; Kerr G. et al., 2014). Гідроксихлорохін здатний покращувати ліпідний профіль і зменшувати ризик виникнення діабету (Wasko M. et al., 2007). Циклоспорин і лефлуномід підвищують АТ, тому їх не слід призначати при супутній АГ (Kellner H. et al., 2010; Robert N. et al., 2010).

Застосування інгібіторів ФНП значно знижує ризик ССЗ у пацієнтів із РА, особливо в тих, хто реагує на цей вид терапії (Bili A. et al., 2014; Ljung L. et al., 2016). Ці спостереження надалі підтверджують думку про те, що зниження ризику ССЗ пояснюється жорстким контролем запалення. Позитивний вплив на сурогатні маркери ССЗ (товщина комплексу інтима-медіа, жорсткість артерій) описано в пацієнтів, які лікувалися інгібіторами ФНП, тоцилізумабом і ритуксимабом (Rao V. et al., 2015; Vassilopoulos D. et al., 2015; Gualtierotti R. et al., 2016; Bacchiega B. et al., 2017). Здатність б-ПРПМХ підвищувати рівні ліпідів крові потребує контролю показників ліпідограми впродовж терапії, особливо при застосуванні тоцилізумабу (Souto A. et al., 2015). Проте вплив таких змін на наслідки ССЗ не доведений, хоча загалом ці препарати мають хороший профіль безпеки (Gualtierotti R., 2017). При застосуванні інгібіторів ФНП та/або с-ПРПМХ спостерігалось збільшення основних ліпідів крові, проте це врівноважувалося покращенням відношення між загальним ХС і ХС ЛПВЩ (Liao K. et al., 2014). Ритуксимаб, тоцилізумаб і, ймовірно, тофацитиніб можуть збільшувати окремі ліпідні компоненти, не змінюючи ХС / ХС ЛПВЩ, але й не підвищуючи ризику ССЗ (Gualtierotti R., 2017). Для корекції таких порушень можна застосовувати статини (Souto A. et al., 2015).

Отже, у хворих на РА ризик ССЗ вищий, аніж у загальній популяції, що пояснюється спільними патогенетичними механізмами, тому контроль хронічного запалення може зменшити ризик ССЗ. Усі пацієнти з РА потребують повторної оцінки ризику, що гарантуватиме адекватне персоналізоване лікування та застосування ранніх стратегій профілактики. Оцінюючи ризик ССЗ і результати терапії, треба враховувати обмеження шкали SCORE, нетрадиційні ФР і вплив протиревматичної терапії. Щоб з'ясувати, чи лікування супутніх ССЗ у хворих на РА має відрізнятися від принципів терапії в загальній популяції, потрібні подальші дослідження.

Підготувала Ольга Королюк

Хондропротекторні фактори при остеоартриті

Остеоартрит (ОА) – дуже поширене захворювання, що часто стає причиною інвалідизації.

Так, лише в США на ОА страждає 30,8 млн осіб [1]. Уперше процес руйнування суглобового хряща при ОА описав Джованні Батіста Морганьї в 1741 р. [2]. На сьогодні ключовим інструментом діагностики ОА залишається рентгенологічне вимірювання ступеня втрати хрящової тканини [3].

Отже, саме хондропротекція залишається у фокусі уваги в разі призначення лікування пацієнтам з ОА.

Хондропротекторні препарати (лікарські засоби, потенційно здатні модифікувати перебіг ОА, – DMOAD) зазвичай націлені на структурні зміни, характерні для цього захворювання: вони інгібують фактори руйнування хряща чи стимулюють продукцію хрящової тканини; ці ефекти можуть супроводжуватися впливом на клінічні симптоми або ж ні. На ведення пацієнтів з ОА в рамках системи охорони здоров'я в США щорічно витрачається близько 81 млрд доларів [4, 5]. Однак ефективних засобів запобігання пов'язаним з ОА ураженням досі не знайдено. Тому значна частина цих витрат спрямована на придбання лікарських засобів, які впливають на біль, а не на структурні зміни суглоба. У міру невинного прогресування ОА ендопротезування суглобів стає єдиним достатньо результативним методом лікування. Проте заміна суглоба в жодному разі не може вважатися панацеєю, оскільки смертність при цьому оперативному втручанні становить 1%, а щонайменше 10% пацієнтів, які перенесли тотальне ендопротезування кульшового чи колінного суглоба, повідомляють про відсутність покращення чи навіть про погіршення симптоматики через 1 рік після операції [6, 7].

Протягом тривалого часу ОА розглядали як структурне «захворювання зношування». Ключовими симптомами ОА є біль і нестабільність суглоба; при рентгенографії відзначається звуження суглобової щілини, що розглядають як основну клінічну ознаку захворювання. Поряд із зумовленою ОА деградацією хряща відбувається формування остефітів і ремоделювання кісткової тканини, що призводить до уражень кісткового мозку й остеосклерозу [8]. Типовими є синовіт (запалення синовіальної оболонки) й ураження менісків, а також зміна рівнів запальних медіаторів у синовіальній рідині. Більше того, нині ОА широко розглядають як системне захворювання всіх суглобів організму [9], проте хронічний характер залучення тканин до патологічного процесу при ОА залишається неоднозначним і хрящ може бути не єдиним початковим місцем, з якого поширюється ОА. Взаємні, перекресні впливи між хрящовою й іншими тканинами свідчать про те, що втрата суглобового хряща може виникати вторинно щодо інших пов'язаних з ОА змін суглоба [10].

Хондропротекція пропонує профілактичні стратегії, котрі можуть уповільнити прогресування структурного захворювання суглобів і втрату їх функції, а також зменшити вираженість больового синдрому шляхом впливу на сигнальні шляхи запалення. Проте для успіху таких стратегій необхідний цілісний підхід, який раціонально та цілеспрямовано впливає на патофізіологію ОА на рівні всіх тканин суглоба.

Наявні та новітні мішені хондропротекції

Протягом останніх 5 років зберігається істотний запит на створення успішних DMOAD. Останні клінічні дослідження із застосуванням DMOAD охоплюють хондропротекторні фактори та лікарські засоби, котрі здійснюють цільовий вплив на запальні цитокіни, сигнальні медіатори, процеси клітинного старіння та біль. Утім, вони далеко не завжди дають позитивні результати. Так, у ході нещодавніх клінічних досліджень антитіла до протизапальних медіаторів, таких як інтерлейкін-1 (ІЛ-1) і фактор некрозу пухлини, виявили свою неефективність при ОА. Попередній аналіз результатів нещодавнього дослідження CANTOS продемонстрував, що препарат на основі антитіл до ІЛ-1 не сприяв зниженню частоти оперативних втручань з ендопротезування суглобів у пацієнтів із наявністю в анамнезі інфаркту міокарда [15, 16]. В останньому огляді, опублікованому Chevalier та Eymard, була висловлена гіпотеза про те, що інгібування ІЛ-1 може бути неефективним на пізніх стадіях ОА; натомість пацієнти із захворюванням на ранніх стадіях або супутньою патологією, пов'язаною із системним запаленням, можуть більшою мірою піддаватися такому лікуванню [48].

Процес старіння є ще однією очевидною мішенню при ОА й інших захворюваннях, пов'язаних із віковими змінами. Клітини, що старіють, є резистентними до апоптозу та секретують запальні й катаболічні медіатори, включаючи ІЛ-1, ІЛ-6 і матриксну металопротеїназу-3. В експериментальних моделях ОА в мишей було показано, що старі клітини накопичуються в синовії та хрящовій тканині; низькомолекулярна речовина UBХ0101 «очищує» їх і послаблює ураження хряща [49]. Наразі проводяться клінічні дослідження з метою оцінки застосування UBХ0101 для поліпшення перебігу больових форм пателофеморального ОА. Крім того, особливу увагу фахівці з ОА приділяють можливостям розширення цільового призначення вже відомих лікарських засобів (наприклад, препаратів, які сьогодні застосовуються при остеопорозі). Ці препарати можуть потенційно використовуватися й при певних підтипах ОА, оскільки остеопороз та ОА мають спільні риси в плані залучення до патологічного процесу кісткової тканини [50]. Хоча таке репозиціонування антиостеопоротичних препаратів демонструє обнадійливі результати при доклінічному тестуванні на моделях ОА, клінічні дослідження при ОА на пізніх стадіях (такі як численні дослідження ІІІ фази з оцінки кальцитоніну) поки що не засвідчили очевидних переваг [45]. Галканезумаб – моноклональне антитіло проти пептиду, що кодується геном кальцитоніну, також виявив свою неефективність у ході дослідження ІІ фази, оскільки не зменшував вираженість ознак або симптомів ОА колінного суглоба [46]. Тривають також активні дослідження хірургічних стратегій і клітинної терапії.

Стратифікація – розподіл спектра захворювання на різні підтипи

Досягнення в клінічній, молекулярній і генетичній характеристикації ОА свідчать, що його краще розглядати як спектр (або континуум) патологічних станів, які призводять до пізньої стадії хвороби з одним спільним наслідком – втрата суглобового хряща [51]. Проте в дизайні

навіть найсучасніших клінічних і лабораторних досліджень різні підтипи захворювання, на жаль, не розглядаються.

Важливість стратифікації хвороби найкращим чином продемонстрована в онкології, де здатність використовувати молекулярну інформацію з метою прогнозування перебігу та вибору оптимальної терапевтичної стратегії стала першим кроком до персоналізованої терапії [52]. Щоб застосувати такий підхід до хондропротекції при ОА, слід розглянути ключові характеристики, за якими можна стратифікувати пацієнтів (рис.).

Клінічні фенотипи

Першим кроком до класифікації ОА є визначення характеристик уражених суглобів. Існує декілька досліджень, у яких були виявлені патерни відповіді на хондропротекторну терапію. Особи з вираженою втратою хряща мають знижену ймовірність зменшення болю після внутрішньосуглобової ін'єкції стероїдів [53, 54]. Тим часом інгібування втрати хряща на тлі застосування стронцію ранелату було ефективнішим у пацієнтів із поєднанням екструзії меніска та ураження кісткового мозку, ніж у осіб лише з екструзією меніска [55]. Остеофіти та синовіт можуть також виступати предикторами швидкості структурного прогресування [8, 56], що варіює індивідуально, впливаючи як на прогноз, так і на стратегію хондропротекторної терапії [57]. Потенційні предиктори структурного прогресування включають біль [58], скутість [57], ураження кісткового мозку [59], навантаження на суглоб [60], вихідну оцінку за класифікацією Kellgren – Lawrence, ожиріння й ортопедичну корекцію [61].

Фактори ризику

Фактори ризику ОА (включаючи вік, стать і травми) можуть вказувати на основний механізм розвитку захворювання. Вік асоціюється із запаленням і процесами старіння тканин і виступає предиктором зменшення больового синдрому після внутрішньосуглобового введення кортикостероїдів у пацієнтів з ОА колінного суглоба [54]. Механізми, що лежать в основі

формування болю, відрізняються в жінок і чоловіків; як наслідок, стать також може виступати тим фактором, який модулює механізми ураження хрящової тканини. Молодші чоловіки рідше потребують ендопротезування суглобів [63], а гендерні відмінності роблять свій внесок у розвиток і тяжкість перебігу ОА [64, 65]. Хоча вплив факторів ризику ОА на фармакологічну хондропротекцію вивчався лише в незначній кількості досліджень, є докази того, що прогресування ОА сповільнюється в жінок у постменопаузальному віці, котрі отримують замісну гормональну терапію [66, 67]. Також спостерігається вплив гормонального стану на клінічний перебіг ОА суглобів рук у періоді менопаузи, на відміну від інших форм ОА, при яких цей ефект має місце в постменопаузі [68, 69]. Супутні захворювання (включаючи ожиріння, цукровий діабет і метаболічний синдром) є додатковими факторами розвитку ОА з клінічно пов'язаними станами, такими як гіперхолестеринемія, котрі асоціюються з генералізованим ОА [70]. Спосіб життя, раціон харчування та зміни мікробіому також можуть впливати на дебют і прогресування ОА [71].

Навантаження на суглоб і травми чинять достовірний вплив на розвиток ОА. Нижча швидкість ходьби асоційована з більшим ризиком посиленого ураження хрящової тканини в пацієнтів з ОА колінного суглоба [72]. Після травматичного ураження передньої хрестоподібної зв'язки початкове ураження хряща є частішим у латеральних і медіальних компартментах колінного суглоба, ніж тільки в медіальному [73]. Спортивні травми коліна достовірно збільшують ймовірність подальшого ендопротезування колінного суглоба [74], але водночас молодші пацієнти мають різну фонну фізіологію й імунний статус, вищі вимоги до фізичного стану та більшу потребу в уникненні хірургічної заміни суглоба. Ці фактори чинять значний вплив на потреби в терапевтичній хондропротекції, визначаючи ту групу пацієнтів, у якій слід проводити пріоритетні дослідження з оцінки DMOAD [75].

Широкий спектр факторів ризику ОА та його клінічних фенотипів демонструє множинність потенційних підтипів захворювання. Самі лише фактори ризику, хоча й ідентифікують до клінічної маніфестації ОА, не є адекватними інструментами для надійного прогнозування розвитку чи прогнозу перебігу цього захворювання. Ключовою перевагою стратифікації пацієнтів з ОА на основі наявних клінічних факторів (біль, функція, результати візуалізаційних досліджень) є доступність цих даних: для їх виявлення не потрібно проводити інвазивні дослідження й вони легко виявляються клінічно.

Розглядаючи терміни початку застосування DMOAD та ідентифікацію механізмів захворювання, слід зазначити, що пацієнти часто не звертаються в клініку по допомогу доти, доки в них не сформується «пізня стадія» захворювання, коли вже відзначаються больовий синдром та істотне порушення функції. Дійсно, структурні характеристики ОА не завжди корелюють одна з одною або із симптомами. Пацієнти можуть страждати від вираженого больового синдрому за наявності лише обмежених рентгенологічних ознак ОА чи мати пізню рентгенологічну стадію захворювання при слабо вираженому больовому синдромі. Проте може виникати «перехрест» між ураженням хряща та болем; при цьому деякі стратегії аналізії (наприклад, застосування кортикостероїдів) можуть прямим або непрямым шляхом призводити до втрати хряща [76-78].

Молекулярні «підписи»

В основі ОА лежать тканинно-специфічні механізми: деякі з них є унікальними для окремої тканини, а деякі – спільними для багатьох тканин і суглобів. Нещодавні дослідження дали змогу визначити окремі підтипи ОА залежно від того, патологічними змінами яких саме тканин переважно зумовлений його розвиток: кісткової тканини, суглобового хряща, запаленням або змінами синовіальної оболонки [80]. Логічно розширити цей принцип виділення підтипів ОА й оцінити внесок у його розвиток жирової подушки суглоба та синовіальної рідини, а також меніска, м'язів, сухожиль і зв'язок [9]. Вклад кожної суглобової тканини в пошкодження хряща

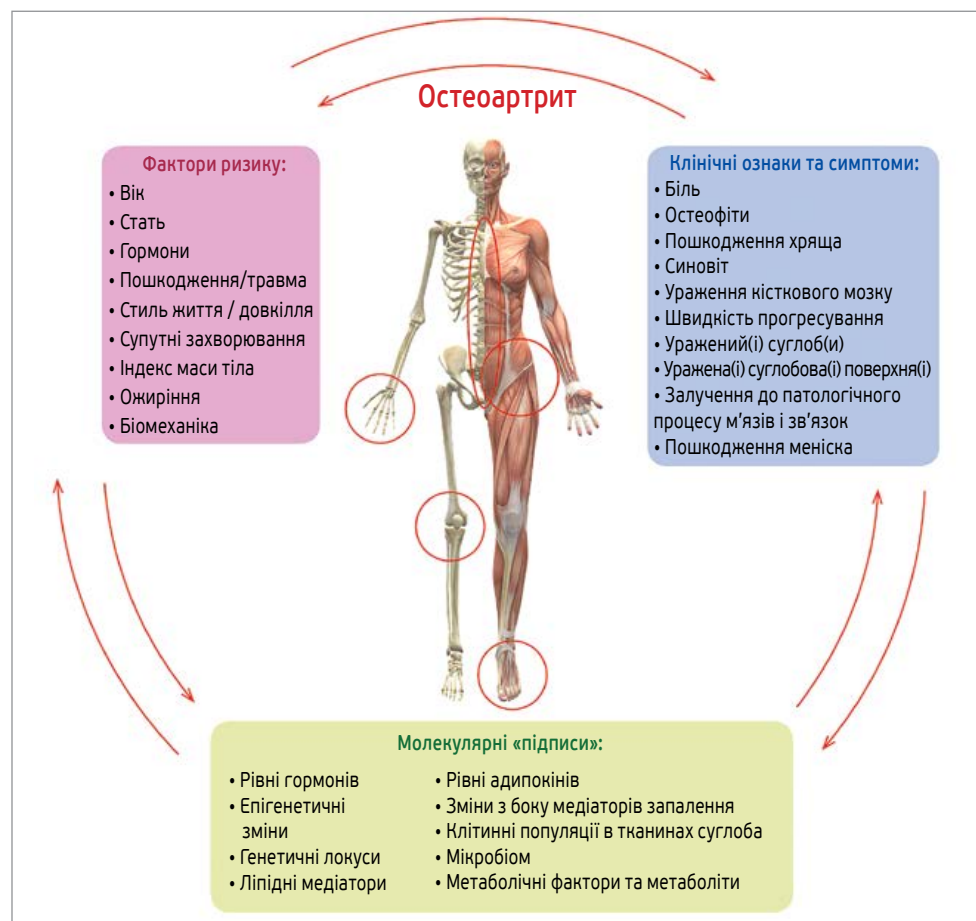


Рис. Категорії стратифікації ОА та їх взаємодія

Примітки: клінічні ознаки та симптоми, фактори ризику й молекулярні «підписи» взаємодіють між собою та можуть визначати підтипи захворювання. Комбінаторні ефекти різних критеріїв стратифікації визначатимуть відмінні підтипи та стадії ОА.

буде різним у різних пацієнтів, у підсумку поєднуючись для визначення одного з клінічних підтипів у спектрі ОА.

Генотипи

ОА має складну полігенну генетичну архітектуру з численними алелями, що діють узгоджено на пряму як збільшення, так і зменшення ризику захворювання та диференціювання його певних підтипів. Це було продемонстровано шляхом ідентифікації нових локусів генетичного ризику, котрі не перехрещуються між собою, при ОА кульшового та колінного суглобів у ході метааналізу даних 17 151 пацієнта з ОА кульшового суглоба, 23 877 пацієнтів з ОА колінного суглоба та понад 560 тис. осіб контрольної групи [81]. Подальший повногеномний аналіз даних із Біобанку Великої Британії (UK Biobank) ідентифікував 15 нових сигналів для ОА кульшового суглоба, 7 – для ОА колінного суглоба та 6 спільних між ОА колінного та кульшового суглобів [82]. Низка локусів були розташовані в межах генів, які беруть участь у розвитку чи підтриманні гомеостазу хряща (COL11A1, COL11A2, FGFR3, GDF5, TGFB1, IL11). Локуси генетичної схильності продемонстрували наявність асоціації, специфічної для окремої ділянки ураження, а також спільну кореляцію з фенотипами, включаючи ожиріння, індекс маси тіла, мінеральну щільність кісткової тканини та вік на момент народження першої живої дитини (в жінок). Більше того, асоційовані з ОА локуси функціонально впливали на навколишні гени, змінюючи їх експресію в ураженому хрящі порівняно з такою в інтактному хрящі.

Клінічні дослідження

Багато перспективних потенційних хондропротекторів завершили доклінічні дослідження та клінічні дослідження ранньої фази, але більшість із них виявилися неефективними в ході клінічних досліджень III фази. Імовірно, це зумовлено гетерогенністю ендотипів популяції пацієнтів у рамках випробувань або дизайном випробувань, спрямованим на вивчення можливостей препарату в пацієнтів із дуже пізніми стадіями ОА. Відбір пацієнтів для участі в дослідженні *a priori* потребує використання валідованих критеріїв включення, в тому числі клінічних маркерів, факторів ризику й ендотипів захворювання з метою ідентифікації осіб, які з найбільшою ймовірністю відповідатимуть на лікування [101]. Ідентифікація молекулярних ендотипів, які збільшують схильність до ОА або є маркерами раннього ОА, є першим кроком у відборі груп пацієнтів у межах ефективного терапевтичного «вікна» для раннього фармакологічного втручання – найімовірніше, ще до ураження суглоба, порушення його функції чи виникнення вкрай вираженого больового синдрому.

Зважаючи на надзвичайно високу поширеність ОА в популяції, успішне націлення препарату навіть на відносно невелику підгрупу пацієнтів буде здатне змінити життя мільйонів людей.

Перспективні потенційні мішені

Перспективні потенційні мішені для хондропротекції, що наразі активно вивчаються в ході наукових досліджень, включають медіатори оксидативного стресу, метаболізму ліпідів загалом і холестерину зокрема, а також ядерні рецептори.

Висновки

У розумінні патофізіології ОА був досягнутий значний прогрес. Наразі чітко зрозуміло, що хондропротекція має впливати на всі тканини суглоба, а не лише на хрящ. Майбутні підходи мають орієнтуватися на систематичну класифікацію ОА, котра враховуватиме стратифікацію цього захворювання. Покращені визначення підтипів ОА, змістовні кінцеві точки та цілі клінічних досліджень, імовірно, дадуть ученим змогу репозиціонувати чи повторно дослідити наявні терапевтичні засоби, а також прискорити розроблення інноваційних хондропротекторних препаратів. Головною метою хондропротекції має бути забезпечення «правильного лікування» для «правильного пацієнта» в «правильний час».

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Mimpen J.Y., Snelling S.J. Chondroprotective Factors in Osteoarthritis: a Joint Affair. *Current Rheumatology Reports*. 2019; 21: 41. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0840-y>

Переклала з англ. **Олена Зотова**



ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ



**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА
ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

**ПОСИЛЕНА
ЗНЕБОЛЯЮЧА
ДІЯ***



theraflex.com.ua

*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.

Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

РП Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00. L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.

НА ЗАМІТКУ ЛІКАРЮ

Поки дослідження потенційно перспективних інноваційних речовин із хондропротекторними властивостями тривають, пацієнти з ОА мають отримувати базисну терапію тими хондропротекторами, що на сьогодні офіційно зареєстровані для застосування при ОА як лікарські засоби. Серед них на особливу увагу заслуговує якісний комбінований препарат Терафлекс®, який містить комбінацію D-глюкозаміну гідрохлориду (500 мг) і натрію хондроїтину сульфату (400 мг) і показаний для застосування в пацієнтів із первинним і вторинним ОА. 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, які зумовлюють ушкодження хрящової тканини (колагенази та фосфоліпази). Хондроїтин є одним із головних структурних елементів хряща. Він знижує активність запального процесу на ранніх стадіях і таким чином сповільнює дегенерацію хрящової тканини. Доцільність комбінації цих двох хондропротекторів у складі препарату Терафлекс® пояснюється тим, що вони є синергістами та посилюють дію один одного (Бадокін В.В., 2013). Нещодавно виконаний метааналіз рандомізованих контрольованих клінічних досліджень продемонстрував, що хондроїтин здатний послаблювати біль і покращувати функцію суглобів, а глюкозамін – зменшувати скутість (Zhu X. et al., 2018). Завдяки комбінованій дії глюкозаміну та хондроїтину, котрі потенціюють дію один одного, Терафлекс® можна розглядати і як симптоматичний препарат повільної дії, і як структурно-модифікувальний препарат, здатний сповільнювати дегенерацію суглобового хряща та сприяти його регенерації. Терафлекс® призначається по 1 капсулі 3 рази на добу, а рекомендована тривалість лікування становить від 3 до 6 міс.

МАГНЕ-В₆®

Коли нам двом потрібен магній



www.magneb6.ua

У вагітних потреба в магнії
збільшується, що пов'язано
зі зростанням плода
та змінами в організмі жінки^{2*}

Спосіб застосування і дози.¹

Дорослі: 6-8 таблеток на добу за 2-3 прийоми під час їди.

Максимальна добова доза – 8 таблеток.

SANOFI 

1. Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В₆®, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України №81 від 11.01.2019. Реєстраційне посвідчення №UA/5476/02/01.

2. Згідно з публікаціями 2016 року результатів досліджень у спеціалізованих ЗМІ.

* Препарат рекомендується застосовувати за наявності симптомів, пов'язаних із дефіцитом магнію. Для встановлення точного діагнозу звертайтеся до лікаря.

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Є протипоказання. Перед застосуванням обов'язково необхідно ознайомитися з інструкцією на лікарський засіб та проконсультуватися з лікарем.

Зберігати в місцях, недоступних для дітей. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01.

www.sanofi.ua SAUA.MGR18.05.0539(1)

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

E. Pouteau, M. Kabir-Ahmadi, L. Noah, A. Mazur, L. Dye, J. Hellhammer, G. Pickering, C. Dubray

Перевага комбінації магнію та вітаміну B₆ перед монотерапією магнієм щодо впливу на тяжкий стрес у здорових дорослих із гіпомagneмією: рандомізоване просте сліпе клінічне дослідження

Магній є другим найпоширенішим внутрішньоклітинним катіоном після калію [1, 2]. Він відіграє вирішальну фізіологічну роль в організмі як ензиматичний кофактор, який бере участь у понад 600 біохімічних реакціях [1]. Фізіологічний вплив стресу на внутрішньоклітинні та позаклітинні концентрації магнію досить повно описаний [3, 4]. Показано, що гормони, які виділяються під час стресу (включно з катехоламінами та кортикостероїдами), посилюють переміщення іонів магнію з внутрішньоклітинного простору в позаклітинний, що призводить до збільшення екскреції магнію із сечею та подальшого зниження його концентрації в сироватці крові [3, 5]. Своєю чергою, низькі концентрації магнію в сироватці крові збільшують вивільнення у відповідь на стрес асоційованих із ним гормонів (включно з катехоламінами, адренкортикотропним гормоном і кортизолом) та впливають на їх проникнення до головного мозку, створюючи «хибне коло» зниженої стійкості до стресу та подальшого виснаження запасів магнію в організмі [4, 6].

Взаємозв'язок між концентрацією магнію в сироватці крові та стресом був доведений у ході клінічного дослідження, в якому повідомлялося про асоціацію між низькою сироватковою концентрацією магнію та більш вираженим суб'єктивним сприйняттям стресу в практично здорових жінок [7]. У ході інших досліджень був документально зафіксований позитивний вплив додаткового вживання магнію на симптоми та біомаркери стресу. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю 46 здорових дорослих віком 60-75 років додаткове призначення магнію (500 мг/добу у вигляді таблеток магнію оксиду протягом 8 тиж) забезпечило покращення суб'єктивних ознак безсоння, яке є загальновизнаним симптомом стресу [8, 9]. Також було продемонстровано, що додатковий прийом студентами магнію протягом 1 міс (500 мг/добу у вигляді таблеток магнію оксиду) достовірно знижував базальні сироваткові концентрації такого біомаркера стресу, як кортизол [10].

Як антистресова терапія було запропоновано застосування високих доз (100-300 мг/добу) піридоксину (вітамін B₆). Вітамін B₆ чинить модулюючі ефекти на нейротрансмітери, які впливають на депресію та тривожність, а також може знижувати артеріальний тиск і діяти периферично у напрямі зменшення фізіологічного впливу на організм вивільнення кортикостероїдів [11]. У дослідженнях на гризунах високі дози вітаміну B₆ продемонстрували здатність коригувати гіпомagneмію та запобігати розвитку стрес-індукованих виразок шлунка [12-14].

Один із запропонованих механізмів цього явища полягає в тому, що вітамін B₆ сприяє клітинному захопленню магнію, що одночасно обмежує його екскрецію та підвищує його ефективність (оскільки магній є насамперед внутрішньоклітинним катіоном) [15, 16]. Зважаючи на пряму роль магнію та вітаміну B₆ у модуляції стресу й асоційованих із ним сигнальних шляхів, а також на їх взаємодоповнюючі ефекти, видається виправданою оцінка ефективності додаткового прийому магнію та вітаміну B₆ в осіб із гіпомagneмією.

Однак, як було нещодавно зазначено, на сьогоднішній день в жодному рандомізованому клінічному дослідженні не була вивчена ефективність застосування комбінації магнію та вітаміну B₆ в аспекті впливу на стрес у такої популяції з використанням валідованого критерію суб'єктивного сприйняття стресу як кінцевої точки [17]. Комбінація магнію лактату дигідрату та піридоксину гідрохлориду в співвідношенні 10:1 (магнію лактат дигідрат 300 мг / піридоксину гідрохлорид 30 мг)

доступна у вигляді безрецептурного препарату (наприклад, Магне B₆®) та показана до застосування з метою профілактики і лікування дефіциту магнію й асоційованих із ним симптомів (включно зі стомлюваністю, легкою тривожністю та нервозністю) (Магне B₆®). Коротка характеристика лікарського засобу [18]. Було показано, що ця специфічна комбінація магнію та вітаміну B₆ (у співвідношенні 10:1) забезпечує більш швидке полегшення симптомів дефіциту магнію, ніж застосування тільки одного магнію, у тварин із дефіцитом магнію [12]. Мета дослідження полягала в порівнянні цієї комбінації магнію та вітаміну B₆ із монопрепаратом магнію в здорових дорослих із субоптимальними сироватковими концентраціями магнію, які перебували в стані стресу, з використанням субшкали оцінки стресу валідованої Шкали самостійної оцінки депресії, тривожності та стресу (DASS-42) [19].

Методи Дизайн дослідження

Це було 8-тижневе рандомізоване контрольоване просте сліпе (для дослідника) клінічне дослідження IV фази в паралельних групах, стратифіковане за статтю (номер EudraCT: 2015-003749-24) (рис. 1).

Це дослідження проводилося на базі 4 клінічних центрів у Франції. Здорові добровольці відповідали на запитання телефонного інтерв'ю протягом тижня, що передувало скринінгу; вихідний візит проводився менш ніж за 2 тиж після скринінгового візиту (рис. 2).

Період лікування тривав 8 тиж і включав візити на 4-му та 8-му тижні. Учасники були рандомізовані в співвідношенні 1:1 для лікування комбінованим препаратом магнію та вітаміну B₆ (Магне B₆®) або лише препаратом магнію (Mg). Учасники

були рандомізовані на групи на початку дослідження, щоб уникнути систематичних розбіжностей з урахуванням відомих і невідомих змінних, які могли вплинути на результати.

Учасники

Учасниками дослідження були особи віком від 18 до 50 років зі стресом (від помірного до вкрай важкого) на момент скринінгу, наявність стресу визначалася згідно з оцінкою >18 балів за субшкалою стресу Шкали DASS-42 [20]. Крім того, в учасників дослідження мали відзначатися субоптимальні концентрації магнію в сироватці крові (оцінювалися локально в кожному клінічному центрі, на базі якого виконувалося дослідження), тобто концентрації в діапазоні між 0,45 та 0,85 ммоль/л. Верхня межа граничного значення була обрана на підставі результатів попередньої роботи, в якій було встановлено, що доказово обґрунтований референтний інтервал (центральної 95-й перцентиль) концентрацій становить 0,75-0,95 ммоль/л, а середня концентрація – 0,85 ммоль/л. Граничне значення концентрації магнію в сироватці крові раніше було визначено на рівні 0,85 ммоль/л як нижня межа, скоригована до значення, необхідного для підтримання здоров'я, у дослідженні за участю понад 15 тис осіб [21]. Під час скринінгу концентрації магнію були оцінені в зразках сироватки крові. У ході дослідження (початково, на 4-й та 8-й тиждні) оцінювали концентрації магнію в еритроцитах. Вважається, що концентрації магнію в еритроцитах точно відображають клітинний вміст магнію в організмі та надають точне уявлення про магнезійний статус організму в цілому. Додатковими критеріями включення виступали індекс маси тіла (ІМТ) >18,5 та ≤29,9 кг/м², а також використання ефективного методу контрацепції протягом періоду дослідження в жінок, які брали в ньому участь.

Втручання

Кожний учасник дослідження отримував вкриті оболонкою таблетки комбінованого препарату магнію та вітаміну B₆ (Магне B₆®, 470 мг магнію лактату дигідрату та 5 мг піридоксину гідрохлориду) або монопрепарат магнію (Магнеспазмил (Mg); 465,4 мг магнію лактату дигідрату). Таблетки приймалися самостійно перорально; учасники вживали 6 вкритих оболонкою таблеток на добу (що відповідає приблизно 300 мг елементарного магнію з вітаміном B₆ у дозі 30 мг або без нього), розподілених на 3 прийоми (2 таблетки під час кожного основного прийому їжі – сніданок, обід та вечеря) протягом 8 тиж.

Таблетки надавалися в наборах для лікування – по 50 таблеток у кожному (5 blisterів по 10 таблеток у кожному). Учасники спочатку отримали 4 набори для лікування на момент рандомізації для прийому протягом наступних 4 тиж. Після цього вони отримували додаткові 4 набори для лікування під час візиту на 4-му тижні для використання до завершення дослідження.

Цілі

Первинна ціль дослідження полягала в тому, щоб порівняти ефективність застосування комбінації магнію з вітаміном B₆ і монопрепарату магнію в аспекті впливу на стрес, оцінений за субшкалою стресу тесту DASS-42 у здорових дорослих у стані стресу,

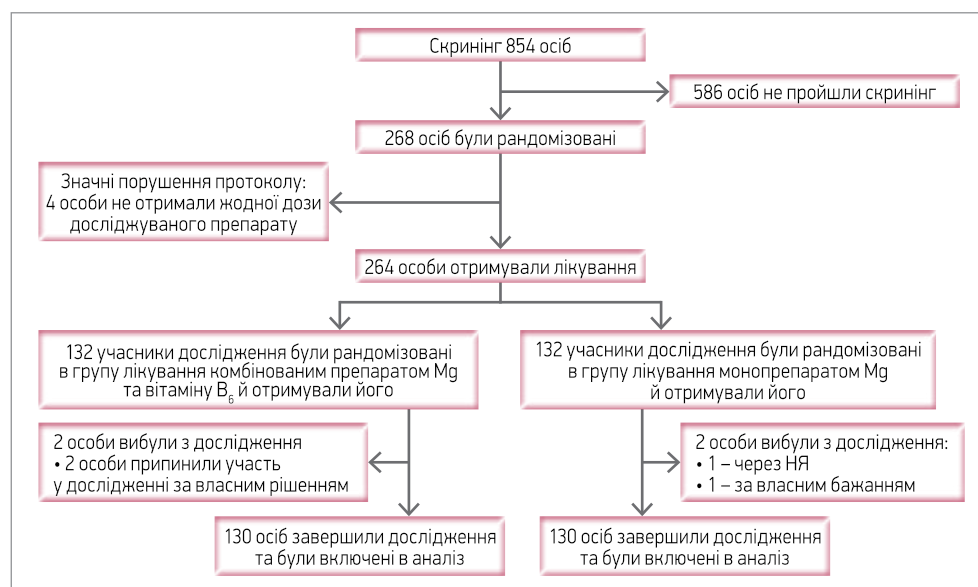


Рис. 1. Блок-схема проведення дослідження

Примітки: НЯ – небажане явище; Mg – магній.

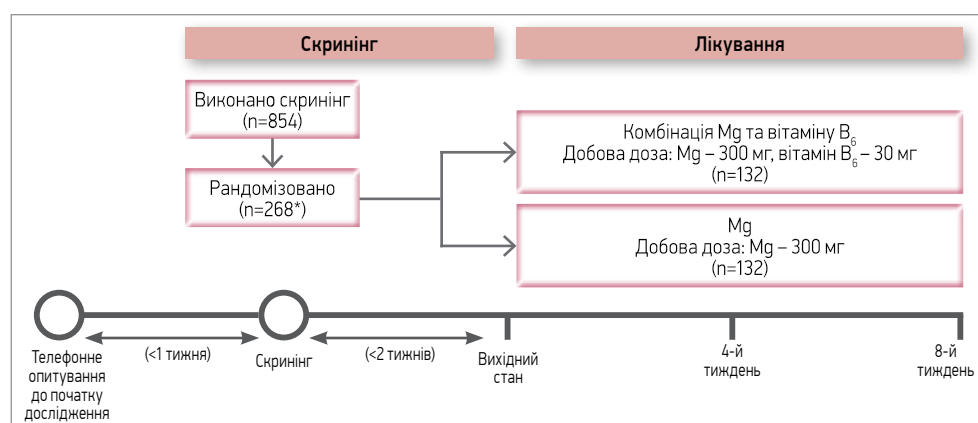


Рис. 2. Дизайн дослідження*

Примітка: * 4 учасники не вступили у фазу лікування й не отримали жодної дози досліджуваного препарату через значні порушення протоколу.

Продовження на стор. 30.

E. Pouteau, M. Kabir-Ahmadi, L. Noah, A. Mazur, L. Dye, J. Hellhammer, G. Pickering, C. Dubray

Перевага комбінації магнію та вітаміну B₆ перед монотерапією магнієм щодо впливу на тяжкий стрес у здорових дорослих із гіпомігніємією: рандомізоване просте сліпе клінічне дослідження

Продовження. Початок на стор. 29.

які мали субоптимальні концентрації магнію в сироватці крові. Вторинна мета полягала в оцінці профілю безпеки комбінованого препарату магнію та вітаміну B₆ порівняно з відповідним показником монопрепарату магнію (за даними про частоту небажаних явищ – НЯ).

Розмір вибірки

Загальний розмір вибірки складав 268 осіб (по 134 в кожній групі лікування). Такий розмір був обраний з метою отримати придатні для оцінки дані про 119 осіб у кожній групі лікування (припускаючи, що дані 10% учасників виявляться непридатними для оцінки) та досягнення 80% потужності для визначення 3-пунктової різниці бальної оцінки за субшкалою стресу опитувальника DASS-42 у вихідному стані, через 4 та 8 тиж між групами втручання (дельта переваги, що відповідає приблизно 15% від вихідного значення, яка згідно з очікуваннями мала дорівнювати приблизно 20). Групові стандартні відхилення (СВ), рівні 8 балам, оцінювалися з рівнем достовірності (альфа) 0,05 з використанням двобічного рівнодисперсного t-критерію та критерію Манна-Уїтні (припускаючи нормальний розподіл).

Клінічно значима різниця в 3 пункти була визначена клініцистами-експертами. Оцінка СВ ґрунтувалася на даних субшкали стресу DASS-42 [22].

Статистичні методи

Модифікована популяція всіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначенням лікуванням (mITT) визначалася як сукупність усіх учасників, які мали придатні для оцінки результати обстеження за субшкалою стресу DASS-42 у вихідному стані та як мінімум в одній точці часу протягом періоду лікування. Протокольна популяція (пацієнти, які виконали умови протоколу та завершили дослідження) визначалася як сукупність усіх учасників дослідження, які були включені в mITT-аналіз без істотних порушень протоколу дослідження.

Слід зазначити, що mITT-популяція включала деяких учасників із вихідною оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 ≤18 балів. Це можна пояснити варіаціями значень оцінки за субшкалою стресу DASS-42 під час скринінгу та на початку дослідження (інтервал між ними становив близько 2 тиж). Отже, план статистичного аналізу був скоригований після припинення поповнення бази даних на основі рішення наукового комітету таким чином, щоб протокольна популяція включала всіх осіб із mITT-популяції без будь-яких істотних порушень протоколу та з вихідною оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 >18 балів.

Результати

Розподіл учасників

У період із травня 2016 р. до січня 2017 р. був здійснений скринінг 854 осіб; 268 з них були включені в дослідження (по 134 учасники в кожній групі лікування). По 2 учасники в кожній групі лікування не отримали жодної досліджуваної терапії і через це були виключені з mITT-аналізу й аналізу даних протокольної популяції. Слід зазначити, що 26 учасників (по 13 у кожній групі) в популяції mITT-аналізу мали вихідні значення оцінки за субшкалою стресу DASS-42 ≤18 балів попри використання критеріїв включення на момент скринінгу. Це пояснюється варіацією рівнів стресу між скринінгом і вихідним станом. Ці 26 осіб були виключені з аналізу протокольної популяції відповідно до плану статистичного аналізу; крім того, у подальшому також було виключено ще 5 осіб (2 – у групі використання комбінованого препарату магнію та вітаміну B₆ і 3 – у групі монотерапії магнієм) через встановлену низьку прихильність

Таблиця 1. Демографічні характеристики учасників та характеристики стану їх здоров'я на вихідному рівні (mITT-популяція)			
Параметр	Комбінація Mg-B ₆ (n=132)	Mg (n=132)	Загалом (n=264)
Вік (років), середнє значення (СВ)	31,2 (8,4)	32,1 (8,6)	31,6 (8,5)
Жіноча стать, n (%)	98 (74,2)	97 (73,5)	195 (73,9)
ІМТ (кг/м ²), середнє значення (СВ)	23,0 (3,0)	22,9 (2,7)	23,0 (2,8)
Категорія ІМТ, n (%)			
• нормальна маса тіла (18,5–<25 кг/м ²)	101 (76,5)	102 (77,3)	203 (76,9)
• надмірна маса тіла (25–<30 кг/м ²)	31 (23,5)	30 (22,7)	61 (23,1)
Систолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.), середнє значення (СВ)	118,2 (13,4)	116,7 (11,1)	117,4 (12,3)
Діастолічний артеріальний тиск (мм рт. ст.), середнє значення (СВ)	73,9 (9,1)	72,8 (8,3)	73,4 (8,7)
Частота серцевих скорочень (уд./хв), середнє значення (СВ)	68,1 (12,8)	67,6 (11,6)	67,9 (12,2)
Сироваткова концентрація Mg* (ммоль/л)			
• середнє значення (СВ)	0,80 (0,0)	0,80 (0,0)	0,80 (0,04)
• медіана (мінімум; максимум)	0,80 (0,7; 0,8)	0,80 (0,7; 0,8)	0,82 (0,66; 0,84)
Концентрація Mg в еритроцитах (ммоль/л), середнє значення (СВ)	1,80 (0,30)	1,80 (0,40)	1,83 (0,31)
Сироваткова концентрація B ₆ (нмоль/л), середнє значення (СВ)	50,6 (68,8)	46,5 (27,6)	48,6 (52,3)
Бальна оцінка за субшкалою стресу тесту DASS-42, середнє значення (СВ)	27,7 (7,3)	27,6 (7,0)	27,7 (7,1)
Загальна бальна оцінка за DASS-42, середнє значення (СВ)	58,3 (21,3)	58,4 (20,9)	58,4 (20,9)

Примітка: * на момент скринінгового візиту.

Таблиця 2. Розподіл показників оцінки за субшкалою стресу DASS-42 у вихідному стані та на 8-му тижні (mITT-популяція)						
Бальна шкала оцінки стресу DASS-42	Комбінація Mg-B ₆ (n=132)	Вихідний стан		8-й тиждень		
		Mg (n=132)	Загалом (n=264)	Комбінація Mg-B ₆ (n=132)	Mg (n=132)	Загалом (n=264)
Норма (бальна оцінка* 0–14), n (%)	4 (3,0)	6 (4,5)	10 (3,8)	75 (57,3)	69 (53,1)	144 (55,2)
Легкий стрес (бальна оцінка* 15–18), n (%)	9 (6,8)	7 (5,3)	16 (6,1)	18 (13,7)	21 (16,2)	39 (14,9)
Помірний стрес (бальна оцінка* 19–25), n (%)	41 (31,1)	35 (26,5)	76 (28,8)	29 (22,1)	17 (13,1)	46 (17,6)
Тяжкий стрес (бальна оцінка* 26–33), n (%)	46 (34,8)	59 (44,7)	105 (39,8)	7 (5,3)	15 (11,5)	22 (8,4)
Украй тяжкий стрес (бальна оцінка* 34–42), n (%)	32 (24,2)	25 (18,9)	57 (21,6)	2 (1,5)	8 (6,2)	10 (3,8)

Примітка: *оцінка за субшкалою стресу.

Таблиця 3. Зміна бальної оцінки за субшкалою стресу DASS-42 із вихідного стану до 4-го та до 8-го тижня		
mITT-популяція	Комбінація Mg-B ₆ (n=132)	Mg (n=132)
Зміна від вихідного значення до 4-го тижня* (95% ДІ)	-8,94 (від -10,22 до -7,65)	-7,58 (від -8,86 до -6,30)
• Різниця між групами лікування	1,35 (від -0,36 до 3,06); p=0,1203	
Зміна від вихідного значення до 8-го тижня* (95% ДІ)	-12,44 (від -13,83 до -11,05)	-11,72 (від -13,10 до -10,33)
• Різниця між групами лікування	0,72 (від -1,15 до 2,59); p=0,4472	
Протокольна популяція	Комбінація Mg-B ₆ (n=117)	Mg (n=116)
Зміна від вихідного стану до 4-го тижня** (95% ДІ)	-9,59 (від -11,03 до -8,15)	-8,04 (від -9,45 до -6,63)
• Різниця між групами лікування	1,55 (від -0,33 до 3,43); p=0,1056	
Зміна від вихідного стану до 8-го тижня** (95% ДІ)	-13,26 (від -14,81 до -11,71)	-12,21 (від -13,73 до -10,68)
• Різниця між групами лікування	1,06 (від -0,99 до 3,10); p=0,3095	

Примітки: * різниця від вихідного значення в скоригованому середньому значенні; ** особи з вихідним показником оцінки за субшкалою стресу ≤18 балів були виключені з протокольної популяції.

до лікування (≤75%), що було розцінено як істотне порушення протоколу. При виконанні підгрупових аналізів, наведених в описі результатів, 26 осіб із вихідною оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 ≤18 балів були включені в mITT-аналіз, але виключені з аналізу даних протокольної популяції. Загалом дослідження завершили 260 учасників (по 130 у кожній групі).

Вихідні демографічні показники та характеристики

Середній вік (СВ) учасників на початку дослідження становив 31,6±8,5 року, а середнє значення ІМТ – 23,0 кг/м². Більшість (74%) учасників – жінки. Демографічні характеристики були аналогічними в обох групах лікування (табл. 1).

Розподіл учасників за рівнями оцінки вираженості стресу за субшкалою DASS-42 також був аналогічним у кожній групі лікування; при цьому приблизно 60% осіб у кожній групі були класифіковані як такі, що мали тяжкий або вкрай тяжкий стрес (табл. 2).

Не було виявлено асоціації між оцінкою за DASS-42 та надмірною масою тіла (25–<30 кг/м²) (середнє значення (СВ) оцінки за DASS-42 для осіб без надмірної ваги порівняно з учасниками із наявністю такої: 27,9 (7,1) порівняно з 26,9 (7,0); p>0,05).

Загалом 39% учасників у групі прийому комбінації Mg та вітаміну B₆ і 40% у групі монотерапії магнієм повідомляли про прийом як мінімум одного препарату в період між вихідною оцінкою та 8-м тижнем дослідження. Не було встановлено факту попереднього прийому жодного з лікарських засобів, який мав би відому взаємодію з досліджуваним препаратом або здатність впливати на стрес.

Прихильність до лікування

Між вихідною рандомізацією та 8-м тижнем дослідження середнє значення (СВ) оцінки прихильності до лікування дорівнювало 94% (7,1) у групі комбінації магнію та вітаміну B₆ і 93,0% (9,2) у групі Mg; 96% учасників (127/132)

у кожній групі мали розрахункову прихильність до лікування ≥80%.

Ефективність

Загальна зміна оцінки за субшкалою стресу DASS-42 від вихідного значення. У mITT-популяції обидва види лікування знижували оцінку за субшкалою стресу DASS-42 від вихідного значення до значення на 8-му тижні, зменшивши загальну частку осіб із тяжким чи вкрай тяжким стресом у вихідному стані з приблизно 60% до приблизно 12%. Значення оцінки за субшкалою стресу DASS-42 покращилися на 44,9% – із середнього (СВ) значення 27,7 (7,3) бала у вихідному стані до 14,5 (7,4) бала на 8-му тижні в групі прийому комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆, відображаючи зміну скоригованого середнього значення -12,44 бала (95% ДІ) від -13,83 до -11,05). Показники бальної оцінки також покращилися в групі монотерапії Mg – на 42,4%, (із 27,6 (7,0) бала у вихідному стані до 15,3 (9,5) бала на 8-му тижні – зі зміною скоригованого середнього значення, рівною -11,72 бала (95% ДІ від -13,10 до -10,33). Різниця між групами лікування не була статистично достовірною (0,72 бала, 95% ДІ від -1,15 до 2,59; p>0,05) (табл. 3).

Аналогічні результати спостерігалися в протокольній популяції без статистично достовірної різниці між групами лікування (1,06 бала; 95% ДІ від -0,99 до 3,10; p>0,05).

У mITT-популяції в обох групах лікування зазначалося покращення оцінки за субшкалою стресу DASS-42 від вихідного стану до 4-го тижня (комбінація Mg та вітаміну B₆ -8,94 бала; 95% ДІ від -10,22 до -7,65; монопрепарат Mg -7,58; 95% ДІ від -8,86 до -6,30); різниця між групами лікування не була статистично достовірною (1,35 бала; 95% ДІ від -0,36 до 3,06, p>0,05). Аналогічне покращення від вихідного стану до 4-го тижня спостерігалось й у протокольній популяції без статистично достовірних відмінностей між групами лікування (1,55 бала; 95% ДІ від -0,33 до 3,43; p>0,05).

Зміна оцінки за субшкалою стресу DASS-42 у підгрупах, виділених залежно від ступеня тяжкості початкового стресу. Згідно з останніми рекомендаціями ЕМА, ідентифікація гетерогенних переваг у рамках вибірок вимагає виконання додаткових підгрупових аналізів [23], тому такий аналіз був проведений відповідно до плану статистичного аналізу. Тест взаємодії з метою оцінки асоціації між початковою оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 та лікуванням продемонстрував статистично достовірну асоціацію як у mITT-популяції (p=0,0097), так і в протокольній популяції (p=0,0171). Отже, аналіз зміни оцінки за субшкалою стресу DASS-42 залежно від підгрупи відповідно до початкової оцінки був виконаний як у mITT-популяції, так і в протокольній популяції.

У mITT-популяції підгрупи були визначені як «звичайний/помірний стрес» і як «тяжкий / украй тяжкий стрес»; у протокольній популяції – як «помірний стрес» та «тяжкий і вкрай тяжкий стрес». Підгрупа тяжкого та вкрай тяжкого стресу включала осіб із вихідною оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 від 26 до 42 балів (mITT-популяція та протокольна популяція); підгрупа звичайного та помірнього стресу включала осіб із вихідною оцінкою за субшкалою стресу від 0 до 25 балів (mITT) [20]; група помірнього стресу включала осіб із показником оцінки від 19 до 25 балів і не включала осіб із вихідною оцінкою за субшкалою стресу DASS-42 ≤18 балів, які були вже виключені з протокольної популяції згідно з планом статистичного аналізу. В обох аналізах (як у mITT-популяції, так і в протокольній популяції) вихідні оцінки за субшкалою стресу DASS-42 були аналогічними між групами лікування в підгрупах тяжкого та вкрай тяжкого стресу (mITT: комбінація Mg та вітаміну B₆ – n=78; монопрепарат Mg – n=84; протокольна популяція: комбінація Mg та вітаміну B₆ – n=76; монопрепарат

Mg – n=84) (рис. 3) та в підгрупах звичайного й помірнього стресу (mITT-популяція), а також помірнього стресу (протокольна популяція) (mITT: комбінація Mg та вітаміну B₆ – n=54; монопрепарат Mg – n=48; протокольна популяція: комбінація Mg та вітаміну B₆ – n=41; монопрепарат Mg – n=32).

У mITT-популяції покращення оцінки за субшкалою стресу DASS-42 з вихідного стану до 8-го тижня відзначалося в обох групах учасників у підгрупі тяжкого та вкрай тяжкого стресу. Група комбінації Mg та вітаміну B₆ мала покращення на 50,1% (-16,36 бала; 95% ДІ від -18,27 до -14,44), а група монопрепарату Mg – на 41,3% (-13,20 бала; 95% ДІ від -15,05 до -11,36). Відзначалося статистично достовірне покращення від початкового стану до 8-го тижня в групі осіб, які отримували комбінований препарат Mg та вітаміну B₆ порівняно з групою монотерапії Mg (рис. 3А). Це покращення було на 23,9% більш вираженим (3,16 бала; 95% ДІ від 0,50 до 5,82; p=0,0203) для групи лікування комбінованим препаратом Mg та вітаміну B₆ порівняно з групою, що отримувала монопрепарат Mg. Серед осіб зі звичайним чи помірним стресом не відзначалося достовірної різниці між групами лікування (-2,36 бала; 95% ДІ від -4,99 до 0,27; p>0,05) (рис. 3А).

Аналогічні результати спостерігалися й у протокольній популяції (рис. 3В). В осіб із тяжким або вкрай тяжким стресом в обох групах лікування спостерігалось покращення показників оцінки за субшкалою стресу DASS-42. У групі використання комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆

відзначалося покращення на 49,4% (-16,09 бала; 95% ДІ від -18,02 до -14,16), а в групі монотерапії Mg – покращення на 41,3% (-13,20 бала; 95% ДІ від -15,04 до -11,36). Статистично достовірно більш виражене покращення – на 21,9% (2,89 бала; 95% ДІ від 0,22 до 5,56; p=0,0339) від вихідного стану до 8-го тижня – мало місце в осіб, які отримували комбінований препарат Mg та вітаміну B₆ порівняно з учасниками, які приймали монопрепарат Mg. Серед осіб із помірним стресом не зафіксовано достовірної різниці між групами лікування (-1,96 бала; 95% ДІ від -5,11 до 1,20; p>0,05).

Зміни від вихідного стану до 4-го тижня показані в таблиці 4.

У популяції mITT-аналізу в осіб із тяжким і вкрай тяжким стресом покращення від вихідного стану було на 38,2% (3,37 бала; 95% ДІ від 1,02 до 5,73) більш вираженим на тлі прийому комбінації Mg та вітаміну B₆ порівняно з монотерапією Mg, а різниця в змінах між видами лікування була статистично достовірною (p=0,0053). В осіб зі звичайним і помірним стресом зміни від вихідного стану статистично не відрізнялися між групами лікування (-1,22 бала; 95% ДІ від -3,73 до 1,29; p>0,05).

Зміни від вихідного стану до 4-го тижня в протокольній популяції узгоджувалися з результатами, отриманими в mITT-популяції. В осіб із тяжким або вкрай тяжким стресом покращення від вихідного стану було на 39,6% (3,50 бала; 95% ДІ від 1,13 до 5,86) більш вираженим при прийомі комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆ порівняно з монотерапією Mg, і ця різниця була

статистично достовірною (p=0,0041). Серед осіб із помірним стресом не відзначалося достовірної різниці між групами лікування (-1,79 бала; 95% ДІ від -4,89 до 1,32; p>0,05).

Безпека

Загалом у 41% (54/132) учасників у групі лікування комбінованим препаратом Mg та вітаміну B₆ та в 40% (53/132) осіб у групі прийому монопрепарату Mg було зареєстровано щонайменше одне НЯ. Загалом у 12% (16/132) пацієнтів у групі терапії комбінованим препаратом Mg та вітаміном B₆ та в 17% (23/132) учасників у групі прийому препарату з умістом лише Mg виникло як мінімум одне НЯ, що, згідно з оцінкою лікаря-дослідника, розглядалося як можливо пов'язане з досліджуваним лікуванням. Найпоширенішим пов'язаним із лікуванням НЯ була діарея: про неї повідомляли 4,5% (6/132) осіб у групі комбінації Mg та вітаміну B₆ та 7,6% (10/132) включених у групу монотерапії Mg (табл. 5).

В одного учасника (0,8%) у групі монопрепарату Mg було одне НЯ значної інтенсивності (гастроентерит); жодного такого небажаного ефекту не спостерігалось в групі прийому комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆.

Прийом препарату через НЯ був перерваний у 2 осіб у групі комбінації Mg та вітаміну B₆ та в 4 учасників у групі монотерапії Mg. У всіх 6 пацієнтів спостерігалось повне відновлення після НЯ. В одного учасника в групі монотерапії Mg виникло серйозне НЯ (тяжкий гастроентерит, що призвів до госпіталізації); згодом він вибув із дослідження.

Це серйозне НЯ, згідно з оцінкою лікаря-дослідника, розглядалося як не пов'язане з досліджуваним препаратом; таким чином, учасник отримував лікування до моменту вибуття з дослідження. Протягом дослідження не було зафіксовано випадків смерті учасників.

Обговорення

Це перше рандомізоване клінічне дослідження, яке проводилося з метою оцінки впливу на стрес терапії комбінованим препаратом магнію та вітаміну B₆ порівняно із застосуванням тільки Mg в осіб із низькою сироватковою концентрацією магнію з використанням валідованого психометричного вимірювання суб'єктивного сприйняття стресу (субшкала стресу тесту DASS-42). Обидва препарати призначалися згідно з рекомендованим дозуванням, що застосовується для профілактики та лікування дефіциту магнію й асоційованих із ним симптомів, включно із симптомами, пов'язаними зі стресом (легка тривожність і нервозність). Доза елементарного магнію 300 мг, що надходить із призначеними препаратами, покриває 75-100% рекомендованого добового споживання [24], а режим прийому 2-3 р/добу зазвичай рекомендується для покращення біодоступності магнію [25]. Препарати Магне B₆[®] і Магнеспазміл містять органічну сіль магнію (лактат), що має більшу розчинність, ніж неорганічні солі магнію; вона асоційована із кращою абсорбцією та підвищеною біодоступністю магнію [26-29]. Хоча попередні результати експериментальних клінічних досліджень вказували на сприятливий вплив специфічної комбінації магнію лактату та вітаміну B₆ у співвідношенні 10:1 на суб'єктивний настрій після кількох тижнів лікування [17], жодне рандомізоване клінічне дослідження раніше не вивчало ефективність впливу препарату з таким складом на суб'єктивне сприйняття стресу в здорових дорослих.

Обидва втручання швидко знижували рівень стресу порівняно з вихідним станом. На це вказувало зниження показників оцінки за субшкалою стресу DASS-42 в обох групах лікування приблизно на 30% (приблизно 8 пунктів) на 4-му тижні та на 40% (приблизно 12 пунктів) на 8-му тижні в загальній популяції дослідження. Враховуючи, що середнє значення (СВ) оцінки за субшкалою стресу тесту DASS-42 у всіх учасників дослідження початково становило 27,7 (7,1), це відображає клінічно значиме зменшення, яке було достатнім для переведення учасника з тяжким стресом у категорію помірнього стресу, а індивіда з помірним стресом – у категорію легкого стресу. На 8-му тиж зменшення рівня стресу на тлі лікування комбінованим препаратом Mg та вітаміну B₆ наблизилося до 50% порівняно з вихідним рівнем в осіб із тяжким стресом. Численні дослідження підтвердили потужні психометричні властивості тесту DASS-42 у популяціях осіб як зрілого, так і похилого віку з розладами настрою та тривожністю; при цьому внутрішня узгодженість для субшкали стресу варіювала від 0,88 до 0,95 [19, 30, 31]. Значна амплітуда ефекту, що спостерігалася в цьому дослідженні, надає вагомі докази переваг додаткового прийому магнію в осіб зі стресом та низькою концентрацією цього елементу в сироватці крові; однак для визначення істинної міри користі (особливо з урахуванням значних плацебо-ефектів, які спостерігалися в попередніх дослідженнях) необхідне проведення плацебо-контрольованого дослідження [17].

Переваги препаратів магнію в цій популяції пацієнтів із низькою сироватковою концентрацією магнію можуть бути пов'язані з впливом його рівнів на стійкість до стресу. Катехоламіни та кортикостероїди, що вивільняються протягом певних періодів стресу, знижують сироваткову концентрацію магнію через його екскрецію із сечею [3, 5]. Навпаки, низька сироваткова концентрація магнію збільшує вивільнення цих самих стрес-асоційованих гормонів, призводячи до формування позитивного

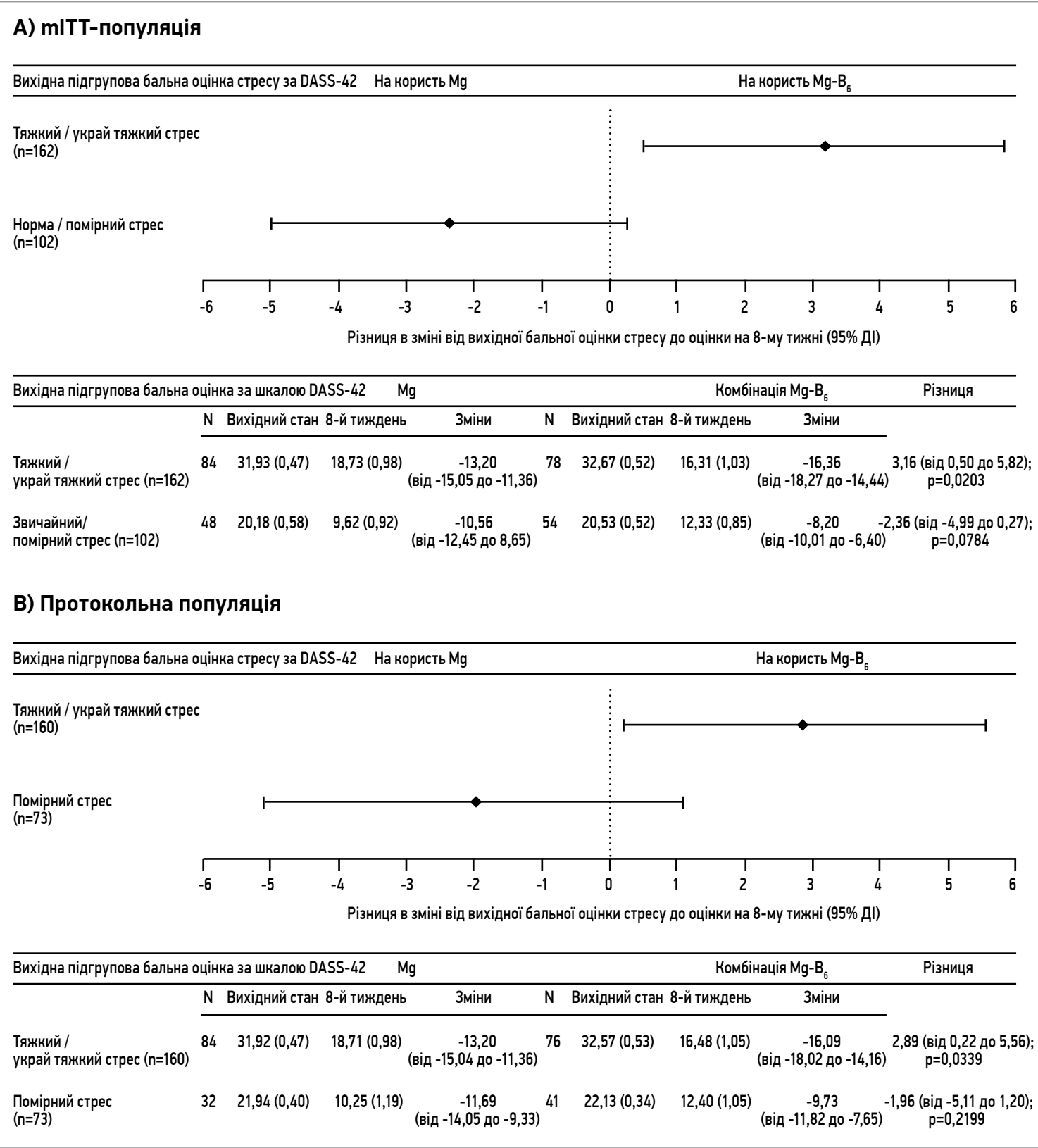


Рис. 3. Зміна показників бальної оцінки за субшкалою стресу DASS-42 від вихідного стану до 8-го тижня в mITT (А) та протокольній (В) підгрупових популяціях

Продовження на стор. 32.

E. Pouteau, M. Kabir-Ahmadi, L. Noah, A. Mazur, L. Dye, J. Hellhammer, G. Pickering, C. Dubray

Перевага комбінації магнію та вітаміну B₆ перед монотерапією магнієм щодо впливу на тяжкий стрес у здорових дорослих із гіпомagneмією: рандомізоване просте сліпе клінічне дослідження

Продовження. Початок на стор. 29.

зворотного зв'язку, що посилює як вивільнення гормонів стресу, так і виснаження запасів магнію [4, 6].

Хоча перевага комбінації Mg та вітаміну B₆ порівняно з прийомом лише Mg не була продемонстрована в цільній популяції, статистично достовірна взаємодія була виявлена між вихідною оцінкою за субшкалою стресу тесту DASS-42 і лікуванням. Згідно з останніми регуляторними настановами та рекомендаціями ЕМА, ідентифікація якісної взаємодії, яка ілюструє гетерогенні переваги в досліджуваних популяціях, потребує подальших підгрупових аналізів [23, 32], тому такий підгруповий аналіз був виконаний відповідно до плану статистичного аналізу. Хоча слід враховувати можливу систематичну помилку через той факт, що рандомізація проводилася в початковій популяції у цілому, а не за підгрупами, цей аналіз виявив більш виражене зниження інтенсивності симптомів стресу на тлі прийому комбінації Mg та вітаміну B₆, ніж при застосуванні лише Mg, в осіб із тяжким і вкрай тяжким стресом; проте в осіб зі звичайним і помірним стресом різниці не зафіксовано. Більшість покращень показників оцінки за субшкалою стресу DASS-42 зазначалася між вихідним станом та 4-м тижні в обох групах лікування з поступовими покращеннями в період між 4-м та 8-м тижнем. Слід зазначити, що в осіб із тяжким і вкрай тяжким стресом комбінований препарат Mg та вітаміну B₆

знижував рівні стресу на 4-му тиж аналогічною мірою (mITT-популяція – 37%; протокольна популяція – 38%), як і монопрепарат Mg на 8-му тижні (mITT-популяція та протокольна популяція – 41,3%).

Ці дані свідчать, що комбінований препарат Mg та вітаміну B₆ швидше полегшував стрес під час періоду лікування порівняно з монотерапією Mg, що може вказувати на більш швидкий початок дії, асоційований із комбінацією Mg та вітаміну B₆, ніж при застосуванні тільки Mg.

Ці результати продемонстрували, що комбінація магнію та вітаміну B₆ була на 24% ефективнішою в зменшенні стресу порівняно з монотерапією магнієм у підгрупі здорових осіб із тяжким стресом.

Позитивні ефекти комбінації магнію та вітаміну B₆ у здорових дорослих із тяжким стресом можуть бути зумовлені комплементарними ефектами магнію та вітаміну B₆, котрі були продемонстровані клінічно в низці досліджень із використанням різних психометричних і лабораторних тестів [14]. У когорті з 9 здорових жінок-добровольців було показано, що висока доза вітаміну B₆ (100 мг 2 р/добу протягом 4 тиж) збільшує концентрації Mg у плазмі крові та еритроцитах [15].

Клінічні дослідження чітко продемонстрували перевагу вітаміну B₆

(40-50 мг/добу) в комбінації з Mg (200-250 мг/добу) порівняно із застосуванням лише Mg щодо впливу на суб'єктивні критерії тривожності та легкої депресії в жінок із передменструальним синдромом [33, 34], а також перевагу комбінації Mg та вітаміну B₆ порівняно з плацебо в аспекті зменшення тривожності [17]. Наслідком цього стало формулювання гіпотези, що комбінація Mg та вітаміну B₆ впливає на тривожні стани шляхом послаблення стресової відповіді [17], можливо, завдяки тому, що вітамін B₆ сприяє клітинному захопленню магнію шляхом обмеження його екскреції та підвищення його ефективності [15]. Крім того, у проспективному інтервенційному дослідженні, яке оцінювало прийом комбінації Mg та вітаміну B₆ протягом 6-8 тиж, повідомлялося про покращення функціонування автономної нервової системи та рівня суб'єктивного сприйняття стресу (вимірюного за Шкалою життєвих подій Рея-Холмса) в жінок зі стресом та низькими сироватковими концентраціями магнію [35]. Додавання вітаміну B₆ до магнію може знижувати ризик гомоцистеїнії, надаючи цим додаткові переваги [36].

Результати даного дослідження поповнюють масив літератури з цього питання та свідчать про те, що взаємодоповнюючі ефекти Mg у комбінації з вітаміном B₆ більш виражені в осіб із тяжким і вкрай тяжким стресом порівняно з тими, хто перебуває в стані помірного стресу.

Щоденний стрес є складовою частиною життя сучасної людини та може бути основним фактором, що впливає на її настрій, почуття благополуччя, поведінку та здоров'я [37]. Було показано, що щоденні стресорні фактори прогнозують появу проблем як із фізичним, так і з психічним здоров'ям, включно з грипоподібним захворюванням, фарингітом, головним болем і симптомами депресії та тривожності [38, 39]. Більш високі рівні суб'єктивного сприйняття загального стресу на робочому місці корелюють із більш високими ступенями як депресивних, так і тривожних симптомів [40]. Хронічні соматичні патологічні стани, пов'язані з довготривалою негативною реактивністю на стресорні фактори, включають розлади з боку травного тракту, біль і розлади з боку сечового міхура, котрі, своєю чергою, асоційовані з психологічними наслідками та високими витратами системи охорони здоров'я [41]. Приблизно 60% осіб у цьому дослідженні мали тяжкий чи вкрай тяжкий стрес (бальна оцінка за субшкалою стресу DASS-42 >25 балів); таким чином, вплив стресу на життя цих осіб, імовірно, є високим, і переваги встановленого зменшення рівня стресу (якщо вони зберігаються протягом тривалого часу) можуть чинити істотний позитивний ефект на їхнє фізичне та психічне здоров'я.

Профілі безпеки комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆ та монопрепарату Mg були зіставними й узгоджувалися з відповідним маркуванням (Короткі характеристики лікарських засобів Магне B₆® та Магнеспазміл) [16, 42]. Загальна частота НЯ та частота НЯ, пов'язаних із лікуванням, була дещо нижчою в групі комбінованого препарату Mg та вітаміну B₆ порівняно з групою монотерапії Mg, а найпоширеніші НЯ виникали з аналогічною частотою на тлі обох втручань. Лише в одного учасника (у групі Mg) виникло серйозне НЯ, яке розцінювалося як не пов'язане з лікуванням. У цьому дослідженні в осіб у стані стресу, які мали низькі сироваткові концентрації магнію, не було виявлено проблем із безпекою, пов'язаних із застосуванням магнію в поєднанні з вітаміном B₆ або без нього.

Таким чином, і комбінований препарат Mg та вітаміну B₆, і монопрепарат Mg знижували рівень стресу з вихідного стану до 8-го тижня приблизно на 40% у дослідженій загальній популяції дорослих осіб без різниці між групами. В осіб із тяжким або вкрай тяжким стресом і низькою сироватковою концентрацією магнію терапія комбінованим препаратом Mg та вітаміну B₆ забезпечувала на 24% більш виражене зменшення рівня стресу, ніж монотерапія Mg, на 8-му тижні.

Ці клінічні дані підтримують додаткове використання Mg для зниження рівня стресу в дорослих осіб із низькими сироватковими концентраціями магнію. Крім того, отримані результати свідчать на користь більш вираженої переваги Mg в комбінації з вітаміном B₆ у співвідношенні 10:1 (у даному дослідженні; Коротка характеристика лікарського засобу Магне B₆®) у дорослих осіб із тяжким стресом. Для визначення того, чи можуть ці ефекти зберігатися понад 8 тиж, необхідні більш тривалі дослідження.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури, що включає 42 джерела, знаходиться в редакції.
Pouteau E. et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. PLoS ONE. 2018. 13 (12): e0208454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208454>

Переклала з англ. Олена Зотова

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Магне-B₆®, таблетки, вкриті оболонкою. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5476/02/01. Наказ МОЗ України № 787 від 28.07.2016. Зміни внесені Наказом МОЗ України № 81 від 11.01.2019.

Таблиця 4. Зміна бальної оцінки за субшкалою стресу DASS-42 від вихідного стану до 4-го тижня залежно від вихідної підгрупової оцінки за цією ж субшкалою				
mITT-популяція	Тяжкий і вкрай тяжкий стрес (n=162)		Звичайний і помірний стрес (n=102)	
	Комбінація Mg-B ₆ (n=78)	Mg (n=84)	Комбінація Mg-B ₆ (n=54)	Mg (n=48)
Вихідний стан, скориговане середнє значення (СП)	32,67 (0,52)	31,93 (0,47)	20,53 (0,52)	20,18 (0,58)
4-й тиждень, скориговане середнє значення (СП)	20,47 (0,96)	23,10 (0,91)	14,90 (0,87)	13,33 (0,94)
Зміна скоригованого середнього значення (95% ДІ)	-12,21 (від -13,90 до -10,51)	-8,83 (від -10,47 до -7,20)	-5,63 (від -7,35 до -3,91)	-6,85 (від -8,68 до -5,03)
Різниця в зміні скоригованого середнього значення між групами (95% ДІ)	3,37 (від 1,02 до 5,73); p=0,0053		-1,22 (від -3,73 до 1,29); p=0,3354	
Протокольна популяція	Тяжкий і вкрай тяжкий стрес (n=160)		Помірний стрес (n=73)	
	Комбінація Mg-B ₆ (n=76)	Mg (n=84)	Комбінація Mg-B ₆ (n=41)	Mg (n=32)
Вихідний стан, скориговане середнє значення (СП)	32,57 (0,53)	31,92 (0,47)	22,13 (0,34)	21,94 (0,40)
4-й тиждень, скориговане середнє значення (СП)	20,25 (0,97)	23,08 (0,91)	15,88 (1,04)	13,90 (1,18)
Зміна скоригованого середнього значення (95% ДІ)	-12,33 (від -14,04 до -10,61)	-8,83 (від -10,46 до -7,20)	-6,24 (від -8,30 до -4,19)	-8,03 (від -10,36 до -5,70)
Різниця в зміні скоригованого середнього значення між групами (95% ДІ)	3,50 (від 1,13 до 5,86); p=0,0041		-1,79 (від -4,89 до 1,32); p=0,2550	

Примітки: СП – стандартна помилка. Стандартна помилка, а не стандартне відхилення, розраховувалася для підгруп з метою приведення у відповідність із середніми значеннями, які нарисувалися.

Таблиця 5. Пов'язані з лікуванням небажані явища, які виникли в ≥1% загальної популяції						
Системно-органний клас, термін переважного застосування	Комбінація Mg-B ₆ (n=132)		Mg (n=132)		Загалом (n=264)	
	Особі з наявністю ≥1 ПЛНЯ, n (%)	ПЛНЯ, n (%)	Особі з наявністю ≥1 ПЛНЯ, n (%)	ПЛНЯ, n (%)	Особі з наявністю ≥1 ПЛНЯ, n (%)	ПЛНЯ, n (%)
Загалом	16 (12,12)	26 (100)	23 (17,42)	43 (100)	39 (14,77)	69 (100)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	11 (8,33)	18 (69,23)	18 (13,64)	36 (83,72)	29 (10,98)	54 (78,26)
Дискомфорт у животі	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Здуття живота	2 (1,52)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,76)	2 (2,90)
Біль у животі	3 (2,27)	3 (11,54)	6 (4,55)	10 (23,26)	9 (3,41)	13 (18,84)
Біль у верхньому квадранті живота	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (1,52)	2 (4,65)	2 (0,76)	2 (2,90)
Запор	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Діарея	6 (4,55)	6 (23,08)	10 (7,58)	19 (44,19)	16 (6,06)	25 (36,23)
Сухість у роті	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Дисфагія	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Розм'якшення калових мас	3 (2,27)	3 (11,54)	2 (1,52)	2 (4,65)	5 (1,89)	5 (7,25)
Флатуленція	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Прискорення перистальтики кишечника	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Нудота	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Загальні розлади та порушення в місці введення	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Астенія	1 (0,76)	1 (3,85)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,38)	1 (1,45)
Порушення з боку обміну речовин та харчування	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Підвищення апетиту	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Порушення з боку нервової системи	2 (1,52)	2 (7,69)	5 (3,79)	5 (11,63)	7 (2,65)	7 (10,14)
Запаморочення	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Головний біль	2 (1,52)	2 (7,69)	3 (2,27)	3 (6,98)	5 (1,89)	5 (7,25)
Сонливість	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,76)	1 (2,33)	1 (0,38)	1 (1,45)
Порушення психіки	2 (1,52)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,76)	2 (2,90)
Розлади сну	2 (1,52)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,76)	2 (2,90)
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	3 (2,27)	3 (11,54)	1 (0,76)	1 (2,33)	4 (1,52)	4 (5,80)
Акнеформний дерматит	1 (0,76)	1 (3,85)	1 (0,76)	1 (2,33)	2 (0,76)	2 (2,90)
Папульозні висипання	2 (1,52)	2 (7,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (0,76)	2 (2,90)

Примітка: ПЛНЯ – пов'язане з лікуванням небажане явище.



XI Нейросимпозіум: нові досягнення та перспективи

10-12 вересня в сонячній Одесі відбувся XI Нейросимпозіум, у ході якого провідні експерти обговорювали останні досягнення в діагностиці та лікуванні патологій нервової системи. Впродовж трьох днів роботи конференції були проведені численні лекції та майстер-класи, під час яких учасники мали можливість обмінятися досвідом не тільки з українськими колегами, а й із запрошеними міжнародними експертами. Цьогоріч участь у заході взяли близько 800 лікарів.

Про ведення пацієнтів із судинними когнітивними порушеннями (СКП) розповіла **доктор медичних наук, професор Тетяна Миколаївна Слободін** (кафедра неврології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ). Доповідь була підготовлена за матеріалами симпозіуму в рамках 71-го щорічного з'їзду Американської академії неврології (4-10 травня, Філадельфія, США).

Згідно з рекомендаціями Американської академії неврології з ведення пацієнтів із деменцією (2001), терапія хвороби Альцгеймера передбачає застосування інгібіторів ацетилхолінестерази (АХЕ) та вітаміну Е, тоді як на підтримку використання антиоксидантів і протизапальних засобів доказів недостатньо. У фармакотерапії змішаної деменції застосовують гінкго білоба, котрий вважають ефективним у деяких пацієнтів.

Утім, на сьогодні немає адекватно контрольованих досліджень, які демонстрували би фармакологічну ефективність певного агента при ішемічній судинній (мультиінфарктній) деменції. Наразі виділяють чотири основні категорії потенційно терапевтичних стратегій для СКП:

1. Симптоматична терапія.
2. Специфічна терапія, спрямована на фактори ризику СКП.
3. Модифікація мультикомпонентних факторів ризику СКП.
4. Нейровідновлювальна терапія.

За даними метааналізу, в якому взяли участь 135 967 пацієнтів, високі дози вітаміну Е (понад 400 мг на добу) можуть збільшувати ризик смерті від усіх причин. Саме тому рекомендовано уникати їх використання. При СКП також слід уникати застосування антипсихотиків (нейролептиків), оскільки вони мають найвищий ступінь попередження про серйозні побічні ефекти через підвищений ризик серцево-судинних, цереброваскулярних подій, а також пневмонії та смерті внаслідок названих причин (FDA black box warning – «попередження в чорній рамці»). Жоден із нейролептиків не схвалений для терапії нейропсихіатричних симптомів при деменції через підвищений ризик розвитку кардіоваскулярних і метаболічних ефектів, екстрапірамідних симптомів, смерті в 1,5-1,7 раза, інфекцій.

У ході рандомізованого клінічного дослідження показано позитивні результати симптоматичної терапії інгібітором АХЕ галантаміном у пацієнтів із судинною деменцією та хворобою Альцгеймера. Інгібітори АХЕ та мемантин не досягли мінімального порогу клінічної ефективності при СКП, тому жоден із названих препаратів не був схвалений для цього показання.

Нині відсутні ефективні терапевтичні програми, що могли б уповільнити чи зупинити прогресування деменції при нейродегенеративних захворюваннях.



Однак наявні ефективні модифікувальні підходи, котрі змінили тренд щодо захворюваності та смертності при цій патології. Декілька проспективних досліджень показали позитивні результати контролю артеріального тиску – зменшення СКП майже на 50%. Існують обмежені дані невеликих проспективних досліджень про вплив модифікації ліпідів крові на запобігання розвитку СКП.

Відповідно до даних дослідження Syst-Eur, у пацієнтів старечого віку з ізольованою систолічною гіпертензією антигіпертензивна терапія асоціюється зі зниженням частоти розвитку деменції. Якщо 1000 пацієнтів із гіпертензією лікувати антигіпертензивними препаратами 5 років, можна запобігти 19 випадкам деменції.

На основі аналізу 37 досліджень зроблено висновок, що немає різниці між хірургічним і терапевтичним методами лікування СКП. Фінське геріатричне інтервенційне дослідження, в якому вивчали запобігання когнітивним порушенням і деменції, засвідчило достовірні позитивні ефекти, котрі полягали в покращенні швидкості прийняття рішень, але не пам'яті.

Отже, СКП становлять значну проблему. Деяких препаратів слід уникати при призначенні терапії. Вплив на мультимодальні фактори ризику може бути перспективнішим підходом, аніж на окремо взятий фактор.

Тему вегетативного регулювання церебральної гемодинаміки при головному болю напруження висвітлювали **доктор медичних наук, професор Олександр Миколайович Стоянов** (кафедра неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету) та **кандидат медичних наук Валерій Йосипович Калашніков** (кафедра ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти).

Клініка пошкодження нервових структур шийно-грудної локалізації включає такі синдроми: вестибулярний, нейродистрофічний, м'язово-тонічний, вегетосудинний, ангіоспастичний, цефалічний, кардіалгічний. Регуляція судинного тонуусу здійснюється спинномозковими вазомоторними центрами за рахунок розподілу крові, а також завдяки зміні тонуусу судин.

Вегетативна нервова система контролює церебральну гемодинаміку й активно бере участь у підтримці гомеостазу. Складність будови та функціонування неспецифічних систем і нейрогуморального регулювання судинної системи визначає різноманіття клінічних проявів при зміні церебральної вазомоторики, що потребує подальшого уточнення та визначеного розмежування на рівні дезінтеграції для адекватної діагностики й ефективності терапії. Дезадаптація центральної регуляції судинного тонуусу лежить в основі багатьох захворювань, у тому числі цефалгій.

Органічне чи функціональне порушення венозного відтоку може призводити до переповнення венозних синусів і подразнення трійчастого нерва. Дисбаланс між артеріальною та венозною церебральною гемодинамікою може бути фактором хронізації головного болю.

Дослідження, проведені із застосуванням вегетативних проб, демонструють зниження вегетативної реактивності й недостатнє забезпечення фізичної та розумової діяльності в цих пацієнтів. Вегетативна дисфункція в пацієнтів із головним болем напруження проявляється патернами симпатикотонії. Актуальною задачею дослідження є застосування функціональних проб для вивчення поєднаної артеріальної та венозної цереброваскулярної реактивності, що безпосередньо пов'язана з інтегративними регуляторними механізмами.

Отже, гіперреактивність на CO_2 в церебральних артеріях характерна для більшості пацієнтів із головним болем напруження, переважно в осіб із хронічною формою, котра пов'язана з напруженням гуморально-метаболічної ланки регуляції. Венозна ауторегуляція в цих пацієнтів характеризується гіперреактивністю на ортостатичне навантаження. Гіперреактивність при проведенні орто- й антиортостатичних навантажень, імовірно, зумовлена порушенням нейрогенної ланки регуляції церебрального кровотоку. Вказані дані свідчать про неповноцінність функцій церебральних регуляторних механізмів, відповідальних за адаптацію організму до змін зовнішнього та внутрішнього середовища, та здебільшого пояснюють прояви дезадаптації в пацієнтів із головним болем напруження.



Завідувач центру невідкладної неврології Чернівецької обласної лікарні швидкої медичної допомоги Ганна Василівна Вакарчук розповіла про організацію медичної допомоги при гострому інсульті.

Інсульт являє собою головну причину втрати працездатності: 30% пацієнтів є особами працездатного віку й тільки 10% хворих повертаються до активного життя. У людей віком понад 60 років інсульт є другою причиною інвалідизації, а в людей віком 15-59 років – п'ятою. Щороку від інсульту помирають майже 6 млн осіб. У середньому один із шести людей постраждає від інсульту протягом життя.

Невідкладна терапія передбачає діагностику з найшвидшим транспортуванням пацієнтів із наявними неврологічними дефіцитами з дебютом протягом попередніх 24 год. Початок симптомів менш ніж 4,5 год тому потребує транспортування пацієнтів до найближчого медичного закладу, де є можливість проведення внутрішньовенного тромболілізу, надалі транспортування до інсультного центру в разі оклюзії внутрішньої сонної артерії, сегментів Т, М1, М2, ВА, Р1, А1. Якщо початок симптомів відбувся протягом останніх 4,5-24 год, це свідчить про потребу невідкладного переведення до інсультного центру чи госпіталізації в інсультний блок із можливістю проведення МРТ.

Продовження на стор. 34.



ХІ Нейросимпозіум: нові досягнення та перспективи

Продовження. Початок на стор. 33.

Своєчасне призначення рекомбінантного тканинного активатора плазміногена (РТАП) покращує результати терапії. Він є єдиним ліцензійним препаратом для лікування гострого ішемічного інсульту (ІІ). Було показано, що внутрішньовенний РТАП безпечний та ефективний для лікування хворих із гострим інсультом при введенні протягом 4,5 год від настання симптомів.



Доповідь професора кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук Сергія Вікторовича Зайкова була присвячена проблемам медикаментозної алергії в неврології.

Реакції гіперчутливості на лікарські засоби становлять 15% усіх побічних реакцій і реєструються в 7% населення різних країн світу. Патологічна реакція на лікарські засоби, в основі якої лежать імунологічні механізми, являє собою надзвичайно гетерогенне явище, що характеризується етіологічним, цитогенетичним і клінічним поліморфізмом. У популяції медикаментозна алергія трапляється у 2% випадків, серед осіб, які часто та тривало лікуються, – в 5-15%, у медпрацівників – близько 30%. Щорічно в Україні від медикаментозної алергії помирає від 100 до 1000 осіб. ІgE-залежні реакції, котрі розвиваються до 1 год після введення лікарського засобу, характеризуються кропив'яшкою чи шкірними проявами, гастроінтестинальними симптомами. Також можуть проявлятися анафілаксією, котра включає свербіж шкіри долонь і стоп, який пізніше стає генералізованим, задишкою, утрудненим ковтанням, артеріальною гіпотензією, тахікардією, втратою свідомості, анафілактичним шоком.

Уповільнена реакція гіперчутливості розвивається пізніше 1 год після введення медикаменту. Основні прояви включають гострий генералізований екзантематозний пустульоз, контактний дерматит, синдром медикаментозної реакції з еозинофілією й системними симптомами, багатоформну еритему, фіксовані медикаментозні висипання, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозно-індукований вовчак.

Отже, медикаментозна алергія набула характеру епідемії. На сьогодні має місце гіпердіагностика гіперчутливості до вітамінних препаратів, але краще використовувати комплекс вітамінів групи В без лідокаїну та бензилового спирту. Основою фармакотерапії медикаментозної алергії є антигістамінні препарати та глюкокортикоїди, тоді як анафілаксії – епінефрин. Украй важливого значення набуває профілактика медикаментозної алергії в групах ризику її розвитку.

Кандидат медичних наук Юрій Іванович Горанський (кафедра неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету) висвітлював нові тенденції в терапії гострого ІІ.

Інсульт посідає друге місце у структурі причин смерті у світі (5,5 млн людей щороку). Згідно з визначенням Американської асоціації серця та Американської асоціації інсульту (АНА/АІА, 2013), інсульт – це будь-яке об'єктивне підтвердження смерті клітин головного мозку, спинного мозку чи сітківки судинної етіології на основі патологічних або візуалізаційних даних незалежно від наявності клінічних симптомів.

Результати узагальнювального аналізу шести досліджень підтверджують: що раніше проведений тромболізис, то кращі результати на 90-й день терапії. Максимальний ефект спостерігається за умови початку лікування в межах 1,5 год. При цьому позитивний ефект тромболізису надає при проведенні його після 3 год (до 4,5 год), але не пізніше 6 год.

Частота геморагічної трансформації при проведенні тромболізису, за даними досліджень, становить 5,9% (порівняно з 1,1% у групі плацебо) з летальністю протягом 3 міс на рівні 62,2% (46,7% у групі плацебо). Цей показник не залежав від часу проведення тромболізису й тяжкості інсульту.

Що раніше проводиться тромболізис при оклюзії великих церебральних судин, то кращі показники на 90-й день. Кожні 15 хв відтермінування початку терапії асоціюються зі зменшенням кількості пацієнтів, які досягли оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) 0-1 на 90-й день, на 8 осіб із 1000. Із 2 млн інсультів на рік у країнах Європейського Союзу 400 тис. – це інсульти з невідомим часом початку (wake-up stroke). Близько 20% пацієнтів з інсультом прокидаються зранку із симптомами. Це значить, що час початку інсульту невідомий, саме тому в цих пацієнтів зазвичай не застосовується лікування такими препаратами, як альтеплаза, котрі дозволено використовувати тільки впродовж 4,5 год від початку проявів симптомів інсульту.

Хворі з ІІ через 4, 5, 9 год від початку інсульту чи wake-up stroke з потенційно відновлювальною зоною на МРТ, яких лікували альтеплазою, досягли кращих функціональних результатів на 90-й день, ніж пацієнти, котрі отримували плацебо. Частота симптоматичного внутрішньомозкового крововиливу була вища при використанні альтеплази, але це збільшення не відміняє загального чистого ефекту від тромболізису.

Дані досліджень також свідчать, що додавання тромбектомії до тромболізису асоціюється з кращими результатами через 3 міс. Пацієнти, котрим проводився внутрішньовенний тромболізис із механічною тромбектомією, мали нижчий рівень 90-денної летальності порівняно з тромболізисом без тромбектомії. У підгрупі пацієнтів без антикоагулянтної терапії до інсульту також були кращими показники функціонального відновлення й реаналізації.

У рекомендаціях АНА/АІА 2018 року високий рівень доказовості має положення про те, що пацієнти, котрим показаний тромболізис, повинні отримати його, навіть якщо розглядається проведення тромбектомії.

Нейропротекція в алгоритмі лікування ІІ запобігає збільшенню зони інфаркту. Існує два можливі підходи до використання нейропротекції в поєднанні з реперфузійною терапією: 1) ініціація нейропротекції якомога раніше після початку інсульту з метою продовження терапевтичного вікна для тромболітичної терапії; 2) нейропротекція під час або після часткової чи повної реперфузії для зменшення наслідків реперфузійних пошкоджень.

Важливу роль також відіграє цитиколін, який послаблює стимуляцію фосфоліпази А2 при ішемії, що зменшує втрату фосфоліпідів клітинних і мітохондріальних мембран. Цитиколін – це екзогенне джерело холіну для синтезу ацетилхоліну. Нейропротекторна дія цитиколіну вивчалась як при ішемічному, так і при геморагічному інсульті, тому він може бути використаний іще на догоспітальному етапі, до верифікації типу інсульту. Мембранопротекторна дія цитиколіну може продовжувати терапевтичне вікно. Низка рандомізованих контрольованих досліджень і їх метааналіз підтверджують достовірну клінічну ефективність цитиколіну при ІІ за умови призначення його в перші 24 год, у тому числі в пацієнтів, яким не проводився тромболізис.

Неабиякий інтерес викликала доповідь професора Madan Prasad (Каліфорнія, США), котрий розповів про останні досягнення в оцінюванні та менеджменті периферичних нейропатій.

У США периферичні нейропатії трапляються з частотою 2,4% у загальній популяції, 8% із них – в осіб віком понад 50 років. Існує думка, що число хворих на периферичні нейропатії до 2025 року може збільшитися вдвічі. Основною причиною виникнення периферичних нейропатій у США вважається



діабет, в інших країнах це можуть бути інфекційні захворювання. Дослідження 1999 року показало, що найчастіше периферична нейропатія вражає населення старшого віку.

Симптоми захворювання поділяють на моторні, сенсорні й автономні. Сенсорні характеризуються онімінням, відчуттям поколювання. Пацієнти порівнюють свій стан з одягненими рукавичками або панчогами. Автономні симптоми являють собою порушення швидкості серцебиття, вазомоторні – зниження тиску, відчуття холоду, пов'язане з порушенням немієлінізованих волокон типу С. Сексуальні порушення в чоловіків характеризуються еректильною дисфункцією, в жінок – сухістю піхви.

Американська асоціація діабету оприлюднила такі дані: 30% хворих віком понад 40 років висловлюють скарги на відчуття дискомфорту в ділянках стоп, 13% відчують оніміння нижніх кінцівок. У 50% протягом 25 років від часу встановлення діагнозу розвивається діабетична нейропатія.

Пацієнти скаржаться на пекучий біль у стопах, поколювання в кистях і стопах за типом голок. У міру прогресування хвороби втрачається здатність відчувати гарячу та холодну температуру. Отже, знижується якість життя пацієнтів унаслідок втрати можливості активного руху.

М'яз може поступово розірватися через порушення структури нерва. Саме тому хворі мають проходити постійні обстеження для запобігання утворенню виразки, що може закінчитись ампутацією стопи.

Усі органи та системи можуть бути залучені в процес. Наприклад, ознаками порушення з боку шлунково-кишкового тракту є дисфагія та гастропарез, а з боку серцево-судинної системи – тахікардія спокою.

У 60% випадків причиною нейропатії є цукровий діабет. Діагностика включає збір анамнезу, клінічні спостереження та лабораторні аналізи. Проводяться тести на венеричні захворювання, антитіла до хвороби Лайма, системного червоного вовчак.

Патологія може бути симетричною й асиметричною, залежно від характеру ураження аксонів. Аксональна нейропатія характеризується поганим прогнозом, тоді як демієлінізована – більш сприятливим.

Якщо причина нейропатії невідома, вдаються до симптоматичної терапії. Найчастіше в практиці лікаря трапляється зап'ястково-тунельний синдром. Лікування залежить від ступеня ураження: слабка полінейропатія потребує носіння напульсника, помірна – використання кортикостероїдів, важка – хірургічного втручання для зняття набряку.

Спадкова нейропатія успадковується за аутосомно-домінантним типом, швидко прогресує. Механізми дії препаратів полягають у взаємодії з мутантним геном, який кодує білок, що неправильно згортається й відкладається в усіх тканинах організму. Таким чином переривається утворення та припиняється поширення амілоїдних бляшок.

За діабетичної нейропатії надлишок глюкози впливає на мієлінову оболонку й нерви втрачають можливість передавати імпульс. Симптоми залежать від ступеня ураження волокон.

Профілактика полінейропатії включає контроль маси тіла, ведення активного способу життя, відмову від куріння та нормалізацію цукру в крові.

Гостинний прийом, насичена програма, цікаві доповіді зробили симпозіум однією з найзнаковіших подій вітчизняного медичного світу, котру дійсно варто відвідувати.

Підготувала Ольга Бублієва

Лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь: місце препарату Кантопрес-Дарниця

Фібриляція передсердь (ФП) – найчастіше стійке порушення ритму в клінічній практиці, особливо в пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця (ІХС) і в осіб похилого віку (Healey J. et al., 2017). Це потенційно небезпечна аритмія, що підвищує ризик тромбоемболічних подій у 5-7 разів, ризик серцевої недостатності (СН) і смерті – удвічі (Patel N. et al., 2014; Alonso A. et al., 2016). У 4% пацієнтів із ФП упродовж року виникає тахікардіоміопатія. ФП віднесено до захворювань, які суттєво підвищують ризик серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ (Williams B. et al., ESC/ESH, 2018).



На Х ювілейному міжнародному медичному форумі (17-19 квітня, м. Київ) проблемі терапії ФП була присвячена доповідь президента Асоціації аритмологів України, керівника відділу аритмій серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска» НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук, професора І. М. Котура, котру він розпочав із пильнянської терапії.

Олега Сергійовича Сичова, котру він розпочав із питання призначення антикоагулянтної терапії.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) пацієнтам із ФП показана тривала антикоагуляція залежно від ступеня ризику, оскільки ФП зумовлює третину всіх випадків інсульту. Адекватність дозування антагоністів вітаміну К (ABK) визначається досягненням показників міжнародного нормалізованого відношення (MNV) у межах 2,0-3,0. На початку терапії MNV контролюють кожні 3 дні амбулаторно (щоденно у стаціонарі); після досягнення цільового MNV у двох послідовних визначеннях – щомісяця з розрахунком TTR (часу в терапевтичному діапазоні) валідним методом, наприклад за Rosendaal. Адекватною вважається антикоагуляція з показниками TTR >70%. Неадекватна антикоагуляція підвищує ризик інсульту та кровотеч.

За відсутності можливості адекватного контролю МНВ краще призначати нові оральні антикоагулянти – НОАК (клас рекомендації І, рівень доказів В), особливо в пацієнтів із ФП, яка вперше виникла (ІА). Практика підтверджує переваги НОАК над АВК щодо ефективності та профілю безпеки як у первинній, так і у вторинній профілактиці інсульту, а також ризику смерті при неклапанній ФП. Найбільша доказовість у ривароксabanу: зниження ризику системної емболії / інсульту на 21%, ризику небезпечних кровотеч – на 31%, фатальних – на 50% у порівнянні з варфаріном (дослідження ROCKET AF); переваги над варфаріном при кардіоверсії (X-VerT), абляції (VENTURE) та чресшкірних втручаннях (PIONEER AF-PCI); зівстану з варфаріном здатність лізису внутрішньопідсердечних тромбів (X-TRA). Його ефективність підтверджена в пацієнтів із коморбідністю: АГ, СН, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, перенесеним інсультом. Препарат застосовують 1 раз на добу, доза визначається кліренсом креатиніну (КК >60 мл/хв – 20 мг, ≤60 мл/хв – 10-15 мг). У разі призначення ОАК пацієнтам із КК <60 мл/хв час у місяцях до наступного візиту для оцінки функції нирок розраховують як КК/10. При вагітності НОАК протипоказані, жінкам із ФП та ризиком інсульту в І триместрі призначають гепарин, надалі АВК із переходом на гепарин за 2-4 тиж до пологів.

В Україні для підвищення результативності профілактики інсульту при ФП проводився проект «PROSTIR (PROphylaxis Of STroke In Regions) без інсульту», що дало можливість створити алгоритм вибору ОАК і контролю ефективності антикоагуляції (рис. 1).

Контроль частоти. Найчастіше для цього застосовують β -блокатори, які продемонстрували здатність знижувати ризик раптової смерті (РС) за час спостереження 1-2 роки: пропранолол на 28% (дослідження ВНАТ, 3837 пацієнтів після інфаркту міокарда – ІМ); карведилол на 41% (CAPRICORN, 2600 пацієнтів із дисфункцією лівого шлуночка після ІМ); бісопролол на 44% (CIBIS-II, 2647 пацієнтів із СН III-IV функціональних класів за NYHA); метопролол на 41% (MERIT-HF, 3991 пацієнт із СН); небіволлол на 38% (SENIORS, 2135 пацієнтів із СН).

Відновлення синусового ритму є важливим аспектом терапії. Результати реєстру GARFIELD (2013) продемонстрували, що впродовж одного року після встановлення діагнозу в пацієнтів із тактикою контролю ритму смертність від усіх причин була на 28% нижчою ($p=0,041$) у порівнянні з пацієнтами, в яких обрано тактику контролю частоти.

Амбулаторне застосування підходу «таблетка в кишені» є безпечним (конверсія у тріпотіння передсердь зі швидким проведенням імпульсу лише в 0,18%) та ефективним (конверсія в синусовий ритм у 94%) у пацієнтів без структурних захворювань серця з вираженою симптоматикою й нечастими (раз на місяць – раз на рік) епізодами ФП за умови, що попередньо проведено скринінг показань і протипоказань та перевірено їх безпеку в умовах стаціонару. У пацієнта не повинно бути ІМ в анамнезі, гіпертрофічної чи дилатаційної

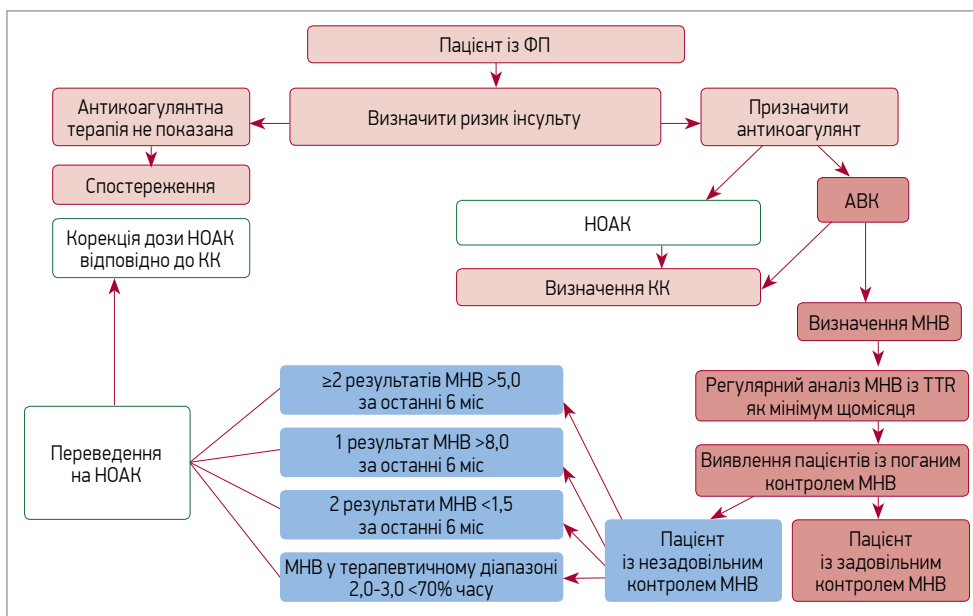


Рис. 1. Алгоритм роботи лікаря у програмі «PROSTIR без інсульту»

кардіоміопатії (КМП), вроджених або ревматичних вад серця, застійної (>II A) чи прогресуючої СН, гіпертрофії лівого шлуночка (товщина стінки ≥ 14 мм) або зниження фракції викиду (ФВ) $<45\%$.

Тривалий контроль ритму показаний симптоматичним пацієнтам, у яких ФП виникає на тлі структурної хвороби серця.

За відсутності структурних захворювань серця застосовують такі антиаритмічні препарати (ААП): β -блокатори, соталол, дронедазон, аміодарон при адренергічно опосередкованій ФП; дизопірамід, етакіцин, флекаїнід при вагус-опосередкованій ФП; дронедазон, флекаїнід, пропafenон, соталол, аміодарон при невизначеній або змішаній ФП. Якщо ААП неефективні чи протипоказані, а також за вибором пацієнта виконується абляція.

Вплив на основне захворювання. Результати вітчизняного популяційного дослідження (Срібна О.В., 2007) продемонстрували, що більшість випадків ФП зумовлені АГ, ІХС або їх поєднанням (рис. 2).

Тож невідомою умовою запобігання ФП, ефективної профілактики рецидивів і серцево-судинних ускладнень є **досягнення й утримання цільового офісного артеріального тиску <130/80, пульсового тиску ≤50 мм рт. ст.** Ремодельовання серця – це патогенетичне підґрунтя виникнення ФП при АГ, ІХС, гіпертрофічній КМП, фіброзі міокарда, що зумовлює ідентичність динамічного спостереження за величиною індексу маси міокарда лівого шлуночка та розміром лівого передсердя принаймні раз на рік. Блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) забезпечують регрес цих змін, тому це елемент первинної профілактики ФП.

Відповідно до рекомендацій ESC (2016) для профілактики ФП, яка виникла вперше, треба призначити інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) / блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) та β -блокатор у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ (IIa, A); ІАПФ/БРА в пацієнтів з АГ, особливо при гіпертрофії лівого шлуночка (IIa, B). Призначення ІАПФ/БРА можна розглядати в пацієнтів із рецидивом ФП, яким проводили електрична кардіоверсія й терапія ААП (IIa, B).

Доведено, що ІАПФ знижують ризик аритмічної смерті: каптоприл у порівнянні з гідралазином (дослідження Ну-С; RR 0,63 для загальної смертності та 0,13 для PC), трандолаприл у порівнянні з плацебо (TRACE; RR 0,75 та 0,76 відповідно), еналаприл у порівнянні з комбінацією гідралазину + ізосорбіду динітрат (V-HeFT II; RR 0,70 та 0,72 відповідно).

Пацієнтам із симптомами СН III-IV функціональних класів за NYHA зі зниженою ФВ лівого шлуночка до β -блокатора рекомендовано додати ІАПФ для зниження ризику госпіталізації з приводу СН і смерті (І, А). Серед ІАПФ доведено ефективність при СН мають еналаприл, лозартан, лізінпріліл, раміпріліл і трандолаприл.

Невідкладне лікування гіпертензивних кризів у хворих на ФП. Патогенетично обґрунтованим у таких випадках є призначення есмололу внутрішньовенно та препарату **Каптопрес-Дарнія** (каптоприл 50 мг, гідрохлортiazид 25 мг) сублінгвально.

На особливу увагу заслуговує вітчизняний препарат **Каптопрес-Дарниця**, що випускається понад 20 років. Антигіпертензивний ефект ІАПФ каптоприлу зумовлений пригніченням РААС і не супроводжується

підвищенням частоти серцевих скорочень. На додаток він характеризується численними плеiotропними ефектами (вазо-, кардіо-, нефропротекторний; антиоксидантний, антипроліферативний, антифібротичний, антиаритмічний, ангіотромботичний, антиатеросклеротичний) і доведеною ефективністю щодо зниження ризику РС, ускладнень при АГ, СН, ІМ, діабетичній нефропатії. Другим компонентом комбінації є найчастіше вживаний тіазидний діуретик, сечогінна та протинабрякова дія котрого потенціює ефект ІАПФ. Зниження артеріального

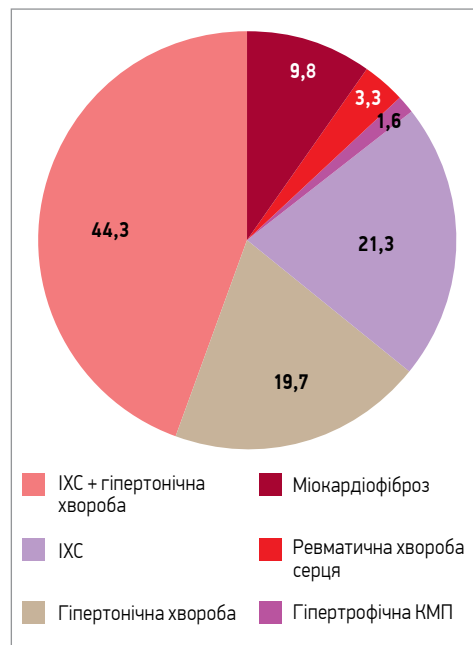


Рис. 2. Основні захворювання (%) у пацієнтів із ФП

тиску під впливом препарату **Каптопрес-Дарниця** порівнюється до такого при сублінгвальному застосуванні нітрогліцерину чи ніфедипіну, але він значно рідше спричиняє побічні ефекти. Швидкий початок (15-45 хв) і коротка тривалість (3-4 год) дії гарантує безпеку в пацієнтів із нестабільною гемодинамікою, зокрема при гострій/декомпенсованій СН, гострому ІМ, гемодинамічно нестабільних аритміях. Ще однією перевагою є доступність препарату завдяки низькій вартості та наявності в будь-якій аптеці.

Отже, ФП є однією з найважливіших проблем як у світі, так і в Україні. Успішна терапія передбачає не лише відновлення та контроль ритму, а й профілактику рецидивів і ускладнень за рахунок антикоагуляції та впливу на основне захворювання.

Підготувала Ольга Королук

КАПТОПРЕС-ДАРНИЦЯ

«ШВИДКА ДОПОМОГА»** У ДОМАШНЮ АПТЕЧКУ КОЖНОГО ГІПЕРТОНІКА

- Відмінний профіль безпеки²
- Багаторічний досвід застосування²
- Досягнення цільових значень АТ^{***} у 96.6%²



1. Артериальна гіпертензія. Стандарти оказання медичинської допомоги врачами первинного зв'язу [по матеріалам Руководства Американської колегії кардіологів/Американської асоціації серця (ACC/AHA) 2017 г. по профілактиці, виявленню, оцінці і контролю підвищеного артеріального тиску у дорослих пацієнтів]. УКР. МД. ЧАСОПІСЬ 4 (126). 1. – VI/VII/2018. 2. Застосування комбінації капторилу з діархоротиномідом (Капторес) у терапії артеріальної гіпертензії та неускладнених первинних кризів. «Здоров'я України №21. (442). Листопад 2018. 3. Артеріальна гіпертензія. Стандарти оказання медичинської допомоги врачами первинного зв'язу. УКР.МД.ЧАСОПІСЬ 4(126).1.1.

* За результатами конкурсу слоганих впадовань («Вибір року») України 2016, 2017, 2018 www.choice-of-the-year.com.ua

[illegible]

Місце препаратів сульфонілсечовини в сучасних алгоритмах лікування цукрового діабету 2 типу

31 травня в м. Львові відбулася Всеукраїнська науково-практична конференція «Проблемні питання діагностики та лікування ендокринних захворювань».



Значну увагу аудиторії привернув виступ завідувача відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Любові Костянтинівни

Соколової, що стосувався місця препаратів сульфонілсечовини (ПСС) у сучасних алгоритмах лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

ПСС застосовуються в лікуванні ЦД протягом тривалого часу. У США вони є найчастіше призначуваними препаратами другої лінії, їх пропорційна частка в складі всіх цукрознижувальних медикаментів є стабільною впродовж багатьох років. У наш час дедалі більшої популярності набувають нові класи протидіабетичних засобів, а саме інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2) й агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (аГПП-1), переваги яких у пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями широко відомі. Проте слід розуміти, що в основі лікування ЦД має лежати не лише профілактика серцево-судинних катастроф та інших ускладнень, а й контроль рівня глікемії та компенсація діабету. Якщо рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) пацієнта перевищує цільові значення, жодні інноваційні препарати не працюватимуть належним чином. Саме HbA_{1c} є найпотужнішим предиктором розвитку як макросудинних, так і мікросудинних ускладнень ЦД. Зокрема, в разі зростання HbA_{1c} виразно підвищується ризик інфаркту міокарда й інсульту (Rawshani A. et al., 2018). У свою чергу, зниження рівня HbA_{1c} на 1% супроводжується зменшенням ризику мікросудинних ускладнень на 37% (Riddle M.C. et al., 2018). Доповідач

наголосила, що майже всі дослідження, в яких були доведені переваги інноваційних цукрознижувальних препаратів, проводилися за участю пацієнтів із близькими до норми показниками HbA_{1c} . Тобто потрібно усвідомлювати, що нові класи препаратів чинять свою кардіопротекторну дію лише на тлі компенсованого за допомогою «більш старих» медикаментів ЦД. А чи було би досягнуто такого ефекту за умови $HbA_{1c} > 9\%$, який спостерігається у 80% пацієнтів із ЦД у нашій країні, невідомо. Тому слід призначати пацієнту медикаменти, що ефективно нормалізують рівень HbA_{1c} , а вже потім (або, за можливості, одночасно) – препарати, що запобігатимуть кардіоваскулярним ускладненням.

Відповідно до Консенсусу з лікування ЦД 2 типу (2018), прийнятого Американською асоціацією діабету та Європейською асоціацією з вивчення діабету, цілі терапії ЦД 2 типу – запобігти чи відтермінувати розвиток ускладнень, а також зберегти якість життя пацієнта. Це потребує контролю глікемії й управління факторами серцево-судинного ризику, регулярного спостереження й, що важливо, орієнтованого на пацієнта підходу, що дає змогу підвищити його залученість до власного лікування.

ПСС є ефективнішими в зниженні HbA_{1c} , ніж інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4) та ІНЗКТГ-2. Так, ПСС характеризуються високою ефективністю (знижують HbA_{1c} на 1,0-2,0%), ІДПП-4 – середньою (на 0,5-1,5%), а ІНЗКТГ-2 – середньою/високою ефективністю залежно від швидкості клубочкової фільтрації. Слід зазначити, що в цьому аспекті не обговорюється метформін, який є базовим препаратом. Ідеться про медикаменти, що слід додавати до метформіну.

Близько половини всіх наявних цукрознижувальних препаратів становлять ПСС;

це пояснюється високою ефективністю зазначених засобів у зниженні HbA_{1c} . Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я з лікування ЦД 2 типу (2018), ПСС рекомендовані пацієнтам із ЦД 2 типу, котрі не досягають контролю рівня цукру в крові під час прийому метформіну в монотерапії, або пацієнтам, яким метформін протипоказаний. Важливо, що в пацієнтів віком понад 60 років слід уникати призначення глібенкламиду. ПСС із кращим профілем безпеки щодо гіпоглікемій (гліклазид) є ліпшим для пацієнтів, у яких можливі проблеми в цьому аспекті (особи з ризиком різкого зниження глікемії; особи, обізнані про небезпеку глікемії; пацієнти, котрі живуть на самоті; ті, хто водить автомобіль або керує механізмами в процесі роботи). На жаль, низька вартість глібенкламиду зумовлює його часте використання вітчизняними лікарями. Утім, варто пам'ятати, що ПСС з оптимальним профілем безпеки є гліклазид.

Уже згаданий консенсус Американської асоціації діабету та Європейської асоціації з вивчення діабету стверджує, що ІНЗКТГ-2 та аГПП-1 продемонстрували переваги в зниженні ризику кардіоваскулярних ускладнень лише для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) в анамнезі, тоді як у пацієнтів без ССЗ ці препарати не показали жодних переваг поза зниженням рівня глюкози. При аналізі окремих підгруп учасників було показано, що в пацієнтів низького ризику сприятливого впливу на ризик ССЗ не спостерігалось. Отже, консенсус рекомендує призначати ПСС пацієнтам із відсутнім або низьким встановленим ризиком ССЗ (відповідно до світових статистичних даних, такі хворі становлять близько 20% пацієнтів із ЦД) або тим, для кого має значення вартість лікування. Безсумнівно, останній аспект важливий для переважної більшості українських пацієнтів. Як уже було згадано, з метою мінімізації ризику гіпоглікемій рекомендовано обирати ПСС третього покоління (гліклазид).

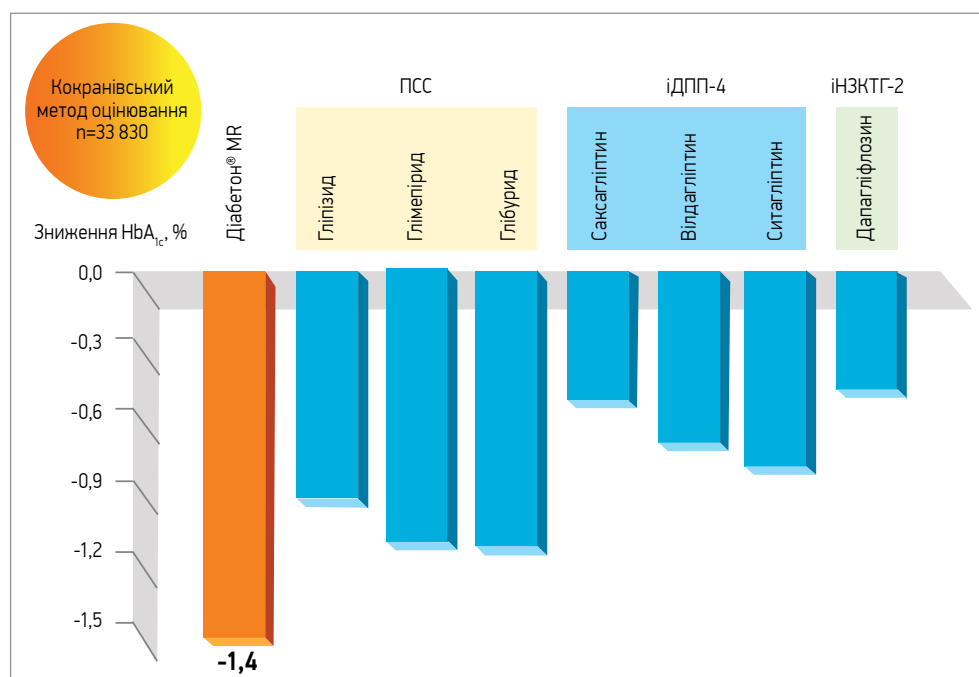


Рис. 1. Зниження рівня HbA_{1c} на тлі прийому цукрознижувальних препаратів (адаптовано за результатами дослідження Jia та співавт., 2018)

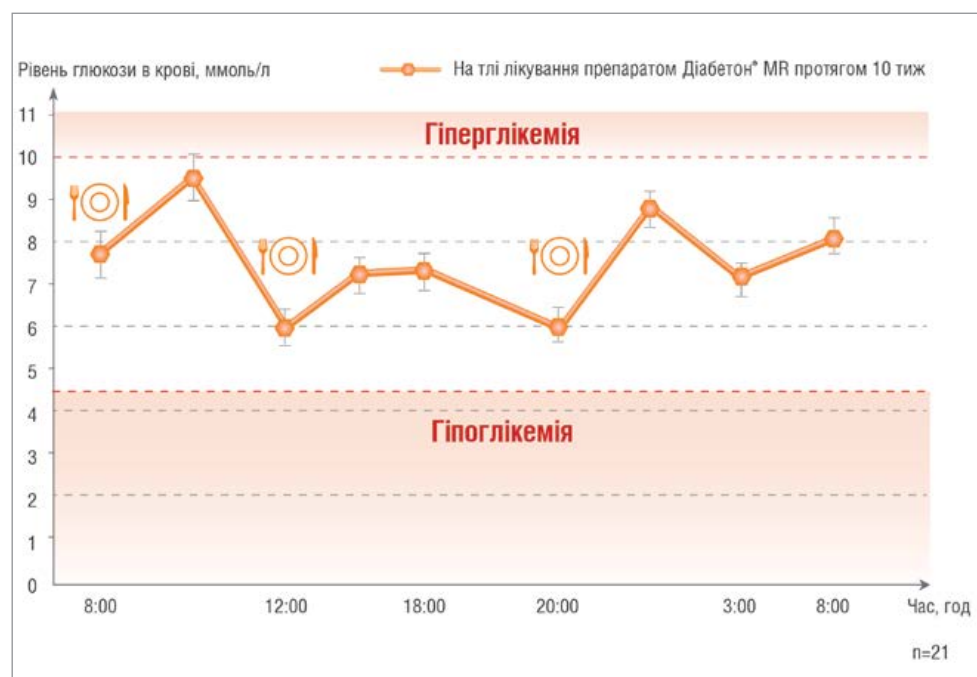


Рис. 2. Добовий глікемічний профіль через 10 тиж лікування препаратом Діабетон® MR (адаптовано за результатами дослідження Guillausseau та співавт., 2001)

Однозначно ефективність різних ПСС відрізняється. У масштабному метааналізі Y. Jia та співавт. (2018) за участю 33 830 пацієнтів було показано, що **Діабетон® MR («Серв'є», Франція) ефективніше знижує HbA_{1c} , ніж інші цукрознижувальні препарати, в тому числі інші ПСС (гліпізид, глімепірид, глібурид), іДПП-4 (саксагліптин, відагліптин, ситагліптин) та іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин) (рис. 1). Аналогічні результати було отримано й в українському дослідженні «ДІАПАРТНЕР» за участю 1904 хворих на ЦД 2 типу, котрі не досягли цільових значень глікемії на тлі монотерапії препаратом метформіну. Авторами дослідження було зафіксовано зниження HbA_{1c} на 1,4% та глюкози натще – на 2,9 ммоль/л.**

Головним механізмом дії препарату Діабетон® MR є відновлення секреції інсуліну передусім за рахунок встановлення першої фази інсулінової секреції. Крім того, Діабетон® MR запобігає апоптозу β -клітин підшлункової залози, причому більшою мірою, ніж інші ПСС (глібенкламід, глімепірид). Важливими перевагами препарату Діабетон® MR є низький ризик гіпоглікемічних реакцій і здатність утримувати рівень глюкози крові в нормі протягом 24 год (Guillausseau P.J., 2001) (рис. 2). Доведено, що на тлі терапії препаратом Діабетон® MR компенсація ЦД може тривати роками – в середньому близько 15 років (Satoh J. et al., 2005).

Окремо слід наголосити, що Діабетон® MR забезпечує потужну нефропротекцію. У класичному дослідженні ADVANCE було показано, що застосування препарату Діабетон® MR забезпечує зниження ризику виникнення нових випадків мікроальбумінурії на 9% і макроальбумінурії – на 30%; нових випадків або погіршення нефропатії – на 21%, розвитку термінальної стадії хронічної хвороби нирок – на 65%. Відновлення до нормоальбумінурії фіксувалось у 20% учасників дослідження, а регрес альбумінурії на ≥ 1 стадію – у 15% (Patel A. et al., 2008). Гліклазид є також ефективнішим у зниженні ризику серцево-судинної смертності, ніж інші ПСС (Simpson et al., 2015).

Важливо, що Діабетон® MR забезпечує не лише ефективність, безпеку та хороший профіль переносимості, а й значну гнучкість лікування (можливість застосування в різних дозах і різних режимах терапії, в різних вікових групах). Саме на цьому аспекті акцентує нещодавня наукова стаття S. Kalra та D. Khandelwal (2018), що має назву «Сучасні ПСС наносять удар у відповідь: дослідження свободи гнучкості». Автори вказують, що гліклазид модифікованого вивільнення (Діабетон® MR) може застосовуватися в поєднанні з іншими пероральними протидіабетичними засобами й інсуліном, за умови нерегулярного харчування, у хворих із ризиком цереброваскулярних захворювань і хвороб периферичних артерій.

Діабетон® MR можна застосовувати під час релігійних постів, він не спричиняє підвищення чутливості до алкоголю. Препарат безпечний та ефективний у людей літнього віку, пацієнтів із ССЗ та ураженням нирок, легкими/помірними печінковими порушеннями. Потужна доказова база та низка клінічних переваг препарату Діабетон® MR

гарантують, що й у майбутньому цей засіб залишатиметься препаратом вибору для некомпенсованого ЦД 2 типу.

Діабетон® MR входить до Національної програми «Доступні ліки», в якій є єдиним оригінальним цукрознижувальним препаратом. Доплата за Діабетон® MR перевищує доплату за низку інших гліклазидів орієнтовно на 20 грн за місячний курс препарату, що дає пацієнтам змогу лікуватися оригінальним засобом за відносно невисокою вартістю. Переваги оригінальних препаратів є безумовними. Усі масштабні міжнародні дослідження гліклазиду модифікованого вивільнення за участю близько 20 тис. пацієнтів були проведені саме з препаратом Діабетон® MR. Він забезпечує стабільне зниження глюкози крові та контроль глікемії протягом усієї доби, а також знижує ймовірність розвитку діабетичного ураження нирок.

На завершення Л.К. Соколова зробила такі висновки.

1. У сучасних міжнародних рекомендаціях із лікування ЦД 2 типу ПСС виступають другою лінією засобів для комбінації з метформіном.

2. Діабетон® MR («Серв'є», Франція) – оригінальний гліклазид, який ефективно знижує рівень HbA_{1c} , характеризується низьким ризиком гіпоглікемії та зменшує ймовірність розвитку мікро- й макросудинних ускладнень, у тому числі ураження нирок, відповідно до результатів дослідження ADVANCE.

3. На сьогодні Діабетон® MR являє собою ефективний препарат вибору для пацієнтів із ЦД 2 типу, що не змогли досягти контролю глікемії на тлі монотерапії метформіном.

Підготувала Лариса Стрільчук

37

ДОПОМАГАЄ ВИКОНАТИ ВАШУ МІСІЮ – НОРМАЛІЗУВАТИ ГЛІКЕМІЮ

ДІАБЕТОН® MR 60 мг
Гліклазид
30 таблеток з модифікованим вивільненням

Склад*: діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; одна з допоміжних речовин - лактози моногідрат. Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням. Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ A10B B09. Фармакологічні властивості*. Фармакокінетика. Діюча речовина гліклазид – це пероральний цукрознижувальний засіб, який є похідним сульфанілсечовини та відрізняється від інших препаратів наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендокринний зв'язок. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β -клітинами островців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреції С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім власних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемодинамічні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсулінсекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну відбувається відповідно до прийнятої їжі чи навантаження глюкозою. Показання. Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла; попередження ускладнень цукрового діабету II типу: зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень, зокрема нових випадків або погіршення нефропатії у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, які лікуються за стратегією інтенсивного контролю глікемії. Протипоказання. Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка печінкова або ниркова недостатність (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); лікування міконазолом; період годування груддю. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*. Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: міконазол. Не рекомендоване одночасне застосування: фенілбутазон, алкоголь. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазолідиніони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), β -блокатори, флуоназол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H_2 -рецепторів, інгібітори МАО, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик виникнення гіпоглікемії. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. Комбінації, що потребують обережності: хлорпропамід при застосуванні у високих дозах, глюкокортикоїди та внутрішньочеревні: ритондін, салбутамол, тербуталін, препарати зірбою. Препарати, які можуть спричинити дисліпемію. Комбінації, що потребують обережності: фторнолони. Комбінації, які слід брати до уваги: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати. Особливості застосування*. Цей препарат слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). Виникнення гіпоглікемії більш вірогідне при низькокалорійному харчуванні, довготривалому або сильному фізичному навантаженні, вживанні алкоголю або застосуванні комбінації гіпоглікемічних препаратів. При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникати гіпоглікемія. Іноді гіпоглікемія може бути тяжкою та тривалою. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Для зниження ризику виникнення епізодів гіпоглікемії необхідно брати до уваги індивідуальні особливості пацієнтів, давати їм чіткі пояснення та ретельно підбирати дозу. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФД) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФД-недостатністю альтернативної терапії іншого класу. До складу препарату входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, недостатністю лактази Лаппа не рекомендовано призначати цей препарат. Застосування у період вагітності або годування груддю*. Пероральні цукрознижувальні препарати (включаючи Діабетон® MR 60 мг) не слід застосовувати під час вагітності. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через можливість виникнення неонатальної гіпоглікемії. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вжити їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. Спосіб застосування та дози*. Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку. 1 таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням препарату Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами. Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігундами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При недостатній адекватності контролю глюкози крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендовано мінімальна початкова доза 30 мг на добу. Передозування*. Передозування препаратів сульфанілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Симптоми помірної гіпоглікемії (без втрати свідомості та без неврологічних симптомів) необхідно коригувати прийняттям вуглеводів (цукру), корекцією дози цукрознижувального препарату та/або дієти. Ретельний нагляд за пацієнтом слід продовжувати, поки лікар не буде впевнений, що пацієнт у безпеці. Тяжка гіпоглікемія з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10%) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. Побічні реакції*. Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкової розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювання, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються нижчезазначені побічні ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопалулярні висипання, бульозні реакції (такі як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз) та дуже рідко – медикаментозна висипка з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці зміни зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфанілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфанілсечовини або у поодинокі випадки з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю. Упаковка. По 15 таблеток у блистері (ПВХ/алюміній). По 2 блистери у коробці з картону. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/2158/02/02. Наказ №197 від 16.03.2016, зміни від 30.11.2018 Наказ № 2237.

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованій виданні, призначений для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Інформація представлена у скороченому вигляді, більш детальну інформацію викладено в інструкції для медичного застосування препарату. Імпортёр: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 01054, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40. Copyright © [2019] ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені

SERVIER

Метаболический синдром и воспалительные заболевания кожи

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность факторов риска, определяющих развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2 типа. Хотя в настоящее время МС используется в качестве своеобразного инструмента для выявления взрослых с высоким риском ССЗ, существует противоположное мнение о целесообразности его применения в педиатрической популяции. Возрастающая распространенность МС, высокий уровень заболеваемости и смертности, ассоциированный с этим синдромом, обуславливают высокий интерес к ранней диагностике сопутствующих заболеваний. Научные исследования МС и хронического воспаления, лежащего в его основе, выявили сложные патофизиологические взаимосвязи с различными воспалительными дерматозами. Особый интерес представляет изучение трех распространенных дерматологических патологий: псориаза, гнойного гидраденита (ГА), атопического дерматита (АтД). Хотя последствия МС часто не проявляются вплоть до совершеннолетия, клиницисты должны быть осведомлены о потенциальных коморбидных заболеваниях у детей.

Метаболический синдром

МС, впервые описанный (1988) как синдром X, претерпел множество изменений названия и дефиниции. Последнее определение, одобренное (2009) коалицией независимых ассоциаций, включая Международную федерацию диабета (Internal Diabetes Federation – IDF), Национальный институт заболеваний сердца, легких и крови, Американскую кардиологическую ассоциацию, Всемирную федерацию сердца, Международное общество атеросклероза, Международную ассоциацию по изучению ожирения, предусматривает как минимум наличие трех из пяти нижеиследующих критериев для подтверждения диагноза МС: большая окружность талии (ОТ), низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), гипертриглицеридемия, высокое артериальное давление (АД), гипергликемия (табл. 1).

Эти составные факторы риска используются для идентификации пациентов с высоким риском ССЗ. Распространенность МС в общей популяции оценивается в 15-25%. Возрастающая распространенность ожирения среди детей и подростков все чаще ассоциируется с педиатрическим МС. В связи с отсутствием четких метаболических критериев для этой возрастной группы точно оценить распространенность МС в педиатрической популяции достаточно сложно. Исследователи предложили более 40 определений педиатрического МС, однако в настоящее время нет ни одного консенсусного руководства по данной патологии у детей. В клинической практике наиболее часто используется дефиниция IDF (2007), подчеркивающая важность центрального ожирения, но не позволяющая установить диагноз МС у детей до 10 лет. По данным различных широкомасштабных популяционных исследований, распространенность МС в педиатрической популяции оценивается в 3-4%.

Наибольший интерес среди воспалительных заболеваний кожи (ВЗК) у детей представляют, в частности, псориаз, ГА, АтД (табл. 2). Точная временная последовательность, объясняющая взаимосвязь между МС и псориазом, ГА остается пока не ясной, наличие зависимости между МС и АтД продолжает обсуждаться. Дети с перечисленными ВЗК могут иметь ≥1 недиагностированных

компонентов МС, несмотря на юный возраст. Существуют разногласия относительно способности педиатрического МС влиять на вероятность развития ССЗ у взрослых. В одном долгосрочном исследовании с длительностью наблюдения 25 лет представлены доказательства взаимосвязи педиатрического МС и появления кардиоваскулярных факторов риска (КФР) у взрослых. Однако недавний систематический обзор, подготовленный Badaoui и соавт., утверждает, что псориаз у детей не ассоциирован с возникновением у них коморбидной кардиоваскулярной или метаболической патологии, а наблюдение за метаболическими параметрами в педиатрической популяции не является целесообразным. Таким образом, как взаимосвязь, так и клинические последствия МС и КФР у детей с ВЗК в настоящее время еще четко не установлены.

Псориаз

Ранее считалось, что ВЗК ограничиваются только поражением кожи, в настоящее время псориаз известен как системное воспалительное заболевание. Исследование, опубликованное в 1978 г. McDonald и Calabresi, представило доказательства наличия взаимосвязи между псориазом и высокой распространенностью окклюзионных заболеваний сосудов. Многочисленные обсервационные исследования, проведенные с тех пор, подтвердили данную зависимость; недавно опубликованные исследования направлены на определение взаимосвязи между псориазом и МС как у взрослых, так и у детей.

Обзор

Псориаз представляет собой многофакторное хроническое ВЗК, характеризующееся появлением резко ограниченных, эритематозных и чешуйчатых бляшек. Псориаз является относительно распространенным заболеванием, поражающим 2-5% населения во всем мире. В структуре всех дерматозов у детей до 16 лет на долю псориаза приходится примерно 4%, а общая распространенность псориаза в педиатрической популяции составляет 0,5-2%. Средний возраст начала заболевания составляет 8-11 лет, примерно в 1/3 случаев псориаз проявляется до 20-летнего

возраста. Как и у взрослых, в педиатрической популяции наиболее распространен хронический бляшковый псориаз, представленный эритематозными, гиперкератическими бляшками с лежащими на них серебристо-белыми чешуйками. Наиболее часто поражается волосистая часть головы, локти, колени, пояснично-крестцовая область; однако существуют широкая индивидуальная вариабельность. У детей в патологический процесс вовлекаются также лицо и аногенитальная область.

Псориаз и МС

Псориаз является сложным заболеванием, которое опосредовано взаимодействием различных генов, дисрегуляцией иммунной системы, влиянием факторов окружающей среды. Точное представление патогенетических механизмов, объединяющих псориаз и МС, выходит за рамки данного обзора, но понимание патологических процессов помогает разработать подходы к лечению. При псориазе наблюдается избыточная активация Т-хелперов Th1, Th17, а также провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1, фактор некроза опухоли (ФНО), они подобны воспалительным маркерам, уровень которых возрастает при ожирении. Термин «псориатический марш» часто используют для описания этой взаимосвязи, тогда как системное воспаление при псориазе и изменение профиля адипокинов при ожирении способствуют развитию ИР, формированию эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, в конечном счете приводящих к инфаркту миокарда и инсульту. Распространенность МС среди больных псориазом в настоящее время оценивается в 20-50%. Во взрослой популяции появление любого компонента МС ассоциировано с увеличением заболеваемости псориазом, наиболее сильная корреляция зафиксирована для ожирения. Метаанализ, опубликованный в 2017 г., констатировал высокий риск развития псориаза и МС у взрослых (объединенное отношение шансов, ОШ 2,14; 95% ДИ 1,84-2,48); однако среди исследований, вошедших в метаанализ, отмечен высокий уровень гетерогенности и риск допущения систематических ошибок. Langan и соавт. представили доказательства взаимосвязи «доза-ответ» между двумя заболеваниями. С другой стороны, в исследованиях, анализировавших наличие подобной зависимости у детей, больных псориазом и МС, ССЗ, получены противоречивые результаты. В последнем систематическом обзоре, представленном Badaoui и соавт., утверждается, что МС не следует рассматривать как коморбидную патологию детскому псориазу. Эти выводы противоречат результатам метаанализа Pietrzak и соавт. (2017), которые оценивали взаимосвязь между метаболическим и/или кардиоваскулярным риском и псориазом у детей. Хотя результаты указанного исследования ограничены недостаточной мощностью, авторы зафиксировали высокую частоту МС, значимое снижение уровня ХС ЛПВП, высокий уровень гликемии натощак у детей, больных псориазом, по сравнению со здоровыми добровольцами. Незначительные различия наблюдались в уровне ТГ, ОТ, уровне АД. Другие исследователи отметили высокий уровень распространенности ожирения, СД, гипертензии, гиперлипидемии в когорте детей, страдающих псориазом.

Несмотря на противоположные данные о взаимосвязи МС и детского псориаза, результаты различных исследований подтвердили, что избыточная масса тела и центральное ожирение характерно для детей, больных псориазом, в отличие от здоровых добровольцев. Ожирение у детей ассоциировано с тяжелым течением псориаза, высокой активностью заболевания.

Рекомендации по лечению

Хотя взаимосвязь между МС и псориазом у детей оспаривается больше, чем соответствующая зависимость у взрослых, доказательства вероятности независимого развития двух заболеваний из-за сходных патогенетических механизмов (хроническое воспаление) чрезвычайно важны с клинической точки зрения. Ранняя диагностика метаболических нарушений, включая ИР, нарушения липидного обмена, гипергликемию, позволит предупредить долгосрочные последствия и развитие ССЗ у взрослых. Однако в большинстве случаев псориаз остается недиагностированным, а пациенты не получают надлежащего лечения вплоть до совершеннолетия, из-за чего клиницисты могут упустить возможность профилактики значимых коморбидных заболеваний.

Таблица 1. Определение МС у детей и подростков (IDF, 2007)					
Возрастная группа	Ожирение (ОТ)	АД	ХС ЛПВП	ТГ	Гликемия
<10 лет	≥90-й перцентиль	МС невозможно диагностировать до 10-летнего возраста, но следует модифицировать образ жизни и снизить массу тела			
10-16 лет*	≥90-й перцентиль или превышение критического значения ОТ для взрослых	САД 130 мм рт. ст. или ДАД ≥85 мм рт. ст.	<40 мг/дл	≥150 мг/дл	Натощак ≥100 мг/дл или диагностированный СД
≥16 лет**	≥94 см для мужчин-европеоидов и ≥80 см для женщин-европеоидов, со специфическими значениями для каждой этнической группы	САД ≥130 мм рт. ст. или ДАД ≥85 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов	<40 мг/дл у мужчин и <50 мг/дл у женщин или прием гиполипидемических препаратов	≥150 мг/дл и прием специфических препаратов для снижения уровня ТГ	
Примечания: * диагноз МС предполагает наличие центрального ожирения, а также 1-2 из перечисленных факторов; ** использовать диагностические критерии IDF для выявления МС у взрослых; ТГ – триглицериды; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.					

Таблица 2. Дерматологические заболевания, ассоциированные с МС	
Взаимосвязь	Дерматологическая патология
Сильная (представлено множество данных о взаимосвязи с ИР)	Черный акантоз, акне, ГА, псориаз
Умеренная (имеются некоторые доказательства связи с ИР)	Акрохордон, андрогенная алопеция, АтД, липоидный некробиоз
Слабая (незначительное количество доказательств связи с ИР)	Болезнь Бехчета, хроническая крапивница, эруптивный ксантоматоз, кольцевидная гранулема, красный плоский лишай, эритематозная волчанка, рецидивирующий афтозный стоматит, розацеа, синдром Шегрена, васкулит, витилиго
Примечание: ИР – инсулинорезистентность.	

Взрослые больные псориазом с отягощенным семейным анамнезом по МС, ССЗ подлежат тщательному скринингу с целью выявления МС. В настоящее время скрининговые или профилактические программы по предотвращению ССЗ у детей, больных псориазом, еще не разработаны. Некоторые авторы рекомендуют консультировать пациентов и информировать их о потенциальных кардиоваскулярных рисках, другие рекомендуют проводить скрининг среди детей, больных псориазом с признаками метаболической патологии. Доказано, что даже незначительное уменьшение массы тела больных псориазом может облегчить течение заболевания и увеличить эффективность терапии. Поэтому клиницистам следует подчеркивать важность изменения образа жизни и контроля массы тела. Системная терапия биологическими препаратами часто резервируется для лечения среднетяжелого/тяжелого течения заболевания; однако ингибиторы ФНО, такие как этанерцепт и устекинумаб (рекомендованные FDA для лечения детей с 4 и с 12 лет соответственно), как известно, могут противодействовать ИР. Поэтому раннее назначение биологических препаратов потенциально способно уменьшить симптомы псориаза и предотвратить возникновение коморбидной патологии. Следует учитывать, что системная терапия может, вероятно, повлиять на метаболический профиль: циклоспорин обладает потенциальным продиабетогенным действием и способен оказывать неблагоприятное влияние на уровень липидов и гликемии.

Гнойный гидраденит

ГА в настоящее время считается системным воспалительным заболеванием, протекающим с сопутствующим увеличением массы тела; имеется множество доказательств, подчеркивающих взаимосвязь ГА с МС. Поскольку ГА редко развивается у детей, существует относительно немного данных и исследований, анализировавших распространенность ГА и МС в педиатрической популяции. Тем не менее осведомленность о взаимосвязи между ГА и МС имеет значение как для лечения, так и для скрининга.

Обзор

ГА (известный также как инверсные акне, болезнь Verneuil) является тяжелым, прогрессирующим воспалительным заболеванием волосных фолликулов с формированием рецидивирующих, болезненных узлов, абсцессов, гнойных свищевых ходов. Так как диагноз ГА основывается исключительно на клинической картине, хроническом течении, без использования подтверждающих исследований, точные данные о распространенности патологии остаются неизвестными. По приблизительным оценкам, распространенность ГА в мире колеблется в пределах 1-4%. Как правило, заболевание развивается в пубертатном периоде или вскоре после него, средний возраст манифестации составляет 20 лет, преимущественно страдают женщины (3:1). Крайне редко (<2% случаев) диагноз устанавливается до 11 лет; в таких случаях имеют место преждевременное половое созревание либо отягощенный семейный анамнез, широкая распространенность заболевания.

Болезнь поражает в первую очередь области, богатые апокриновыми железами: подмышечные ямки, ангенитальную область, зоны под молочными железами. Первоначально при ГА появляются болезненные узлы и абсцессы. С течением времени рецидивы приводят к формированию свищевых ходов и фистул, предрасполагающих к появлению обезображивающих гипертрофических рубцов.

Гнойный гидраденит и МС

Точная причина возникновения ГА окончательно не определена, но значимая роль отводится генетическим, микробным, гормональным, иммунологическим факторам, а также влиянию окружающей среды. Многочисленные механические и экологические стрессоры, такие как трение, ожирение, курение, считаются провоцирующими факторами. Хотя патогенез ГА тщательно изучался ранее, в настоящее время считается, что гиперкератоз с последующей окклюзией терминального отдела волосного фолликула является первоначальным патологическим изменением. Последствия закупорки, дилатации и разрыва фолликула в дерме провоцирует активацию иммунной системы. Различные цитокины принимают участие в формировании аутовоспаления при ГА, включая значимые концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО. Уровни этих цитокинов коррелируют со степенью тяжести ГА.

Взаимосвязь между ГА и МС анализировали в ряде хорошо спланированных исследований; по данным одного ретроспективного исследования, распространенность МС у взрослых с ГА составляет 50,6%. Распространенность МС у больных ГА, вероятно, превышает таковую у пациентов с псориазом; данная взаимосвязь наблюдается и у детей. В широкомасштабном когортном исследовании, проведенном с участием больных ГА (n=3207), зафиксирована достоверная взаимосвязь между ГА и МС

(ОШ 1,61; 95% ДИ 1,36-1,89). Каждый компонент МС, как было показано, ассоциирован с ГА. Метаанализ, выполненный Tzellos и соавт. (2015), представил аналогичные данные. Отмечена достоверная взаимосвязь между ГА и МС (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,62-3,06) и всеми составляющими МС, за исключением высокого АД.

В литературе высказывают сомнения относительно того, что хроническое воспаление может полностью объяснить взаимосвязь между заболеваниями. В отличие от псориаза, длительность и тяжесть ГА не ассоциирована с распространенностью МС, тогда как МС может наблюдаться и при легком течении ГА. Кроме того, терапевтическая эффективность антагонистов ФНО уступает таковой при псориазе. Некоторые исследователи утверждают, что метаболическая аномалия является вторичной по отношению к воспалению кожи. Независимо от патогенеза, ГА и МС сопровождаются ростом известных провоспалительных медиаторов, также определяющихся при атеросклерозе и ССЗ. Анализ последствий взаимосвязи между ГА и МС свидетельствует о значительном увеличении риска ССЗ, кардиальной смерти у больных ГА, даже после коррекции КФР. Примечательно, что вероятность кардиоваскулярного летального исхода при ГА достоверно превышает таковую у больных псориазом на 58%.

Рекомендации по лечению

ГА имеет строгую взаимосвязь с МС, которая персистирует независимо от индекса массы тела (ИМТ), возраста пациента. Больным ГА свойствен более высокий риск кардиальной смерти, чем больным псориазом; клиницистам следует помнить об этом, обследуя таких пациентов. Хотя ГА является редким заболеванием у детей, ранняя диагностика и лечение жизненно необходимы для предотвращения прогрессирования заболевания, формирования рубцов и появления осложнений.

Исходя из зависимости между ГА и МС, оптимальная терапия предусматривает коррекцию обоих заболеваний и обучение пациентов здоровому образу жизни. Имеющиеся данные позволяют предположить, что скрининг МС у больных ГА следует проводить независимо от возраста и ИМТ. ГА, как правило, диагностируют спустя 7 лет после появления симптомов, поэтому кардиоваскулярные факторы риска все это время могут оставаться без коррекции.

Что касается МС, то терапию следует направить на профилактику ССЗ, увеличение продолжительности жизни, улучшение контроля над течением заболевания и повышение качества жизни. Снижение массы тела посредством применения метформина ассоциировано с существенным уменьшением тяжести ГА, что подтверждает гипотезу о потенциальной роли жировой ткани в развитии воспаления. Клинцистам следует учитывать, что лечение ГА может усугубить некоторые компоненты МС. Такие медикаменты, как антагонисты ФНО, способны провоцировать увеличение массы тела, ацитретин – ухудшать липидный профиль, пероральные контрацептивы – содействовать появлению ССЗ у курящих женщин старше 35 лет.

Атопический дерматит

Пациентам с АтД свойствен высокий риск развития различных коморбидных заболеваний, чаще всего – аллергических. Имеющиеся данные о взаимосвязи между АтД и различными неаллергическими заболеваниями, включая МС, указывают на то, что АтД может быть системным заболеванием, в отличие от ранее устоявшегося мнения. Взаимосвязь между АтД и КФР у взрослых и детей подтверждается данными литературы.

Обзор

АтД представляет собой хроническое ВЗК, характеризующееся появлением чешуйчатых пятен, бляшек, эритемы, лихенификации, экскориаций, ксероза, интенсивного зуда. АтД является одним из самых распространенных дерматозов, который поражает 20-30% детей и 25% взрослых. Более чем в 50% случаев заболевание проявляется в 5-летнем возрасте. Вовлекаются щеки, волосистая часть головы, разгибательные поверхности конечностей (характерно для детей младшего возраста) с последующим распространением на сгибательные поверхности у подростков и взрослых. АтД признан одним из компонентов «атопической триады», которая включает аллергическую астму и аллергический риноконъюнктивит.

Атопический дерматит и МС

Основной дефект при АтД заключается в дисфункции эпидермального барьера с одновременной дисрегуляцией иммунной системы, изменением микробиома. Генетические, эпигенетические факторы и факторы окружающей среды играют роль в прогрессировании заболевания. По сравнению с псориазом и ГА, проведено немного исследований, анализировавших взаимосвязь между АтД и МС, поэтому взаимосвязь между этими двумя заболеваниями остается непроясненной. Подобно другим ВЗК, АтД сопровождается хроническим воспалением низкой степени активности,

повышением уровня сывороточных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО, что также характерно для атеросклероза. Некоторые исследователи полагают, что Th2-ошибки при АтД и изменения Th1 при ССЗ, вероятно, опровергают общность патогенетических изменений. Однако последние исследования, анализировавшие блокаду Th2-опосредованного воспаления с целью контроля заболевания, показали, что цитокиновый профиль при АтД более сложный и гетерогенный, чем считалось ранее. Иммунный профиль у больных АтД существенно различается в зависимости от возраста пациента, этнической принадлежности, длительности заболевания. Возможно, дальнейшие исследования смогут объяснить эти различия и объяснить системную природу воспаления при АтД. Недавно Silverberg и соавт. показали, что взрослые больные АтД достоверно чаще страдают ССЗ, инфарктом миокарда, инсультом. В систематическом обзоре Ali и соавт. (2018) анализировалась взаимосвязь между АтД и МС, и, подобно выводам систематического обзора Thyssen и соавт., этиологическая связь между АтД и МС признана маловероятной. В указанной работе Ali и соавт. зафиксирована положительная взаимосвязь между отдельными компонентами МС. Центральное ожирение и гипертония ассоциированы с АтД, тогда как гипергликемия и аномальный уровень холестерина оказались не связаны с этим заболеванием. Среднетяжелое/тяжелое течение АтД у детей ассоциировано с достоверно более высоким уровнем АД, чем у здоровых добровольцев. Таким образом, взаимосвязь между АтД и МС является противоречивой. Центральное ожирение, вероятно, более тесно связано с АтД во взрослой и педиатрической популяциях. Механизм, лежащий в основе этих взаимоотношений, пока не выяснен, но предполагается, что он опосредован вялотекущим воспалением, характерным для ожирения, а также тенденцией к изменению эпидермального барьера и увеличению трансдермальной потери воды. Однако некоторые исследователи утверждают, что нездоровый образ жизни больных АтД является основным объяснением появления КФР, а не сходность патогенетических механизмов, обусловленных системным воспалением. Многие негативные последствия АтД у детей, включая нарушение сна, ограничение физической активности, использование кортикостероидов, также ассоциированы с возрастанием вероятности ССЗ. В то же время не ясно, существует ли вероятностная реципрокная или причинно-следственная связь между АтД и ССЗ, нет консенсуса в отношении этого вопроса; также не ясно, может ли эта зависимость трансформироваться в значимую взаимосвязь между АтД и МС.

Рекомендации по лечению

Взаимосвязь между центральным ожирением и АтД поддерживается данными литературы. Однако необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения роли АтД в качестве независимого фактора риска кардиометаболической патологии, МС. Около 50% педиатрических больных АтД обращаются за помощью к врачам общей практики. Таким образом, педиатры играют значимую роль в диагностике и лечении возможных коморбидных патологий у детей с АтД. В настоящее время не выяснено, может ли агрессивная терапия АтД быть полезной для профилактики ССЗ у взрослых. Клинцистам следует учитывать потенциальную взаимосвязь и предпринять действия по смягчению КФР (в случае обнаружения) у больных АтД. Лечение МС у таких пациентов должно быть направлено на коррекцию образа жизни.

Ключевые положения

- Активность и тяжесть псориаза ассоциированы с МС как у детей, так и у взрослых.
- ГА ассоциирован с МС у взрослых, но эта взаимосвязь менее изучена в педиатрической популяции.
- Взаимосвязь между АтД и МС точно не определена, но избыточная масса тела или ожирение ассоциированы с возникновением АтД у детей.
- Клинические осложнения МС у детей и прогностическое значение МС остаются неясными.

Выводы

Визуальные проявления дерматологических заболеваний могут служить важнейшим инструментом идентификации пациентов из группы высокого риска. Дальнейшие исследования необходимы для изучения клинических осложнений и долгосрочной перспективы в отношении МС у детей; осведомленность о взаимосвязи МС и дерматологических заболеваний может облегчить раннюю диагностику и долгосрочную профилактику.

Статья печатается в сокращении.

Steele C., Morrell D., Evans M. Metabolic syndrome and inflammatory skin conditions. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31:515-522.
DOI:10.1097/MOP.0000000000000790

Перевела с англ. Лада Матвеева

Гепаргін

джерело амінокислот

АРГІНІНУ ТА БЕТАЇНУ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ*



- ✓ **Позитивно впливає на печінкову гемодинаміку ¹**
- ✓ **Має ліпотропні властивості ¹**
- ✓ **Збільшує детоксикаційні можливості печінки ^{1*}**
- ✓ **Покращує енергозабезпечення гепатоцитів ¹**



*-Листок-вкладення до дієтичної добавки Гепаргін.

¹- Н.В. Харченко, д-р мед, наук, Г.А. Анохіна, «Корекція метаболічних та гемодинамічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки», Терапія, 2017р.

Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.

УКР/ПРОМО/02/2018/ГЕП/ПБ/002.

Виробник: ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе, 63, Київ, 04080, Україна.

Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua

Т.Г. Матвієнко, шкірно-венерологічний диспансер № 1 Дніпровського р-ну м. Києва

Гепаргін як допоміжний засіб у терапії акне: чому варто включити його в схему лікування

Акне (вугрова хвороба) – хронічне рецидивуюче захворювання сально-волосяних фолікулів, що, на думку різних авторів, є генетично детермінованим. Акне має місце в 50-80% осіб вікової групи від 13 до 30 років, частіше в чоловіків. Пік захворювання припадає на період статевого дозрівання.



Т.Г. Матвієнко

Приблизно у 2% випадків захворювання набуває важкої форми з утворенням конглобатних, флегмонозних вугрів. Перебіг захворювання хвилюподібний, із частими загостреннями. До ускладнень акне відносяться застійні плями, телеангієктазії, атрофічні й гіпертрофічні рубці. Навіть незначні прояви вугрової хвороби можуть зумовити емоційні розлади із серйозними психологічними наслідками.

Причинами розвитку акне є:

- гіперандрогенія і пов'язана з нею надлишкова продукція шкірного сала;
- фолікулярний гіперкератоз і порушення десквамації епітелію;
- запалення сальних залоз.

Фолікулярний гіперкератоз і дисфункція сальних залоз призводять до закупорки фолікула й утруднення проникнення повітря в канал, де створюються анаеробні умови, сприятливі для розмноження *Propionibacterium acnes*. Уже на ранніх стадіях колонізації фолікула відбувається продукція речовин – медіаторів запалення (ліпаз, протеаз, гіалуронідази, факторів хемотаксису), які сприяють розвитку запальної й імунної реакції.

Вугрову хворобу здебільшого виявляють у підлітків, проте часто вона зустрічається і в більш зрілому віці.

Як може допомогти Гепаргін при акне?

Гепаргін є джерелом амінокислот аргініну та бетаїну, яким притаманний протиастенічний, антигіпоксичний, цитопротекторний, гепатопротекторний і детоксикуючий вплив на організм.

Ефекти аргініну в лікуванні акне

1. Як уже згадувалося, з проблемою акне стикається мало не кожен другий підліток. Аргінін є одним з найефективніших стимуляторів продукції соматотропного гормону гіпофіза (гормона росту). У дітей нестача цієї

амінокислоти в раціоні призводить до уповільнення росту, статевого дозрівання тощо.

2. Проблема шкіри при акне може негативно вплинути на психіку і поведінку хворого, особливо в підлітковому періоді. Надмірна стурбованість дефектом зовнішності ускладнює особисту, соціальну та професійну реалізацію. L-аргінін чинить позитивний психотропний ефект, покращуючи настрій; редукує симптоми депресії, поліпшує активність, увагу та пам'ять (Лейдерман, 2002).

3. Акне найчастіше еволюціонує в постакне з утворенням рубців. Особливо часто рубці з'являються внаслідок аутоекстракції вугрів. У більшості пацієнтів протягом тривалого часу на відкритих ділянках шкіри наявний дерматоз, що часто рецидивує. Це спричиняє серйозні труднощі в побуті, виборі професії, працевлаштуванні, що негативно позначається на соціальному статусі і матеріальному рівні.

L-аргінін – напівнезамінна амінокислота, тобто він частково синтезується в організмі людини. Але в періоди інтенсивного росту, захворювань або стресу знижується рівень ендогенного синтезу цієї сполуки, у зв'язку із чим слід забезпечити її надходження в організм ззовні. Аргінін є вкрай необхідним джерелом для синтезу оксиду азоту (NO) й інших біологічно активних сполук (орнітину, цитруліну, глутамату, проліну, глутаміну, глутатіону, гамма-аміномасляної кислоти, спермітину, креатиніну, агматину) (Степанов и др., 2004). Аргінін є основою для ферменту NO-синтетази, яка виступає каталізатором при синтезі NO в клітинах ендотеліальної оболонки судин. Посилена продукція NO сприяє дилатації периферичних судин і зниженню загального периферичного опору, що покращує кровообіг у периферичних судинах і доставку кисню до головного мозку (Böger R.H., 2014). Встановлено, що NO інгібує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, зменшуючи її функціональну активність і в такий спосіб справляючи стрес-лімітуючий вплив при багатьох патологічних станах.

4. Субстратом запалення при акне є придатки шкіри, перш за все сальні залози, що прилягають до волосяного фолікула, а також, в окремих випадках, апокринові потові залози. Ступінь активності продукції шкірного сала різний і залежить від кількості сальних залоз на ділянці шкіри, швидкості проліферації себоцитів і їхньої диференціації. Синтез шкірного сала – клітинно-опосередкований процес. Клітини, що містяться в сальній залозі, після проліферації і диференціації поступово розпадаються, їхні мембрани руйнуються, і вміст виділяється у вигляді сала. Зона епітелію вивідних проток, який кератинізується, – субстрат для гіперкератозу. Кінцевим етапом є утворення сально-рогових пробок (комедонів).

Патогенез акне залежить від низки факторів, як-от: гіпертрофія сальних залоз; запалення; кератинізація фолікула; гіперколонізація мікрофлори шкіри. Ініціально на появу акне може впливати гормональний фон (рівень секреції андрогенів).

На цьому етапі аргінін збільшує швидкість відновлення пошкоджених тканин, сприяє синтезу молекул протеїну, завдяки чому прискорюється процес загоєння. Аргінін бере участь в утворенні L-проліну, без якого неможливий синтез колагену, за рахунок чого пришвидшується відновлення цілісності шкірних покривів. Крім того, під впливом аргініну зменшуються вираженість болю і набряк, що пояснюється поліпшенням центрального і периферичного кровообігу. За рахунок підвищення внутрішньоклітинної концентрації цГМФ та активації калієвих каналів NO здійснює протизапальні ефекти.

Механізм впливу бетаїну при акне

1. Бетаїн чинить позитивні ефекти не лише на пов'язані з акне порушення, а й на весь організм загалом. Ґрунтуючись на результатах дослідженнях, можна констатувати, що бетаїн – ліпотропна речовина, яка є осмопротектором та донором метильних груп. Він також підвищує апетит, покращує травлення; було показано, що бетаїн збільшує м'язову масу, поліпшує репродуктивний потенціал і зміцнює лімфатичну систему. Людині бетаїн необхідний для підтримання травних функцій і формування клітин, для захисту нирок від ушкодження, а також для стимулювання синтезу ДНК/РНК.

2. Основою лікування акне останнім часом стала зовнішня або системна терапія ретиноїдами, при цьому в процесі отримання такого лікування багато пацієнтів скаржаться на сухість шкіри. Бетаїн має хороші зволожувальні й осмопротекторні властивості, що допомагає підтримувати водний баланс усередині клітин.

3. Багатьом жінкам із проблемами акне і порушеним гормональним фоном рекомендована гормональна терапія. Гормональні лікарські засоби перешкоджають переходу неактивного тестостерону в активну форму – дигідротестостерон, витісняючи 5α-редуктазу, або блокують андрогенні рецептори.

Гіпотеза про гормонсоціювану дію бетаїну підтверджується даними про відсутність його впливу на ризик прогресування раку в жінок після оваріоектомії. Водночас опубліковані дані відкривають обнадійливі перспективи і щодо чоловіків: додаткове введення бетаїну супроводжується зниженням ризику аденоми передміхурової залози і колоректального раку. Таким чином, очевидна необхідність за допомогою більш точних досліджень оцінити можливості профілактичного застосування бетаїну жінками фертильного віку, а також його значення як онкопротекторного агента.

Сьогодні тема акне (вугрової хвороби) дуже актуальна як для дерматовенерологів, так і для лікарів інших спеціальностей. Інтерес до цієї проблеми пояснюється різноманітністю клінічних проявів захворювання. Косметичні проблеми значною мірою погіршують соціально-психологічні, міжособистісні відносини в більшості пацієнтів. Гепаргін варто застосовувати як доповнення до основної терапії, він допоможе покращити психоемоційний стан, купірувати запалення і прискорити процеси загоєння при акне, особливо в разі лікування ретиноїдами.



Клінічний випадок лікування акне: застосування Гепаргіну в комплексній терапії



Bionorica®

Кашель? Бронхит? Бронхипрет®



полегшує відкашлювання¹



усуває запалення²



зменшує напади кашлю³



Розкриваючи силу рослин

Бронхипрет®. Показання для застосування: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. **Дозування:** Бронхипрет® сироп 50мл., 100 мл. Діти від 1 року до 5 років – 3,2 мл. 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 4,3 мл. 3 рази на день. Діти від 12 років та дорослі 5,4 мл 3 рази на день. Бронхипрет® табл. № 20, № 50. Діти від 12 років та дорослі приймають по 1 таблетці на 3 рази на день. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.

1. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, №7/2011 стр. 23-26. Ізмаїл та інші співавтори, Бронхипрет при гострому бронхіті, 2003, 171-175; Нові можливості застосування секретолітиків в комплексній терапії гострого обструктивного бронхіту у дітей раннього віку (В.Дуднік), «Сучасна педіатрія» 2 (42) / 2012.

2. Дані наукової брошури, озвучені на Європейській конференції «Запальні захворювання», Регенсбург, 1998 р.

3. Новітні дослідження підтверджують терапевтичну ефективність препарату «Бронхипрет» Medical Nature, № 7/2011 стр. 23-26.

Бронхипрет® таблетки: Р.П. № UA/8674/01/01 від 07.09.2018 р. **Бронхипрет® сироп:** Р.П. № UA/8673/02/01 від 24.01.2019 р.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь
первоцвіту



трава
чабрецю



листя
плюща

П. Кардош, Німеччина

Фітотерапія при гострому бронхіті: які докази ми маємо?

Гострий бронхіт являє собою запальне захворювання трахеобронхіальної системи, провідним клінічним симптомом якого є кашель – із виділенням мокротиння чи без нього. В огляді, надрукованому на сторінках The New England Journal of Medicine, R.P. Wenzel і співавт. наводять таке визначення: «Гострий бронхіт – це клінічний термін, яким позначають самообмежувальне запалення великих дихальних шляхів, що характеризується кашлем за відсутності пневмонії» [1]. Однак, як указується в рекомендаціях Американської колегії фахівців у галузі торакальної медицини, гострий кашель також є одним із провідних симптомів так званої застуди, тобто гострої респіраторної інфекції (ГРІ). У цьому документі підкреслюється, що «...загальними ознаками всіх ГРІ є клінічний синдром, який включає закладеність носа, виділення з носа, постназальне затікання слизу, першіння в горлі, чхання та кашель» [2]. Загалом визнається, що розмежувати гострий кашель, спричинений гострим бронхітом та/або ГРІ, практично неможливо: «Поширеність кашлю, зумовленого ГРІ, перевищує 83% протягом перших двох діб захворювання, й оскільки застуда та гострий бронхіт мають багато спільних симптомів, то клінічно диференціювати гострий і хронічний бронхіт і застуду складно, а подекуди взагалі неможливо» [3]. Ця клінічна проблема добре відома та визнається не тільки в рекомендаціях, а й у клінічних публікаціях [4] і звітах рандомізованих клінічних досліджень (РКД) [5].

Зокрема, в ході ретроспективного клінічного дослідження W.J. Hueston і співавт. намагалися оцінити, як найкраще диференціювати гострий бронхіт від застуди, та дійшли висновку, що «...між цими двома патологічними станами існує значний перехрест, при цьому логістична модель пояснювала лише 37% варіації між діагнозами». На підставі отриманих результатів автори цього дослідження припускають, що синусит, ГРІ та гострий бронхіт є варіантами одного й того самого клінічного стану [6].

Гострий бронхіт виступає однією з найчастіших причин, які змушують пацієнтів звертатися по амбулаторну медичну допомогу. Часто він розвивається під час перебігу ГРІ, з переважним симптомом у вигляді сухого чи продуктивного кашлю [5].

У здорових дорослих людей гострий бронхіт є самообмежувальним захворюванням, яке характеризується настанням самостійного одужання. Середня тривалість основного симптому гострого бронхіту – кашлю – в дорослих становить 14 діб [4]. Однак у дітей гострий кашель може тривати в середньому 25 діб [7]. Утім, настанови з ведення пацієнтів із кашлем [8-10] визначають гострий кашель як такий, що триває до 8 тиж. Така значна тривалість характерна для кашлю, спричиненого аденовірусною інфекцією, мікоплазмозом пневмонією чи кашлюком (інфекція, збудником якої є *Bordetella pertussis*). Деякі фахівці також використовують визначення «підгострий кашель» [11], маючи на увазі кашель тривалістю 3-8 тиж.

Кашель/бронхіт, який триває більш ніж 8 тиж, визначається як хронічний. На відміну від гострого бронхіту, при хронічному бронхіті крім збору анамнезу та клінічного обстеження пацієнта необхідними вважаються подальші поглиблені діагностичні дослідження (зокрема, рентгенографія органів грудної клітки та спірометрія).

Для гострого бронхіту, що переважно спричинений вірусами (при цьому в ~50% випадків це риновіруси), не існує етіотропного (протівірусного) лікування. Незважаючи на те що гострий бронхіт є захворюванням, для котрого характерне самостійне одужання, він пов'язаний зі значним тягарем симптомів для хворих і з високим фінансовим навантаженням на суспільство переважно через тимчасову непрацездатність дорослих і пропуски шкільних занять дітьми. Більше того, є дані про те, що в понад 85% випадків гострий бронхіт «лікують» антибіотиками, котрі чинять дуже незначний вплив на одужання [12]. При цьому непотрібне та неконтрольоване використання антибіотиків у разі гострого бронхіту спричиняє зростання антибіотикорезистентності [13].

Досі не існує доказів, отриманих у РКД, щодо ефективності при гострому бронхіті синтетичних препаратів, на відміну від низки рослинних компонентів. У ході РКД широко вивчалися «старі» синтетичні лікарські речовини, котрі вже втратили патентний захист (тобто мукоактивні, протикашльові, антигістамінні,

нестероїдні протизапальні препарати з чітко встановленою мішенню патогенетичної дії), проте вони не довели їх переконливої клінічної переваги [14].

Що стосується рослинних лікарських засобів, то вони використовувалися для лікування різних захворювань давніми єгиптянами ще за 6 тис. років до нашої ери, і протягом багатьох століть були накопичені істотні емпіричні знання щодо їх використання. На сьогодні більшість фітопрепаратів, які застосовуються в країнах Європейського Союзу, схвалені для застосування на основі лише таких емпіричних знань. Однак наприкінці ХХ ст. у медицину були запроваджені наукові настанови, засновані на доказах, і вимогою для схвалення нових препаратів стало надання наукових доказів їх ефективності. Для оцінки таких доказів і формування рекомендацій існують різні інструменти, але всі ці системи потребують проведення контрольованих клінічних випробувань, мета яких полягає в демонстрації ефективності певного препарату порівняно з плацебо чи референтним препаратом зі вже доведеною ефективністю. Під час створення рекомендацій, заснованих на доказах (а також у ході розгляду питання про схвалення препарату), також зважають на небажані явища й ефективність препарату в реальній практиці. Проте лише популярності та відомостей про небажані явища недостатньо для створення обґрунтованих рекомендацій.

Нещодавно в ході РКД було доведено, що деякі стандартизовані рослинні екстракти є ефективними порівняно з плацебо в плані полегшення тягаря симптомів та сприяння одужанню при гострому бронхіті. Ця стаття має на меті визначити доказову базу, що обґрунтовує застосування деяких рослинних препаратів у лікуванні гострого бронхіту.

Рекомендації щодо ведення пацієнтів із кашлем

Перші засновані на доказах німецькі рекомендації щодо лікування кашлю були видані 2004 р. [15]. У той час літературний пошук не міг виявити РКД із прийнятною методологією для оцінки лікування гострого бронхіту [1]. Отже, жодні рекомендації щодо фармакоterapiї надані не були.

Проведення РКД при гострому бронхіті має низку методологічних підводних каменів:

1. При самообмежувальному захворюванні (тобто при гострому бронхіті) із середньою тривалістю основного симптому (кашлю) всього 14 днів навіть ефективні методи лікування можуть лише зменшити тривалість або тяжкість симптомів за умови своєчасного їх призначення.
2. Багато пацієнтів із гострим бронхітом узагалі не звертаються по медичну допомогу, що обмежує можливість набору учасників у РКД.
3. Кожен засіб фармакологічної терапії гострого бронхіту має значний ефект плацебо [16].
4. У минулому не було досягнуто згоди щодо оцінки будь-яких результатів досліджень при гострому бронхіті.

5. Більшість лікарських засобів для лікування бронхіту доступні як безрецептурні генерики. Це ускладнює пошук джерел фінансування для проведення достатньо масштабних клінічних досліджень.

У 2010 р. були опубліковані оновлені німецькі рекомендації щодо ведення пацієнтів із кашлем [8]. У 2009 р. пошук у літературі виявив РКД, що продемонстрували ефективність двох рослинних комбінацій, яка полягала в скороченні терміну збереження симптомів [17, 18]. Ступінь доказовості цих даних був розцінений як помірний, що дало змогу рекомендувати лікування гострого бронхіту із застосуванням доведених комбінацій.

Методи та результати

З метою оновлення німецьких рекомендацій щодо ведення пацієнтів із кашлем (2015) був виконаний попередній пошук у базі даних MEDLINE тих досліджень, у ході котрих у лікуванні гострого бронхіту застосовували рослинні препарати. У грудні 2014 р. при проведенні пошуку з використанням низки пошукових термінів («бронхіт» і «трав'яний»; «бронхіти» та «фітопрепарат»; «бронхіт» і «фітотерапія»; «застуда» та «трав'яний»; «застуда» та «фітопрепарат»; «застуда» та «фітотерапія») було отримано 185 результатів; після вилучення повторюваних посилань залишилося 143. Під час цього попереднього пошуку було знайдено 18 контрольованих досліджень зі вказанням результатів лікування гострого бронхіту. Після видалення дубльованих публікацій і відбору досліджень зі встановлення не меншої ефективності препарату, ніж у активного контрольного, залишилося 12 досліджень – їх результати коротко наведені в таблиці [17-28]. Більше того, дані з публікації Н. Mattys, М. Neger [25] також були окремо опубліковані дослідниками з центрів Російської Федерації [26].

Лише чотири препарати довели свою ефективність у дорослих і дітей у цих дослідженнях: ЕРс 7630, комбінації спеціальних екстрактів трави чебрецю та примули (активних речовин препарату Бронхипрет® ТП); комбінації спеціальних екстрактів чебрецю та плюща (активних речовин препарату Бронхипрет® сироп) і комбінація чебрецю з міртолом. Слід зазначити, що в цей огляд не включалося багато подвійних сліпих контрольованих досліджень з активним препаратом контролю (мета яких полягала в підтвердженні не меншої ефективності досліджуваного препарату), якщо ефективність «активного контролю» не була доведена, – наприклад, дослідження J. Gruenwald і співавт. (2006) та U. Swientzek і співавт. (2001) [29, 30]. Усі опубліковані подвійні сліпі РКД продемонстрували достовірну ефективність порівняно з плацебо.

Сьогодні спонсорство РКД з оцінки ефективності та безпеки лікування рослинними засобами можливо, оскільки наявні докази пов'язані не з рослиною чи комбінацією рослин, а лише з перевіреним унікальним стандартизованим лікарським засобом (див. пункт 5 вище). Ефективність сполук рослинного походження значною мірою залежить від того, які саме рослини, а також методи екстракції та стандартизації використовуються при виробництві фітопрепаратів. Результати клінічних досліджень, виконаних для конкретного препарату, не можуть бути екстрапольовані на інший препарат, до складу якого входить та сама рослина чи комбінація рослин. Наразі доступно багато патентованих рослинних лікарських засобів для проведення клінічних досліджень і лікування. Більше того, BSS наразі розглядається як валідований метод оцінки результату лікування [31, 32]. Також нині існують рекомендації з моніторингу кашлю [10]. Отже, на відміну від синтетичних лікарських засобів, кожний рослинний компонент потребує проведення незалежного РКД для підтвердження своєї ефективності. Для отримання нових схваленень Європейське агентство лікарських засобів (ЕМА) й Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) вимагають від виробників надання результатів повторно проведених РКД.

Продовження на стор. 44.

П. Кардош, Німеччина

Фітотерапія при гострому бронхіті:
які докази ми маємо?

Продовження. Початок на стор. 43.

Обговорення

Навіть з огляду на той факт, що звичайна застуда / гострий бронхіт є захворюваннями, для яких характерне самостійне одужання, все ще існує значна незадоволена потреба в ефективній терапії, що полегшувала б наявні в пацієнтів симптоми та скорочувала перебіг захворювання, тим самим впливаючи на величезний епідеміологічний тягар гострого бронхіту для суспільства. На відміну від багатьох інших поширених захворювань,

наприклад ішемічної хвороби серця, цукрового діабету 2 типу, пухлин тощо, ГРІ / гострий бронхіт вражають переважно молоде працездатне населення.

Наразі лише незначна кількість варіантів фармако-терапії гострого бронхіту базується на доказах. Якщо, звісно, не враховувати «докази» того, що мільярди євро та доларів витрачаються на безрецептурні препарати, котрі не мають чітко доведеного в ході РКД впливу на природний перебіг цього захворювання чи його симптомів (наприклад, експекторанти, деконгестанти, протикашльові препарати) [33]. Крім того, багато пацієнтів із ГРІ вірусної

етіології / гострим бронхітом приймають неефективні при вірусних захворюваннях антибіотики, що призводить до зростання масштабів поширення антибіотикорезистентності ключових патогенів.

ГРІ / гострий бронхіт являє собою складне за патогенезом запальне захворювання, єдині «патомеханістичні» підходи до лікування якого не є ефективними. Наприклад, навіть доцільна противірусна терапія з приводу грипу чи міксовірусної інфекції (із застосуванням блокаторів нейрамінідази) має обмежену активність щодо симптомів та є ефективною тільки за умови її початку в перші 48 год після підвищення температури тіла. Дискусії щодо ефективності осельтамівіру демонструють, наскільки складним насправді є проведення РКД при вірусних захворюваннях, які мають самообмежувальний характер [34]. При звичайній застуді інфікування вірусами (~50% з яких становлять риновіруси) клітин епітелію дихальних шляхів зумовлює ранне вивільнення багатьох запальних медіаторів, які сенсibilізують хемочутливі кашльові рецептори. Більше того, злушення епітелію залишає кашльові рецептори незахищеними й уразливими навіть до дії нешкідливих інгаляційних фізичних стимулів, таких як зміна температури повітря, що також посилює кашльовий рефлекс, спричиняючи сухий кашель.

Гіперсекреція слизу поверхневими келихоподібними клітинами «відповідає» за появу вологого кашлю, що є характерним у перші кілька днів перебігу вірусної інфекції. На мукоциліарний кліренс також впливають як запальні цитокіни, так і зміни в'язкості слизу. Запальний набряк слизової оболонки спричиняє біль у придаткових пазухах носа та/або підвищення опору верхніх (закладеність носа) та нижніх дихальних шляхів. Ба більше, в пацієнтів із гіперреактивністю бронхів чи астмою на тлі ГРІ може посилюватися бронхоспазм.

Не враховуючи системних кортикостероїдів, які мають широкий спектр протизапальних ефектів, не відомо жодного єдиного синтетичного препарату, що впливав би на більшість вищевказаних патофізіологічних компонентів. На противагу цьому, надруковано багато досліджень *in vitro* та *ex vitro*, котрі висвітлюють важливі ефекти, що чинять на декілька патофізіологічних ланок прості та комбіновані рослинні екстракти [35-44]. Обговорення їх результатів виходить за межі цієї статті. Важливо те, що ці основні результати породжують гіпотези для проведення клінічних випробувань з оцінки ефективності та безпеки рослинних препаратів при ГРІ / гострому бронхіті.

Висновки

Поки що існує дуже мало доказів, які підтверджують ефективність тих чи інших варіантів лікування гострого бронхіту, котрий являє собою одне з найпоширеніших захворювань у популяції. Значний тягар симптомів і соціальний тягар цієї хвороби виправдовують інтенсивні дослідження, спрямовані на отримання нових доказів ефективності різних засобів її фармакологічної терапії.

Застосування високоякісних, стандартизованих рослинних компонентів із властивим їм широким спектром фармакологічних ефектів є, ймовірно, найперспективнішим підходом до лікування ГРІ. У найближчому майбутньому передові методи вирощування придатних лікарських рослин і методи екстракції/стандартизації (біоінжиніринг) мають надати можливість виробництва таргетних фітопрепаратів цілеспрямованої дії. Фактично вже доступно кілька компонентів рослинного походження, що довели свою ефективність у ході РКД. Фітопрепарати зазвичай добре переносяться та схвально сприймаються пацієнтами. Вони також мають перспективу розширення показань до застосування з метою терапії (наприклад, підгострий кашель, поствірусний риносинусит) або навіть профілактики загострень хронічного обструктивного захворювання легень.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Kardos P. Phytotherapy in acute bronchitis: what is the evidence? *Clinical Phytoscience*. 2015; 1: 2. DOI: 10.1186/s40816-015-0003-2.

Переклала з англ. Анжела Томічева

Таблиця. РКД з оцінки застосування рослинних препаратів при гострому бронхіті

Препарат і лікарська форма	Автор	Рік	Вікова група	Кількість пацієнтів	Первинна кінцева точка	Результат
GeloMyrtol® forte (капсули)	Gillissen і співавт. [19]	2013	18-83 роки	413	Середня зміна кількості кашльових поштовхів протягом дня згідно з щоденником пацієнта з 0 до 7-9-ї доби	Середнє зменшення кількості кашльових поштовхів із 0 до 7-9-го дня було достовірно більш вираженим при застосуванні активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). НЯ спостерігалися в 7,9% пацієнтів, що отримували активний препарат
EPs 7630* (краплі)	Kamin і співавт. [22]	2012	1-18 років	220	Зміна загальної бальної оцінки за BSS із 0 до 7-го дня	Зміна загальної оцінки за BSS була достовірно більшою при застосуванні активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). НЯ були зареєстровані в 1,8% пацієнтів, що отримували активний препарат
EPs 7630* (краплі)	Kamin і співавт. [21]	2010	1-18 років	200	Зміна загальної бальної оцінки за BSS із 0 до 7-го дня	Зменшення загальної бальної оцінки за BSS було достовірно більш вираженим на тлі застосування активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). НЯ виникали у 27,5% пацієнтів
EPs 7630* (таблетки, вкриті плівковою оболонкою)	Kamin і співавт. [20]	2010	6-18 років	400	Дослідження з визначення оптимальної дози EPs 7630 (30, 60 і 90 мг) та зміна оцінки за BSS із 0 до 7-го дня, оцінена лікарем-дослідником	Зміна загальної бальної оцінки за BSS була достовірно більш вираженою при застосуванні препарату в дозі 60 і 90 мг порівняно з плацебо, що демонструє перевагу саме активного препарату. Між цими двома дозами не було виявлено значущих відмінностей. Не було продемонстровано переваги препарату в дозі 30 мг порівняно з плацебо. У 19,3% пацієнтів виникли НЯ
EPs 7630* (таблетки, вкриті плівковою оболонкою)	Matthys і співавт. [23]	2010	>18 років	406	Дослідження з визначення оптимальної дози EPs 7630 (30, 60 і 90 мг) та зміна оцінки за BSS із 0 до 7-го дня	Показники різниці у значенні зміни оцінки за BSS між усіма групами пацієнтів, які отримували активний препарат, і пацієнтами, що отримували плацебо, були достовірними (p<0,0001). У 18,5% пацієнтів виникли НЯ
EPs 7630* (краплі)	Matthys та Funk [24]	2008	18-66 років	217	Зміна оцінки за BSS із 0 по 7-й день	Оцінка за BSS достовірно більш виражено знизилася в групах застосування активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). У 21,3% пацієнтів, що отримували активний препарат, виникли НЯ
EPs 7630* (краплі)	Matthys та Heger [25]	2007	>18 років	205	Зміна оцінки за BSS із 0 по 7-й день	Загальна оцінка за BSS знизилася з 0 до 7-го дня при застосуванні активного препарату порівняно з плацебо, що доводить перевагу першого. У 7,8% пацієнтів відзначалися НЯ
EPs 7630* (краплі?)	Chuchalin і співавт. [26]**	2005	>18 років	124	Зміна оцінки за BSS від вихідного стану до 7-го дня	Було продемонстровано достовірне зниження показника оцінки за BSS при застосуванні активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). НЯ виникали у 23% пацієнтів
EPs 7630* (краплі)	Matthys і співавт. [27]	2003	>18 років	468	Зміна оцінки за BSS від вихідного стану до 7-го дня	Зниження оцінки за BSS продемонструвало достовірну перевагу активного препарату порівняно з плацебо (p<0,0001). НЯ виникли в 7,7% пацієнтів
Фіксовані комбінації сухих екстрактів трави чебрецю та кореня примули (Бронхипрет® ТП – таблетки, вкриті плівковою оболонкою)	Kemmerich [17]	2007	18-85 років	361	Зміна середньої частоти кашльових поштовхів у денний час на 7-9-й день порівняно з вихідним показником, виміряним шляхом ручного підрахунку та зафіксованим у щоденнику пацієнта	Середнє зменшення кількості кашльових поштовхів на 7-9-й день порівняно з вихідним значенням було достовірно більш значимим при застосуванні активного препарату, ніж плацебо (p<0,0001). НЯ виникли в 1,7% пацієнтів
Рідкий екстракт із вмістом комбінації трави чебрецю та листя плюща (Бронхипрет® сироп)	Kemmerich і співавт. [18]	2006	18-87 років	361	Зміна середньої частоти кашльових поштовхів у денний час на 7-9-й день порівняно з вихідним показником, виміряним шляхом ручного підрахунку та зафіксованим у щоденнику пацієнта	Середнє зменшення кількості кашльових поштовхів на 7-9-й день порівняно з вихідним показником було достовірно більш значимим при застосуванні активного препарату, ніж плацебо (p<0,0001). НЯ виникли в 4,1% пацієнтів
Фіксована комбінація трави чебрецю та кореня примули (краплі)	Gruenwald і співавт. [28]	2005	>18 років	150	Зміна оцінки за BSS на 7-9-й день (завершення лікування) порівняно з вихідним значенням	Зменшення оцінки за BSS було достовірно більш значимим при застосуванні активного препарату, ніж плацебо. НЯ виникли в 4,7% пацієнтів

Примітки: НЯ – небажані реакції; BSS – шкала тяжкості перебігу бронхіту. *Pelargonium очиткова (Pelargonium sidoides). **Ці дані також включені в публікацію [25] (подвійна публікація).

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, завідувач кафедри ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Сучасна тактика ведення пацієнта з гострою респіраторною інфекцією в сімейній медицині

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) є короткочасними сезонними захворюваннями, і пацієнти одужують природним шляхом із застосуванням лише симптоматичних засобів на вимогу без негативних наслідків. Діагностику провадять на підставі якісно зібраного анамнезу й ретельного клінічного обстеження без додаткових діагностичних досліджень. Сімейний лікар навчає правильного самолікування, симптоматичних заходів і лише за наявності показань призначає етіотропне антибактеріальне лікування. Розбіжність між очікуваннями пацієнтів і фаховими рекомендаціями щодо антибіотиків можна врегулювати інтенсивним навчанням пацієнтів, ретельним диференційним діагнозом, усталенням довіри між пацієнтом і сімейним лікарем, а також стратегією «очікуй і спостерігай».

Мета лікування ГРІ – це якнайшвидше одужання й повернення до роботи, якщо це можливо, запобігання ускладненням і поширенню хвороби. Вакцинація може захистити від окремих ГРІ. Доведено, що вакцини проти грипу і пневмокока є ефективними засобами профілактики. Важливим інструментом викладання актуальних аспектів ведення пацієнтів із найбільш поширеними захворюваннями в сімейній медицині є аналіз клінічного випадку. На прикладі конкретної клінічної ситуації відпрацьовувати тактичні питання, оперувати наявними теоретичними знаннями, набувати досвід формування маршруту пацієнта є найбільш ефективним. Окреслений підхід до викладання є клінічно орієнтованим, мультидисциплінарним і дає змогу оцінити здатність студента (лікаря-інтерна) раціонально використовувати здобуті на базисних кафедрах знання і практичні вміння в модельованих або реальних клінічних ситуаціях в умовах первинної медичної допомоги (ПМД) [4]. Саме такі вимоги стоять перед системою медичної освіти взагалі і в галузі ПМД зокрема.

Розглянемо клінічну ситуацію з пацієнткою, яка мала ГРІ. Актуальність патології і частота її у практиці лікаря ПМД є беззаперечними [1, 3, 6].

Пацієнтка К., 38 років, захворіла гостро, але не вважає себе серйозно хворою. Вона констатує закладеність у носі і тяжкість у голові, незначно підвищену температуру тіла (до 37,1°C). Під час обстеження виявили підвищення температури тіла до 37,3°C, закладеність носа, подразнення шкіри навколо крил носа і під ним, наявність білого нальоту на задній третині язика. Слизова глотки червона і дифузно набрякла, мигдалини в нормі. Пальпація лімфатичних вузлів шиї виявила відсутність збільшення і болючості. Слизова оболонка обох очей є подразненою, очі раз у раз сльозяться. Аускультация грудної клітки констатувала нормальне дихання, без патологічних явищ.

З огляду на дані клінічної картини та епідеміологічної ситуації можна зробити висновок, що пацієнтка має ГРІ, гострий назофарингіт (застуда).

Згідно із чинними клінічними рекомендаціями треба пояснити пацієнтці, що лабораторні дослідження не потрібні і не рекомендовані [4]. Слід домовитися з пацієнткою про те, що додаткові дослідження буде здійснено в разі відсутності спонтанного поліпшення протягом кількох днів.

Наступний етап – вироблення тактики лікування. Мета лікування ГРІ полягає в тому, щоб пацієнт одужував якнайшвидше, якомога менше перебував на лікарняному і був відсутній на роботі. Важливою метою є також запобігання передаванню інфекції і якнайшвидше відновлення стану здоров'я пацієнта без негативних наслідків впливу інфекції [3, 4].

У наведеній ситуації, коли стан пацієнтки оцінювали як близький до задовільного, велику роль відіграє тактика самопомоги. За ГРІ, щоб полегшити симптоми, пацієнти вдаються до тих засобів, у які вірять. Найчастіше пацієнти використовують:

- ліки, що продаються без рецепта (жарознижувальні засоби, комбіновані ліки в поєднанні з жарознижувальними, деконгестанти і кофеїн, муколітики, розчини з назальними деконгестантами, очні краплі із судинозвужувальними засобами тощо);

- харчові добавки – вітамінні препарати, анти-септичні пастилки;

- рідини або чаї, які в народній медицині вважають корисними для органів дихання (чебрець, ісландський мох, широколистий подорожник тощо).

Захворівши, люди кладуть на грудну клітку теплі пакетики, застосовують креми з ефірними оліями, використовують інгаляції з фізіологічним розчином або з ефірними оліями. Добре відомий спосіб очищення носової порожнини фізіологічним розчином також застосовують пацієнти. Прості процедури самолікування допомагають одужати від гострої інфекції дихальної системи без звернення до сімейного лікаря, особливо якщо хворі не потребують листка про тимчасову непрацездатність [1, 3, 4].

Якщо пацієнти звертаються до сімейного лікаря, то згідно з офіційними протоколами рекомендовано парацетамол для зниження підвищеної температури тіла і для полегшення болювого синдрому [3, 6].

Лікар має навчити пацієнтів, коли в разі ГРІ треба звернутися по фахову допомогу. Консультацію рекомендовано, коли підвищена температура тіла не знижується після того, як пацієнт уживає жарознижувальних засобів понад три дні, у разі сильного кашлю, утрудненого дихання, за сонливості й сильного головного болю. Тоді самолікування буде не досить [3].

За європейським протоколом щодо ГРІ на етапі ПМД, тактика «очікувати і спостерігати» – це концепція лікування, коли пацієнт не має специфічної терапії після обстеження сімейним лікарем [4]. Інших досліджень не провадять, вирішують очікувати, коли буде подолано хворобу природним шляхом за допомогою симптоматичного лікування. Пацієнтові призначають контроль що два-три дні, а в разі загострення застосовують лабораторне дослідження, специфічну терапію. Наприклад, у разі застуди пацієнтові пояснюють, що це прогностично безпечно вірусне захворювання, тож хворому треба відпочинку і спокою (без жодних переважань), і призначають симптоматичну терапію, якщо неприємні симптоми не минають. Через три дні пацієнта знову оглядають, щоб оцінити його стан: чи є одужання, чи є загострення захворювання [3, 4].

«Очікувати і спостерігати» – це специфічна процедура і тактика в сімейній медицині, коли сімейний лікар чекає на одужання пацієнта наслідком природного перебігу захворювання або появи нових симптомів, які потребують додаткових діагностичних процедур і/або лікування. Зазначена тактика передбачає використання часу як діагностичного й лікувального інструмента.

Сімейний лікар щодня має справу з пацієнтами, обтяженими недиференційованими труднощами, або з пацієнтами, які перебувають у ранній фазі захворювання, коли клінічна картина ще не є ясною, а типові симптоми ще не постали. Тож можна запланувати пацієнтові контрольний візит наступного дня, запропонувати телефонну консультацію і/або відвідати пацієнта вдома. За кілька годин або через день-два клінічна картина стане зрозумілою, а симптоми – типовими. Тоді сімейний лікар може поставити робочий або остаточний діагноз. У разі таких захворювань, як ГРІ верхніх дихальних шляхів, протягом кількох днів здебільшого відбувається значне одужання, а час використовують для діагностичних і лікувальних цілей [4].

Однак застосування процедури «очікувати і спостерігати» не означає, що клінічне обстеження пацієнта не потрібне; адекватне обстеження є важливим інструментом, який сімейний лікар використовує для забезпечення пацієнта.

Відпрацьовування можливостей медикаментозного лікування ГРІ є важливим етапом і навчання, і практики. Симптоматичне лікування ГРІ означає використання препаратів для полегшення симптомів захворювання без негативного впливу на природний перебіг його. Таке лікування – це вибір, якщо специфічного лікування захворювання немає, з метою полегшити наступні симптоми: підвищену температуру тіла, закладеність носа, кашель, головний біль, м'язовий біль. Пацієнтам можна запропонувати такі групи препаратів:

- жарознижувальні засоби (парацетамол, ацетилсаліцилова кислота);
- знеболювальні (нестероїдні протизапальні засоби, метамізол);
- муколітики (ацетилцистеїн, бромгексин, амброксол);
- протикашльові засоби (бутамірат, кодеїн, фолкодин, глауцин);
- деконгестанти засоби (оксиметазолін, ксило-метазолін, нафазолін).

Крім того, пацієнтам радять відпочивати і споживати достатню кількість рідини.

Перш ніж призначити хоч би який препарат, треба запитати пацієнта, що він робить, щоб полегшити симптоми. Це допоможе уникнути надмірного і шкідливого використання ліків, особливо назальних деконгестантних засобів понад п'ять днів [1, 4, 6].

Щодо нашої пацієнтки К., то якихось особливих вимог вона не заявляла, проте бувають ситуації, коли одразу після прибуття сімейного лікаря на виклик пацієнти висловлюють побажання призначити їм антибіотики. Лікар має дати фахову консультацію. Часто таке консультування виявляє, що хворий не знає про специфічний вплив антибіотиків і приписує їм характеристики, яких вони не мають. Консультуючи, лікар пояснює причину інфекції, увиразнює можливість уникнути вживання антибіотиків і подолати ГРІ шляхом природного перебігу захворювання. Консультацію підкріплює брошурою про шкідливість надмірного вживання антибіотиків, яку має видати медичний заклад.

Утім, клінічна ситуація може бути негативного розвитку. Пацієнтка, яку вже оглядали, констатували застуду, знову приходить на обстеження. Вона не почувається краще, а її стан погіршився за два дні до цього: болить голова в ділянці обличчя, і це пов'язано з відчуттям тяжкості в зоні верхніх зубів і щелепи. Хвора кашляє, не відчуває запахів. Сильний головний біль починається зранку: хвора прокидається від головного болю. Біль посилюється при нахилах. Рухи очних яблук болючі. Виділення з носа мають жовтий колір. Температура тіла вранці становила 38°C. Обстеження виявило болочу перкусію лобної і верхньощелепних пазух і наявність слизу на задній стінці глотки. Слизова оболонка носа дуже червона, ніс закладено, а мова має «носовий» характер. Аналіз клінічної картини і анамнезу дає можливість висновувати розвиток гострого синуситу.

Якою є тактика лікаря? Пацієнтка має описані симптоми понад 7 днів, тож час розглянути призначення антибіотиків. Бактеріальну інфекцію



Л.С. Бабінець

підтверджують: односторонній характер болю, виділення з носа, відсутність кашлю, болюча перкусія пазух. Клінічна картина відповідає критеріям гострого синуситу, коли треба вживати антибіотиків. Призначаємо деконгестантні краплі на кілька днів, попередивши, що через три-чотири дні доцільно припинити вживати їх. Радимо пацієнтці промивати ніс фізіологічним розчином. Антибіотик вибору, амоксицилін, призначаємо перорально по 500 мг тричі на добу протягом 10 днів. Попереджаємо пацієнтку про характер взаємодії антибіотика з протизапальними таблетками і про те, що вона потребуватиме додаткового захисту від вагітності під час терапії [2, 5].

Експертна тактика приписує порадити пацієнтці взяти листок тимчасової непрацездатності на період лікування. Попереджаємо пацієнтку про обов'язок негайно повідомити лікаря, якщо симптоми погіршаться, а за сприятливого перебігу лікування – з'явитися на контроль через 5-7 днів.

Гострий синусит, який триває менш як 7 днів, найчастіше є вірусною інфекцією і не потребує лікування антибіотиками. Ускладнення бактеріальною інфекцією бувають у 2-3% випадків гаймориту. Якщо є бактеріальна інфекція параназальних пазух (синусит, який триває від 2 до 4 тижнів), лікування антибіотиками вмотивоване, адже скорочує перебіг захворювання, зменшує інтенсивність симптомів і запобігає ускладненням [2].

За даними Клінічного госпітального центру Загреба, антибіотик першого вибору для дорослих – це амоксицилін по 500 мг тричі на день *per os*, тому що *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* та *Staphylococcus aureus* – найчастіші збудники [2]. Саме такий вибір ми й зробили в нашій клінічній ситуації. Альтернативою цьому лікарському засобу є амоксицилін-клавуланова кислота 3х625 мг *per os*, або цефуроксим аксетил 2х250 мг *per os* протягом 10-14 днів, або азитроміцин 500 мг на день протягом трьох днів. Якщо симптоми тривають понад чотири тижні, маємо хронічний синусит, який потребує терапії амоксициліном (3х500 мг *per os*), бо найчастішими збудниками є анаеробні засоби; альтернативна терапія – кліндаміцин (4х300 мг *per os*) + ципрофлоксацин 2х500 мг [1, 4].

Через п'ять днів наша пацієнтка прибула на контроль, як ми й призначали: почувається краще, головні болі припинилися, температура тіла нормальна, ніс не закладено. Радимо продовжувати лікування антибіотиками і промивати ніс. Листок тимчасової непрацездатності закриваємо.

Крім того, радимо пацієнтці зробити щеплення від грипу [7]. На жаль, таке щеплення в Україні пацієнти наtep здійснюють здебільшого своїм коштом. В умовах страхової медицини пацієнтка зможе мати протигрипозне щеплення коштом страховки.

ГРІ є тягарем для пацієнта, сім'ї, громади і системи охорони здоров'я через поширеність цих інфекцій.

Оцінка потреби листка тимчасової непрацездатності і тривалості лікування залежить від загального стану здоров'я, здатності пацієнта впоратися із симптомами, інтенсивності симптомів, перебігу захворювання і характеру праці пацієнта.

Вакцинація може захистити від низки ГРІ. Доведено, що вакцини проти грипу і пневмокока є ефективними засобами профілактики.

Перспективою подальших досліджень є висвітлення питань ефективної тактики антибактеріальної терапії за різних форм ГРІ.

Список літератури знаходиться в редакції.

М.В. Хайтович, д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Риносинусит у дітей: роль фітотерапії

Риносинусит (РС) – це запалення слизової оболонки порожнини носа та приносових пазух.

Ізольоване ураження приносових пазух (синусит) без риніту виникає лише при одонтогенному синуситі (в 5% пацієнтів із гострим РС) [20]. Гострий РС належить до найпоширеніших захворювань, із якими пацієнти звертаються до оториноларинголога, педіатра, сімейного лікаря. Тому застосування нових, більш ефективних, безпечних та економічно обґрунтованих підходів для лікування цього захворювання є надзвичайно актуальним.

Основними інфекційними збудниками РС є респіраторні віруси, а серед бактерій – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*. У разі нозокоміальних РС в етіології велике значення мають грамнегативні мікроорганізми, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* тощо. При цьому полімікробна інвазія спостерігається у 25-100% культур [20]. Окремо виділяють одонтогенну інфекцію як причину синуситу.

У патогенезі гострого РС велике значення мають порушення реологічних характеристик назального слизу та мукоциліарного транспорту, зниження локальної неспецифічної резистентності.

Гострим вважається РС тривалістю до 12 тиж, хронічним – понад 12 тиж [1]. У разі 2-4 епізодів синуситу протягом одного року (щонайменше 8 тиж без синуситу) можна говорити про рецидивний РС [20].

До основних скарг належать закладення носа, виділення з порожнини носа чи постназальне затікання, відчуття тиску, переповнення та болю в зоні проекції приносових пазух, загальна слабкість, зниження чи втрата нюху, відчуття закладеності у вухах, зубний біль, що іррадіює у верхню щелепу, біль у горлі [1]. В анамнезі захворювання може бути респіраторна інфекція (в 90% пацієнтів із гострим РС), часто з двофазним характером: на початку захворювання – нежить, кашель, потім поліпшення стану з подальшим погіршенням (виділення з порожнини носа, лихоманка, слабкість). Асиметрія (однобічний біль у ділянці обличчя, зубний біль у зоні проекції верхньої щелепи, однобічні виділення з порожнини носа) свідчать на користь бактеріального гострого РС.

Під час риноскопії виявляють слизово-гнійні виділення та/або набряк середнього носового ходу. Діагноз підтверджує комп'ютерна чи магнітно-резонансна томографія приносових пазух. В аналізі крові виявляють підвищення ШОЕ (>10 мм/год) та рівня С-реактивного білка (>10 мг/л).

Ускладнення: 1) очні (реактивний набряк і абсцес повік, набряк клітковини та флегмона орбіти, субперіостальний та інтраорбітальний абсцес); 2) внутрішньочерепні (епідуральний або субдуральний абсцес, абсцес головного мозку, менінгіт, енцефаліт, тромбоз верхнього сагітального та кавернозного синусів); 3) кісткові (остеомиеліт кісток лицевого черепа).

Лікування

Важливим напрямом лікування є відновлення функції мукоциліарної транспортної системи. Рецидивування чи

тривалий перебіг гострого РС мають спрямувати на пошук причин (порушення в ділянці вивідних співусть синусів, одонтогенних, посттравматичних тощо) [1].

Пацієнтів із тяжким перебігом і/або наявністю ускладнень госпіталізують. Для лікування використовують анагетик (парацетамол), інтраназальні (будесонід, мометазон) і/або системні (дексаметазон, метилпреднізолон, преднізолон, тріамцінолон) глюкокортикоїди, сольові розчини для носа (ізотонічні чи гіпертонічні).

Антибіотикотерапію призначають емпірично при тяжкому перебігу захворювання та/або проявах бактеріального гострого РС. Препаратом першої лінії є амоксицилін (80-90 мг/кг на добу) в поєднанні з клавулановою кислотою, якщо це не суперечить поточним рекомендаціям локального рівня щодо найчастіших збудників та їх чутливості до антибіотиків. Макроліди як препарати першої лінії застосовують у випадках, коли підтверджено наявність атипичної мікрофлори або є протипоказання до призначення захищених амінопеніцилінів. До препаратів другої лінії належать цефалоспорины III покоління (цефтріаксон), фторхінолони (левофлоксацин) [1]. У разі одонтогенного синуситу проводиться відповідна санація. Призначається кліндаміцин або амоксицилін з метронідазолом, оскільки доволі високим є ризик анаеробної інфекції.

Показання до пункції приносових пазух: неефективність емпіричної антибактеріальної терапії; тяжкий перебіг гострого РС із ризиком виникнення ускладнень; наявність ускладнень; бактеріальний гострий РС у пацієнта з імуносупресією. У разі виникнення ускладнень проводять дренажні функціональні ендоскопічні втручання на приносових пазухах, трепанопункцію лобової пазухи, гайморофронтотомію до сфеноїдотомії [1]. Про позитивну динаміку свідчить поліпшення загального стану пацієнта через 36-48 год від початку лікування.

Топічні судинозвужувальні засоби (наприклад, оксиметазоліну гідрохлорид) застосовують лише протягом 3-5 днів унаслідок підвищення ризику розвитку набряку, розширення судин

і медикаментозних ринітів за умови тривалішого застосування.

Фітотерапевтичні лікарські засоби відіграють важливу роль при гострих і хронічних інфекціях ЛОР-органів, зокрема при захворюваннях верхніх дихальних шляхів [9]. При цьому велике значення має стандартизація фітозасобів.

Комплексна підтримка захисних функцій організму

Далі ми розглянемо доцільність застосування при РС у дітей сиропу Синудафен, у 5 мл якого міститься 50 мг екстракту квіток бузини (*Sambucus nigra*), 15 мг екстракту суцвіття липи (*Tilia cordata*); 30 мг екстракту трави вербени (*Verbena officinalis*); 10 мг екстракту квіток коров'яку (*Verbascum thapsus L.*); 10 мг екстракту листя андрографісу волотистого (*Andrographis paniculata*); 50 мг екстракту плодів ацероли (*Malpighia puniceifolia*), що включає 12,5 мг природного вітаміну С.

Відомо, що екстракт квіток бузини багатий на різні вітаміни (А, В₁, В₂, В₆, В₉, С та Е), мікро- та макроелементи (Cu, Zn, Fe, K, Ca та Mg), фітоактивні речовини, такі як каротиноїди, фітостероли та поліфеноли [21]. Серед них флавоноїди кверцетин і рутин, антоціанідини тощо. Крім інших (антидіабетичні, антидепресивні), описано протівірусні (зменшення активності вірусів грипу А, простого герпесу), антиоксидантні (за рахунок впливу флавоноїдів і антоціаніну), протизапальні й імуномодулювальні (підвищення в 1,3-6,2 раза синтезу цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів (ІЛ) 1β, 6, 8, 10) властивості екстракту [14, 18].

За результатами рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження встановлено, що екстракт квіток бузини [21] зменшує тривалість і тяжкість проявів гострого респіраторного захворювання. У ході іншого клінічного дослідження доведено, що симптоми грипу полегшувалися на 3-4 дні раніше в пацієнтів, які вживали сироп, що містив екстракт квіток бузини, порівняно з плацебо. У результаті зменшилося вживання лікарських засобів (аналгетиків і назального спрею), що забезпечило ефективність, безпечність



М.В. Хайтович

та економічне обґрунтування застосування екстракту квіток бузини при грипі [25].

Екстракт суцвіття липи містить флавоноїдні сполуки (флаволи, флавоноли, флавонони), дубильні речовини, каротин, сапоніни, аскорбінову кислоту, летку олію тощо. Відомо про антиоксидантні властивості водного екстракту липи [24]. Використовують екстракт суцвіття липи при захворюваннях дихальних шляхів, оскільки його компоненти чинять сильну потогінну, спазмолітичну та секреторну дію, а також виявляють жарознижувальний і протизапальний ефекти.

Вербена традиційно застосовується при респіраторних захворюваннях, у тому числі бронхіті, бронхіальній астмі, кашлюку, та синуситах [23]. Вербена багата на тритерпени (урсолову кислоту тощо), іридоїдні (вербеналін тощо) та фенілпропаноїдні (вербаскозид тощо) глікозиди, флавоноїди. Сапоніни вербени зменшують в'язкість слизу завдяки зниженню поверхневого натягу рідини, збільшенню циліарної активності, що сприяє покращенню мукоциліарного кліренсу [9].

Уміст сапонінів забезпечує антимікробні властивості вербени. Екстракт трави, порівняно з екстрактом із листя та коріння вербени, виявляє вищу потентність проти грампозитивних (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megatherium*) і грамнегативних (*Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aurantiaca*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Azospirillum lipoferum*, *Citrobacter freundii*) мікроорганізмів, причому його активність проти *S. aureus* і *P. aeruginosa* вища, ніж у амоксициліну [3].

Коров'як містить іридоїдні та фенілетаноїдні глікозиди, флавоноїди, поліфеноли, тритерпенові сапоніни, полісахариди тощо. Також коров'як є джерелом мінералів, вітамінів і життєво важливих жирних кислот. Наявність глікозидів і сапонінів забезпечує широкий спектр фармакологічної активності [17]. Традиційно коров'як використовується в багатьох країнах Європи для полегшення болю в горлі та сухого кашлю, запалення верхніх дихальних шляхів, трахеїту, бронхіту, кашлюку, грипу, застуди, бронхіальної астми, легеневого туберкульозу [5, 6].

Антибактеріальна активність коров'яку пояснюється впливом сапонінів [17]. Коров'як виявляє антибактеріальну активність також проти нозокоміальної полірезистентної інфекції,

Таблиця. Механізм впливу різних компонентів сиропу Синудафен					
Екстракт	Активність				
	Антибактеріальна	Протівірусна	Протизапальна	Імуномодулююча	Покращення мукоциліарного кліренсу
Квіток бузини		+	+	+	+
Суцвіття липи			+		+
Трави вербени	+	+		+	+
Квіток коров'яку	+		+		+
Листя андрографісу волотистого	+	+	+	+	
Плодів ацероли			+	+	

зокрема проти *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Staphylococcus aureus*. Анальгетична та протизапальна активність коров'яку зумовлена пригніченням накопичення оксиду азоту, що продукується індукцибельною синтазою (iNOS), активних радикалів кисню, ейкозаноїдів [5].

Екстракт листя андрографісу вологистого традиційно використовується при кашлі, застуді, грипі [11]. Результати сучасних досліджень довели його високу антимікробну, протівірусну й антипаразитарну активність [4]. Доведено, що при синуситах із назальними поліпами екстракт листя андрографісу вологистого суттєво пригнічує продукцію IL-6 та IL-17, експресію p-Stat3 та Th17-диференціювання мононуклеарів периферичної крові [15]. Також його протизапальна й антиоксидантна активність пояснюється пригніченням експресії iNOS, що запобігає утворенню цитотоксичних концентрацій оксиду азоту [4].

Доведено бактерицидну активність екстракту листя андрографісу вологистого щодо грампозитивної інфекції (*Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) [8, 16, 19]. Зокрема, з низькою мінімальною інгібуючою концентрацією екстракт зменшував токсичність перексиду водню й виявляв пригнічувальну активність щодо *S. aureus* [12]. За даними іншого дослідження виявлено високу активність андрографісу вологистого проти *E. coli*, *S. typhi*, *Pseudomonas sp.* [19].

У ході подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження в паралельних групах встановлено, що екстракт андрографісу вологистого суттєво покращував такі симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів, у тому числі синуситу, як головний біль, загальне нездужання, біль у горлі та закладеність носа [13]. За результатами системного огляду та метааналізу 33 рандомізованих клінічних досліджень (7175 пацієнтів) доведено, що екстракт листя андрографісу вологистого при гострих інфекціях респіраторного тракту достовірно, порівняно з плацебо, зменшував кашель, біль у горлі, тривалість захворювання. При цьому частота побічних реакцій була низькою, переважно це були прояви з боку травного тракту [11].

Екстракт плодів ацероли є джерелом великої кількості біофлавоноїдів, основна функція котрих пов'язана зі вмістом вітаміну С, що, як відомо, є найважливішим мікроелементом для людини, з плейотропними функціями, зумовленими його властивістю донатора електронів. Вітамін С – потужний антиоксидант і кофактор для біосинтетичних процесів і ген-регуляторних ферментів, модулятор як вродженої, так і адаптивної імунної системи. Накопичуючись у фагоцитарних клітинах, він посилює хемотаксис, фагоцитоз, генерацію реактивних форм кисню й антимікробну активність, апоптоз. Тому додаткове введення вітаміну С запобігає розвитку респіраторних інфекцій і поліпшує їх терапію [7].

Доведено, що вживання соку ацероли сприяє кращій біодоступності аскорбінової кислоти, ніж прийом препарату вітаміну С [22]. Це свідчить про те, що певні компоненти соку ацероли покращують абсорбцію аскорбінової кислоти в травному тракті.

Ефективність і безпечність застосування дієтичної добавки Синудафен оцінювали у 18 дітей віком від 12 до 18 років із гострим РС. Встановлено, що використання Синудафену протягом 10 днів сприяє достовірному зменшенню гіперемії та набряку слизової оболонки носа, інтенсивності головного болю й загальної слабкості, швидшому припиненню гнійних і слизових виділень із порожнини носа та відновленню носового дихання [2].

У таблиці наведено основні механізми впливу компонентів Синудафену при РС. Так, антибактеріальна дія зумовлена впливом екстрактів трави вербени, квіток коров'яку, листя андрографісу вологистого; протівірусна (в тому числі

протигрипозна) – екстрактів квіток бузини, трави вербени, листя андрографісу вологистого; імуномодуюча – екстрактів квіток бузини, трави вербени. Важливо зазначити, що майже всі компоненти зменшують запалення та набряк слизової оболонки порожнини носа, а екстракти квіток бузини, суцвіття липи, трави вербени, квіток коров'яку забезпечують покращення мукоциліарного кліренсу.

Згідно із сучасними клінічними настановами з діагностики та лікування гострого бактеріального синуситу в дітей [10], вивчення ролі альтернативних і комплементарних медичних стратегій (до них належить і фітотерапія) є одним із перспективних напрямів наукового пошуку.

Отже, біологічно активні речовини екстрактів рослин, які входять до складу Синудафену, виявляють антибактеріальну та протівірусну дію проти основних патогенів, що спричиняють інфекцію верхніх дихальних шляхів; протизапальну та протинабрякову дію на слизову оболонку порожнини носа, а також покращують мукоциліарний кліренс. Результати клінічних досліджень вказують на ефективність і безпечність Синудафену. Крім того, застосування цієї дієтичної добавки економічно обґрунтовано, оскільки зменшується потреба в лікарських засобах.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

СИНУДАФЕН

**РОСЛИННИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ПІДТРИМКИ
НОРМАЛЬНОГО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ
ПРИДАТКОВИХ ПАЗУХ НОСА**

**СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ ДРЕНАЖУ І ВЕНТИЛЯЦІЇ
НАВКОЛОСОВИХ ПАЗУХ**

ПІДТРИМУЄ ОПТИМАЛЬНИЙ СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ



**дорослим та дітям
з 12 років 1-2 капсули
на добу**



**від 7 до
14 днів**



**дітям від 3 до
12 років по 5мл
один раз на добу**

- листок вкладиш до дієтичної добавки «Синудафен». Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом.

Реклама дієтичних добавок. Не є лікарськими засобами. Декларація про відповідність продукції «Синудафен» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 24 травня 2018 р. Декларація про відповідність продукції «Синудафен для дітей» вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 24 травня 2018 р.

Виробник: «НОРД ФАРМ», Товариство з обмеженою відповідальністю, для АТ «Фармак», Адреса: 02-672, Польща, м. Варшава, вул. Доманевська, 37, приміщення №2.43. Прийняття претензій: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 239-19-40/ факс: +38 (044) 485-26-86/ e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua

УКР/ПРОМО/10/2019/БАД/СИН/ПБ/001

Ефективність лікування рецидивуючого пієлонефриту з використанням Канефрону Н у хворих зі зниженою функцією нирок

Протягом останніх років інфекції сечової системи (ІСС) залишаються актуальною проблемою внутрішньої медицини [1]. ІСС загалом і пієлонефрит (ПН) зокрема є найпоширенішими захворюваннями в усіх країнах світу (понад 150 млн випадків на рік) і за частотою звернень по медичну допомогу в амбулаторній практиці посідають 2-ге місце серед усіх інфекцій, поступаючись лише інфекціям дихальних шляхів [2, 3].

Щороку понад 10% людей хворіють на ІСС. Згідно з даними різних авторів [4-6], упродовж життя 70% жінок принаймні хоч раз відмічають епізод ІСС, у 40% спостерігається від 1 до 3 рецидивів ІСС на рік, а в 15% пацієнтів має місце рецидивуючий перебіг захворювання [7]. Недуга переважно вражає осіб працездатного віку і призводить до тимчасової чи постійної втрати працездатності, серйозних структурних змін у нирках із відповідними наслідками, що зумовлює медико-соціальне значення ІСС [5, 8, 9]. Цій патології притаманні гендерні й вікові особливості, що пояснює необхідність їх урахування при розробці та плануванні лікувально-профілактичних заходів.

Незважаючи на успіхи, досягнуті протягом останніх років у лікуванні та профілактиці ПН, оптимізація терапевтичних схем з метою мінімізації рецидивів і запобігання прогресуванню хронічної ниркової недостатності залишається актуальною медичною проблемою [10-13]. У переважній більшості випадків неефективність лікування пов'язують з розвитком бактеріальної полірезистентності через часте використання антибактеріальних препаратів, змінами в різних ланках імунної відповіді, метаболічними змінами, зокрема ендотоксикозом, мембранодеструктивними процесами, зумовленими активацією процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а також розвитком вторинного імунodefіциту [5, 14-16]. Проблема лікування хворих на ПН із порушеною функцією нирок залишається недостатньо вивченою, а літературні дані щодо лікування цієї категорії пацієнтів обмежені застереженнями щодо доз антибактеріальних препаратів при порушенні функції нирок. Саме тому є обґрунтованим пошук терапевтичних схем, які б не лише мали хороший антибактеріальний ефект, а й чинили імуномодулюючу дію, а також впливали на інтенсивність мембранодеструкції, рецидивування хвороби та зменшували темпи зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у пацієнтів із порушеною функцією нирок.

Одним з перспективних напрямів є застосування препарату Канефрон® Н, що має протизапальну, антимікробну, спазмолітичну, діуретичну дію, покращує нирковий кровообіг і, за деякими даними, при регулярному застосуванні сповільнює темпи зниження ШКФ [17]. Утім, дані щодо його ефективності в лікуванні хворих зі зниженою ШКФ вкрай обмежені.

Метою дослідження було оцінити динаміку клінічних симптомів, ШКФ і частоту рецидивів ПН у жінок із незначно та помірно зниженою функцією нирок при використанні препарату Канефрон® Н і дослідити його вплив на метаболічні й імунні порушення.

Гіпотеза полягала в тому, що Канефрон® Н у комбінації з антибактеріальними препаратами здатен істотно зменшувати кількість рецидивів ПН у жінок із незначно та помірно зниженою функцією порівняно зі стандартним лікуванням із використанням антибактеріальних препаратів.

Дизайн дослідження – клінічне дослідження ІV фази, відкрите, з активним контролем, проспективне, з використанням паралельних груп, рандомізоване, моноцентрове.

Матеріали та методи

На базі нефрологічного відділення Тернопільської університетської лікарні в період

2013-2017 рр. нами проведено комплексне обстеження 69 хворих жінок. В усіх пацієнток було діагностовано хронічний ПН у період рецидиву. У всіх пацієнток була знижена ШКФ у діапазоні від 89 до 60 мл/хв. Вік хворих варіював від 18 до 60 років, у середньому становив 41,2±9,8 року.

Критеріями включення в дослідження були наявність клінічних ознак загострення ПН, ідентифікація бактеріального збудника при мікробіологічному дослідженні сечі, достатня мотивація, здатність дотримуватися правил участі в дослідженні та письмова інформаційна згода на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були прийом будь-якого препарату чи фітопрепарату протягом 3 міс до включення в дослідження, вагітність, лактація, декомпенсовані захворювання або гострі стани, у тому числі гострий і хронічний гепатит, рівень аланінамінотрансферази (АлАТ), що більш ніж утричі перевищував верхню межу норми, застійна серцева недостатність (клас ІІІ або ІV за NYHA), епізод гострого ушкодження нирок протягом 6 міс до включення в дослідження, наявність обструкції сечової системи, супутні пухлини нирок і сечових шляхів та/або зниження ШКФ <60 мл/хв, алкогольна/наркотична залежність.

Усім хворим було проведено повне фізикальне обстеження, а також комплекс загальноприйнятих у нефрології методів лабораторно-інструментальних досліджень (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, кількісне дослідження сечового осаду, добова протеїнурія, біохімічний аналіз крові із визначенням глюкози, сечовини, креатиніну як функціональних печінкових показників; вміст білірубину, аспартатамінотрансферази (АсАТ), АлАТ, лужної фосфатази – ЛФ). Функцію нирок оцінювали за ШКФ, яку визначали за формулою СКД-ЕРІ (2012).

Мікробіологічне дослідження сечі включало ідентифікацію збудника за методом Bergey і визначення чутливості бактерій до антибіотиків методом стандартних дисків [18]. Кількісне визначення бактерій проводили за допомогою посіву сечі на тверді поживні середовища. Діагностично значущим вважали наявність >10⁴ КУО в 1 мл сечі.

З метою виключення екстрауренальної лейкоцитурії всі пацієнтки були оглянуті гінекологом та урологом, а також обстежені на предмет уrogenітальних інфекцій (трихомоніазу, хламідіозу, мікоплазмозу, уреаплазмозу) за допомогою імуноферментного аналізу. Виявлення значеної патології було критерієм виключення з дослідження.

Неускладненим ПН вважали інфекційно-запальний процес у здорової невагітної сексуально активної жінки, рецидивуючим перебігом – наявність ≥3 рецидивів на рік. Серед обстежених переважали пацієнтки з хронічним неускладненим ПН (n=38; 55,1%) проти 31 (44,9%) хворої на хронічний ускладнений ПН (p<0,05). Ускладнюючими факторами були сечокам'яна хвороба у 2 (2,8%) жінок, вроджені аномалії розвитку (1 (1,4%) випадок), відсутність однієї нирки (n=2; 2,8%), нефроптоз ІІ ступеня (n=4; 5,8%), цукровий діабет (n=6; 8,7%), артеріальна гіпертензія (n=7; 13,0%) і постменопаузальний вік (8 (11,6%) випадків). Тривалість захворювання пацієнток варіювала у межах від 1 до 18 років і середньому становила

7,1±0,7 року. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб.

Діагностика синдрому ендогенної інтоксикації проводилася шляхом виявлення клінічних ознак інтоксикації, а також за вмістом в крові та сечі середньомолекулярних пептидів (СМПер і СМПсечі), які визначалися при фотоколориметруванні на довжині хвилі 254 і 280 нм (СМП_{254нм}, СМП_{280нм}) у реакції з трихлороцтовою кислотою [18], та еритроцитарного індексу ендогенної інтоксикації (ЕІЕІ), який ґрунтується на зміні сорбційної здатності мембран еритроцитів при ендотоксикозі.

Проведено дослідження сироваткового вмісту малонового діальдегіду (МДА) як показника інтенсивності ПОЛ шляхом спектрофотометричного визначення за методом Н.Д. Стальної [19]. 3-поміж показників антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) визначали сироватковий вміст

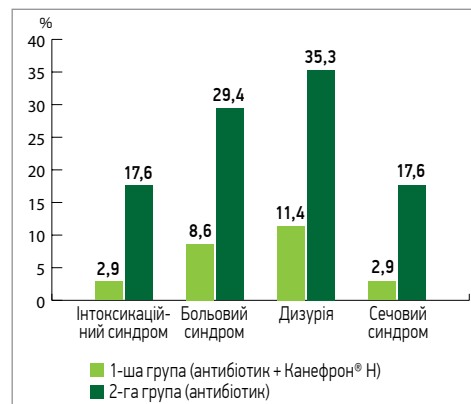


Рис. 1. Кількість хворих із симптомами після лікування (%)

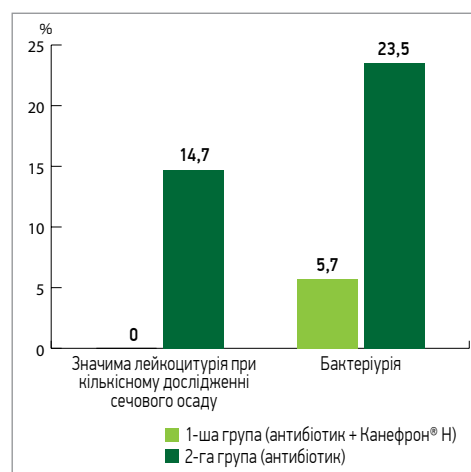


Рис. 2. Показники аналізу сечі (%) після лікування

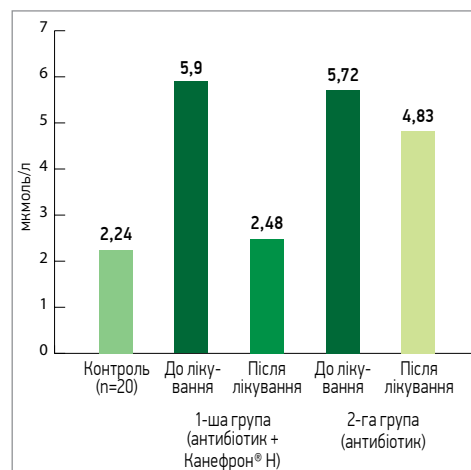


Рис. 3. Показники МДА (ммоль/л) до і після лікування

супероксиддисмутази (СОД) у реакції з нітросинім тетразолієм [20], каталази – за швидкістю розкладання перекису водню [21], відновленого глутатіону (SH-груп) при взаємодії з 2-нітробензойною кислотою [22].

З числа показників клітинної та гуморальної ланки імунітету здійснено визначення відносного вмісту в плазмі крові Т-лімфоцитів (CD3+) і їх популяцій (Т-лімфоцитів з властивостями хелперів, CD4+; Т-лімфоцитів із властивостями супресорів, CD8+), імунорегуляторного індексу (співвідношення CD4+/CD8+), природних кілерів (NK-клітин, CD16+), В-лімфоцитів (CD72+). Популяційний склад лімфоцитів визначали методом непрямой імунофлюоресценції з використанням відповідних моноклональних антитіл. Функціональну активність В-лімфоцитів оцінювали за концентрацією сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G. Їх визначення проводили методом радіальної імунодифузії та преципітації в агарі (Mancini G. et al., 1965). Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові визначали за методом Й.І. Хоткової і співавт. (1978).

Відповідно до застосованих схем лікування всіх хворих із рецидивуючим перебігом ПН було рандомізовано у 2 групи, зіставні за віком, тривалістю захворювання та ШКФ. Першій групі, яка включала 35 хворих, було призначено антибактеріальну терапію й рослинний препарат Канефрон® Н по 2 таблетки або 50 крапель 3 р/день протягом 24 тиж (6 міс).

До другої групи увійшли 34 пацієнтки, які отримували лише антибактеріальну терапію, що призначалася з урахуванням чутливості до антибіотиків згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів щодо лікування ІСС. Тривалість лікування становила 14 днів до досягнення нормалізації сечового осаду, при потребі тривала ще 7-10 днів.

Тривалість дослідження становила 28 тиж: 24 тиж лікування і 4 тиж подальшого спостереження.

Клініко-лабораторні показники оцінювали при надходженні хворих у стаціонар, через 14 днів і повторно після проведення 24-тижневого курсу терапії. Ефективність лікування з використанням Канефрону Н оцінювали за наявністю рецидивів через рік спостереження.

Статистична обробка результатів проводилася методом варіаційної статистики за допомогою програми Microsoft Excel. Для порівняння кількісних показників незалежних груп у випадку нормального розподілу використовували критерій Стюдента. Розраховували середні значення показників (М) та їх середні квадратичні відхилення (m). Різницю величин вважали достовірною при значенні p<0,05 [16].

Результати та обговорення

Домінуючими синдромами в клінічній картині ПН були інтоксикаційний у 66 (95,7%) хворих, больовий у 62 (89,9%), дизурічний у 58 (84,1%) пацієнток. Сечовий синдром і бактеріурію при бактеріологічному дослідженні сечі було виявлено в усіх учасниць. При цьому найчастішими збудниками хронічного ПН були *E. coli* (32 (46,4%) випадки), *Enterobacter faecalis* (22 (31,9%) випадки), *Staphylococcus epidermidis* (14 (20,3%) випадки), *Staphylococcus saprophyticus* (6 (8,7%) випадки), *Streptococcus haemolyticus* (3 (4,3%) випадки), *Staphylococcus aureus* (3 (4,3%) випадки), *Klebsiella pneumonia* (2 (2,9%) випадки), *Proteus mirabilis* (2 (2,9%) випадки). У 21,7% випадків було виявлено асоціацію мікроорганізмів, найчастіше *E. coli* та *Enterobacter*. Умовно-патогенні мікроорганізми в патологічному титрі (10⁵) було виявлено в 17,7% обстежених.

Таблиця 1. Динаміка клінічних симптомів залежно від способу лікування			
Клінічна ознака	Кількість хворих із симптомами після лікування, n (%)		
	1-ша група (антибіотик + Канефрон® Н; n=35)	2-га група (антибіотик; n=34)	p
Загальна слабкість	2 (5,7)	18 (52,9)	<0,01
Періодичний субфебрилітет	0 (0)	5 (14,7)	<0,05
Головний біль	2 (5,7)	8 (23,5)	<0,05
Запаморочення	5 (14,3)	7 (20,6)	>0,05
Пітливість	3 (8,6)	12 (35,3)	<0,05
Нудота	2 (5,7)	4 (11,8)	>0,05
Інтоксикаційний синдром	1 (2,9)	6 (17,6)	<0,05
Больовий синдром	3 (8,6)	10 (29,4)	<0,05
Дизурія	4 (11,4)	12 (35,3)	<0,05
Сечовий синдром	1 (2,9)	6 (17,6)	<0,05
Значима лейкоцитурія при кількісному дослідженні сечового осаду	0	5 (14,7)	<0,05
Бактеріурія	2 (5,7)	8 (23,5)	

Таблиця 2. Динаміка показників функціонального стану нирок у групах хворих під впливом лікування							
Показник	1-ша група (антибіотик + Канефрон® Н; n=35)			2-га група (антибіотик; n=34)		p	p ₁
	До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування		
ШКФ, мл/хв	77,5±2,4	76,8±3,7	>0,05	78,3±3,6	75,9±4,2	>0,05	>0,05
Креатинін крові, мкмоль/л	101,22±8,58	103,22±5,27	>0,05	104,32±7,54	106,31±6,27	>0,05	>0,05
Примітка: p – достовірність різниці результатів у групах до і після лікування; p ₁ – достовірність різниці результатів після лікування між групами хворих комбінованого і стандартного лікування.							

Таблиця 3. Динаміка показників ендогенної інтоксикації в групах хворих під впливом лікування						
Показник	Контроль (n=20)	1-ша група (антибіотик + Канефрон® Н; n=35)		2-га група (антибіотик; n=34)		p
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
СМП _{Пер^{254nm}} , у. о.	334,1±1,2	533,7±18,3*	382,0±15,5; p1<0,01	586,7±14,8*	450,1±13,4*; p1<0,01	<0,01
СМП _{Пер^{280nm}} , у. о.	147,5±2,6	232,5±7,2*	180,4±6,7; p1<0,01	258,1±6,4*	209,1±5,5*; p1<0,01	<0,01
СМП _{Сечі^{254nm}} , у. о.	169,0±5,1	185,4±9,9*	349,7±14,6; p1<0,01	186,0±6,1*	156,7±8,9; p1<0,05	<0,01
СМП _{Сечі^{280nm}} , у. о.	212,0±7,2	215,2±3,4	392,1±10,5*; p1<0,01	189,5±13,7	222,7±10,9; p1>0,05	<0,01
Примітки: * достовірність порівняно з контролем; p – достовірність різниці показників 1-ї та 2-ї груп після лікування; p ₁ – достовірність різниці показників у групах до і після лікування.						

Вивчення динаміки клінічних проявів рецидиву ПН під впливом лікування, проведеного за різними схемами, показало, що при застосуванні традиційного алгоритму (лише антибіотик) клінічні параметри інтоксикації зменшилися порівняно з вихідним рівнем, проте не повернулися до норми. При такій схемі лікування в значній кількості пацієнток утримувалися больовий синдром, лейкоцитурія, дизуричний та інтоксикаційний синдроми (29,4; 17,6; 35,9 і 14,7% відповідно) (табл. 1, рис. 1).

Значно кращі результати динаміки симптомів ПН продемонструвала схема лікування з додаванням Канефрону Н. Так, больовий синдром утримувався лише в 3 (8,6%) осіб, дизуричний – у 4 (11,4%), помірні симптоми інтоксикаційного синдрому – в 1 (2,9%) хворої (p<0,05 порівняно з групою стандартної терапії в усіх випадках). Лейкоцитурія за даними загального аналізу сечі мала місце в 1 (2,9%) особи, за даними кількісного вивчення сечі не була відмічена в жодної учасниці (рис. 2). Отже, додавання Канефрону Н чинило виражений сприятливий вплив на показники активності хронічного ПН: за умови призначення цього препарату спостерігалися більш швидка і більш виражена позитивна динаміка аналізів сечі (зменшення лейкоцитурії, бактеріурії), зменшення больового синдрому й дизурії, покращення загального стану й зменшення проявів інтоксикації.

Отже, комбіноване лікування із застосуванням Канефрону Н сприяло збільшенню частоти ерадикації бактеріального збудника порівняно з лише антибіотикотерапією (94,3% проти 76,5%; p<0,05).

Дослідження печінкових трансаміназ до і після лікування підтвердило наше припущення щодо безпеки й відсутності гепатотоксичних ефектів обох використаних терапевтичних схем. Функціональні печінкові показники в групі хворих, яких лікували із застосуванням Канефрону Н, і в групі стандартної терапії утримувалися в межах нормативних значень і не відрізнялися між собою: АлАТ після лікування в обох групах становила 0,342±0,08 мкмоль/годхмл проти 0,37±0,02 мкмоль/годхмл відповідно (p>0,05); АсАТ – 0,306±0,020 мкмоль/годхмл проти 0,309±0,040 мкмоль/годхмл (p>0,05); ЛФ – 1,038±0,030 у. о. проти 1,147±0,070 у. о.

(p>0,05). Вивчення ШКФ у групах хворих до і через 24 тиж лікування підтвердило припущення щодо безпеки терапії: було продемонстровано, що ці показники достовірно не змінювалися в обох групах у процесі лікування, а також не відрізнялися між собою в групах із різними схемами після лікування (антибіотикотерапія та антибіотик + Канефрон® Н) (табл. 2).

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що довготривале застосування Канефрону Н з метою протирецидивної терапії в жінок, хворих на ПН, із незначно й помірно зниженою функцією нирок є безпечним і не чинить несприятливого впливу на ШКФ.

Аналізуючи результати терапії щодо змін лабораторних маркерів інтоксикації, бачимо, що ендотоксемія в обох групах знижилася порівняно з вихідним рівнем, а виділення СМП із сечею достовірно збільшилося після проведеного лікувального курсу (табл. 3).

При цьому більш виражене зменшення показників інтоксикації показала схема лікування, що включала комбінацію з Канефроном Н. У цьому випадку показники ендотоксемії значно знизилися порівняно з вихідним рівнем інтоксикації й порівняно з даними пацієнток, які отримували стандартну терапію (p<0,01). У цій групі відмічено більш виражене наближення показників ендотоксемії до контрольних і посилення виведення СМП із сечею: рівень СМП_{Пер^{254nm}} знизився з 533,7±18,3 у. о. до 382,0±15,5 у. о. (p<0,01); СМП_{Пер^{280nm}} – з 232,5±7,2 у. о. до 180,4±6,7 у. о. (p<0,01); ЕІЕІ – з 57,1±2,3% до 39,7±2,0% (p<0,01); рівень СМП_{Сечі^{254nm}} зріс із 185,4±9,9 у. о. до 349,7±14,6 у. о. (p<0,01), СМП_{Сечі^{280nm}} – з 215,2±3,4 у. о. до 392,1±10,5 у. о. (p<0,01).

Аналіз показників ПОЛ-АОС3 показав, що рецидив ПН супроводжується надмірною активацією процесів вільнорадикального окиснення, що проявлялося достовірним збільшенням вмісту МДА і виснаженням показників АОС3: істотним зниженням активності СОД і каталази та рівня SH-груп. Аналіз результатів динаміки показників мембрано-деструкції й антиоксидантного захисту після проведеної й інтоксикаційного захисту після проведеної лікування демонструє зниження активності процесів ПОЛ порівняно з вихідним рівнем в обох лікувальних групах.

Проте найвираженіша динаміка простежується в групі хворих, яким до лікування додавали Канефрон® Н. Так, у групі комбінованої терапії рівень МДА знизився з 5,90±0,07 мкмоль/л до 2,48±0,16 мкмоль/л (p<0,01) і максимально наблизився до норми порівняно з традиційною схемою, при застосуванні якої мала місце позитивна, але менш помітна динаміка цього показника (5,72±0,27 мкмоль/л і 4,83±0,2 мкмоль/л; p<0,05) і зберігалася достовірна різниця з контролем (табл. 4, рис. 3).

Відмічені достовірні позитивні зрушення показників активності АОС3 у групах із різними лікувальними схемами. Активність СОД, каталази та рівень SH-груп достовірно зростали в результаті терапії із застосуванням Канефрону Н (СОД – з 39,7±0,9 у. о. до 59,5±1,7 у. о., каталаза – з 22,3±1,5% до 32,6±1,9%, SH-групи – з 54,2±0,8 ммоль/л до 67,4±2,1 ммоль/л відповідно; p<0,01) порівняно з лікуванням за звичайною схемою (СОД – з 38,8±1,7 у. о. до 48,1±1,2 у. о. (p<0,01), каталаза – з 23,1±2,1% до 26,4±2,3% (p₁>0,05); SH-групи – з 54,0±1,9 ммоль/л до 58,5±2,6 ммоль/л; p>0,05). Результати показників АОС3, отримані після лікування, у групах комбінованої терапії достовірно (p<0,01) відрізнялися від даних групи традиційного лікування.

Отримані результати свідчать про мембраностабілізуючий й антиоксидантний ефекти препарату Канефрон® Н.

Стан загального імунітету у хворих із рецидивом ПН характеризувався зниженням абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3+ – 40,5±0,5% проти 65,2±4,8% у здорових; p<0,01), головним чином за рахунок Т-хелперів (CD4+ – 27,0±0,5% проти 38,8±3,2% у контролі; p<0,01) і підвищенням рівня В-лімфоцитів (CD72+ – 10,9±0,5% проти 10,1±0,4% у здорових; p>0,05) і ЦІК, що свідчило про наявність хелперного варіанту імунodefіцітного стану на тлі активації гуморальної ланки.

Аналізуючи зміни імунних показників у процесі лікування, проведеного за різними схемами, знаходимо, що відбулася достовірна

активація клітинної ланки імунітету в усіх лікувальних групах порівняно з вихідним рівнем. Показники вмісту клітин з маркерами CD3+, CD4+ та CD8+ зростали більш істотно (p<0,01) у групі пацієнток, яким до лікування додавали Канефрон® Н. Так, вміст CD3+ зріс з 40,1±0,6% до 57,7±1,1%, CD4+ – з 26,3±0,3% до 38,0±0,6%, CD8+ – з 13,7±0,2% до 19,8±0,6% (p<0,01 для всіх показників). У цій групі показники були достовірно кращі, ніж у групі стандартного лікування (CD3+ – з 40,9±0,8% до 47,2±0,9%, CD4+ – з 27,1±0,5% до 31,5±0,7% (p<0,01), CD8+ – з 15,0±0,4% до 15,8±0,4%; p>0,05) (табл. 5).

Отже, динаміка клітинної ланки імунітету демонструє перевагу комплексного лікування із включенням Канефрону Н над стандартною антибактеріальною терапією.

Відносний вміст NK-клітин (CD16+) після проведеного лікування досягав показників здорових осіб в обох групах, проте більш істотну динаміку спостерігали в групі з додаванням Канефрону Н: рівень CD16+ зріс з 9,7±0,2% до 13,5±0,2% (p<0,01), натомість у групі стандартного лікування – з 8,9±0,3% до 10,5±0,3% (p<0,01).

Упродовж лікування було відмічено достовірне зниження активності гуморальної ланки імунітету в обох досліджуваних групах. Рівень ЦІК більш істотно знижувався в групі комбінованого лікування (з 226,3±12,9 у. о. до 89,7±7,3 у. о. відповідно; p<0,01) порівняно з групою стандартної терапії (з 220,8 ±7,6 у. о. до 141,5±10,5 у. о.; p<0,01) і максимально наблизився до норми.

Відносний вміст В-лімфоцитів також знижувався після лікування і достовірно не відрізнявся від норми в групі комбінованого лікування (з 10,2±0,4% до 9,1±0,3%; p<0,05) і стандартного лікування (з 10,6±0,2% до 9,5±0,2%; p<0,01). Концентрація Ig A, M, G знижувалася після лікування сильніше (p<0,05) в групі комбінованого лікування (з 2,51±0,15 г/л до 1,70±0,05 г/л;

Продовження на стор. 50.



Нове дослідження III фази: Канефрон® Н як монотерапія в лікуванні гострих неускладнених циститів



Результати клінічного дослідження*:
Канефрон® Н за ефективністю порівнянний з лікуванням антибіотиками

Для розмінки у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н
Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краніл оральні:** 100 г грануль містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Для комплексного лікування запальних захворювань сечовивідних шляхів. Профілактика утворення сечових каменів, у тому числі і після їх видалення.

Протипоказання. Порушення індивідуальної чутливості до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краніл не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функцій нирок. Не слід застосовувати **Канефрон® Н** для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевим або нирковим недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

*Wagelshneider et al: Неантибактеріальна рослинна терапія (BNO 1045) в порівнянні з антибактеріальною терапією (фосфоніцину тритратом) при лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе, в паралельних групах, рандомізоване багатокентрове дослідження незначної ефективності. Фаза III клініч. дослідж. 2018; 101 (3): 327-336. doi: 10.1159/00049368. Epub 2018 вер.

Канефрон® Н таблетки, вкриті оболонкою: Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016; **Канефрон® Н** краніл оральні: Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Виробник: Бйонорика СЕ (Німеччина)
ТОВ «Бйонорика», 02095, м. Київ, вул. Книжний Затон, 9. тел.: (044) 521-86-00, факс (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Л.П. Мартинюк, д.м.н., професор, С.М. Бутвин, Т.О. Мильнікова, Л.П. Мартинюк, О.І. Шершун, ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», Тернопільська університетська лікарня

Ефективність лікування рецидивуючого пієлонефриту з використанням Канефрону Н у хворих зі зниженою функцією нирок

Продовження. Початок на стор. 48.

з $2,64 \pm 0,07$ г/л до $1,74 \pm 0,09$ г/л і з $12,90 \pm 0,42$ г/л до $10,06 \pm 0,24$ г/л відповідно; $p < 0,01$) порівняно з групою антибактеріальної терапії (з $2,69 \pm 0,08$ г/л до $2,15 \pm 0,10$ г/л; з $2,52 \pm 0,09$ г/л до $2,08 \pm 0,09$ г/л і з $13,32 \pm 0,25$ г/л до $11,29 \pm 0,27$ г/л відповідно;

$p < 0,01$). Відмічалось наближення концентрацій імуноглобулінів до показників групи здорових осіб, причому рівні Ig A та Ig G значимо перевищували норму лише в групі стандартної терапії, а Ig M не досягав норми в усіх групах.

Вивчення показників прозапального цитокіну фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α)

і протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) показало достовірне збільшення рівня ФНП-α в 3,5 разу порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,01$), а також ІЛ-10 у понад 7 разів порівняно з контролем ($p < 0,01$), що розцінювалось як компенсаторна відповідь на збільшення рівня прозапальних цитокінів. У процесі лікування в обох групах мала місце позитивна динаміка рівнів цитокінів, проте більш вираженою вона була в групі комбінованого лікування з включенням Канефрону Н. Так, рівень ФНП-α у цій групі хворих достовірно знижувався після лікування й практично досягав нормативних значень ($p > 0,05$). Також спостерігалось достовірне зниження рівня ІЛ-10 ($p < 0,01$). У групі традиційної терапії зафіксовано достовірну позитивну динаміку рівнів цитокінів під впливом лікування, проте вона була менш вираженою, ніж у групі комбінованої терапії ($p < 0,01$); також зберігалась статистично достовірна відмінність цих показників із контролем ($p < 0,05$).

Важливі результати були отримані при порівнянні результатів застосування Канефрону Н з даними лише антибактеріального лікування щодо рецидивів ПН. Було відмічено, що включення Канефрону Н до схеми лікування сприяло зменшенню рецидивування протягом року спостереження ($p < 0,05$). Так, лише в 1 (2,9%) пацієнтки в групі Канефрону Н протягом 12 міс стався рецидив хвороби, натомість у групі традиційної терапії – в 11 (32,4%) учасниць ($p < 0,01$) (рис. 4).

Висновки

1. Комбіноване лікування антибактеріальними препаратами і Канефроном Н більш ефективно зменшує клінічну симптоматику ПН у хворих із незначно та помірно зниженою

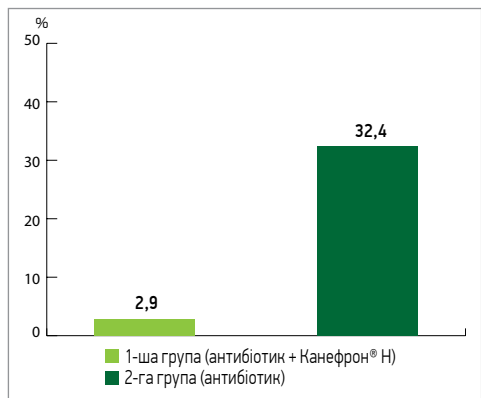


Рис. 4. Кількість рецидивів хронічного ПН (%) протягом подальших 12 міс спостереження у групах хворих

функцією нирок порівняно з монотерапією антибактеріальними препаратами.

2. Включення Канефрону Н до схеми лікування з антибіотиком сприяє більш значимому зниженню рецидивування ІСС як фактора прогресування ураження нирок у хворих із незначно та помірно зниженою функцією нирок.

3. Комбінована терапія з використанням Канефрону Н не впливає на ШКФ і функціональний стан печінки в осіб із незначно та помірно зниженою функцією нирок і може безпечно й успішно використовуватися в лікуванні цієї категорії хворих.

4. Комбіноване лікування антибактеріальними препаратами та Канефроном Н більш ефективно знижує інтенсивність процесів ПОЛ і нормалізує систему антиоксидантного захисту порівняно з монотерапією протимікробними засобами.

5. Включення Канефрону Н до схеми лікування з антибіотиком сприяє більш вираженому позитивному впливу на показники імунного статусу у хворих із незначно та помірно зниженою функцією нирок порівняно з монотерапією антибактеріальними препаратами.

Список літератури знаходиться в редакції.

Новини медицини та фармації. 2018, т. 7, № 3.

Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Актуальні питання ведення неускладненої інфекції сечовивідних шляхів у практиці й викладанні сімейної медицини

Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) – друге за поширеністю інфекційне захворювання, що уражає насамперед жінок. Неускладненою вважається проста ІСШ в осіб без анатомічних і функціональних проблем сечовидільної системи або без попередніх операцій. Вважаємо за доцільне проаналізувати основні настанови Європейського клінічного протоколу (Хорватія) з ведення неускладненої ІСШ, створеного на засадах доказовості.

Гостра неускладнена інфекція сечового міхура (цистит) – одна з найпоширеніших інфекцій у жінок, яка вражає половину всіх жінок хоча б раз у житті, близько 15% – заражаються інфекцією щорічно [3]. Понад 25% мають рецидивуючу інфекцію. Серед сексуально активних жінок захворюваність на цистит становить від 0,5 до 0,7% щорічно. Цю високу захворюваність пов'язано з анатомією сечовидільної системи жінки та іншими факторами, включаючи затримку сечі, сексуальну активність і використання проти-заплідної діафрагми та сперміцидів. Ризик гострої ІСШ збільшується в 60 разів протягом 48 год після статевого акту, тоді як використання сперміциду підвищує можливість колонізації кишкової палички та *Staphylococcus saprophyticus* у 2-3 рази, незалежно від того, чи використовували презерватив, чи діафрагму [4].

Інфекція поширюється на сечовивідні шляхи двома способами: висхідним шляхом через сечовід або шляхом гематогенної дисемінації. Гематогенна

інфекція трапляється рідко. Значно частіше ІСШ буває висхідною або трансуретральною, особливо якщо є фактори ризику. Це відбувається через поширення бактерій з уретри вгору в сечовий міхур. Уретра у жінок невелика, тому жінки більш схильні до сечової інфекції, ніж чоловіки [1, 8].

Збудником гострої неускладненої ІСШ є найчастіше кишкова паличка (80%), рідше – *Staphylococcus saprophyticus* (5-15%), рідко деякі інші бактерії, зокрема *Enterobacteriace* або *Enterococci*. Потрапляння інфекційних агентів у організм запобігають різні фактори: потік сечі, перистальтика сечоводу, низький рівень рН сечі, білок Тамма-Хорсфальфа й олігосахариди, що зв'язуються з бактеріями та евакуюються із сечею, коменсальна мікрофлора, яка запобігає колонізації бактерій, гуморальні (комплемент, секреторні IgA та IgG) і клітинні (макрофаги й нейтрофіли) фактори. Однак імунну систему порушено у пацієнтів, які вживають



Л.С. Бабінець

імунодепресивних засобів, а також у тих, хто хворіє на рак, нейтропенію або має вірус імунодефіциту людини (ВІЛ). Виявлено генетичну схильність до ІСШ у осіб з підгрупою крові P1 [5].

Гостра інфекція нижніх сечових шляхів класифікується як інфекція сечового міхура (цистит) або інфекція сечоводу (уретрит). Важливими клінічними симптомами гострої інфекції сечового міхура є дизурія (болюче сечовипускання), часте сечовипускання, полакіурія (ненормально часте сечовипускання – з інтервалом менш як 2 год), тазові болі, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, епізодично наявна кров у сечі та змінений запах сечі. Симптоми настають раптово, вони численні й виражені [3, 4].

Диференційний діагноз має враховувати наступні симптоми: лихоманка, загальна слабкість, одно- або двобічний біль у нирках, біль у попереку, що виникає при перкусії, блювота, діарея, виділення з піхви і нездужання. Диференційний діагноз допомагає виявити можливі інфекції верхніх сечових шляхів, уретрит, сечокам'яну хворобу і гінекологічне захворювання (вагініт) [8].

Таблиця 1. Лікування неускладненої ІСШ (рекомендації ISKRA)		
Антибіотик вибору	Доза	Тривалість лікування
Нітрофурантоїн	100 мг / 12 год	7 днів
Інші можливості	Доза	Тривалість лікування
Амоксицилін + клавуланова кислота	875/125 мг / 12 год	7 днів
Цефалексин	1 г / 12 год	7 днів
Норфлуксацин	400 мг / 12 год	3 дні

Таблиця 2. Лікування ІСШ у вагітних (рекомендації ISKRA)		
Антибіотик	Доза	Тривалість лікування
Амоксицилін + клавуланова кислота	875/125 мг / 12 год	7 днів
Нітрофурантоїн	100 мг / 12 год	7 днів
Цефуроксим аксетил	500 мг / 12 год	7 днів
Цефтибутен	400 мг / 24 год	7 днів
Цефіксим	400 мг / 24 год	7 днів

Гострий пієлонефрит характеризується загальною слабкістю, підвищеною температурою тіла і болями в нирках, що виникають при перкусії. Дизурія є не завжди. У разі більш високої тяжкості перебігу пієлонефрит супроводжується блюванням і діареєю. Розрізнити інфекцію верхніх і нижніх сечовивідних шляхів буває важко. Найкращою неінвазивною методикою верифікації обох є реакція на призначення короткого курсу антибіотикотерапії. Це важливий аспект ведення таких пацієнтів [3].

Дизурія, біль униз живота, виділення з піхви або кровотеча характерні для уретриту в жінок. Зазвичай симптоми розвиваються поступово і спричиняються збудниками, що передаються статевим шляхом. Недавня зміна статевого партнера, використання контрацепції є етіологічно значущими факторами, які треба виявити шляхом цілеспрямованого опитування пацієнта. За сечокам'яної хвороби зазвичай бувають сильні спазми болю, які іррадіюють у пахвинну ділянку й супроводжуються появою крові в сечі. Можлива дизурія, а симптоми полегшуються анальгетиками й спазмолітиками [1, 4]. Дизурія може бути за вагініту, який характеризується поступовою появою симптомів, виділеннями з піхви й чутливістю піхви під час огляду.

Збираючи анамнез захворювання, лікар запитує хвору про симптоми, характерні для гострого циститу: це дизурія, полакіурія, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, зміна кольору й запаху сечі. Важливо розпитати пацієнтку про вагітність і звернути увагу на анамнез хвороби, який виявляє ризик захворювань, що передаються статевим шляхом. Ставлячи діагноз, ми враховуємо ймовірності. Якщо, з огляду на анамнез хвороби, є кілька симптомів циститу, то діагноз циститу має 50% ймовірності. Якщо зафіксовано ще характерніші симптоми (дизурія, часте сечовипускання, відсутність виділень із піхви), ймовірність збільшується до 90% [5].

Клінічне дослідження передбачає вимірювання температури тіла, огляд живота, перкусію і, якщо сімейний лікар вважає за потрібне, гінекологічний огляд. За допомогою пальпації виявляють болючість живота й сечового міхура, а також можливі аномалії розміщення та форми нирок або ділянки болючості. Щоб виключити гінекологічні захворювання, буває потрібен гінекологічний огляд [1, 3].

Якщо клінічна картина й анамнез типові, є велика ймовірність правильності діагнозу, тому починати лікування доцільно без лабораторних аналізів. Коли певні ознаки хвороби залишаються незрозумілими, призначають лабораторні тести. Надзвичайно важливою є правильність забору зразку сечі. Найбільш точних результатів дозволяє досягти забір середньої порції першої ранкової сечі, зібраної після ретельного туалету уретральної ділянки. Навіть коли немає ІСШ, сеча рідко є стерильною. Міждисциплінарний комітет з контролю антибіотикорезистентності Хорватії (ISKRA) рекомендує аналіз сечі доправити до лабораторії протягом 2 год, бо за кімнатної температури кількість бактерій збільшується вдвічі за 30 хв. Коли своєчасне транспортування неможливе, сечу охолоджують до 4 °С, але не довше, ніж на 24 год. Перша діагностична процедура – це застосування тест-смужки, яка є найшвидшим, найпростішим і найдешевшим тестом. Якщо у цьому тесті буде підтверджено зараження, лікування можна

розпочинати. Якщо результат із тест-смужки є незрозумілим, наступним кроком зазвичай є мікроскопічне дослідження осаду та бактеріологічний посів. Використання тестової смужки в поєднанні з оцінкою клінічної картини збільшує ймовірність правильного діагнозу [6].

Пацієнтам, у яких клінічна картина нечітка або наявні ускладнення ІСШ, крім лабораторних аналізів, необхідно застосовувати інші діагностичні дослідження (оглядова рентгенографія й ультразвукове дослідження сечовидільної системи, внутрішньовенну урографію і/або цистоскопію). Наявність вагінальних симптомів є показанням до гінекологічного огляду. Якщо симптоми свідчать про уретрит, необхідно виключити захворювання, які передаються статевим шляхом. При підозрі на пієлонефрит проводять дообстеження, при важкій стадії пієлонефриту пацієнта госпіталізують. Важливо звернути увагу на будь-яку інформацію з історії хвороби, яка свідчить про ризик захворювання, що передається статевим шляхом [1, 4].

Симптомну ІСШ лікують протимікробними препаратами. Безсимптомну інфекцію лікують аналогічно лише у вагітних, імунокомпрометованих та у пацієнтів із трансплантованою ниркою. У випадку ускладненої ІСШ антибіотик (АБ) вибирають на основі національних рекомендацій, даних щодо бактеріальної резистентності, характеристик препарату (спектр дії, ефективність, побічні ефекти, взаємодія з іншими лікарськими засобами, яких уживає пацієнт, спосіб і частота введення, можлива алергія тощо) і настанов медичного страхування, яке формулює обмеження щодо призначень АБ [2].

Реакція на АБ інфекційних агентів змінюється, а стійкість збільшується, тож указівки щодо призначення АБ при ІСШ також іноді змінюються. Останні рекомендації, опубліковані Інститутом інфекційних хвороб Америки у співпраці з Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних хвороб, рекомендують нітрофурантоїн як ліки першого вибору в дозі 100 мг щодня протягом 5 днів [6]. Якщо резистентність бактерій до лікування неускладненої ІСШ триметопримом/сульфаметоксазолом не перевищує 20% або якщо чутливість бактерій до нього відома, рекомендації також пропонують його як інший лікарський засіб вибору в дозі 160/800 мг двічі на добу 3 дні. Коротка тривалість цього лікування є прийнятнішою для пацієнтів і збільшує прихильність, зменшуючи витрати. Хорватські національні рекомендації щодо лікування неускладненої ІСШ, видані ISKRA (табл. 1 і 2), рекомендують нітрофурантоїн у дозі 100 мг 2 р/добу протягом 7 днів [6, 7]. Альтернативні методи лікування АБ передбачають амоксицилін у поєднанні з клавулановою кислотою в дозі 1 г 2 р/добу протягом 7 днів, цефалексин 2 р/добу по 1 г протягом 7 днів або норфлуксацин 400 мг 2 р/добу протягом 3 днів.

Важить також підтримувальна терапія. Хворому рекомендується протягом дня випивати якомога більше рідини – 2 дл/год (від 2 до 3 л/добу). Достатня гідратація сприяє елімінації бактеріурії та збільшує евакуацію бактерій. Коли треба, біль полегшують знеболювальними засобами [7].

Вагітним лікують однаково як симптоматичну, так і безсимптомну бактеріурію. Триметоприм протипоказаний за вагітності. Тому препарати вибору – нітрофурантоїн, амоксицилін із клавулановою кислотою, цефалоспорин II (цефуроксим

аксетил) або III покоління (цефтибутен, цефіксим). Рекомендується регулярний щомісячний контроль на бактеріурію до пологів [3].

Наслідками ІСШ можуть бути одужання (захворювання виліковують), рецидив (захворювання повертається через 14 днів після закінчення лікування або раніше) або повторна інфекція (щонайменше 3 випадки неускладненої ІСШ, підтверджені аналізом сечі, за останні 12 міс або 2 випадки – за останні 6 міс). Причинами рецидиву можуть бути поганий вибір терапії, занадто короткий період лікування, безвідповідальність пацієнта або фактори, які свідчать про ускладнену ІСШ і потребують додаткових діагностичних обстежень [8]. Рекомендується антимікробне лікування на основі аналізу сечі.

Повторні інфекції є поширеною проблемою і трапляються у понад 25% випадків ІСШ серед жінок репродуктивного віку. Здебільшого розвиваються протягом декількох місяців після останнього епізоду ІСШ (повторне зараження). Реінфекція не означає, що початкове лікування було неадекватним; її спричиняють постійний або новий інфекційний збудник на тлі ослабленої імунної системи, колонізації навколоуретрального отвору уропатогенними штамами бактерій або зміни нормальної бактеріальної флори під час терапії АБ. Лікування реінфекції зазвичай таке саме, як лікування гострої ІСШ, хоча перед лікуванням рекомендується виконати бактеріологічне дослідження сечі з антибіотикограмою [2, 7].

Ведення пацієнта з неускладненою ІСШ потребує інформування, що контрольне обстеження доцільне лише тоді, коли під час лікування симптоми утримуються або погіршуються, та при ускладненнях [5].

За неускладненої ІСШ лікар часто стикається з недовтриманням режиму терапії АБ. Пацієнти або припиняють уживати АБ до завершення лікування, або вживають їх у дозах, нижчих від терапевтичних. Треба інформувати пацієнта про можливість розвитку АБ-резистентності й рецидиву інфекції [8].

Слід узяти на озброєння наступні рекомендації. Докази свідчать, що споживання від 200 до 750 мл журавлиного соку або таблеток знижує ризик повторної ІСШ на 10-20%. Інтравагінальне введення естрогену після менопаузи також має позитивні результати. Достатня гідратація допомагає запобігти розвитку неускладненої ІСШ. Однак у літературі немає доказів того, що сечовипускання після статевого акту запобігає зараженню сечового міхура, а також що недостатня гігієна спричиняє рецидив інфекції. Рекомендації щодо частоти сечовипускання, застосування теплих ванн і душу або використання нижньої білизни не ґрунтуються на доказах [2].

Повторне звернення пацієнтів до фахівця після проведеного лікування доцільне лише в разі ускладнень, які потребують госпіталізації або додаткового діагностичного обстеження через рецидив інфекції. Недоцільно госпіталізувати пацієнтів із неускладненою ІСШ [8].

Рішення видати листок тимчасової непрацездатності ухвалюють залежно від характеру роботи пацієнта. Метою є звільнення від роботи, поки симптоми зменшаться і сечовипускання нормалізується. Досвід ведення пацієнтів із неускладненими ІСШ показує, що або листка тимчасової непрацездатності не треба, або досить звільнення від роботи на короткий термін [5].

Висновки

Неускладнені ІСШ – з-поміж найпоширеніших бактеріальних інфекцій, через які пацієнти відвідують сімейного лікаря. Частіше зустрічаються серед жінок. Важливими симптомами є полакіурія та дизурія, відчуття неповного випорожнення сечового міхура і поява крові в сечі.

Найпоширенішим збудником інфекції є кишкова паличка. Ймовірність правильного діагнозу на основі лише клінічної картини й анамнезу висока, якщо клініка є типовою. Тому доцільно емпірично лікувати пацієнтів із цими характерними симптомами без будь-яких лабораторних аналізів сечі, дотримуючись указівок ISKRA.

У перспективі досліджень – проаналізувати власну статистику щодо неускладнених ІСШ у практиці денного стаціонару поліклінічного відділення Тернопільської міської комунальної лікарні № 2.

Список літератури знаходиться в редакції.



П'ять міфів про синдром сухого ока

За даними різних авторів, поширеність синдрому сухого ока (ССО) у світі становить від 5% до 35% (International Dry Eye WorkShop, 2007). Пацієнти із ССО висловлюють скарги на сухість, почервоніння ока; відчуття печіння, стороннього тіла в оці, світлобоязнь; у них мають місце такі клінічні ознаки, як зниження часу розриву слізної плівки (СП), підвищення осмолярності та ступеня забарвлення рогики (Gifford P. et al., 2006; Rosenfeld S.I., 2010). Крім того, особи із ССО відзначають погіршення зору, що несприятливо впливає на здатність виконувати щоденні рутинні справи (водіння автомобіля, читання, приготування їжі тощо) (Friedman N.J., 2010).

Основними завданнями лікування ССО є відновлення природного гомеостазу поверхні ока (ПО) та СП і покращення якості життя пацієнта (Friedman N.J., 2010; Dry Eye WorkShop, 2007). Стратегії лікування ССО представлені на рисунку 1.

Не слід вважати ССО незначним дискомфортом, який можна швидко усунути за допомогою безрецептурних крапель. Це надзвичайно складний патологічний стан, що суттєво погіршує якість життя. У дослідженні P. Buchholz і співавт. (2006) було показано, що, відповідно до оцінки пацієнтів, за впливом на показник якості життя тяжкий ССО зіставний з гемодіалізом. У цьому матеріалі представлено п'ять розповсюджених міфів стосовно ССО.

Міф 1. ССО – це лише сухість очей

Може здаватися, що ССО – це виключно фізична нестача сліз, яка спричиняє дискомфорт і лікується зволожувальними краплями. Насправді ССО є мультифакторним феноменом, у якому провідну роль відіграє гіперосмолярність. Причинами останньої можуть бути посилене випаровування, зниження секреції слізної рідини або поєднання цих двох чинників у різних пропорціях, що дає цілий спектр форм захворювання (рис. 2).

Гіперосмолярність СП запускає низку запальних реакцій, які зрештою призводять до ушкодження рогики та зниження якості СП, формуючи своєрідне хибне коло.

ССО не обмежується симптомами дискомфорту. Нестабільність СП негативно впливає на гостроту зору, оскільки СП має потужні оптичні характеристики. Нечіткий зір, що покращується при кліпанні, є типовою ознакою ССО.

Міф 2. Для встановлення діагнозу ССО необхідно відчуття сухості

Сухість є частою скаргою в разі ССО, однак деякі пацієнти можуть характеризувати свої симптоми, як відчуття стороннього тіла в обох очах. Хоча свербіння ока зазвичай асоціюється з алергічним кон'юнктивітом, особи із ССО також можуть скаржитися на появу цього відчуття. Іншим симптомом, як не дивно, може бути відчуття вологих очей. Це можна пояснити тим, що за умов недостатнього базального рівня продукції слізної рідини виникає рефлекторна слезотеча. Крім того, ССО може супроводжуватися відчуттям печіння, почервонінням, незначними виділеннями з ока, хоча останній симптом є найтипівшим для кон'юнктивіту.

Таку варіабельність симптоматики та розбіжність між скаргами й клінічними ознаками можна пояснити тим, що ССО впливає на сприйняття ПО подразників: чим довше триває ССО, тим менша чутливість рогики (Baudouin C. et al., 2014).

Міф 3. Діагностика ССО дуже проста

Жоден наявний діагностичний тест на ССО не є всеохоплюючим. Усі об'єктивні тести потребують подальшого розвитку та вивчення. Ще більше ускладнює діагностику той факт, що деякі пацієнти з вираженими клінічними ознаками ССО, зменшення часу розриву СП та підвищеною осмолярністю слюзи можуть бути абсолютно асимптомними. І навпаки, наявність вираженої симптоматики може супроводжуватися відсутністю клінічних ознак ССО.

У зв'язку з гетерогенністю клінічної картини ССО слід диференціювати з кон'юнктивітом, гострим червоним оком, блефаритом, епісклеритом. Однакові симптоми можна пояснити тим, що ПО демонструє обмежений перелік патологічних відповідей, які виникають незалежно від типу провокуючого чинника.

Міф 4. ССО розвивається лише в пацієнтів похилого віку

Поширеність ССО зростає з віком (приблизно на 8-10% на декаду життя), утім, наразі в молодих людей цей стан також не є рідкістю (Stapleton F. et al., 2017). Ризик системних захворювань, асоційованих із ССО (цукровий діабет, артрит), теж збільшується в міру старіння, проте інші фактори, які підвищують імовірність ССО, а саме проведення рефрактерних хірургічних втручань, носіння контактних лінз і користування цифровою технікою, більш типові для молодшого контингенту населення.

Патогенезу ССО внаслідок рефрактерної хірургії властивий нейротрофічний компонент, пов'язаний з оперативним ушкодженням нервів рогики. Це може ускладнювати лікування зазначеного типу ССО. Носіння контактних лінз також негативно впливає на цілісність СП і може загострювати симптоми ССО (Gomes J.A. et al., 2017). Іншим несприятливим чинником, роль якого досліджена лише частково, є час перебування перед екраном. Зростання часу, проведеного перед цифровими приладами, спричиняє зменшення частоти кліпань з подальшим висихуванням рогики. Нарощення вій, більш популярне серед жінок молодого віку в порівнянні зі старшим поколінням, теж може виступати додатковим фактором ризику ССО, як і нанесення засобів декоративної косметики й татуаж повік. Усе це обумовлює потребу в більш детальних дослідженнях ССО в популяції віком до 40 років.

Міф 5. Лікування ССО є однаковим для всіх пацієнтів

Метою лікування ССО є відновлення гомеостазу СП. Одна з головних проблем ведення таких пацієнтів полягає в тому, що прогрес у цьому напрямі надзвичайно важко виміряти й оцінити. Розбіжність між суб'єктивними симптомами й об'єктивними ознаками ССО також ускладнює визначення ефективності лікування. Наприклад, терапія може покращити об'єктивні показники на кшталт осмолярності СП і при цьому ніяк не вплинути на вираженість симптомів. Пацієнти з однаковою клінічною картиною можуть різним чином відповідати на однакоє лікування у зв'язку з незначними відмінностями в патофізіології хвороби.

Окрім базисного терапевтичного методу – зволоження, доступні інші можливості лікування ССО, однак жодна з них не є універсальною. Встановлення пробок у слізні точки може бути хорошим терапевтичним вибором за певних типів ССО, але цей метод є високовартісним і не всім підходить у зв'язку з індивідуальними анатомічними особливостями. Топічні кортикостероїди можуть усунути запалення, проте їх побічним ефектом є різке підвищення внутрішньоочного тиску. Топічні імуномодулятори (циклоспорин, ліфітеграст) впливають на імунну відповідь при ССО, але мають високу вартість і не завжди ефективні.

ССО призводить до пошкодження епітеліальних клітин ПО, що, своєю чергою,

погіршує клінічний стан пацієнта, посилюючи сухість. У період, поки пошкоджені клітини відновлюються та заміщуються, ПО залишається вразливою до подальших ушкоджень (Christensen M.T. et al., 2004). Відповідно до звіту Міжнародної робочої групи з питань сухого ока, раннє втручання може перервати хибне коло патогенезу ССО (International Dry Eye WorkShop, 2007), а застосування штучних сліз – запобігти прогресуванню хвороби. У зв'язку із цим штучні слюзи, які діють шляхом поповнення водянистого шару та/або відновлення і підтримання ліпідного шару СП, є основою лікування ССО незалежно від етіології та тяжкості процесу (Springs C.L., 2010; Messmer E.M., 2015).

Окрім ефективності та безпеки, властивостями ідеального топічного лубриканта є здатність швидко та рівномірно розповсюджуватися по поверхні рогики, мінімізувати тертя між рогиною та верхньою повікою, характеризуватися мінімальним дискомфортом при нанесенні та зменшувати вираженість як суб'єктивних симптомів, так й об'єктивних ознак ССО (Springs C.L., 2010).

Штучні слюзи зазвичай є буферними розчинами, що містять електроліти, сурфактанти, в'язкі агенти, лубриканти тощо. Хоча інгредієнти більшості слезозамінників є однаковими, ці засоби відрізняються за типом лубриканта та механізмом дії (Gayton J.L., 2009; Foulks G.N., 2007; Springs C., 2010). На жаль, значна кількість очних крапель цієї групи лише тимчасово зменшують тяжкість симптомів, не забезпечуючи загоєння ПО та не лікуючи ССО (Gayton J.L., 2009).

Лінійка засобів Систейн (Alcon Pharmaceuticals) створена не лише для поповнення СП, а й для корекції розладів з боку ПО (Christensen M.T., 2008). В Україні представлено сімейство засобів для офтальмологічного застосування Систейн: Систейн Ультра, Систейн Аква, Систейн Баланс і Систейн гелевий розчин. Ці засоби містять пропіленгліколь (ПГ) і гідрокси-пропілгуар, а також, за винятком Систейн Баланс, поліетиленгліколь (ПЕГ) 400. Краплі сімейства Систейн є представниками



Рис. 1. Стратегії лікування ССО (Lemp M.A. et al., 2005)

нового покоління штучних сліз. Їх унікальність полягає у двофазному механізмі дії: засіб спочатку зв'язується з ушкодженими гідрофобними ділянками епітеліальних клітин, збільшуючи об'єм СП, а тоді реструктурує СП, утворюючи захисний гелевий матрикс (Christensen M.T. et al., 2004). Високомолекулярний гідроксипропілгуар подовжує затримку інших активних складників на ПО, що забезпечує тривале зволоження і захист від подальшого ушкодження за рахунок відновлення епітеліальних клітин (Christensen M.T. et al., 2004; Ubels J.L. et al., 2004).

Слід зазначити, що консервантом у краплях Систейн виступає поліквад – бактерицидний четвертинний амін – у концентрації 0,001%. У такій концентрації поліквад цілком безпечний і не впливає на цитокінітику, морфологію та мітогічну активність клітин епітелію рогики людини (Tripathi B.J. et al., 1992).

У низці досліджень *in vitro* було показано, що засоби Систейн характеризуються відмінною ефективністю стосовно подовження часу розриву СП, її в'язкості, коефіцієнту тертя, зволоженості ПО в порівнянні з ізотонічними розчинами, засобами на основі карбоксиметилцелюлози, іншими краплями, що містять ПЕГ 400 (Springs C.L., 2010; Foulks G.N., 2007; Meyer A.E. et al., 2007).

У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із ССО щоденне застосування засобів лінійки Систейн протягом щонайменше 28 днів асоціювалося зі зниженням ступеня кон'юнктивального та корнеального забарвлення (Gifford P. et al., 2006; Christensen M.T.



Рис. 2. Стратегія ведення пацієнтів із ССО (Jones L. et al., 2017)

et al., 2004; 2008; Hartstein I. et al., 2005; Rolando M. et al., 2009), подовженню часу розриву СП (Ousler G.W. et al., 2007; Benelli U. et al., 2010; Paugh J.R. et al., 2008; Sanchez M.A. et al., 2010; Versura P. et al., 2008) та покращенням параметрів, що оцінювалися пацієнтом (зручність інстиляцій, комфорт з боку ока, симптоми ССО) (Hartstein I. et al., 2005; Rolando M. et al., 2009; Sanchez M.A. et al., 2010; Versura P. et al., 2008). У декількох клінічних дослідженнях сімейство Систейн показало перевагу над іншими зволожувальними краплями на основі сольового розчину, карбоксиметилцелюлози, полісорбату 80 (Christensen M.T. et al., 2004; Ousler G.W. et al., 2007; Paugh J.R. et al., 2008; Durrie D., Stahl J., 2008). Краплі Систейн також дозволяли досягти достовірно вищого індексу захисту ока, ніж інші засоби. Індекс захисту ока, який розраховується на основі часу розриву СП та частоти кліпання, є сурогатним показником захисту ПО слізною рідиною (Ousler G.W. et al., 2008).

Систейн Аква є засобом на основі гіалуронової кислоти та гідроксипропілгуару, за рахунок яких сприяє тривалому зволоженню та відновлює водний і муциновий компоненти слізної рідини. Систейн гелевий розчин відрізняється високою концентрацією гідроксипропілгуару, а також гелевою формою, особливо зручною для застосування на ніч. Систейн Ультра та Систейн Баланс забезпечують тривалий захист ПО та зниження вираженості симптомів ССО. Систейн Баланс було створено спеціально для пацієнтів із ССО внаслідок дисфункції мейбомієвих залоз.

Систейн Ультра містить ПЕГ 400 та ПГ, а також гелеутворювальний агент – гідроксипропілгуар (Christensen M.T. et al., 2004; Rolando M. et al., 2009). ПЕГ і ПГ захищають епітелій поверхні ока, підвищують час перебування лубриканта на ПО та забезпечують тривале відчуття комфорту (International Dry Eye Workshop, 2007). У клінічному дослідженні (n=113) ефективність, переносимість та безпека офтальмологічних крапель Систейн Ультра порівнювалися з показниками засобу на основі 0,5% карбоксиметилцелюлози та 0,9% гліцерину. Було встановлено, що Систейн Ультра достовірно більш виражено зменшував ступінь корнеального та кон'юнктивального забарвлення вже на 14-й та на 28-й день лікування відповідно. Інше дослідження виявило, що Систейн Ультра ефективно зменшує вираженість ознак і симптомів ССО в пацієнтів, які носять контактні лінзи (Davitt W.F. et al., 2010).

Більшість штучних сліз забезпечують зволоження ПО за рахунок поповнення водянистого компоненту СП, не впливаючи на ліпідний дефіцит, асоційований із ССО. Вплив на ліпідний компонент СП особливо важливий для пацієнтів із посиленням випаровування з ПО та осіб із дисфункцією мейбомієвих залоз. Для лікування цього контингенту було створено Систейн Баланс – краплі на основі гідроксипропілгуару та мікроемulsії олій (система LipiTech™), які мінімізують втрату сліз із випаровуванням.

Поряд з іншими складниками Систейн Баланс містить полярний фосfolіпідний сурфактант диміристоїлфосфатидилгліцерин. Полярні ліпіди діють як сурфактанти, сприяючи розповсюдженню неполярних ліпідів у водному компоненті СП, а також утворюючи бар'єр, що перешкоджає випаровуванню слізної рідини (Lemp M.A. et al., 2005).

Фізико-хімічні дослідження свідчать, що Систейн Баланс являє собою стабільну емульсію з малим розміром крапель і низькою в'язкістю, яка прилипає до ПО, стабілізуючи та структуруючи СП (Ketelson H.A. et al., 2010). Саме низька в'язкість і нейтральний рівень pH забезпечують комфортність Систейн Баланс при інстиляціях та відсутність нечіткості зору після використання крапель. До інстиляції (при pH=7) крапля засобу характеризується низькою в'язкістю, що дозволяє змішуватися із СП та рівномірно розповсюджуватися по ПО. Після інстиляції (в умовах вищого pH ПО) утворюється структурований в'язко-еластичний гідроксипропілгуаровий полімер, який прилипає до ПО та протягом тривалого часу дає можливість олійним міцелам

надходити в СП. Кліпання, розведення засобу слізною рідиною та вплив термодинамічних сил сприяють вивільненню олій з полімеру на ПО з утворенням ліпідного шару СП (Benelli U., 2011). Таким чином, окрім зволожувальної та захисної дії, Систейн Баланс фізично відновлює ліпідний компонент СП.

У дослідженні D.R. Korb і співавт. (2010) застосування Систейн Баланс забезпечувало більш виражене потовщення ліпідного шару в порівнянні з іншим засобом на основі мінеральних олій. Перевага очних крапель Систейн Баланс фіксувалася на всіх етапах контролю – від 5 хв до 120 хв після інстиляції. В іншому дослідженні цих авторів Систейн Баланс також виявився більш ефективним, ніж інші очні краплі, оскільки забезпечував довший час розриву СП. Крім того, пацієнти надали перевагу офтальмологічним краплям Систейн Баланс як більш комфортному засобу, застосування якого супроводжувалося достовірно меншою частотою появи нечіткості зору.

У дослідженні G. Foulks (2010) пацієнтів із дисфункцією мейбомієвих залоз на 28 днів переводили з інших крапель на Систейн Баланс. Відповідно до результатів опитування, 86% учасників вважали, що Систейн Баланс забезпечував швидке симптоматичне покращення. Комфортністю інстиляцій були задоволені 79% респондентів. Через 28 днів застосування засобу Систейн Баланс в учасників спостерігалось подовження часу розриву СП на 33% та зниження ступеня забарвлення рогівки на 26% (обидва результати достовірні). Також було зафіксовано покращення функції мейбомієвих залоз і помірне зниження кількості інстиляцій.

Таким чином, сучасні підходи до лікування ССО відображають багатофакторну природу цього стану. Цілями терапевтичних стратегій при ССО є відновлення природної СП, захист ПО, покращення комфорту з боку ока та якості життя пацієнта. Основою лікування ССО виступають

штучні слюзи. Велика кількість подібних засобів лише тимчасово зменшує симптоми, не впливаючи на патофізіологічне підґрунтя хвороби. Сімейство Систейн (Alcon Pharmaceuticals) включає 4 інноваційні засоби для офтальмологічного використання, створені не лише для полегшення симптоматики, а й для тривалої сприятливої дії на стан ПО. Систейн Аква та Систейн Ультра забезпечують оптимальне зволоження ПО, Систейн гелевий розчин – пом'якшення та зволоження протягом тривалого часу, Систейн Баланс – захист ПО та відновлення ліпідного компоненту СП.

При підготовці статті використано матеріали: Hobbs B.N. 5 Myths About Dry Eye Disease. Medscape. Apr 17, 2019. Benelli U. Systane® lubricant eye drops in the management of ocular dryness. Clinical Ophthalmology. Clin Ophthalmol. 2011;5:783-90. doi: 10.2147/OPTH.S13773.

Підготувала Лариса Стрільчук



СІМЕЙСТВО СИСТЕЙН® ДЛЯ КОЖНОГО ПАЦІЄНТА, ЯКИЙ СТРАЖДАЄ НА СИНДРОМ «СУХОГО ОКА»

Засоби для зволоження очей Сімейства Систейн® застосовують на основі індивідуальних симптомів синдрому «сухого ока» та відповідно до вимог лікування.^{4, 1, 6}



Сімейство Систейн®	Систейн® Ультра	Систейн® Аква	Систейн® Баланс	Систейн® Гелевий розчин
Ступінь тяжкості ССО*	Легкий	Середній	Для пацієнтів з синдромом сухого ока, викликаним дисфункцією мейбомієвих залоз ^{4,7,8}	Від середнього до тяжкого ⁹
Симптоми синдрому «сухого ока»	Турбують втома очей, подразнення, сухість очей, іноді затуманення зору ¹⁰	Сухість і почервоніння очей, протягом усього дня відчуття піску в очах	Очі «закисають», на вулиці слюзяться, а зранку важко розімкнути повіки від сухості ¹⁰	Постійно турбують виражена сухість очей, вранці зазначають відчуття печіння в очах ¹⁰
Застосування при синдромі «сухого ока»	Швидке, тривале та стійке зволоження ²	Посилене та більш тривале зволоження порівняно з однією лише ГК ¹	Зволоження та зниження випаровування слізної рідини	Пом'якшення та зволоження при виражених симптомах. Зручний для застосування на ніч
Склад	HP-Guar®	HP-Guar® + ГК	HP-Guar® + LipiTech®	Висока концентрація HP-Guar® ¹¹
Як це працює	Містить у складі HP-Guar®, відновлює водний та муциновий шари слізної плівки ^{12,13}	Комбінація HP-Guar® і ГК сприяє посиленню зволоженню ¹ Відновлює водний та муциновий шари слізної плівки ¹	На основі мінерального масла з системою LipiTech® Відновлює ліпідний шар слізної плівки та стабілізує природну слізну плівку ¹	Склад із високою концентрацією HP-Guar® забезпечує додатковий захист ¹¹ Відновлює водний та муциновий шари слізної плівки ¹¹
Застосування під час користування контактними лінзами	Так ⁴	Так ⁴	Не рекомендується застосовувати під час використання контактних лінз ³	Не рекомендується застосовувати під час використання контактних лінз ³
Використання після відкриття флакона	6 місяців ⁴	3 місяці ³	6 місяців ⁴	3 місяці ⁹

*ССО – синдром «сухого ока»

Систейн® Ультра, засіб для зволоження очей. Показання: засіб для зволоження очей Систейн® Ультра призначений для застосування при синдромі «сухого ока» для тимчасового полегшення таких симптомів, як печіння та подразнення, викликаних сухістю ока. Систейн® Ультра, засіб для зволоження очей, може використовуватися для щоденного зволоження при застосуванні силікон-гідрогелевих та м'яких (гідрофільних) контактних лінз одноразового та подовженого режимів застосування. Систейн® Ультра, засіб для зволоження очей, зволожує контактні лінзи, зменшує дискомфорт під час їх носіння та допомагає видаленню сторонніх часток, які можуть викликати подразнення або дискомфорт. **Протипоказання:** особи, які мають алергію на будь-який компонент, що входить до засобу для зволоження очей Систейн® Ультра, не повинні застосовувати цей засіб. **Спосіб застосування:** перед застосуванням слід добре струснути флакон. Засіб слід закапати по 1–2 краплі в око (очі) і поморгати. У разі виникнення незначного подразнення, дискомфорту або затуманення зору під час носіння контактних лінз закачайте 1 або 2 краплі в око і поморгайте 2 або 3 рази. **Особливості застосування:** не використовуйте залишок розчину більше 6 місяців після першого відкриття флакона. Зберігати при температурі не вище 30 °C.

Систейн® Ультра, для одноразового застосування, засіб для зволоження очей. Показання: Засіб для зволоження очей СИСТЕЙН® УЛЬТРА для одноразового застосування — це засіб для застосування при синдромі «сухого ока» для тимчасового полегшення відчуття печіння та подразнення, викликаних сухістю ока. **Протипоказання:** Особам, які мають алергію на будь-який компонент, що входить до складу засобу для зволоження очей СИСТЕЙН® УЛЬТРА для одноразового застосування, не слід застосовувати цей засіб. **Спосіб застосування:** Засіб для зволоження очей СИСТЕЙН® УЛЬТРА для одноразового застосування застосовується за необхідності протягом дня. Засіб може застосовуватись при використанні контактних лінз, що супроводжується сухістю ока. Засіб слід закапувати перед тим, як одягати контактні лінзи, та після їх видалення з очей. Скрутіть кінчик одноразового контейнера, закачайте засіб в око і поморгайте. Утилізуйте контейнер після використання. **Особливості застосування:** Не застосовуйте засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. Утилізуйте будь-який залишок розчину після застосування. Не зберігайте розчин у відкритому контейнері. **Систейн® Баланс, засіб для зволоження очей призначений для застосування при синдромі «сухого ока» на основі ліпідів.** Систейн® Баланс, засіб для зволоження очей, зволожує поверхню ока, доповнює та стабілізує ліпідний шар слюзової плівки та знижує надмірне випаровування слюзової рідини. Систейн® Баланс, засіб для зволоження очей, забезпечує тривале полегшення при симптомах «сухого ока», таких як печіння та подразнення. **Показання:** засіб для зволоження очей Систейн® Баланс призначений для застосування при синдромі «сухого ока» для тимчасового полегшення від-

чуття печіння та подразнення, викликаних сухістю ока. Засіб може застосовуватися при використанні контактних лінз, що супроводжується сухістю ока. **Протипоказання:** особам, які мають алергію на будь-який компонент, що входить до засобу для зволоження очей Систейн® Баланс, не слід застосовувати цей засіб. **Спосіб застосування:** засіб для зволоження очей Систейн® Баланс застосовується за необхідності протягом дня. Засіб слід закапати по 1–2 краплі в око (очі) і поморгати. **Особливості застосування:** не використовуйте залишок розчину більше 6 місяців після першого відкриття флакона. Зберігати при температурі не вище 30 °C.

Систейн® Аква, засіб для зволоження очей. Показання: засіб для зволоження очей Систейн® Аква призначений для застосування при синдромі «сухого ока» для тимчасового полегшення таких симптомів, як печіння та подразнення, викликаних сухістю ока. Засіб для зволоження очей Систейн® Аква може використовуватися для щоденного зволоження при застосуванні силікон-гідрогелевих та м'яких (гідрофільних) контактних лінз одноразового та подовженого режимів застосування. **Протипоказання:** особи, які мають алергію на будь-який компонент, що входить до засобу для зволоження очей Систейн® Аква, не повинні застосовувати цей засіб. **Спосіб застосування:** перед застосуванням слід добре струснути флакон. Засіб слід закапати по 1–2 краплі в око (очі) і поморгати. У разі виникнення незначного подразнення, дискомфорту або затуманення зору під час носіння контактних лінз закачайте 1 або 2 краплі в око і поморгайте 2 або 3 рази. Засіб для зволоження очей Систейн® Аква також можна використовувати протягом дня з метою полегшення симптомів синдрому «сухого ока». **Особливості застосування:** не використовуйте залишок розчину більше 3 місяців після першого відкриття флакона. Зберігати при температурі не вище 30 °C.

Систейн® Гелевий розчин може застосовуватися в денний та нічний час для полегшення симптомів «сухого ока» середнього та тяжкого ступеня. Склад засобу спеціально розроблений для зволоження та відновлення поверхні ока, захищаючи її від подальшого ушкодження. **Показання:** засіб для зволоження очей Систейн® Гелевий розчин призначений для застосування при синдромі «сухого ока» для тимчасового полегшення таких симптомів, як дискомфорт, печіння та подразнення, викликаних сухістю ока. **Протипоказання:** особам, які мають алергію на будь-який компонент, що входить до засобу для зволоження очей Систейн® Гелевий розчин, не слід застосовувати цей засіб. **Спосіб застосування:** засіб для зволоження очей Систейн® Гелевий розчин може застосовуватися за необхідності протягом дня і також вночі. Засіб може застосовуватися при використанні контактних лінз, що супроводжується сухістю ока. Перед застосуванням добре струснути. Засіб слід закапати по 1–2 краплі в око (очі) і поморгати. **Особливості застосування:** не використовуйте залишок розчину більше 3 місяців після першого відкриття флакона. Зберігати при кімнатній температурі від 15 °C до 30 °C.

- Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson H. Effects of a Hyaluronic Acid/Hydroxypropyl Guar Artificial Tear Solution on Protection Recovery and Lubricity in Models of Corneal Epithelium. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(8):491–7.
- Asbel P, Gadaría N, Ogundele A. Presented at the 7th International conference on the Tear Film & Ocular Surface; September 18–21, 2013; Taormina, Sicily.
- Korb DR, Blackie CA, Meadows DL, et al. Evaluation of extended tear stability by two emulsion based artificial tears. Poster presented at: The 6th International Conference on the Tear Film & Ocular Surface. Basic Science and Clinical Relevance; September 22–25, 2010; Florence, Italy.
- Systane Ultra. Directions for use Alcon Laboratories, 2012.
- Systane Hydration. Directions for use Alcon Laboratories, 2015.
- Systane Balance. Directions for use Alcon Laboratories, 2012.
- Benelli U. Systane lubricant eye drops in the management of ocular dryness. Clin Ophthalmol. 2011;5:783–90.
- Labetoulle M, Maurino V, Ogundele A, Maria Rossi GC, Van der Meulen I, Mrukwa-Kominek E, Galarreta DJ, Boehringer D, Baudouin C. Clinical Efficacy of an Oil-Based Lubricant Eye Drop in Dry Eye Patients With Lipid Deficiency. Presented at European Association for Vision and Eye Research; EVER 2015 Congress; October 7–10, 2015; Nice, France.
- Systane Gel Drops. Directions for use Alcon Laboratories, 2012.
- Lemp MA, Baudouin C, Baum J. 2007 Report of the International Dry Eye Workshop. Ocul Surf. Volume 5, Number 2, April 2007.
- Cohen S, Martin A, Sall K. Evaluation of clinical outcomes in patients with dry eye disease using lubricant eye drops containing polyethylene glycol or carboxymethylcellulose. Clin Ophthalmol. 2014;8:157–64.
- Davitt WF, Bloomenstein M, Christensen M, et al. Efficacy in patients with dry eye after treatment with a new lubricant eye drop formulation. J Ocul Pharmacol Ther. 2010;26(4):347–353.
- Aguiar A. Efficacy of a novel lubricant eye drops in reducing squamous metaplasia in dry eye subjects. Poster presented at: The Pan American Academy of Ophthalmologists; July 7–9, 2011; Buenos Aires, AR.

Сертифікат відповідності №UA.TR.101-15-2015. У разі виникнення будь-яких небажаних явищ при застосуванні продуктів компанії Алкон просимо повідомити про це в офіс компанії за тел. (044) 498-48-81. ПБ: Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Ця інформація належить переданою особисто заарестованим / ідентифікованим спеціалістам сфери охорони здоров'я в рамках спеціалізованих семінарів, конгресів або симпозіумів із медичної тематики. Поширення цієї інформації будь-якими засобами, що надають доступ до неї невізначеному колу осіб, заборонено.

KK/SYSTANE/17.04.2020/PR-05



Денний і 24-годинний внутрішньоочний тиск за глаукоми: стратегії моніторингу та вплив на прогноз і лікування

Критичний погляд на моніторинг внутрішньоочного тиску за глаукоми

Як біологічний феномен внутрішньоочний тиск (ВОТ) не є фіксованим, а змінюється протягом доби. Тож одноразове вимірювання ВОТ у робочі години є непевним показником цілодобового профіля ВОТ у пацієнта з глаукомою. На жаль, 24-годинне вимірювання тиску для всіх хворих на глаукому недоступне, бо потребує госпіталізації та значних ресурсів.

Провідним чинником вибору оптимального методу моніторингу ВОТ має бути клінічна картина пацієнта. Хворі на офтальмогіпертензію (ОГ) зазвичай не потребують ретельного моніторингу ВОТ. Одноразового вимірювання ВОТ під час відвідування лікаря в робочий час може бути досить і для стабільних пацієнтів із ранньою глаукомою або глаукомою помірної тяжкості, які не потребують стабільно сталого ВОТ і не виявляють анатомічного чи функціонального прогресування хвороби. У такому разі доцільно планувати регулярні візити різної пори доби.

На противагу цьому денний або, в ідеалі, 24-годинний моніторинг ВОТ здатен сприятливо вплинути на тактику ведення пацієнтів із глаукомою високого ризику, у яких фіксують функціональне/анатомічне прогресування хвороби, незважаючи на прийнятний рівень ВОТ в умовах клініки. Якщо 24-годинне вимірювання недоступне, доцільно визначати ВОТ протягом дня, що передбачає одноразове вимірювання лежачи, бажано протягом перших ранкових годин. Значне підвищення ВОТ цієї пори може відбивати зростання тиску протягом ночі.

Роль середнього ВОТ як чинника ризику прогресування глаукоми напевно не доведено. У дослідженні Early Manifest Glaucoma Trial кожен 1 мм рт. ст. підвищення середнього ВОТ асоціювався з вищою на 12% імовірністю прогресування хвороби. Своєю чергою, роль пікового ВОТ і рівня коливань цього показника протягом доби як чинника ризику глаукоми досі є дискусійною. Європейські дослідження показали, що ВОТ у хворих на глаукому загалом є вищим уранці (6:00-10:00); американські науковці виявили піки добового ВОТ на кілька годин раніше.

Значення нічних підвищень ВОТ не з'ясоване. Хоча така динаміка тиску може бути фізіологічною, показано, що успішні фільтраційно-хірургічні втручання призводять до сплюснення нічної кривої ВОТ.

Саме тому вивчення зв'язку між 24-годинним профілем ВОТ і ризиком прогресування глаукоми є важливим полем для дослідження.

Денний і 24-годинний моніторинг ВОТ за глаукоми

24-годинний моніторинг дає змогу визначити точні характеристики ВОТ у тих пацієнтів, хто ще не лікувався, і достеменно з'ясувати якість контролю ВОТ у хворих, що лікуються.

Є докази, що середній денний ВОТ пацієнтів із глаукомою вірогідно не відрізняється від середнього 24-годинного показника. З другого боку, безперечно, що коливання та піки ВОТ у неробочі години, передусім у хворих на глаукому з непередбачуваними патернами ВОТ (ексфолиативна глаукома, хронічна закритокутова глаукома).

Mosaed і співавт. показали, що піковий нічний ВОТ для більшості літніх пацієнтів із глаукомою можна розрахувати за такими формулами: піковий нічний $ВОТ = 12,04 + 0,616 \times \text{середній ВОТ сидючи в робочий час}$ або $= 5,98 + 0,771 \times \text{середній ВОТ лежачи в робочий час}$.

Nakakura і співавт. виявили, що коливання ВОТ у пацієнтів із первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ) протягом 24-годинного періоду були значно вищими, ніж у робочий час (6,7 проти 2,7 мм рт. ст. відповідно).

Отже, точного способу з'ясувати нічний або 24-годинний ВОТ на основі денних показників натепер

немає. Це зумовлює потребу виявляти пацієнтів високого ризику, щоб забезпечити їм повний добовий моніторинг ВОТ. Насамперед 24-годинний моніторинг повинні мати хворі з такими різновидами глаукоми, як ексфолиативна, пігментна, хронічна закритокутова, особливо якщо хвороба прогресує. Також слід провести добовий моніторинг ВОТ особам із прогресуванням утрат полів зору на тлі видимо адекватного контролю ВОТ в умовах клініки.

Чи може денний/добовий моніторинг ВОТ допомогти передбачити якість контролю ВОТ за глаукоми?

Показники ВОТ (середній, піковий, коливання протягом доби) допомагають зрозуміти справжню ефективність лікування. Найнадійнішим методом оцінки ВОТ є 24-годинний моніторинг, який, проте, є непрактичним, дорого коштує і потребує госпіталізації пацієнта. Крім того, вимірювання ВОТ уночі пов'язане з пробудженням пацієнтів, що може спричинити появу артефактів через порушення ритму сну/неспання.

Цінність впливу 24-годинного моніторингу ВОТ на стратегію лікування вивчали в кількох дослідженнях. Так, у дослідженні Hughes і співавт. констатовано, що добовий моніторинг призвів до зміни лікування у 59% випадків (переважно на користь лазерних і хірургічних утручань).

Вплив топічних антиглаукомних ліків на профіль ВОТ залишається предметом наукових дискусій. Так, простагландини (ПГ), призначені вранці або ввечері, демонструють значущий ВОТ-знижувальний ефект протягом 24 год. Утім, метааналіз даних 386 пацієнтів виявив, що ефективність латанопросту вночі є вірогідно нижчою, ніж удень. Alm і Stjernschantz продемонстрували, що латанопрост 0,005%, застосований увечері, забезпечує виразніше зниження ВОТ, ніж латанопрост, застосований уранці.

На противагу цьому топічні інгібітори карбоангідрази (ІКА), імовірно, є єдиним класом ліків, що демонструють кращу активність уночі, ніж удень. Відповідно до результатів метааналізу дорзоламід виявився єдиним топічним засобом, який характеризувався кращою активністю вночі (20-23% зниження ВОТ уночі проти 14-18% протягом дня).

Більшість авторів свідчать, що β -блокаторам властива менша ефективність уночі, ніж удень, що можна пояснити зниженням продуктування водянистої рідини вночі. Меншу активність уночі та пізнього вечора виявлено і в бримонідину.

Яка найкраща стратегія моніторингу ВОТ за ПВКГ?

Прагматичний підхід до більшості пацієнтів із ПВКГ передбачає 3-4 вимірювання ВОТ у робочий час (наприклад, о 10:00, 14:00 і 18:00) до початку лікування. Своєю чергою, цінну інформацію щодо контролю ВОТ під впливом терапії дає 24-годинний моніторинг.

Вимірювання ВОТ протягом доби дають змогу виявити проблематичні характеристики ВОТ на кшталт високого пікового ВОТ чи широкого діапазону коливань, які збільшують ризик прогресування хвороби. У такому разі слід розглянути модифікацію плану лікування (агресивніша фармакотерапія, лазерне або хірургічне втручання).

Цінність денного/добового моніторингу ВОТ у лікуванні пацієнтів із глаукомою нормального тиску (ГНТ)

Пацієнтів із ПВКГ поділяють на два підтипи: з нормальним ВОТ і з ВОТ, що перевищує статистичну верхню межу норми даного показника (зазвичай 21 мм рт. ст.). Хоча між ПВКГ і ГНТ можуть бути невеликі, але вірогідні відмінності в патерні випадіння полів зору і/або вигляді диска зорового нерва (ДЗН),

ця різниця не має клінічного значення. Діагноз ГНТ ставлять після виключення наявності збільшеного ВОТ та інших неглаукоматозних розладів ДЗН.

В окремих дослідженнях зафіксовано, що ВОТ у разі ГНТ був дещо вищим, ніж у здорових осіб, тоді як інші автори заперечують наявність такої відмінності. Із часу першого повідомлення, авторства Maslenikow, відомо, що циркадні коливання ВОТ за глаукоми є більшими, ніж у здоровому оці. Отже, ВОТ пацієнтів із підозрою на ГНТ повинен моніторитися не тільки в робочий час, а й у позаробочі години. Крім того, у пацієнтів із ГНТ ВОТ може поступово підвищуватися в період спостереження. В одному дослідженні виявлено, що у 5% пацієнтів із діагнозом ГНТ через 1 рік спостереження визначалося підвищення ВОТ у робочі години.

У нормальному оці коливання ВОТ протягом 24 годин становлять близько 5 мм рт. ст. Коливання за ГНТ є приблизно такими самими. Піковий ВОТ, який перевищує межу норми, часто фіксують у позаробочий час, тож коли є підозра на ГНТ, доцільно провадити 24-годинне вимірювання ВОТ, щоб виключити ПВКГ із значимими коливаннями ВОТ протягом доби. У дослідженні J. Jamaat, у якому брали участь пацієнти з підозрою на ГНТ, піковий ВОТ реєстрували в позаробочий час (18:00-08:00) приблизно у 40% випадків.

Показано, що в очах із середнім офісним тиском ≤ 16 мм рт. ст. малоімовірна наявність пікового ВОТ > 21 мм рт. ст. протягом доби. Хоча гідродинаміка водянистої рідини за фотометрією не різнилася між очима з ГНТ і нормальними очима, фармакологічно індуковані зміни ВОТ і зміни, спричинені змінами положення із сидячого на лежаче, а також зв'язок між ВОТ і епісклеральним венозним тиском у цих пацієнтів можуть мати певні відмінності. Тому 24-годинне вимірювання коливань ВОТ у відповідних положеннях тіла дає корисну інформацію для діагностики ГНТ.

24-годинний моніторинг ВОТ переважно оцінюється в умовах стаціонару. Проте дослідження в лабораторії сну дає певнішу інформацію про циркадний ритм ВОТ завдяки чіткішому контролюванню середовища перебування пацієнта.

Результати добового моніторингу можуть різнитися залежно від умов і методів вимірювання. Так, Quaranta і співавт., що використовували тонометрію Голдмана удень і тонометрію Перкінса вночі (у положенні лежачи), виявили, що у нелікованих пацієнтів із ПВКГ денний ВОТ у положенні сидючи перевищував нічний ВОТ у тому самому положенні й був аналогічний до нічного ВОТ у положенні лежачи.

24-годинна оцінка ВОТ є непрактичною щодо більшості пацієнтів. Повідомлено про порівняно стабільний зв'язок між середнім ВОТ у положенні сидючи в амбулаторних умовах і середнім та піковим показниками ВОТ у тому самому положенні протягом доби, а також між середнім ВОТ у положенні лежачи в робочий час і піковим ВОТ у тому самому положенні вночі у нелікованих літніх пацієнтів із ПВКГ.

Хоча це не завжди підтверджується, багато дослідників однакові в тому, що за ГНТ частіше, ніж у нормальному оці, пік тиску припадає на ніч. У пацієнтів із ГНТ виявлено вірогідний зв'язок між піковим ВОТ та діапазоном коливань його протягом доби у звичному положенні тіла і виразністю змін полів зору, а також істотну кореляцію між піковим ВОТ та діапазоном коливань його протягом дня і обсягом периметричного ураження. Утім, ці дані не підтвердили інше дослідження.

Поздовжні дослідження можуть дати більше інформації про зв'язок між діапазоном коливань ВОТ протягом 24 годин і глаукоматозним ураженням за ГНТ. Два давніші дослідження показали, що високе пікове значення ВОТ протягом доби і більший діапазон коливань денного ВОТ є факторами ризику прогресування

ПВКГ, але ці висновки не підтверджено наступними подовжніми дослідженнями з участю хворих на ГНТ. Отже, є потреба дальших випробувань, щоб з'ясувати зв'язок між діапазоном добових коливань ВОР і обсягом глаукоматозного ураження.

В окремих пацієнтів із ГНТ рівень кровотоку може мати більший вплив на патогенез глаукоматозної оптичної нейропатії, ніж ВОР. Низький нічний артеріальний тиск (АТ), мала різниця між АТ і ВОР (перфузійний тиск, ПТ) чи значні 24-годинні коливання середнього ПТ асоціюються з виразністю глаукоматозного ураження, коли йдеться про ГНТ. Ретроспективні дослідження показали, що більші 24-годинні коливання середнього ПТ у звичному положенні тіла є фактором ризику прогресування ГНТ, особливо в зоні центральних 10. Ці дані свідчать, що для оцінки прогнозу щодо пацієнтів із ГНТ має значення не лише 24-годинний моніторинг ВОР, а й 24-годинний моніторинг АТ.

Лікування і 24-годинні коливання ВОР за ГНТ

Хоча дані про доцільність 24-годинного вимірювання ВОР у пацієнтів із ГНТ і про вплив цього показника на лікування обмежені, зниження ВОР є єдиною терапевтичною можливістю з доведеною ефективністю в разі ГНТ. Безперечно треба знижувати ВОР протягом доби, адже ймовірна кореляція між діапазоном коливань ВОР і виразністю периметричного ушкодження свідчить, що звуження цього діапазону сприяє клінічним наслідкам.

Денний діапазон коливання ВОР у двох очах є переважно однонапрямленим; у 86-93% випадків відмінність становить у межах 3 мм рт. ст.

Повідомлено, що за ГНТ топічні ПГ знижують денний ВОР приблизно на 20%, β -блокатори – на 16%, ІКА – на 13%. В одному дослідженні констатовано відсутність впливу топічних β -блокаторів на нічний ВОР у хворих на ГНТ. У цих пацієнтів вплив фіксованих комбінацій β -блокаторів та ІКА на денний тиск є аналогічним до дії топічних ПГ. Фільтрувальна хірургія глаукоми істотно знижує діапазон коливань ВОР протягом дня, а селективна лазерна трабекулопластика зменшує нічні коливання, не впливаючи на денні.

Як 24-годинний моніторинг ВОР може змінити стратегію лікування

Є надійні докази, що ВОР значно різниться (передусім у циркадному ритмі) у здорових осіб, пацієнтів із ВКГ і глаукомою. Також повідомлено про значні коливання ВОР у нелікованих пацієнтів і хворих, що підлягали різноманітному лікуванню.

Забезпечення цільового ВОР є провідною метою лікування глаукоми, тож оптимальний підхід має прагнути до циркадного профілю ВОР у безпечних для пацієнта межах. У клінічній практиці це досить складно, по-перше, тому, що натеper 24-годинний моніторинг ВОР потребує госпіталізації, значних фінансових та інших ресурсів, а по-друге, тому, що циркадні профілі також характеризуються певною мінливістю. Отже, щоб вибрати оптимальний спосіб лікування, кожен пацієнт має відбутися більш ніж один добовий моніторинг ВОР, а коли такої змоги немає – моніторинг протягом дня.

У реальному житті офтальмологи з практичних міркувань обмежують оцінювання ВОР робочим часом. Проте є докази, що спорадичні офісні вимірювання ВОР збільшують ризик прогавити піки тиску. Хоч про роль пікового ВОР як предиктора прогресування глаукоми досі дискутують, брак інформації про перепади ВОР і діапазон коливань зменшує точність оцінювання середнього показника тиску. Barkana і співавт. виявили вищі піки й ширший діапазон коливань після 24-годинного моніторингу порівняно зі стандартною офісною оцінкою. Konstas і співавт. вивчили параметри ВОР у пацієнтів із ПВКГ і ексfolіативною глаукомою, констатувавши, що у 30% і 45% учасників відповідно піковий ВОР зафіксовано в позаробочий час.

Запропоновано низку стратегій, спрямованих на піднесення інформативності денного визначення ВОР. Fogagnolo і співавт. показали, що у пацієнтів із глаукомою 42% піків ВОР мають місце в позаробочий час, і запропонували вимірювати ВОР у робочі години і в сидячому, і в лежачому положенні в усіх хворих з непоясненим прогресуванням захворювання.

І в разі здобуття істинного 24-годинного профілю, і в разі застосування сурогатних методів (оцінювання ВОР удень у лежачому положенні, вимірювання ВОР за різних пір дня тощо) слід докласти всіх зусиль, щоб мати найповнішу інформацію про варіабельність ВОР.

Треба прагнути точної ідентифікації патерна ВОР пацієнта, щоб дібрати відповідне лікування і найпридатніший час уживання ліків.

Слід урахувувати такі фактори, як вік пацієнта й аксіальна довжина ока. Mansouri і співавт. оцінили вплив віку і положення тіла на ВОР у здорових осіб і виявили, що у молодшої групи учасників пік ВОР наставав до пробудження (5.30), у осіб старшого віку цей пік мав місце двома годинами пізніше (близько 7.30). У гіперметропічних очах із меншою аксіальною довжиною (здорові особи, вік 18-25 років) виявлено ширший діапазон ВОР проти осіб аналогічного віку з еметропією чи помірною міопією. Ці дані сприятимуть виборі оптимального лікування.

Попри різні типи патернів ВОР у пацієнтів із глаукомою (ранковий, нічний, денний тощо), лабораторні дослідження показали, що у цих хворих є тенденція до пікового підвищення ВОР рано-вранці у звичному на цю пору лежачому положенні. Зазначений час є критичним: нічне падіння АТ може призвести до загального зниження перфузії ДЗН.

Є докази, що різні типи медикаментів характеризуються відмінним профілем зниження ВОР. Так, 24-годинний профіль ВОР є досить стабільним після призначення ПГ, зокрема якщо препарат застосовували ввечері; тоді як β -блокатори та α_2 -агоністи є порівняно менш ефективними вночі, ніж удень. Дослідження Liu і співавт. показало, що додавання бринзоламиду до терапії латанопростом покращує нічний контроль ВОР.

Отже, є пацієнти, які можуть мати додаткові переваги від призначення ПГ зранку, якщо, наприклад, пік ВОР у них настає вночі. А що в більшості пацієнтів із глаукомою піковий ВОР фіксують уранці, то слід віддавати перевагу вживанню ПГ увечері, бо максимальний ефект ці засоби мають через 12-18 год після застосування. Аналогічно застосовують фіксовані комбінації ПГ із β -блокаторами.

Дані 24-годинного моніторингу пояснюють, чому глаукома в окремих пацієнтів прогресує попри якісний контроль ВОР в умовах клініки. Інформація про циркадний профіль ВОР дає змогу покращити лікування глаукоми шляхом добору оптимального препарату й визначення найкращого часу для застосування його.

Клінічне застосування денного / 24-годинного моніторингу ВОР для тривалого ведення пацієнтів із глаукомою

Як уже зазначено, ВОР є головним чинником ризику розвитку й прогресування глаукоми, а метою лікування є збереження зорової функції та піднесення якості життя завдяки сповільненню або запобіганню прогресуванню хвороби шляхом зниження ВОР (фармакологічним, лазерним чи хірургічним методом).

ВОР є динамічним параметром, що значною мірою залежить від секреції та елімінації водянистої вологи. Плин останньої є потужнішим удень і менш потужним вночі, що, імовірно, пов'язано з вищою активністю симпатичної нервової системи протягом дня. Тож очікуваний нічний ВОР мав би бути нижчим, ніж денний, але горизонтальне положення тіла під час сну спричиняє зростання ВОР порівняно з ВОР у положенні сидячи через збільшення епісклерального венозного тиску й перерозподіл рідин тіла. Це означає, що на ВОР впливає також положення тіла, і для оптимального розуміння фізіологічного ритму коливань ВОР слід провадити вимірювання в умовах, наближених до фізіологічних: у положенні сидячи вдень і в лежачому положенні (горілиць) вночі.

Дослідження з допомогою безперервних методів вимірювання ВОР дали розбіжні результати щодо ніктогемерального ритму в пацієнтів із ПВКГ, що не лікувалися: в окремих із них здобуто патерн ВОР, ідентичний такому у здорових осіб (нижчий ВОР удень і вищий вночі), тоді як інші автори повідомили про фазове затримання варіацій ВОР у пацієнтів із глаукомою порівняно зі здоровими особами (акрофаза зранку, а іноді – по обіді).

Попри розбіжні результати гадають, що і пікові показники ВОР, і діапазон коливань ВОР протягом доби є потенційними факторами ризику прогресування хвороби, тому вимірювання ВОР виключно в робочий час може призвести до недооцінки зазначених величин. У дослідженні з 24-годинним моніторингом ВОР, здійсненому Barkana і співавт., піковий тиск щонайменше в одному оці в позаробочий час зафіксовано у 69% учасників. Ці дані призвели до негайної зміни лікування в 36% випадків, що свідчить про високу клінічну цінність добового моніторингу ВОР.

Ефективність ВОР-знижувальних медикаментів може змінюватися протягом 24 год. Добовий моніторинг ВОР у реальній клінічній практиці недоступний через високу вартість і непрактичність, тож Mosaed і співавт. вивчили можливість застосовувати показники, здобуті в робочі години, для оцінювання пікового нічного ВОР. На думку цих авторів, вимірювання ВОР удень у положенні лежачи дає змогу оцінити ймовірний піковий нічний ВОР точніше, ніж у положенні сидячи.

Відмінні результати досліджень із застосуванням 24-годинного моніторингу, імовірно, можна пояснити залученням різних популяцій учасників, неоднаковою частотою вимірювань та використанням різних тонометрів. Ще однією причиною варіабельності може бути неточність вимірювання ВОР уночі, адже точно виміряти ВОР під час сну не можна. Крім того, за регулярних частих вимірювань уночі змінюється нормальний ритм сну і здобуті значення можуть не відповідати справжнім.

Система сенсорних контактних лінз, розроблена Leonardi і співавт., дає змогу дістати протягом 24 год 288 показників, кожен із яких передбачає 30 с сталого вимірювання що 5 хв. Цей метод дає результат у мілівольтах на відміну від усталених у практиці вимірювання мм рт. ст. Клінічна інтерпретація електричних сигналів, добутих завдяки цій системі, залишається досить складною, але попередні дані виявили нічну акрофазу і у здорових осіб, і у пацієнтів із глаукомою. Показано, що параметри ВОР, згідно з даними сенсорних контактних лінз, асоціюються з частотою прогресування ураження полів зору в пацієнтів із глаукомою, яких належить лікувати. Це увиразнює вагу 24-годинного контролю ВОР для тривалого лікування глаукоми.

Сталий 24-годинний моніторинг ВОР зможе допомогти клініцистам визначити патерни й характеристики тиску протягом доби, а саме час, амплітуду, тривалість і частоту появи піків та діапазон коливань удень і вночі, які є факторами ризику прогресування глаукоми. Проте для впровадження 24-годинного моніторингу ВОР у рутинну клінічну практику треба масштабних клінічних досліджень, спрямованих на визначення ролі цих чинників у перебігу хвороби.

Теперішнє і майбутнє 24-годинного моніторингу ВОР

Одноразове вимірювання ВОР у робочий час дає досить обмежену інформацію про варіабельність, флуктуації, патерни змін і небезпечні піки ВОР. Утім, госпіталізація і 24-годинний моніторинг здебільшого є недоступними для пацієнтів, а навіть коли це річ можлива, вимірювання ВОР уночі зазвичай відбувається не у звичному положенні пацієнта. Однією з можливостей збільшити кількість вимірювань ВОР є самостійна тонометрія з допомогою пристроїв Proview, iCare, Ocuton S, хоч не всі пацієнти здатні самостійно провадити ці виміри, а прилади коштують чимало. Крім того, вимірювання під час сну залишається неможливим, а навіть якщо хворий пробуджується вночі для сеансу самостійної тонометрії, спровокований раптовим пробудженням стрес здатен істотно вплинути і на рівень ВОР, і на точність вимірювання.

Щоби покращити обізнаність про 24-годинний ВОР пацієнта, а також автоматизувати здобування даних і уникнути пов'язаного з вимірюванням стресу, фахівці розробляють низку імплантованих і сполучених із контактними лінзами систем. Постійне, автоматичне й точне вимірювання ВОР є метою всіх спеціалістів з лікування глаукоми. Застосування такої «технології мрії» дало би змогу здобувати показники ВОР у всіх положеннях тіла й за будь-якої активності пацієнта, оцінювати патерни ВОР і ризик прогресування глаукоми, з'ясовувати ефективність лікування і потребу оптимізувати лікувальні заходи. Ця технологія має бути доступною, неінвазивною і має добре переноситися навіть особами похилого віку, зокрема за наявності захворювань поверхні ока тощо. Натепер такої ідеальної технології немає, тож слід докласти всіх зусиль, щоб добути якомога більше інформації про ВОР кожного пацієнта.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Konstas A.G., Kahook M.Y., Araie M., Katsanos A. et al. Diurnal and 24-h Intraocular Pressures in Glaucoma: Monitoring Strategies and Impact on Prognosis and Treatment. AdvTher. 2018; 35 (11): 1775-1804.

Переклала з англ. **Лариса Стрільчук**

Офтальмогіпертензія за умов ожиріння: чи є кортизол втраченою деталлю патофізіологічного пазла?

Нині ожиріння є глобальною загрозою громадському здоров'ю у зв'язку зі швидким зростанням розповсюдженості та асоціацією із широким спектром коморбідних патологічних станів. Безпосередній зв'язок ожиріння з підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ) та наявністю глаукоми було підтверджено в більшості досліджень із цього питання [1].

Були запропоновані різні теорії виникнення цього зв'язку, в тому числі надлишок внутрішньоорбітальної жирової тканини з відповідним підвищенням епісклерального венозного тиску та порушенням відтоку водянистої вологи; підвищена в'язкість крові (зростання кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту) з відповідним збільшенням опору відтоку крові по епісклеральних венах; збільшений тиск у циліарних артеріях та ультрафільтрація водянистої вологи внаслідок цього; осмотичний зсув рідини до внутрішньоочного простору, спричинений гіперглікемією. Утім, чіткого патофізіологічного пояснення асоціації між ожирінням й офтальмогіпертензією наразі немає [1], тому метою цієї роботи було з'ясувати зазначене питання.

Стероїдіндукована офтальмогіпертензія була вперше описана McLean в 1950 р. як підвищення ВОТ після системного призначення адренокортикотропного гормону. На 4 роки пізніше про аналогічний побічний ефект місцевого призначення кортикостероїдів повідомив Francois. Сьогодні добре відомо, що офтальмогіпертензія може виникати як побічний ефект внутрішньовенної, топічної, пероральної, інгаляційної, периокулярної та внутрішньовітреальної терапії кортикостероїдами [2]. Крім того, задокументовано випадки підвищеного ВОТ та відкритокутової глаукоми внаслідок ендогенного гіперкортицизму (синдром і хвороба Кушинга) [3].

Відомо, що ВОТ у здорових осіб протягом дня коливається, досягаючи піку приблизно о 7-й ранку, а максимального зниження – рано увечері, що прямо корелює із сироватковим рівнем кортизолу. На підтвердження цієї асоціації свідчить також те, що в пацієнтів зі синдромом/хворобою Кушинга, осіб із недостатністю наднирників, які приймають кілька доз кортикостероїдів протягом доби, та хворих після адреналектомії не спостерігається добової флуктуації ВОТ [2].

Результати авторського підготовчого крос-секційного дослідження, проведеного за участю 50 осіб з ожирінням (80% жінок, 20% чоловіків, медіана віку – 44 роки, індекс маси тіла – $42,0 \pm 7,4$ кг/м², окружність талії $124,2 \pm 16,5$ см), показали, що ВОТ істотно прямо корелює з ранковим сироватковим рівнем базального кортизолу ($r=0,28$; $p=0,049$). Водночас не було зафіксовано істотних кореляцій ВОТ із кількістю еритроцитів ($r=0,01$; $p=0,966$), гемоглобіном ($r=0,09$; $p=0,550$) чи гематокритом ($r=0,14$; $p=0,329$). Також не було виявлено достовірних відмінностей у ВОТ залежно від наявності цукрового діабету

(за його наявності – $17,0 \pm 2,0$ мм рт. ст., за відсутності – $15,9 \pm 2,0$ мм рт. ст.; $p=0,339$) та артеріальної гіпертензії (за її наявності $16,3 \pm 1,7$ мм рт. ст., за відсутності – $15,9 \pm 2,2$ мм рт. ст.; $p=0,470$) (аналіз проведено за U-тестом Mann-Whitney). Виявлені асоціації змусили авторів замислитися над питанням, чи є кортизол невідомою ланкою патофізіологічного зв'язку асоційованої з ожирінням офтальмогіпертензії / відкритокутової глаукоми.

З'ясовано, що абдомінальний/вісцеральний фенотип ожиріння асоціюється з хронічною гіперактивністю гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, що спричиняє стан так званого функціонального гіперкортицизму [4]. У жировій тканині осіб з ожирінням спостерігається надмірна експресія 11 β -гідроксистероїддегідрогенази (11 β -ГСД) 1 типу, рівень якої прямо корелює з вимірами загального (індекс маси тіла, відсоток жиру в організмі) та центрального (окружність талії) ожиріння, а також рівнем глюкози натще, концентрацією інсуліну та вираженістю інсулінорезистентності [5]. 11 β -ГСД 1 типу є мікросомальним ферментом, що експресується переважно в жировій тканині та печінці і діє передусім як нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ)-залежна редуктаза, тобто *in vivo* перетворює неактивний кортизон на активний кортизол, таким чином посилюючи активацію глюкокортикоїдних рецепторів (рис.). На противагу цьому інша ізоформа, а саме 11 β -ГСД 2 типу, переважно експресується в тканинах, що є мішенями дії мінералокортикоїдів, й інактивує кортизол, перетворюючи його на кортизон. Подібна інактивація запобігає впливу кортизолу

на неселективні мінералокортикоїдні рецептори [6].

Слід зазначити, що наявність глюкокортикоїдних та мінералокортикоїдних рецепторів, а також 11 β -ГСД у тканинах ока людини й інших ссавців була продемонстрована в кількох дослідженнях [7]. Для домінування активності 11 β -ГСД 1 типу співвідношення кортизол/кортизон у водянистій волозі має становити 14:1 [7]. Таким чином, можна припустити, що утворення кортизолу під дією надмірно експресованої 11 β -ГСД 1 типу (кортизонредуктази) стимулює підвищення епітеліального транспорту іонів Na⁺ та продукцію водянистої вологи [8]. Крім того, одночасно відбувається утруднення відтоку внутрішньоочної рідини, оскільки глюкокортикоїди чинять низку впливів на клітини трабекулярної сітки, в тому числі зумовлюють зміни білків її клітин, організації цитоскелету, відкладення екстрацелюлярного матриксу, форми та функціонування клітин тощо [2, 9]. І насамкінець, пригнічення 11 β -ГСД 1 типу у війчастому епітелії ока призводить до зниження ВОТ у пацієнтів з офтальмогіпертензією, що також свідчить на підтримку кортизолової теорії [8].

Слід зауважити, що кортизол також є ланкою в опублікованих раніше і згаданих вище теоріях патогенезу пов'язаної з ожирінням офтальмогіпертензії. Так, кортизол за рахунок еритропоетинного ефекту здатен дещо підвищувати в'язкість крові [10]. Кортизол також підвищує артеріальний тиск, беручи участь у кількох патофізіологічних механізмах, серед яких активація ренін-ангіотензинової системи; посилення кардіоваскулярної відповіді на вазоконстриктори

(катехоламін, вазопресин, ангіотензин II); посилення чутливості β -адренергічних рецепторів до катехоламінів; пригнічення судинорозширювальних систем та агентів (NO-синтаза, простагліцин, кінін-калікрейнова система); підвищення серцевого викиду, загального периферійного опору судин та реноваскулярного опору. Крім того, кортизол демонструє власну мінералокортикоїдну активність [11]. Підвищення артеріального тиску, що виникає під дією описаних впливів, супроводжується зростанням тиску в циліарних артеріях й ультрафільтрацією водянистої вологи.

Глюкокортикоїди також посилюють розпад білків скелетних м'язів, ліполіз жирової тканини та глюконеогенез у печінці і зменшують утилізацію глюкози. Ці ефекти підвищують рівень циркулюючої глюкози крові, сприяючи інсулінорезистентності, що може спричинити осмотичне зміщення рідини до внутрішньоочного простору [12].

Загалом, на думку авторів, саме кортизол є невідомою ланкою між ожирінням та офтальмогіпертензією.

Література

- Cheung N., Wong T.Y. Obesity and eye diseases. *Surv Ophthalmol.* 2007; 52 (2): 180-195.
- Kersey J.P., Broadway D.C. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)* 2006; 20 (4): 407-416.
- Virevalle C., Brasnu E., Fior R., Baudouin C. Open-angle glaucoma secondary to Cushing syndrome related to an adrenal adenoma: case report. *J Fr Ophthalmol.* 2014; 37 (10): e169.
- Tirabassi G., Boscaro M., Arnaldi G. Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. *Endocrine.* 2014; 46 (3): 370-386.
- Lindsay R.S. et al. Subcutaneous adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (6): 2738-2744.
- Stewart P.M., Krozowski Z.S. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm.* 1999; 57: 249-324.
- Rauz S. et al. Expression and putative role of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes within the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42 (9): 2037-2042.
- Rauz S. et al. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 lowers intraocular pressure in patients with ocular hypertension. *QJM.* 2003; 96 (7): 481-490.
- Genis A. The effects of glucocorticoids on trabecular meshwork and its role in glaucoma. *Am J Biochem Biotechnol.* 2015; 11 (4): 185-190.
- Lodish H., Flygare J., Chou S. From stem cell to erythroblast: regulation of red cell production at multiple levels by multiple hormones. *IUBMB Life.* 2010; 62 (7): 492-496.
- Cicala M.V., Mantero F. Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology.* 2010; 92 (Suppl 1): 44-49.
- Geer E.B., Islam J., Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43 (1): 75-102.

Belančić A. et al. Ocular hypertension secondary to obesity: cortisol, the missing piece of the pathophysiological puzzle? *Int J Ophthalmol.* 2019; 12 (6): 1050-1051.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук

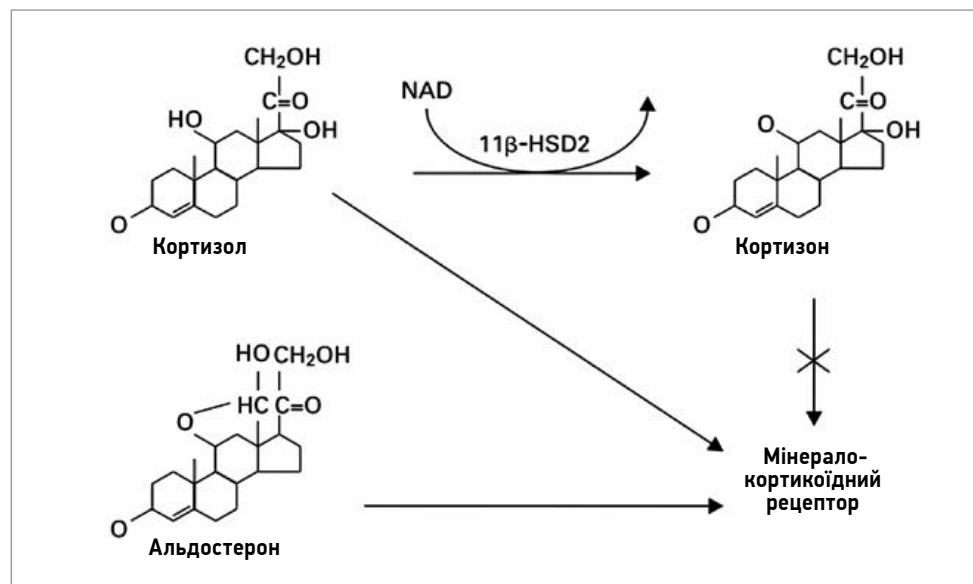
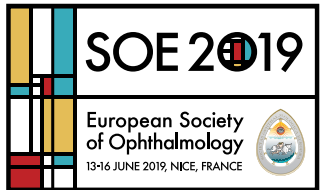


Рис. Периферичний метаболізм кортизолу. Кортизол та альдостерон зв'язуються з мінералокортикоїдними рецепторами з однаковою афінністю. Концентрація кортизолу в плазмі значно вища, ніж альдостерону, однак у мінералокортикоїд-чутливих клітинах фермент 11 β -ГСД 2 типу перетворює кортизол у неактивний до рецепторів кортизон, що дозволяє альдостерону зайняти рецептор



Хвороба сухого ока: сучасні погляди на патогенез та інноваційні рішення в лікуванні

13-16 червня у Ніцці (Франція) відбувся черговий конгрес Європейського товариства офтальмологів. Широка наукова програма заходу охоплювала засідання на тему катаракти, увеїтів, хвороб рогівки й сітківки, глаукоми, окулопластики, пухлин ока тощо. Розглянуто питання нейроофтальмології та електрофізіології ока. Проведено мультидисциплінарну сесію з питань педіатричної офтальмології, невідкладної допомоги й доглядання пацієнтів зі значним зниженням зору.

14 червня в рамках конгресу відбувся сателітний симпозиум компанії «Сантен», присвячений довготерміновим рішенням при хворобі сухого ока (ХСО). Президію симпозиуму склали **професор Steffen Heegaard (Данія), професор Elisabeth Messmer (Німеччина), професор Maite Sainz de la Maza (Іспанія), професор Andrea Leonardi (Італія)**. Учасники симпозиуму обговорили такі питання, як загальний тягар ХСО у світі, полегшення симптомів і тривале лікування ХСО, застосування циклоспорину А (ЦсА) у терапії цього стану.

Виступ **професора Maite Sainz de la Maza** мав назву «Полегшення симптомів: з чого почати?». Професор de la Maza нагадала аудиторії, що 2017 року Робоча група Товариства слізної плівки (СП) та поверхні ока (ПО) з питань ХСО II (DEWS II) створила нове визначення і сучасну систему класифікації ХСО. Відповідно до цього визначення, ХСО є мультифакторним захворюванням ПО, що характеризується порушенням гомеостазу СП і супроводжується симптомами з боку ока. Провідні етіологічні ролі у формуванні ХСО відіграють нестабільність та гіперосмолярність СП, запалення ПО, нейросенсорні розлади (Bron A.J. et al., 2017).

ХСО характеризується значним впливом на загальне самопочуття, стан здоров'я (не лише офтальмологічного) і зорову функцію. Наявність ХСО негативно впливає на наслідки хірургічних утручань з приводу катаракти, рефрактерної та вітреоретинальної хірургії. Окрім того, ХСО супроводжується значними фінансовими витратами і психологічними проблемами.

Є різні можливості лікувати ХСО. Серед них – немедичні методи (передусім вплив на стан довкілля, де перебуває пацієнт), а також медичні стратегії: збереження кількості слізної рідини; стимуляція слъозоутворення; застосування штучних сліз; затримання слізної рідини в оці з допомогою пробок у слізних точках; використання спеціальних вкладок для окулярів або окулярів із волюгами камерами; носіння лікувальних контактних лінз; протизапальна терапія (глюкокортикостероїди (ГКС), ЦсА, тетрациклін, жирні кислоти, макроліди). Вибір лікування має ґрунтуватися на тяжкості захворювання (Jones L. et al., 2017).

Робоча група DEWS II подала алгоритм лікування ХСО. Так, перший захід передбачає навчання пацієнта, модифікацію довкілля й харчування, виключення медикаментів, здатних поглиблювати тяжкість ХСО, застосування лубрикантів, гігієну повік та теплі компреси. У разі неефективності цих засобів слід перейти до другого етапу, коли до стартових терапевтичних методів додають безконсервантні лубриканти, засоби збереження слъози, засоби для використання на ніч (мазі), препарати для лікування порушень з боку мейбомієвих залоз, топічні антибіотики або комбінації їх із ГКС; місцеві протизапальні та просекреторні засоби, пероральні макроліди або антибіотики тетрациклінового ряду. Якщо таке лікування також не має успіху, слід додати пероральні просекреторні засоби, сироваткові очні краплі, лікувальні контактні лінзи (третій етап). Четвертий етап лікування ХСО передбачає додавання до терапевтичного плану топічних ГКС тривалої дії, пересаджування амніотичної мембрани, хірургічну оклюзію слізних точок та інші інвазивні підходи.

Отже, для ХСО будь-якої тяжкості стандартною терапією першої лінії виступають штучні слъози, які дають змогу зменшити вираженість симптомів хвороби, передусім за нетяжкої ХСО. Слъозозамінники являють собою гіпотонічні чи ізотонічні буферні розчини, що містять електроліти, сурфактанти та в'язкі речовини. Механізм дії слъозозамінників передбачає формування змазки між верхньою повікою і ПО, стабілізацію СП, зменшення оптичних аберацій, покращення

якості зору, забезпечення псевдопротизапального ефекту. Серед обмежень щодо застосування слъозозамінників – відсутність впливу на фонове захворювання ПО, відсутність вивчення цих засобів у великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (Caparas V.L., 2015; Messmer E.M., 2015).

Для кращого розуміння функцій штучних сліз професор de la Maza нагадала присутнім механізм утворення і структуру СП. Відомо, що СП формується під час кліпання, коли слъози розподіляються по ПО. Одразу після кліпання СП тоншає, проте водяниста плівка на ПО утримується до наступного кліпання, яке її відновлює. СП складається з муцину, водянистого шару та ліпідного шару, і всі ці компоненти відіграють певну роль у функціонуванні СП. Так, зміни муцинового компонента СП асоціюються з нестабільністю СП, а ліпідний шар запобігає випаровуванню слъози (Willcox M.D.P. et al., 2017).

Результати застосування слъозозамінників часто є незадовільними. Передусім через те, що штучні слъози не ідентичні природним, які являють собою емульсію олії у воді. Частина з наявних на фармацевтичному ринку слъозозамінників (ізотонічні розчини, водянисті полімерні гелі) мають водянисту природу й не чинять жодного впливу на стабільність СП, не запобігають випаровуванню слъози і надзвичайно недовго перебувають на ПО. Тож увагу сучасного медичного співтовариства сфокусовано на пошуку штучних сліз, які були би більш схожими на природні й, відповідно, більш ефективними.

Особливої уваги в контексті лікування ХСО заслуговує катіонна емульсія (КЕ), яка має такі властивості, як здатність посилювати стабільність СП, зволожувати й змашувати ПО, протективно впливати на ПО, протидіяти випаровуванню слізної рідини. Важливою особливістю КЕ є значна тривалість ефекту.

При інстиляції КЕ виникають електростатичні сили тяжіння між позитивно зарядженими наночастинками олії і негативно зарядженими муцинами ПО, що покращує розповсюдження засобу й подовжує тривалість перебування його на ПО (Jones L. et al., 2017). Важливо, що КЕ взаємодіє з усіма компонентами СП: ліпідним шаром (відновлення вмісту ліпідів, протидія випаровуванню, стабілізація СП), водянистим шаром (зволоження, тривале перебування засобу на ПО) і муциновим шаром (електростатичне прилипання засобу, змашування й захист ПО) (Lallemant F. et al., 2012; Lyseng-Williamson K.K. et al., 2016).

У багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні II фази, проведеному M. Amrane і спів-авт. (2014), порівнювали ефективність КЕ і полівінілалкогольовидону (ПВА-П). У дослідженні взяли участь пацієнти з ХСО незначної й помірної тяжкості віком ≥ 18 років, що лікувалися з приводу ХСО впродовж ≥ 3 міс. Діагноз ХСО ставили за наявності щонайменше трьох з-поміж таких показників: середній час розриву СП (ЧРСП) ≤ 10 с, оцінка за тестом Ширмера без анестезії ≤ 10 мм/5 хв, оцінка забарвлення рогівки флуоресцеїном за Оксфордською шкалою > 1 , оцінка забарвлення рогівки лісаміновим зеленим за шкалою ван Бійстервельда ≥ 3 – у поєднанні з наявністю щонайменше двох таких симптомів, як відчуття печіння, сухість ока, свербіж, біль, відчуття піску в очах, відчуття липкості чи стороннього предмета, фотофобія. Вираженість кожного із цих симптомів оцінювали окремо за шкалою від 0 до 3 балів. Відповідно до оцінки загального дискомфорту з боку ока (сума оцінок за кожним із восьми перелічених вище симптомів), покращення було достовірно більше вираженим у групі КЕ, ніж у групі ПВА-П, уже на 7-й день лікування ($p=0,020$). Перевага КЕ збереглася і на 28-й день. У групі КЕ також більш



виражено зростав ЧРСП (на 1,7 с проти 0,6 с у групі ПВА-П, $p=0,015$). Застосування КЕ вірогідно покращувало оцінку забарвлення лісаміновим зеленим порівняно з ПВА-П, що свідчить про протективну дію на ПО. Кількість побічних ефектів у обох групах була однаковою; несприятливого впливу лікування на рівень внутрішньоочного тиску не зафіксовано.

У проспективному багатоцентровому рандомізованому дослідженні NOSIKA взяли участь 85 пацієнтів із помірно тяжкою і тяжкою ХСО в поєднанні з кератитом чи кератокон'юнктивітом. Під час цього дослідження ефективність і безпечність КЕ порівнювали з аналогічними показниками 0,18% розчину гіалуронату натрію (Robert P.Y. et al., 2016). На 28-й день лікування КЕ продемонструвала однаковий із гіалуронатом вплив на забарвлення ПО. Покращення зафіксовано вже на 7-й день лікування. Частка хворих зі зменшенням ступеня забарвлення рогівки флуоресцеїном стало знижувалася протягом застосування обох препаратів. У групі КЕ цей показник був дещо вищим, хоча різниця не сягнула рівня істотності. Загальна оцінка тяжкості симптомів ХСО стало зменшувалася протягом лікування, проте на 28-й день покращення було вірогідно більш вираженим у групі КЕ. У групі КЕ також істотно зменшилося відчуття болю в оці й покращився стан пацієнтів, коли вони керують автомобільним транспортом, порівняно з групою гіалуронату натрію. Кількість побічних ефектів була дещо вищою серед учасників, що користувалися гіалуронатом.

Доповідач підсумовує: ХСО є мультифакторним захворюванням ПО, що характеризується втратою гомеостазу СП (Craig J.P. et al., 2017). Підходи до ведення пацієнтів із ХСО спрямовано на переривання патогенетичного хибного кола цієї хвороби (Jones L. et al., 2017). КЕ є ліпідовмісними очними краплями, які допомагають стабілізувати всі три шари СП. Наслідком застосування КЕ є зменшення вираженості симптомів, збільшення ЧРСП і зниження забарвлення рогівки лісаміновим зеленим у пацієнтів із ХСО незначної й середньої тяжкості (Amrane M. et al., 2014). КЕ робить сприятливий вплив на ПО й ефективно знижує відчуття дискомфорту в оці у пацієнтів із помірно тяжкою й тяжкою ХСО (Robert P.Y. et al., 2016). КЕ характеризується хорошим профілем безпеки (Amrane M. et al., 2014; Robert P.Y. et al., 2016). КЕ зволожує й захищає ПО, а також сприяє відновленню її при ХСО.

Наприкінці доповіді слухачам запропонували відповісти на кілька питань, проголосувавши з допомогою електронних пристроїв.

Яке із цих тверджень є правильним?

А). Штучні слъозозамінники слід застосовувати лише на першому етапі лікування ХСО.

Б). КЕ підтримує оптимальний стан усіх трьох шарів СП, посилюючи її стабільність.

В). КЕ добре «прилипає» до позитивно зарядженої ПО, що покращує рівномірність розподілення її та час перебування на ПО.

Г). КЕ характеризується менш тривалим часом перебування на ПО, ніж інші лубриканти.

(Правильна відповідь – Б.)

Яке із цих тверджень неправильне?

А). КЕ стабілізує всі 3 шари СП, покращуючи стан ПО при ХСО незначної й середньої тяжкості.

Продовження на стор. 58.

Хвороба сухого ока: сучасні погляди на патогенез та інноваційні рішення в лікуванні

Продовження. Початок на стор. 57.

Б). КЕ робить сприятливий вплив на забарвлення ПО у пацієнтів із помірно тяжкою й тяжкою ХСО.

В). КЕ часто спричиняє подразнення ока після інстиляцій.

Г). У пацієнтів із ХСО КЕ є вдалим вибором лубриканта завдяки здатності «прилипати» до ПО.

(Правильна відповідь – В.)

Професор Andrea Leonardі, виступаючи, охарактеризував доказову базу 0,1% КЕ ЦсА. Процитоване вище визначення ХСО допомагає виділити головні патогенетичні підвалини цього захворювання, серед яких утрата гомеостазу СП, нестабільність СП, гіперосмолярність, запалення й опосередковане ним пошкодження, нейро-сенсорні розлади (Bron A.J. et al., 2017; Craig J.P. et al., 2017). Загалом ХСО можна поділити на два провідні різновиди: вододефіцитну ХСО і ХСО, пов'язану з надмірним випаровуванням. Попри певні відмінності в патогенезі обидва ці різновиди супроводжуються морфологічними й біохімічними порушеннями епітелію рогівки. Роль запалення в розвитку таких порушень важко переоцінити.

Стрес, асоційований із постійним висушуванням ПО, спричиняє запалення ПО як у пацієнтів із ХСО, так і у здорових осіб. Однак слід зазначити, що ХСО розвивається не в усіх. Про поширеність цього захворювання свідчить те, що на ХСО хвибує близько 34% населення світу (Lekhanont K.A. et al., 2006). Приблизно такий самий показник (35%) фіксують у Європі (Jacobsson L.T.H. et al., 1989). Факторами ризику ХСО виступають: жіноча стать, похилий вік, високий рівень естрогенів, певні чинники довкілля (Moss S.E., 2000; Versura P., 2015; Um S.B., 2014; Paulsen A.J., 2014).

Ознаками тяжкої ХСО є точкові ерозії, нитчастий кератит, виразкування й утворення шрамів рогівки,

гіпоестезія рогівки, погіршення й утрата зору, зниження якості життя та збільшення частоти психологічних розладів порівняно з особами без ХСО (Messmer E.M., 2015; Behrens A. et al., 2006; Bourcier T. et al., 2005; Miljanović B. et al., 2007; Buchholz P. et al., 2006; Na K.S. et al., 2015). ХСО важить і з соціального погляду, адже супроводжується значним фінансовим навантаженням як на окремих пацієнтів, так і на систему охорони здоров'я в цілому (Clegg J.P. et al., 2006; Schiffman R.M. et al., 2003).

ХСО є мультифакторним захворюванням, тому взаємний вплив патогенетичних механізмів урештому й підсилює зачароване коло запалення й ушкодження ПО (Baudouin C. et al., 2013). Це зумовлює потребу ефективного протизапального лікування тривалої дії. Топічні ГКС і штучні слюзи забезпечують лише нетривале покращення (Pflugfelder S.C., 2004). Своєю чергою, ЦсА характеризується сприятливим впливом на запальний компонент ХСО й може застосовуватися для тривалого лікування (Lallemand F. et al., 2003; Barber L.D. et al., 2005). 2015 року КЕ ЦсА схвалили у країнах Євросоюзу для лікування тяжкого кератиту в дорослих пацієнтів із ХСО, які не відповідали на лікування слюзозамінниками. Натепер 0,1% КЕ ЦсА залишається єдиним препаратом цієї активної речовини, схваленим для топічного офтальмологічного застосування.

Ключовими перевагами ЦсА є: низька водорозчинність завдяки циклічній структурі; антиапоптичний вплив на епітелій кон'юнктиви; потужна протизапальна дія з гальмуванням проліферації Т-лімфоцитів (Schultz C. et al., 2014; Caparas V.L., 2015). Окремо слід наголосити на тому, що ЦсА реалізує імуномодулювальний і протизапальний ефект, не спричиняючи

значущих побічних ефектів, властивих ГКС (Schultz C. et al., 2014; Caparas V.L., 2015).

У мультицентровому рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні SANSIKA взяли участь пацієнти з дев'яти європейських країн (Австрія, Бельгія, Чехія, Франція, Німеччина, Італія, Іспанія, Швеція, Велика Британія). Тяжку ХСО визначали за такими критеріями: забарвлення рогівки флуоресцеїном на рівні 4 за Оксфордською шкалою; результат за тестом Ширмера ≥ 2 мм / 5 хв і < 10 мм / 5 хв; оцінка за індексом захворювань ПО (Ocular Surface Disease Index, OSDI) ≥ 23 . Виявлено, що забарвлення ПО більш виражено знизилося у групі КЕ ЦсА, ніж у групі контролю.

Щоб визначити стійкість ефекту лікування КЕ ЦсА після припинення курсу терапії та виявлення чинників, що спричиняють рецидиви ХСО у лікованих хворих, продовжили дослідження SANSIKA (Labetoulle M. et al., 2018). З-поміж 62 пацієнтів, у яких спостерегли виражене покращення, у 38,7% відбувся рецидив ХСО. Дальший аналіз показав, що у групі КЕ ЦсА частка рецидивів становила 34,9%, а у групі контролю, пацієнти якої користувалися засобом без активних речовин, – 47,4%. Відтинок часу до настання рецидиву був більшим у групі КЕ ЦсА (32 тиж проти 25 тиж у групі контролю). Варто наголосити, що результати дослідження виявили важливість тривалої терапії ЦсА. Так, констатовано, що пацієнти, які лікувалися КЕ ЦсА 12 міс, довше зберігали оцінку забарвлення рогівки флуоресцеїном на рівні 1 бала, ніж пацієнти, які лікувалися 6 міс.

Найпоширенішим побічним ефектом був помірний біль в оці, коли застосовували краплі (у 13,0%), проте жодна з побічних реакцій не спричиняла припинення лікування.

Професор Leonardі підсумував: основою ХСО є хронічне запалення, що спонукає застосовувати протизапальну терапію. Ефективність і безпечність 0,1% КЕ ЦсА у разі лікування ХСО продемонстрували клінічні дослідження і відкрите продовження дослідження SANSIKA. Тривале лікування 0,1% КЕ ЦсА знижує вираженість запалення, добре переноситься пацієнтами й може модифікувати прогресування ХСО.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



АНОНС

II Міжнародний конгрес

Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі.
Antibiotic resistance STOP!



RESISTANCE

15-16 листопада, м. Київ



Захід проводитиметься у рамках Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків.

Детальна інформація на сайті: <http://antibiotic-congress.com>

Контактна інформація

Ірина Хоменко

тел.: (098) 613 33 01

E-mail: Homenko.medexpert@gmail.com

www.med-expert.com.ua

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПІКА

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ "БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"

Асоціація дитячих оториноларингологів України
ГО «ЧЕРНІВЕЦЬКА ОБЛАСНА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ»
ГО «ЧЕРНІВЕЦЬКА ОБЛАСНА АСОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРІВ»

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи у дітей»
м. Чернівці, 17-18 жовтня 2019 р.
Палац «Академічний», вул. Шиллера, 11

Дводенна програма включатиме в себе обговорення та дискусії присвячені актуальним питанням сучасної отоларингології, педіатрії та сімейної медицини:

- респіраторна патологія дитячого віку;
- гострі інфекційно-запальні захворювання респіраторного тракту;
- бронхіальна астма та респіраторні алергози;
- особливості рецидивного та хронічного перебігу патології органів дихання;
- особливості вакцинації;
- запобігання розвитку антибіотикорезистентності;
- патології лімфатичного глоткового кільця;
- захворювання гортані, носа і присинусових синусів;
- проблеми ранньої діагностики та реабілітації порушень слуху;
- маршрутизація пацієнтів з урахуванням рівнів надання медичної допомоги.

Мова: українська, англійська, російська
Онлайн реєстрація учасників та додаткова інформація на сайті
pediatra.bsmu.edu.ua/respcnf2019

Реєстраційний внесок 200 грн, який включає в себе отримання матеріалів та сертифікату конференції, фуршет. Проживання оплачується окремо.

3 питань проживання звертатися по тел. +38 (067)247 82 07; тел./факс: +38 (044) 244 91 83; e-mail: o.kornienko@males.com.ua

ОРГКОМІТЕТ:
Анатолій Косаковський +380503822652
Олена Колоскова +380506553988
Лариса Сидорчук +380991493966

RESPCONF2019@GMAIL.COM

Інноваційна технологія Novasorb® для застосування один раз на день



**Разрывает
«порочный круг» воспаления
поверхностных тканей глаза**

ІКЕРВИС® розриває «порочне коло» запалення при синдромі сухого ока, завдяки чому істотно знижується пошкодження рогівки.^{1–3}



Коли слезозамісної терапії недостатньо, може допомогти ІКЕРВИС®

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ікервис®

Склад: 1 мл емульсії містить 1 мг циклоспорино. **Показання до застосування.** Лікування тяжкого кератиту у дорослих пацієнтів із синдромом сухого ока при відсутності покращення на тлі терапії препаратами штучної слюзи. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Інфекції очей чи прилеглих тканин або підозра на них. **Особливості застосування.** Застосування лікарського засобу ІКЕРВИС® у пацієнтів з герпетичним ураженням очей в анамнезі не вивчали, тому його слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам. Є обмежений досвід застосування препарату ІКЕРВИС® пацієнтам з глаукомою. Слід з обережністю застосовувати ІКЕРВИС® таким пацієнтам одночасно з іншими препаратами, особливо з бета-адреноблокаторами, які, як відомо, знижують слезовиділення. **Вплив на імунну систему.** Лікарські засоби, що впливають на імунну систему, в тому числі циклоспорин, можуть знизити захист організму хазяїна щодо інфекцій і злоякісних новоутворень. Одночасне застосування препарату ІКЕРВИС® з очними краплями, що містять кортикостероїди, може посилити дію препарату ІКЕРВИС® на імунну систему. **Важливість.** Лікарський засіб ІКЕРВИС® не рекомендується застосовувати у період вагітності, якщо тільки можлива користь для матері не перевищує потенційний ризик для плода. **Спосіб застосування та дози. Дорослі.** Рекомендована доза становить 1 краплю препарату ІКЕРВИС® один раз на добу в уражене око перед сном. Ефективність лікування слід оцінювати не рідше 1 разу на 6 місяців. **Діти.** Відсутній достатній досвід застосування препарату ІКЕРВИС® дітям (віком до 18 років) для лікування тяжкого кератиту із синдромом сухого ока при відсутності покращення на тлі терапії препаратами штучної слюзи. **Побічні реакції.** У більшості випадків небажані явища при застосуванні лікарського засобу ІКЕРВИС® у клінічних дослідженнях мали локальний характер і були легкого або помірного ступеня тяжкості. Еритема повік, збільшення слезотечі, гіперемія, розмитий зір, набряклість повік, гіперемія кон'юнктиви, подразнення очей, біль в очах. Біль у місці застосування. Подразнення, еритема, слезотеча у місці застосування. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. МОЗ України: № UA/17100/01/01.

Література:

1. Baudouin C et al. Br J Ophthalmol 2014;98:1168–1176.
2. DEWS (International Dry Eye Workshop). Ocul Surf 2007;5(2): 65–204.
3. Leonardi A et al. Eur J Ophthalmol 2016;26(4):287–296.

Даний матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, призначений для персонального використання і/або наданий за запитом.

Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника щодо застосування препарату. SANTEN не рекомендує застосовувати продукти з метою, що відрізняється від тих, які описані в інструкції для застосування даної продукції. Даний матеріал призначений лише для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах. Виготовлений: серпень 2019 р. Дійсний до: серпень 2021 р.

Представництво «Сантен Ой» в Україні: м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 15. Тел.: +38 044 200 68 85.



Прамістар

прамірацетам

**НООТРОП з АНТИДЕПРЕСИВНИМ ефектом
БЕЗ протипоказань при АГ, ІХС, ЦД, СН²**



**По 1 таб.
2 рази на день²**

- **Довготривала та короткочасна пам'ять¹**
- **Концентрація уваги та здатність до навчання²**
- **Підвищення контрольованості лікування¹**
- **Стала безпечність при тривалому застосуванні¹**
- **Антидепресивна дія та задоволеність результатами лікування пацієнта^{1,2}**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

Прамістар. Прамірацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропні засоби. Код АТХ N06B X16. **Рекомендоване дозування:** по 1 таблетці двічі на добу. Клінічно значущий ефект можна очікувати не раніше 4-8 тижнів лікування. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги; розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Крововилив у мозок та інше. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у ділянці шлунка, погіршення апетиту та інше. Застосовувати у дітей не рекомендується через відсутність даних. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Детальна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних ефектів вказані в інструкції для медичного застосування препарату Прамістар №382 від 25.06.2015.

1. Бурчинский С.Г. Концепция множественной селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата // Новости медицины и фармации // №1(525) -2015, стр. 3-5.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Прамістар №382 від 25.06.2015.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Виробник: Космо С.п.А.Італія.
Адреса: Віа К. Коломбо 1, 20020, Лайнате, Італія.
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.