



Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 4 (473) лютий 2020 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com



Професор
Роберт Тейлер

Топічні аналгетики при остеоартриті:
швейцарський досвід



Читайте в рубриці **Ревматологія**
на сторінці **4**

Доктор медичних наук, професор
Олексій Корж

Ведення хворих на ЦД 2 типу
із супутньою серцево-судинною
патологією



Читайте на сторінці **26**

Доктор медицинских наук, профессор
Лидия Калюжная

Клинические варианты
пурпурозных высыпаний



Читайте на сторінці **48**

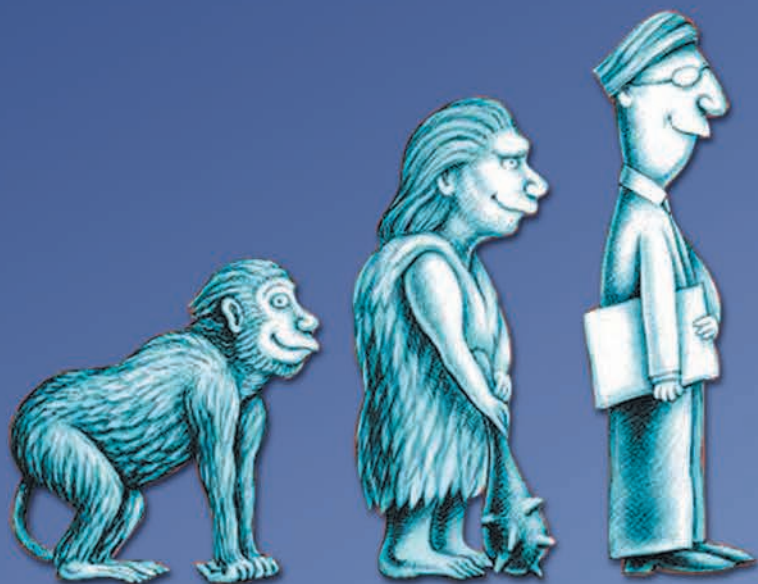


Небілет[®]

небіволол

Інформація для спеціаліста в галузі охорони здоров'я
про рецептурний лікарський засіб

β-блокатор III генерації з вазодилатуючими властивостями¹



Скорочена інструкція для медичного застосування рецептурного лікарського засобу

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить небіволол (у вигляді небівололу гідрохлориду) 5 мг.

Показання: есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність легкого ступеня або помірного ступеня тяжкості, як доповнення до стандартних методів лікування хворих віком від 70 років.
Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів препарату; печінкова недостатність або обмеження функції печінки; гостра серцева недостатність, кардіогенний шок або епізоди декомпенсації серцевої недостатності, що вимагають внутрішньовенного введення діючих речовин із позитивним інотропним ефектом; синдром слабкості синусового вузла, у тому числі синоаурикулярна блокада, АВ-блокада II-III ступеня (без штучного водія ритму); бронхоспазм та бронхіальна астма в анамнезі та інші.

Спосіб застосування та дози. Есенціальна артеріальна гіпертензія – дорослим пацієнтам приймати 1 таблетку Небілету[®] (5 мг небівололу) на добу. Хронічна серцева недостатність – лікування хронічної серцевої недостатності повинно починатися з повільного титрування дози з 1,25 мг на добу до досягнення індивідуальної оптимальної підтримуючої дози. Максимальна рекомендована доза становить 10 мг на добу.

Особливості застосування. Містить лактозу. Не слід приймати хворим з непереносимістю галактози.

Побічні реакції: Часто ($\geq 1/100$ - $<1/10$) головний біль, запаморочення, парестезії, задишка, запор, нудота, підвищена втомлюваність, набряки. Побічні реакції, що зустрічаються іноді ($\geq 1/1000$ - $<1/100$) та дуже рідко ($\geq 1/10000$) наведені в інструкції.

Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Небілет[®] № UA/9136/01/01, що затверджена наказом МОЗ України № 2181 від 26.11.2018.

1. Thomas Münzel, Tommaso Gori. Nebivolol – The Somewhat-Different β -Adrenergic Receptor Blocker. JACC. Vol. 54, No. 16, 2009: 1491-9.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво в Україні – «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмХ»
Адреса: м. Київ, 02098, вул. Березняківська, 29.
Тел.: (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89

UA_Neb_04_2018_V1_Advert.
Останнє оновлення 30.11.2018.

КЕТАНОВ®

кеторолаку трометамін

ЗНЕБОЛЮЮЧИЙ ПРЕПАРАТ



10



8



6



4

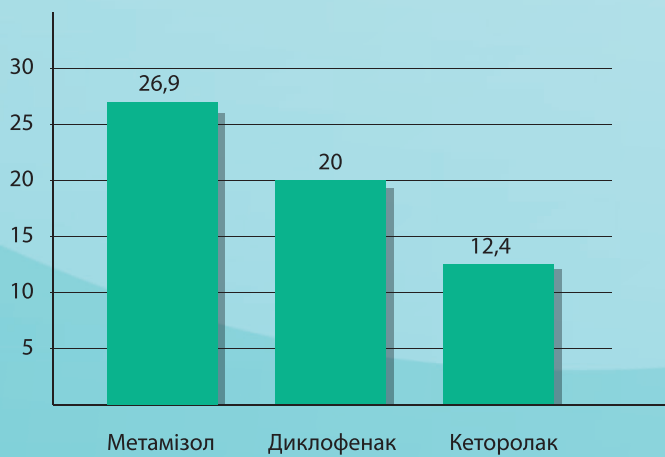


2



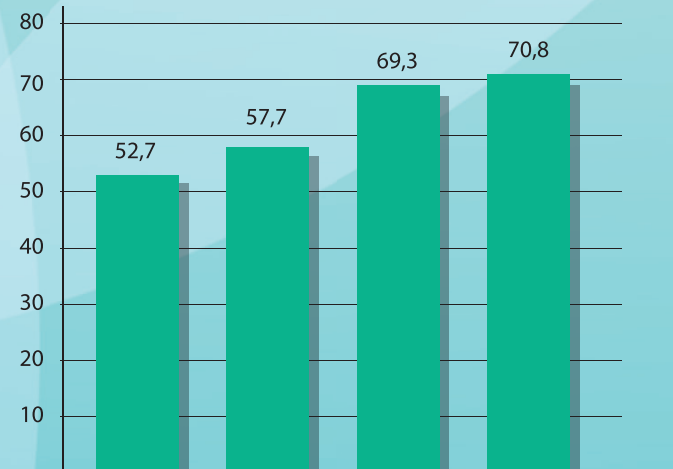
0

ШВИДКІСТЬ ДІЇ



Час розвитку суттєвого знеболюючого ефекту після внутрішньом'язового введення препаратів, хв.¹

ЕФЕКТИВНІСТЬ ДІЇ



Динаміка інтенсивності больового синдрому через 20 хвилин після введення різних НПЗЗ при використанні ВАШ (середня різниця показників)²

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу³
Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить кеторолаку трометамолу 30 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, динатрію едетат, етанол 96 %, вода для ін'єкцій, (натрій гідроксид або кислота хлористоводнева розведена добавлені для корекції pH).
Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.**Основні фізико-хімічні властивості:** прозорий, безбарвний або блідо-жовтого кольору розчин, що не містить видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B15.
Фармакологічні властивості. **Фармакокінетика.** Кеторолаку трометамол є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що демонструє анальгетичну активність. Механізм дії кеторолаку (як і інших НПЗЗ) зрозумілий не до кінця, але може полягати в інгібуванні синтезу простагландинів. Біологічна активність кеторолаку трометамолу пов'язана з S-формою. Кеторолаку трометамол не має седативних або анкіолітичних властивостей. Найбільша різниця між великими та малими дозами кеторолаку полягає у тривалості анальгезії. Анальгетична доза кеторолаку чинить також протизапальну дію.

Показання. Купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару. Після внутрішньом'язового введення анальгезуюча дія спостерігається приблизно через 30 хвилин, максимальне знеболювання настає через 1-2 години. Загалом середня тривалість анальгезії становить 4-6 годин. Дозу слід коригувати залежно від ступеня тяжкості болю та реакції пацієнта на лікування. Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолаку має тривати не більше 2-х днів, оскільки при тривалому застосуванні підвищується ризик розвитку побічних реакцій. Досвід тривалого застосування обмежений, оскільки переважно більшість пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату або після періоду внутрішньом'язового введення пацієнти більше не мали потреби у знеболювальній терапії. Вірогідність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Препарат не можна вводити епідурально або інтраспінально. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометамолу становить 10 мг (0,3 мл препарату) із наступним введенням по 10-30 мг (0,3-1 мл препарату) кожні 4-6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамол при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг (3 мл препарату) для пацієнтів молодого віку, 60 мг (2 мл препарату) - для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів із масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні. Пацієнтам із масою тіла менше 50 кг дозу необхідно зменшити. Можливе супутнє застосування опіоїдних анальгетиків (морфіну, петидину). Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних препаратів. Для пацієнтів, які парентерально отримують препарат і яких переводять на пероральний прийом кеторолаку трометамолу (таблетки), загальна комбінована добова доза не має перевищувати 90 мг (60 мг для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функцій нирок та з масою тіла менше 50 кг). У той день, коли змінюють лікарську форму, доза перорального компонента не має перевищувати 40 мг. На прийом пероральної форми пацієнтів слід переводити якнайшвидше. **Пацієнти літнього віку.** Пацієнтам віком від 65 років рекомендовано призначати найнижче значення діапазону дозування. Загальна добова доза не має перевищувати 60 мг. **Пацієнти з порушенням функцій нирок.** Кеторолак протипоказаний при порушенні функцій нирок помірного та тяжкого ступеня. При менш виражених порушеннях необхідно зменшувати дозування (не вище 60 мг/добу внутрішньом'язово). **Діти.** Не застосовувати дітям віком до 16 років.

Побічні реакції: **З боку травної системи:** нудота, блювання, диспепсія, анорексія, відчуття дискомфорту у животі, абдомінальний біль, спазм або печіння в епігастральній ділянці, зміни смаку, ерозивно-виразковий ураження шлунково-кишкового тракту, кровотеча іноді з летальним наслідком (особливо у людей літнього віку), перфорація виразки, діарея, сухість у роті, відчуття спраги, метеоризм, запор, гострий панкреатит, виразковий стоматит, відчуття переповнення шлунка, гастрит, езофагіт, відражкова гематемезис, мелена, загострення коліту та хвороби Крона, виразковий стоматит. **З боку печінки і жовчовивідних шляхів:** порушення функцій печінки, печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаміназ. **З боку нервової системи:** сонливість, порушення концентрації уваги, ейфорія, головний біль, запаморочення, тривожність, астеничний синдром, парестезія, функціональні порушення, безсоння, нездужання, підвищена втомлюваність, збудження, дратівливість, незвичні сновидіння, сплутаність свідомості, вертиго, дезорієнтація, гіперкі-



незія; асептичний менингіт (гарячка, сильний головний біль, судоми, ригідність м'язів шиї і/або спини), гіперактивність (зміни настрою, неспокій), нервозність, галюцинації, депресія, психоз, непритомні стани, патологічне мислення.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, блідість, прискорене серцебиття, пальпітація, біль у грудях. Були повідомлення про розвиток набряків, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, пов'язаних із застосуванням НПЗЗ. Може зростати ризик артеріальних тромбоемболічних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту. **З боку органів кровообігу:** апластична анемія, гемолітична анемія, пурпура, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія. **З боку респіраторного тракту:** бронхоспазм, диспное, набряк легень, набряк гортані, бронхіальна астма, загострення бронхіальної астми. **З боку сечовидільної системи:** нефротичний синдром, олігурія, діурія, підвищення частоти сечовипускання, гіпонатріємія, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну та сечовини, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз, затримка сечі, біль у попереку, біль у боці (з/без гематурії), гостра ниркова недостатність, гематурія, азотемія, гемолітикоуремічний синдром (гемолітична анемія, ниркова недостатність, тромбоцитопенія, пурпура). **З боку шкіри:** шкірні висипання (включаючи макулопапульозні висипання), експлозивний дерматит (гіперемія, ущільнення або лущення шкіри, збільшення та/або болісність піднебінних мигдалів), фотосенсібілізація, бульозні реакції. **З боку системи гемостазу:** кровотеча з післяопераційної рани, носова кровотеча, ректальні крововиливи, крововиливи під шкіру, зниження швидкості згортання крові, підвищення часу кровотечі, гематоми.

З боку репродуктивної системи: жіноче безпліддя. **З боку імунної системи:** алергічні реакції, у т.ч. анафілаксія (може мати летальний наслідок) або анафілактоїдні реакції (зміна кольору шкіри обличчя, шкірні висипання, кропив'янка, свербіж шкіри, тахіпное або диспное, набряки повік, періорбітальний набряк, задиха, утруднене дихання, тяжкість у грудній клітці, свистяче дихання, кропив'янка, зялісна ексудативна еритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла), ангіоневротичний набряк. **З боку органів чуття:** зниження слуху, втрата слуху, дзвін у вухах, порушення зору, нечіткість зорового сприйняття, неврит зорового нерва. **Загальні порушення:** пітливість, набряки, міалгія, болісність, зміни у місці введення. **Інші:** набряки обличчя, гомілок, пальців, ступнів, набряк язика, збільшення маси тіла, підвищене потовиділення, гарячка з ознобом або без, сепсис.

Виробник. КК Тераліс АТ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Вул. Фабриці, 124, 400632, м. Клуж-Напока, округ Клуж, Румунія.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Рекомендовано ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування препарату! Р.П.№УА/2596/01/01 (Наказ МОЗ України від 06.03.2015р. №124); Р.П.№УА/2596/02/01 (Наказ МОЗ України від 24.06.2015 р.№373). Відпускається за рецептом. Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 25°С, у недоступному для дітей місці. Увага! Є протипоказання та побічні реакції.

Література:
1. Кваша В.П., Легенький О.Г. Оптимізація анальгетичної і протизапальної терапії в амбулаторній травматологічній практиці//Біль.Систави.Повозвоночник. -(05)2012.
2. Верткін А.Л., Тополянський А.В., Бовк Е.М., Наумов А.В. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 2.
3. Інструкція для медичного використання препарату Кетанов ін'єкції.

Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел.в Україні: +38(044)3717721 (вартість дзвінків відповідно до тарифів Вашого оператора).

ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна»
(група компаній «САН ФАРМА»)
02121, м.Київ, вул. Харківське шосе, 175, оф.14.

Лікування тяжкого болю при остеоартриті: чи є альтернатива внутрішньосуглобовим кортикостероїдам?

Біль є одним із найважливіших клінічних проявів остеоартриту (ОА). Його причинами є ураження кісток (остеофіти, мікроінфаркти, підвищення тиску в кістковомозковому каналі, остеопороз), вторинне запалення суглобів (синовіт і розтягнення капсули суглоба), ураження навколосуглобових тканин (пошкодження зв'язок, спазм м'язів, гіпоксія, венозний стаз), психоемоційні фактори (тривога, депресія). Пацієнтам із помірним і тяжким болем унаслідок ОА, які не відповідають на препарати першої лінії (парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП) або не можуть переносити їх тривале застосування, рекомендовано внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів (КС). Однак останнім часом зростає занепокоєність щодо побічної дії внутрішньосуглобових ін'єкцій КС, що вимагає пошуку ефективної та безпечної альтернативи.

Внутрішньосуглобові КС при ОА: що рекомендують клінічні настанови?

Відповідно до нещодавно оновлених настанов із ведення ОА Американської колегії ревматології та Фонду артрити (ACR/AF, 2019), внутрішньосуглобові КС можуть застосовуватися для короткострокового симптоматичного ефекту при ОА колінного та/або кульшового суглоба. У рекомендаціях Європейського товариства з клінічних і економічних аспектів остеопорозу, ОА та м'язово-скелетних захворювань (ESCEO, 2019) зазначається, що внутрішньосуглобові КС є ефективнішими, ніж плацебо та внутрішньосуглобова гіалуронова кислота, в короткостроковій перспективі (2-4 тиж) і їх ефективність може бути вищою в пацієнтів із тяжкішим болем. Утім, повторні курси внутрішньосуглобових КС мають обмежений вплив на симптоми й не чинять позитивного ефекту на структуру суглобів у довгостроковій перспективі. У настановах Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI, 2019) застосування внутрішньосуглобових КС у пацієнтів з ОА колінного суглоба має лише умовну рекомендацію й тільки для короткострокового полегшення болю.

Внутрішньосуглобові КС: побічні ефекти й протипоказання

Крім відомих системних побічних ефектів КС (гіпо- чи гіперпігментація шкіри, збільшення маси тіла, катаракта та глаукома, гіпертензія, підвищення ризику інфекцій, зміни настрою тощо), специфічні ускладнення внутрішньосуглобових ін'єкцій КС включають прискорене прогресування ОА, переломи внаслідок субхондральної недостатності та швидке руйнування суглоба з втратою кістки (рис.).



Рис. Рентгенографія (а) та магнітно-резонансна томографія (б) (обидві в прямій проекції) в 69-річного чоловіка, який отримував внутрішньосуглобові ін'єкції КС щодо болю в правому колінному суглобі та в якого через 11 міс після лікування внаслідок субхондральної недостатності стався перелом медіального мищелка стегнової кістки (позначений стрілками) (Kompel A.J. et al., 2019)

Протипоказання до внутрішньосуглобових ін'єкцій КС:

- бактеріємія, сепсис;
- пері- чи інтраартикулярні інфекції (септичний артрит, періартикулярний целюліт, остеомієліт);
- значне пошкодження шкіри в цільовій ділянці;
- відома гіперчутливість до ін'єкцій КС;
- інтраартикулярний чи остеохондральний перелом у цільовій ділянці;
- тяжка деструкція суглоба, штучний суглоб;
- неконтрольована коагулопатія.

Кеторолак – ефективна альтернатива КС

НПЗП – це лікарські засоби, що найчастіше застосовуються для пероральної терапії ОА. Вони не спричиняють побічної дії, властивій КС, але при цьому забезпечують потужні протизапальний і знеболювальний ефекти. Утім, тривале застосування НПЗП асоціюється зі шлунково-кишковими, кардіоваскулярними й нирковими ускладненнями, особливо в пацієнтів похилого віку. У пацієнтів із вираженим больовим синдромом унаслідок ОА розумною альтернативою КС (як системним, так і внутрішньосуглобовим), а також тривалим курсам традиційних НПЗП є кеторолак.

Кеторолак (Кетанов®) – це НПЗП, який доступний у різних лікарських формах і має потужний знеболювальний потенціал. Ефективність кеторолаку добре вивчена в лікуванні помірного й тяжкого болю в багатьох клінічних ситуаціях, зокрема при ОА (Ketorolac tromethamine monograph for professionals, 2019; Long-term ketorolac use: an evidence-based summary of safety and efficacy. Drug News Update, 2003).

Головною клінічною перевагою кеторолаку є швидка та потужна знеболювальна дія, за ступенем якої він є зіставним із морфіном і перевершує більшість НПЗП, як-от диклофенак, ібупрофен, кетопрофен та ін. (Шавловська О.А., 2013; Супрун Е., 2016). Однак, на відміну від наркотичних анагетиків, кеторолак не пригнічує дихання, не спричиняє лікарської залежності, не має седативної дії й не призводить до спазму гладкої мускулатури внутрішніх органів (Jelinek G.A., 2000). У дослідженнях *in vivo* було продемонстровано, що в разі внутрішньосуглобового введення кеторолак чинить нейтральну дію на суглобовий хрящ, подібну до такої фізіологічного розчину (Dogan N. et al., 2004).

Нові дані про ефективність кеторолаку при ОА

У січні 2020 року на Міжнародній конференції Американської федерації медичних досліджень (AFMR) учені з Вашингтонського університету (США) представили нові дані щодо порівняльної ефективності та безпеки КС і кеторолаку при ОА. У подвійному сліпому дослідженні 110 пацієнтів (загалом 52 кульшових і 58 колінних суглобів) із помірно чи тяжкою дегенерацією суглобів рандомізували на лікування кеторолаком або тріамцинолоном у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій під ультразвуковим контролем. Біль у суглобах і суглобову функцію оцінювали за візуальною аналоговою шкалою, шкалами KOOS Jr. і HOOS Jr. до початку лікування, через 1 тиж, 1 і 3 міс. У всіх цих часових точках кеторолак і тріамцинолон однаково та статистично значимо зменшували за всіма шкалами. Автори дійшли висновку, що в полегшенні болю й покращенні суглобової функції кеторолак є принаймні так само ефективним, як і тріамцинолон, а отже, може застосовуватися як дієва й безпечніша альтернатива КС (Jurgensmeier K. et al., 2020).

Кеторолак є економічно вигідним лікуванням ОА

КС можуть бути ефективними в разі тяжкого перебігу ОА, проте при цьому є досить дорогими.

Група військових медиків із медичного центру Брук армії США за сприяння співробітників Інституту остеоартрології Південного Техасу поставила собі за мету знайти рівноцінну за ефективністю, але доступнішу альтернативу

(Bellamy J.L. et al., 2016). Вибір припав на кеторолак, який раніше продемонстрував користь у лікуванні ОА. Так, він успішно зменшував больовий синдром при введенні в задню капсулу колінного суглоба, а також виявився досить ефективним у комбінації з гіалуроновою кислотою. Автори припустили, що механізм дії кеторолаку, а саме інгібування циклооксигенази та синтезу простагландинів, дасть змогу використовувати його для гальмування реакцій запалення в суглобі й тим самим без будь-яких оперативних втручань утримувати ОА в стадії ремісії.

Військові медики спробували відповісти на чотири запитання:

1. Яким має бути ефект від внутрішньосуглобового введення кеторолаку порівняно з КС – золотим стандартом терапії цього захворювання?

2. Чи існують статистичні відмінності між групами пацієнтів, які отримували терапію кеторолаком і КС?

3. Чи впливають на результат лікування індекс маси тіла пацієнтів і рентгенологічна стадія ОА?

4. Чи дає терапія кеторолаком змогу зменшувати витрати на лікування?

Для відповіді на ці запитання було проведено проспективне подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження, зареєстроване на ClinicalTrials.gov під індексом NCT02295189. Учасники набиралися серед дорослих (≥18 років) пацієнтів із клінічним діагнозом ОА, підтвердженим рентгенологічно з використанням системи стадіювання Келлгрена-Лоуренса.

Критеріями виключення були наявність нейропатичної артропатії, недостатність бічних зв'язок або кругової зв'язки суглоба, гостра інфекція, внутрішньосуглобові ін'єкції в анамнезі (як КС, так й інших засобів), вагітність і лактація, алергія чи гіперчутливість до використаних у дослідженні препаратів, застосування антикоагулянтів на момент дослідження.

Обидва методи лікування виявилися зіставними за ефективністю з поправкою на вік, стать, індекс маси тіла та стадію ОА. Полегшення больового синдрому було однаковим в обох групах при оцінці за візуальною аналоговою шкалою відразу після ін'єкції та через 24 тиж. Бали за шкалою WOMAC, яка оцінює біль, рухливість і функцію суглоба, ураженого артритом, збільшилися рівною мірою в обох групах через 2 тиж після лікування, що свідчить про поліпшення стану пацієнтів. Результати оцінки рентгенограм, якості життя й функціонального стану суглоба за іншими шкалами теж виявилися зіставними між групами.

Вартість ін'єкції КС становила 12,28 дол., кеторолаку – 2,01 дол. У 2013, 2014 та 2015 роках було виконано 220, 602 та 405 ін'єкцій пацієнтам з ОА, тобто економія могла би сягнути 2259,40; 6182,54 та 4159,35 дол. відповідно (12601,29 дол. за весь аналізований період).

Отже, в пацієнтів з ОА кеторолак зменшував біль, покращував функцію суглобів і забезпечував значну економію коштів.

Ключові практичні висновки

- ✓ Внутрішньосуглобові КС часто застосовуються для лікування ОА в разі неефективності парацетамолу й традиційних НПЗП, однак забезпечують лише короткостроковий ефект, асоціюються із віддаленими ускладненнями та можуть прискорювати прогресування артрити.
- ✓ Кеторолак (Кетанов®) – це НПЗП із швидкою і потужною знеболювальною дією, який за ефективністю не поступається КС і при цьому позбавлений їхніх побічних ефектів.
- ✓ Застосування кеторолаку замість КС є фармако-економічно вигідним.
- ✓ Наявність пероральної та ін'єкційної лікарських форм кеторолаку дозволяє індивідуалізувати лікування залежно від потреб кожного пацієнта.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Оксана Шевченко

Р. Тейлер, Г. Фрейстаттер, клініка Цюрихського університету, Швейцарія

Топічні аналгетики при остеоартриті: швейцарський досвід



Р. Тейлер

Через старіння популяції кількість пацієнтів зі скаргами з боку опорно-рухового апарату, викликаними артритичними змінами суглобів, постійно збільшується. Епідеміологічні дані й ортопедичні реєстри свідчать про вражаюче зростання поширеності остеоартриту (ОА). У патологічний процес при ОА найчастіше залучаються колінні й кульшові суглоби, а також суглоби кисті та хребта. На пізніх стадіях захворювання єдиним методом лікування є протезування суглоба. До цього (під час консервативного лікування) особливо гостро стоїть проблема адекватної терапії болю. Парацетамол за ефективністю не кращий за плацебо, а метамізол, який дотепер часто призначається пацієнтам похилого віку, не має доказової бази щодо полегшення артритичного болю. Найобґрунтованішим при ОА є застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), передусім у топічних формах, які порівняно з пероральними формами забезпечують таку саму знеболювальну ефективність, але мають краще співвідношення користі та ризику.

Як діють топічні аналгетики?

На відміну від трансдермальних форм (наприклад, фентаніловий пластир), розроблених для системної абсорбції ліків, топічні (місцеві) форми досягають ефекту завдяки локальній абсорбції активної речовини.

Група місцево подразнювальних засобів включає такі речовини, як ментол, камфора, саліцилати та бензонікотинова кислота. Вони викликають розширення локальних кровоносних судин, яке супроводжується почервонінням шкіри. При цьому відчуття тепла зменшує сприйняття болю («відволікальний» ефект). Оскільки більшовий синдром зазвичай супроводжується локальним спазмом м'язів (наприклад, шийного чи поперекового відділу хребта), зменшення м'язового тону під дією цих засобів може опосередковано полегшувати біль. Також є свідчення, що деякі місцево подразнювальні агенти можуть пригнічувати проведення больових імпульсів нервовими волокнами типу С. Варто зазначити, що в більшості робіт, присвячених топічним саліцилатам, вдалося продемонструвати лише слабкий знеболювальний ефект.

Ще одним типом топічних засобів, які використовують тепловий ефект, є так звані термопластири. Вони складаються із суміші різних інгредієнтів, які реагують із киснем повітря, й у результаті цієї хімічної реакції виділяється тепло. Такими інгредієнтами зазвичай є порошок заліза, активоване вугілля, сіль і вода. Термопластири не мають протизапального ефекту, їх знеболювальна дія опосередковується лише зменшенням тону м'язів. Утім, ці засоби можуть бути корисними для пацієнтів зі схильністю до алергічних реакцій.

Топічні капсаїцин і кетамін

Капсаїцин – речовина природного походження, що міститься в плодах чилійського перцю. Раніше головним механізмом дії капсаїцину вважали виснаження субстанції Р на нервових закінченнях, однак нещодавні дослідження свідчать, що він діє на ванілоїдні рецептори 1. Повторне застосування капсаїцину змінює больовий поріг і зменшує чутливість больових рецепторів.

Топічний кетамін у вигляді мазі застосовується при нейропатичному болю, що є складовою комплексного регіонального больового синдрому (альгодистрофія) й не відіграє ролі в лікуванні переважно ноцицептивного болю, характерного для ОА.

Топічні НПЗП

НПЗП діють шляхом пригнічення циклооксигенази (ЦОГ) – ферменту, що відповідає за синтез простагландинів і тромбоксанів. Простагландини беруть участь у багатьох фізіологічних процесах, як-от збереження цілісності слизового бар'єра шлунка, нирковий кровоток й ендотеліальна функція. ЦОГ також відіграє велику роль у запальних і ноцицептивних процесах. Інгібування

ЦОГ супроводжується протизапальним, знеболювальним і антипіретичним ефектами. Топічні НПЗП забезпечують такий самий ефект, як і пероральні, однак із переважно локалізованим радіусом дії. При ОА топічні НПЗП послаблюють біль у місці запалення без значних системних ефектів.

Які є докази ефективності топічних НПЗП порівняно з плацебо?

Ефективність топічних НПЗП була продемонстрована в трьох метааналізах, які складалися з досліджень тривалістю від 2 до 12 тиж. Наприклад, у нещодавньому Кокранівському метааналізі (2016) оцінили низку НПЗП (диклофенак, еторикоксид, фелбінак, флуфенамат, флурбіпрофен, індометацин, ібупрофен, кетопрофен, німесулід, пікетрофен і піроксикам) у різних топічних лікарських формах, як-от розчин, гель, крем або мазь. Виявилось, що лише кетопрофен і диклофенак мають дані, достатні для проведення об'єднаного аналізу. За висновком авторів, переконливі докази свідчать, що топічні кетопрофен і диклофенак зменшують біль у пацієнтів з ОА.

З огляду на сприятливий профіль користі та ризику провідні міжнародні товариства, зокрема Американська колегія ревматологів (ACR) та Європейська протиревматична ліга (EULAR), рекомендують застосовувати топічні НПЗП як першу лінію фармакотерапії ОА кисті та колінного суглоба, особливо в пацієнтів старшого віку.

Як топічні НПЗП порівнюються з пероральними?

У згаданому Кокранівському огляді 877 пацієнтів, які отримували топічні НПЗП (кетопрофен, диклофенак, піроксикам), порівняли з 858 хворими, котрі приймали пероральні НПЗП (диклофенак, ібупрофен, цефекоксид). У результаті було встановлено, що зменшення болю принаймні на 50% при топічній і пероральній терапії досяглося в 55 та 50% пацієнтів відповідно. При цьому показник NNT (number needed to treat; кількість пацієнтів, яким необхідно призначити лікування, щоб досягти зменшення болю на $\geq 50\%$ через 2-12 тиж в 1 хворого) був вигіднішим для топічного кетопрофену (NNT=6,9) порівняно з топічним диклофенаком (NNT=9,8).

Топічні НПЗП мають різну абсорбцію

Щоб топічний НПЗП дістався місця своєї дії, він має подолати низку шарів шкіри – роговий шар, інші шари епідермісу, базальну мембрану та дерму. Для цього активна речовина має одночасно мати ліпофільні й гідрофільні властивості: ліпофільність забезпечує проникність крізь епідерміс, а гідрофільність – крізь дерму. Порівняльні дослідження продемонстрували, що гель є ефективнішою лікарською формою, ніж крем або мазь. Серед топічних НПЗП

у формі гелю найвищий ступінь проникності має кетопрофен гель (Фастум® гель) – 21% порівняно з 11,2% для диклофенаку, 4,4% для ніфлумової кислоти та 0,5% для піроксикаму (всі також у формі гелю). Глибину дифузії НПЗП можна ще збільшити за допомогою ультразвуку.

Безпечність топічних НПЗП

У Кокранівський огляд включили 39 досліджень, у яких пацієнти застосовували НПЗП упродовж принаймні 2 тиж.

Топічний диклофенак частіше спричиняв локальні побічні ефекти порівняно з плацебо (відносний ризик, ВР 1,8), натомість топічний кетопрофен за цим показником не відрізнявся від плацебо (ВР 1,0). Імовірно, це пояснює більшу вірогідність дострокового припинення лікування через небажані явища для диклофенаку (ВР 1,6), ніж для кетопрофену (ВР 1,28).

У дослідженнях, у яких топічні НПЗП порівнювали із системними, останні значно частіше зумовлювали гастроінтестинальні побічні ефекти (26 проти 17%). Загальна частота системних побічних ефектів і вірогідність припинення лікування були значно нижчими для топічних НПЗП (ВР 0,66 та 0,85 відповідно).

Натуральні та трав'яні топічні аналгетики

До цієї категорії належать мазі з екстрактами арніки, живокосту, оцтовокислою глиною, ментолом, розмариновою олією й іншими подібними речовинами. Ці продукти мають нестандартизований склад, часто спричиняють алергічні реакції та практично не вивчалися в контрольованих дослідженнях. Живокіст містить піролізидинові алкалоїди – токсичні сполуки, котрі легко всмоктуються в шкіру та можуть зумовлювати гепатотоксичність аж до летального наслідку. У зв'язку із цим можна застосовувати лише топічні продукти живокосту, в яких зазначена відсутність у складі піролізидину.

КЛЮЧОВІ МОМЕНТИ ДЛЯ ПРАКТИКИ

- При ОА топічні НПЗП так само ефективні, як і пероральні, але є безпечнішими.
- Серед топічних НПЗП найбільші докази знеболювальної ефективності мають диклофенак і кетопрофен.
- Запорукою ефективної дії топічних НПЗП є добра проникність крізь шари шкіри. За цим параметром очевидні переваги має кетопрофен у формі гелю.
- Порівняно з топічним диклофенаком кетопрофен гель (Фастум® гель) асоціюється з нижчою частотою місцевих небажаних реакцій і кращим комплаєнсом.
- Стосовно досягнення клінічного успіху (зменшення болю принаймні на 50%) кетопрофен гель має нижчий (тобто кращий) показник NNT.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Theiler R., Freystätter G. Topische Analgetika bei Arthroseschmerzen. Schweizerisches Medizin-Forum 2019; 19 (35-36): 574-578.

Переклав з нім. Олексій Терещенко

ЗМІСТ



РЕВМАТОЛОГІЯ

Лікування тяжкого болю при остеоартриті: чи є альтернатива внутрішньосуглобовим кортикостероїдам?	3
Топічні анагетика при остеоартриті: швейцарський досвід Р. Тейлер, Г. Фрейстаттер	4
Тактика назначения лекарственных средств в периоперационный период у больных ревматоидным артритом И.Ю. Головач, Е.Д. Егудина, С.Х. Тер-Вартаньян и др.	8-10
Голімумаб у ревматології: новини з конгресу ACR/ARP 2019	13
Системная красная волчанка в исследованиях одного года: обзор 2019 года D. Zucchi, E. Elefante, E. Calabresi та ін.	14-15
Кишковий мікробіом і суглоби: новий погляд на застосування глюкозаміну та хондроїтину при остеоартриті	17
Истинный хондропротектор СУСТАМАР: эффективная защита суставов	18-19
Ревматологія • Дайджест	19
Застосування теноксикаму в лікуванні остеоартриту й інших больових синдромів різної етіології Д.Г. Рекалов	21
Конгрес Американської колегії ревматологів та Асоціації професіоналів у ревматології: оновлена доказова база	22-23
Актуальні питання лікування спондилоартритів О.І. Івашківський, Т.А. Карасевська	24-25

НЕВРОЛОГІЯ

Сучасна психосоматична практика: діагностичні критерії О.О. Хаустова	6-7
---	-----

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

«Санофі» в Україні очолює новий директор	5
ACINO завершує угоду про придбання терапевтичного портфеля компанії Takeda на обраних ринках, які розвиваються	11
ДП «Медичні закупівлі України» розпочинає закупівлю ліків за бюджетними програмами МОЗ України	39
«Варикозу – НІ!»: в Україні стартувала соціальна інформаційна кампанія	49
Оперативно про головне	49

МЕНЕДЖМЕНТ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Ведення хворих на ЦД 2 типу із супутньою серцево-судинною патологією О.М. Корж	26-27
---	-------

КАРДІОЛОГІЯ

Кардіологія • Дайджест	29
Місце статинів у первинній профілактиці ішемічної хвороби серця О.Й. Жарінов	31
Огляд настанов АСС/АНА (2019) щодо первинної профілактики серцево-судинних захворювань	32-33

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Офтальмологічна весна 2020: без консервантів С.О. Риков, Е.Л. Смольська, А. Шибре та ін.	34-36
Офтальмологія • Дайджест	37
Розлади зору при старінні та когнітивних порушеннях: досвід Memory Clinic M. Marquie, M. Castilla-Martí, S. Valero, J. Martínez	38-39
Лікування відкритокутової глаукоми й очної гіпертензії за допомогою безконсервантної фіксованої комбінації тафлупросту/тимололу: результати дослідження VISIONARY F. Oddone, L. Tanga, P. Kothy	40-41

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Актуальні питання лікування захворювань дихальної системи	42-43
---	-------

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Лечение инфекций нижних дыхательных путей у амбулаторных пациентов: фокус на кларитромицин A. Mahashur	44-45
---	-------

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Гастроэзофагеальная рефлюксная хвороба: окремі міждисциплінарні питання В.В. Чернявський	46
Гастроентерологія • Дайджест	47

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Клинические варианты пурпурозных высыпаний Л.Д. Калужная	48-49
Топічні кортикостероїди в клінічній практиці	50

ПРЕСРЕЛІЗ

«Санофі» в Україні очолює новий директор



Директором компанії та генеральним менеджером підрозділу Rx «Санофі» в Україні, котра є частиною провідної компанії у сфері охорони здоров'я, що займається профілактикою та лікуванням захворювань і надає підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям у всьому світі, призначений Адрієн

Деламар-Дебутвіль. Призначення набуває чинності з 1 березня 2020 року. Адрієн Деламар-Дебутвіль замінить на цій посаді Гієма Гранье, котрий керував компанією з березня 2016 року, а тепер очолить напрям Commercial Excellence «Санофі» в Китаї.

Гієм Гранье подякував українській команді, партнерам, органам влади у сфері охорони здоров'я, громадським організаціям, які відстоюють права пацієнтів на отримання доступу до ефективного й інноваційного лікування, медичним працівникам і вченим, побажав плідної роботи новому керівнику компанії «Санофі» в Україні:

«Я хочу висловити подяку всім пацієнтам за те, що довіряють нам і дозволяють надавати їм підтримку на шляху до здоров'я, нашим бізнес-партнерам і зацікавленим сторонам за те, що сприяють реалізації нашого прагнення вести бізнес етично згідно з високими міжнародними стандартами та підтримують наше бажання розвивати в Україні інновації в галузі медицини. Також я дуже вдячний усім співробітникам компанії за те, що вони сприяють успішному розвитку «Санофі» в Україні на благо пацієнтів та українського суспільства».

У своїй новій ролі Адрієн Деламар-Дебутвіль відповідатиме за ефективну розробку та реалізацію стратегії «Санофі» в Україні, керуватиме сильною й талановитою командою та забезпечуватиме успішне досягнення основних бізнес-пріоритетів. Коментуючи своє призначення, він зауважив:

«Я вражений потенціалом України й тими результатами, яких компанії вже вдалося досягнути. Мені приємно приєднатися до «Санофі» в Україні саме тепер, і я з нетерпінням чекаю на співпрацю з командою, щоб вести компанію до подальшого зростання. Разом ми піднімося на чергову сходинку розвитку, зосередившись на задоволенні потреб наших пацієнтів, продовжимо будувати ефективно партнерство з усіма зацікавленими сторонами та надамо кращі кар'єрні можливості нашим співробітникам».

Адрієн Деламар-Дебутвіль має понад 14-річний міжнародний досвід у сферах маркетингу та фінансів, який він здобув, працюючи в GE Healthcare та PricewaterhouseCoopers (у Франції, Великій Британії, Люксембургу, США). Приєднавшись до «Санофі» у 2013 році, обіймав різні керівні посади, поступово розширюючи коло відповідальності та географію в межах діяльності компанії. Перед призначенням директором «Санофі» в Україні, він обіймав посаду керівника операційних проєктів «Санофі» в Африці.

Новопризначений директор отримав ступінь магістра міжнародного бізнесу в Реннській бізнес-школі у 2008 році та закінчив бізнес-школу INSEAD у 2018 році. Він є громадянином Франції, одружений, виховує трьох дітей.

Про «Санофі»

Зобов'язання «Санофі» – надавати підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям. Ми є глобальною біофармацевтичною компанією, для котрої здоров'я людей – ключовий пріоритет. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні рішення для боротьби з болем і полегшення страждань. Ми завжди поруч із пацієнтами, котрі мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами.

Завдяки зусиллям 100 тис. співробітників у 100 країнах «Санофі» перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.

Керівник департаменту з питань корпоративних комунікацій

«Санофі» в Україні

Світлана Довгич

Тел.: +38 (044) 354 20 00

E-mail: svitlana.dovgych@sanoofi.com

Сучасна психосоматична практика: діагностичні критерії

У листопаді минулого року в м. Харкові відбулася науково-практична конференція «Психосоматична медицина: наука і практика – нові погляди на ефективну медичну допомогу». У рамках заходу провідні українські експерти в цій надзвичайно цікавій для лікарів практично всіх спеціальностей галузі медицини розглянули широке коло актуальних питань ведення пацієнтів із різноманітними психосоматичними розладами (ПСР).



Значну увагу аудиторії привернув виступ професора кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук Олени Олександрівни Хаустової, в якому вона докладно розглянула оновлені критерії діагностичного обстеження пацієнтів з імовірними ПСР (Fava G.A. et al., 2017).

– Психосоматична медицина – це новітня субспеціальність психіатрії, що була офіційно затверджена Американською радою медичних спеціальностей у 2003 р., а вже у 2005 р. у цій країні було проведено перший сертифікаційний іспит із психосоматичної медицини. У Європі у 2013 р. була створена Європейська асоціація психосоматичної медицини, більшість членів якої за фахом є психіатрами. Крім того, також функціонує Європейська мережа психосоматичної медицини (ENPM, 2004), яка переважно орієнтована на підвищення рівня знань щодо психосоматичної патології серед лікарів інших спеціальностей, медичних сестер

і соціальних працівників. Наразі психосоматична медицина являє собою широке міждисциплінарне поле, що стосується взаємодії біологічних, психологічних і соціальних факторів у процесі регулювання балансу між здоров'ям і хворобою.

Опубліковані у 2017 р. (Fava G.A. et al.) оновлені критерії діагностики ПСР фактично є ступеневою моделлю (рис.), яка дає змогу кожному лікарю в умовах дефіциту часу без використання спеціалізованих шкал оцінки швидко зорієнтуватися в тому, чи дійсно в пацієнта наявні ці розлади.

Щоб констатувати в пацієнта алоstaticне перевантаження (стрес), необхідна одночасна наявність 2 таких критеріїв:

- критерій А – поточне ідентифіковане джерело стресу у вигляді останніх подій життя та/або хронічний стрес; стресор перевищує індивідуальні навички копію (здатності долати життєві труднощі) пацієнта, коли всі вони повністю задіяні;

- критерій В – стресор асоціюється щонайменше з однією з таких 3 ознак, які з'явилися впродовж 6 міс після початку дії стресора:

- щонайменше 2 із зазначених симптомів: труднощі із засинанням, неспокійний сон, раннє ранкове пробудження, відсутність енергії, запаморочення, генералізована тривога, дратівливість, смуток, деморалізація;

- значне порушення соціальної чи професійної діяльності;

- значне збільшення панування середовища над людиною (почуття переповненого вимогами повсякденного життя).

Поведінку типу А можна виявити на підставі наявності в пацієнта щонайменше 5 з таких 9 ознак: надмірний рівень залучення до роботи й інших видів діяльності, що вимагають суворого дотримання строків виконання; постійне та всеохопне відчуття терміновості; відображення рухово-експресивних особливостей (швидка й «вибухова» вимова, різкі рухи тіла, напруження м'язів обличчя, жести рук), що вказують на відчуття перебування під тиском дефіциту часу; ворожість і цинізм; роздратованість; тенденція до прискорення фізичної активності; тенденція до прискорення розумової активності; виражене прагнення до досягнень і визнання; висока конкурентність.

За оновленими спрощеними критеріями ПСР стало набагато простіше виявляти пацієнтів з алекситимією, що проявляється істотними труднощами з вербальним описом свого стану та є фактором ризику розвитку ПСР. Згідно із цими критеріями, в пацієнта з алекситимією мають бути присутні щонайменше 3 із 6 таких характеристик:

- неспроможність використовувати належні слова для опису емоцій;

- тенденція до опису деталей замість почуттів (наприклад, обставин події, а не почуттів, які вона викликала);

- відсутність насиченого фантазійного життя;

- зміст думок більше пов'язаний із зовнішніми подіями, ніж із фантазіями чи емоціями;

- нерозуміння типових соматичних реакцій, які супроводжують переживання різноманітних почуттів;

- рідкісні, проте сильні та часто невідповідні ситуації спалахи афективної поведінки.

Наступним етапом є виникнення різних форм хворобливої поведінки, кожна з яких також має власні діагностичні критерії. Так, іпохондрія являє собою побоювання виникнення серйозного захворювання чи впевненість у його наявності, при цьому занепокоєння зберігається, незважаючи на адекватне медичне обстеження та запевнення фахівця у відсутності патології. Тривалість такого стану має становити не менш як 6 міс, він має спричиняти значний дистрес та/або порушення соціального та професійного функціонування пацієнта. Тяжкою формою хворобливої поведінки є нозофобія – персистуючий необґрунтований страх страждання через певне специфічне захворювання (наприклад, СНІД, рак тощо). Цей страх зазвичай виявляється у формі нападів (аж до панічних атак), а не фонового занепокоєння, як при іпохондрії. Об'єкт страху не змінюється з часом, а тривалість симптомів перевищує 6 міс. Танатофобія (нав'язливий страх смерті) констатують за наявності протягом останніх 6 міс принаймні 2 нападів страху наближення смерті без реальної загрозової ситуації. Необхідним критерієм є уникнення будь-яких новин, які нагадують про смерть: їхня поява негайно зумовлює реакцію тривоги.

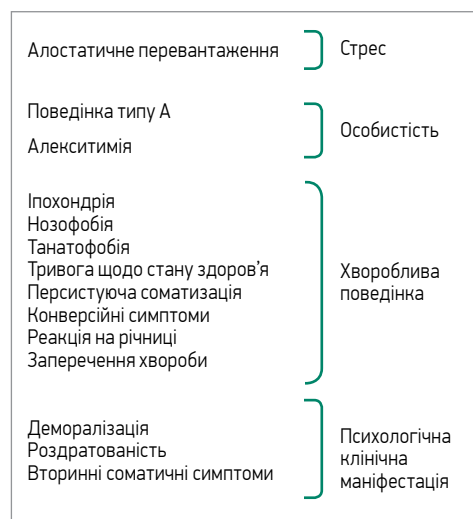


Рис. Оновлені критерії діагностики ПСР (Fava G.A. et al., 2017)

Уникнення, тривожні передчуття та дистрес істотно позначаються на рівні функціонування людини.

Тривога щодо здоров'я (непатологічна тривога) характеризується занепокоєнням щодо хвороби та болю, менш специфічним, аніж при іпохондрії та нозофобії; триває до 6 міс і реагує на заспокоєння з боку лікаря. Утім, через деякий час у пацієнта можуть виникати нові побоювання.

До хворобливої поведінки належить стійка соматизація, для діагностування якої необхідна одночасна наявність 2 таких критеріїв:

- критерій А – функціональні розлади (фіброміалгія, хронічна втома, порушення моторики стравоходу, невиразкова диспепсія, синдром подразненого кишечника, атипичний біль у грудях, гіперактивний сечовий міхур), тривалість яких перевищує 6 міс, що призводить до дистресу, пошуку медичної допомоги та/або порушення якості життя;

- критерій В – симптоми вегетативного збудження (серцебиття, тремтіння, почервоніння, потовиділення тощо) та/або перебільшені побічні ефекти медикаментозної терапії, що вказує на низький поріг відчуття болю та/або високу сугестивність.

Також до хворобливої поведінки належать конверсійні симптоми, що є наслідком трансформації психічного конфлікту в соматичні симптоми. Необхідними критеріями діагностики конверсійних симптомів є такі:

- критерій А – наявність ≥ 1 моторних або сенсорних симптомів, які характеризуються відсутністю анатомічної чи фізіологічної правдоподібності та/або очікуваних фізикальних ознак, лабораторних результатів або нестабільними клінічними проявами; вегетативне збудження чи стійкі тілесні симптоми; симптоми конверсії мають бути помітними та спричиняти дистрес, змушувати шукати медичну допомогу та/або погіршувати якість життя;

- критерій В – належне медичне обстеження не виявляє жодної органічної патології, що пояснювала би соматичні скарги;

- критерій С – наявність як мінімум 2 із таких 4 характеристик: амбівалентність при повідомленні про симптоми (наприклад, пацієнт має розслаблений вигляд або зовсім не стурбований цими симптомами); істероїдні риси особистості (барвисті драматичні висловлювання, мовлення та зовнішній вигляд, вимоглива залежність, висока сугестивність, швидкі зміни настрою); вплив на симптоми психологічного стресу (пацієнт не розуміє зв'язок між стресом і симптомами); наявні в пацієнта соматичні симптоми аналогічні тим, що вже виникали в інших осіб (копіювання хворобливої поведінки інших).

Гамалате В₆

Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

Виробництво: ФЕРРЕР. Препарат містить чотири метаболіти, які беруть участь у регуляції функцій мозку. Це робить його ефективним засобом для лікування порушень функцій мозку, пов'язаних з дефіцитом вітаміну В6. Препарат містить чотири метаболіти, які беруть участь у регуляції функцій мозку. Це робить його ефективним засобом для лікування порушень функцій мозку, пов'язаних з дефіцитом вітаміну В6.

ferrer

ГАМК
В6
МГГ
ГАБОМ

У реальній клінічній практиці часто не приділяється належної уваги такій формі хворобливої поведінки, як реакція на річницю. Її критеріями є такі:

- критерій А – симптоми вегетативного збудження (наприклад, серцебиття, тремтіння, почервоніння, потовиділення) чи функціональних станів (наприклад, синдром подразненого кишечника, фіброміалгія, атиповий біль у грудях) або конверсійні симптоми, що спричиняють дистрес, та/або змушують до пошуку медичної допомоги, та/або порушують якість життя;

- критерій В – належне фізикальне обстеження не виявляє жодної органічної патології, яка пояснювала би наявні соматичні симптоми;

- критерій С – симптоми виникли, коли пацієнт досяг певного віку чи з нагоди певної річниці (коли батьки або дуже близькі члени сім'ї захворіли на небезпечну хворобу чи померли); при цьому пацієнт не усвідомлює такою зв'язку.

Досить поширеною формою хворобливої поведінки є заперечення хвороби, для підтвердження якого необхідна наявність лише 2 критеріїв:

- критерій А – постійне заперечення наявності соматичного розладу та необхідності лікування (відсутність комплаєнсу, затримка у зверненні по медичну допомогу з приводу серйозних і стійких симптомів, антифобічна поведінка тощо) як реакція на симптоми, ознаки, діагностику чи медичне лікування соматичної хвороби;

- критерій В – пацієнту надано адекватну оцінку медичної ситуації та запропоноване лікування (якщо воно є), якого слід дотримуватися.

Отже, стрес, накладаючись на певні особливості людини, згодом через етап

хворобливої поведінки врешті призводить до формування яскравих клінічних проявів ПСР. До них насамперед належить деморалізація, за якої людина відчуває безпорадність (критерій А) протягом більш ніж 1 міс (критерій В) й усвідомлює, що не може вирішити свої гнітючі проблеми та/або не має адекватної підтримки від інших. Окрім того, при деморалізації може відзначатися безнадійність – усвідомлення власної неможливості виправдати очікування, що пов'язано з переконанням у відсутності будь-яких шляхів для вирішення поточних проблем і труднощів (критерій С).

Для пацієнтів із клінічною маніфестацією ПСР також характерний роздратований настрій, який може як мати вигляд коротких епізодів (за певних обставин), так і бути пролонгованим і генералізованим. Пацієнт мусить докладати зусиль для самоконтролю, проте іноді все ще трапляються вербальні чи поведінкові спалахи гніву (критерій А). Цікаво, що суб'єктивно досвід роздратованості завжди є неприємним для пацієнта, а її явні прояви не мають ефекту катарсису, як у разі виправданих спалахів гніву (критерій В).

Ще одна клінічна маніфестація – соматичні симптоми, вторинні стосовно психічних розладів. Ці соматичні симптоми спричиняють дистрес та/або пошук допомоги та/або знижують якість життя (критерій А). Належне медичне обстеження не виявляє органічної патології, яка пояснювала би наявні соматичні симптоми (критерій В), а психічні розлади завжди передують появі соматичних симптомів (критерій С): так, панічний розлад передуює виникненню кардіальних симптомів тощо.

Викладені оновлені критерії ПСР (Fava G.A. et al., 2017) насамперед спрямовані на реалізацію персоналізованого та цілісного підходу до ведення кожного пацієнта. Лікування пацієнта з ПСР має бути індивідуалізованим і залежить від ступеня вираженості ПСР і конкретних складових компонентів клінічної картини. Наприклад, у двох різних пацієнтів можуть бути наявні алоstaticне перевантаження та поведінка типу А, проте перший пацієнт реагує за типом здорової тривоги, має нетривалу іпохондризацію, коротку реакцію на річницю та лише невелику роздратованість. Нормалізувати психічний стан такого пацієнта можна шляхом поєднаного застосування психологічних методів корекції та комбінованих препаратів на основі рослинних екстрактів і вітамінів групи В, які мають м'які анкіолітичні, нейропротекторні й адаптогенні властивості. Крім того, сьогодні в арсеналі лікарських засобів для терапії легких ПСР є сучасні препарати, здатні прицільно впливати на ГАМК-ергічну трансмісію в мигдалині головного мозку – частині лімбічної системи, що відіграє ключову роль у формуванні емоцій. Саме таким препаратом є Гамалате В₆, який являє собою ефективну комбінацію природних активних метаболітів головного мозку (γ-аміномасляна кислота та аміно-β-масляна кислота) з піридоксину гідрохлоридом (вітамін В₆) і магнію глутамату гідробромідом. Гамалате В₆ чинить нейрорегуляторну дію на процеси в головному мозку й завдяки цьому може з успіхом використовуватися в комплексній терапії функціональних та органічних розладів з боку нервової системи, що супроводжуються астеновегетативними

й астенодепресивними проявами, емоційною лабільністю, зниженням концентрації уваги, погіршенням пам'яті та низькою здатністю до адаптації. Курс лікування препаратом Гамалате В₆ має становити щонайменше 2 міс, але можливий і набагато триваліший його прийом, що, безумовно, свідчить про високий профіль безпеки цього лікарського засобу. Клінічне дослідження за участю пацієнтів з інтенсивними симптомами тривожного розладу засвідчило, що регулярний прийом препарату Гамалате В₆ дає змогу вдвічі зменшити дозу призначених бензодіазепінів, а в деяких випадках навіть повністю відмовитися від цих препаратів (Mendosa M.M., 2013).

У клінічній ситуації, коли в пацієнта наявні виражена іпохондрія, нозофобія й танатофобія, триваліша реакція на річницю, роздратованість, деморалізація та соматичні симптоми, вторинні стосовно психічних розладів, доцільним буде призначення сучасних синтетичних модуляторів серотонінергічної системи (зокрема, тразодону), що чинять антидепресивний та анкіолітичний ефекти, відновлюють сон і зменшують ажитацію.

Отже, до питання ведення пацієнта з ПСР необхідно підходити комплексно. Слід ретельно зібрати анамнез, повністю обстежити та протестувати пацієнта й на підставі отриманих даних разом із ним намітити спільні цілі лікування та бути готовим гнучко змінювати терапевтичні схеми. Безумовно, обов'язковою умовою успішного лікування ПСР є встановлення довірливих відносин між пацієнтом і лікарем на кожному етапі курації.

Підготувала **Анжела Томічева**



АНОНС

Legal Medical Forum

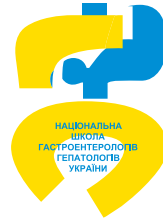
24 квітня, м. Київ

Місце проведення: UNIT.City (вул. Дорогожицька, 3).

Організатор заходу, **медичний адвокат Олена Бабич**, проводить **Legal Medical Forum** із 2017 року, щоб медичні працівники державних і приватних закладів охорони здоров'я, власники, юристи, топ-менеджери та лікарі медичних закладів були юридично обізнані з правових аспектів медицини. У рамках заходу розглядатимуться найактуальніші правові питання з повсякденної медичної практики.

- Медична реформа. Як працювати медичним закладам у нових умовах?
- Ліцензування медичної практики
- Перевірки медичних закладів
- Конфлікти з пацієнтами
- Лікарська таємниця та відповіді на запити
- Що краще для медичного закладу: юрист-інхауз або юрист на аутсорсі?
- Особливості трудових відносин у лікувальному закладі
- Кримінальна відповідальність лікаря

Отримати докладну інформацію про **Legal Medical Forum** можна на офіційному сайті заходу: <https://medlegalforum.com.ua>



УВАГА ЗМІНА ДАТ ПРОВЕДЕННЯ

28 - 29 травня - XXII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України
30 травня - тренінг в симуляційному класі

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі наукового симпозиуму з міжнародною участю – **XXII Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Профілактична гастроентерологія і дієтологія з позицій доказової медицини»**, який відбудеться **28 - 29 травня 2020 р.** в м. Києві. Початок о 09:00

30 травня буде проведено **тренінг** в симуляційному класі НМАПО імені П.Л. Шупика.

Продовжити роботу секція з ендоскопії, секція «Академія здорового харчування».

У роботі симпозиуму братимуть участь провідні фахівці Європи та України. Більшість доповідей присвячено проблемним питанням та не містять рекламної інформації.

Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України, член-кор. НАМН України, професор **Н.В.Харченко**.

Місце проведення: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика за адресою: **м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Актова зала.**

Запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей. Слухачі отримують сертифікат з післядипломної освіти. Телефон для довідок: (067) 113-93-29, (067) 209-69-07. Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

Online реєстрація <https://gastroukr.org>

Реєстрація перед початком заходу 29 травня з 8:00

И.Ю. Головач, д.м.н., профессор, КБ «Феофания» ГУД; Е.Д. Егудина, д.м.н., профессор, С.Х. Тер-Вартаньян, к.м.н., Клиника современной ревматологии, г. Киев; О.В. Синяченко, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет МЭ Украины, г. Лиман

Тактика назначения лекарственных средств в периоперационный период у больных ревматоидным артритом

Несмотря на стремительное развитие биологической, базисной терапии и активное внедрение препаратов в менеджмент лиц с ревматическими заболеваниями, больные ревматоидным артритом (РА) часто подвергаются ортопедическим хирургическим вмешательствам [1]. Эндопротезирование суставов, артропластика, артроскопический дебридмент, реконструкция сухожилий, удаление ревматоидных узелков, декомпрессия туннельного и запястного каналов – неполный перечень ортопедических вмешательств при РА. Кроме того, у пациентов с РА проводят оперативное лечение и по соматическим показаниям, причем чаще, чем в популяции в целом [1].

Периоперационный период ассоциирован с высоким риском развития инфекционных процессов, таких как хирургическая раневая инфекция и пневмония. Важным вопросом, который стоит перед клиницистами, является определение объема исследований, частоты мониторинга и необходимости коррекции терапии у пациентов с РА, готовящихся к оперативным вмешательствам и перенесших таковые. Одна из наиболее обсуждаемых проблем, связанных с курацией больных РА, вращается вокруг периоперационного протокола применения различных лекарственных средств, используемых для лечения этого заболевания.

Для ведения пациентов с РА используют широкий спектр препаратов, которые могут оказать негативное влияние как во время операции, так и в послеоперационный период. Наиболее распространенными являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) и биологические агенты. Многие из них используют в комбинированной терапии [2].

По оценкам некоторых авторов, количество лиц с РА, подвергающихся артропластике во время приема традиционных или биологических БМАРП, составляет от 75 до 84%. Применение ГК в той же группе больных оценивают в 80% [3].

Стоит отметить, что рекомендации относительно начала и прекращения приема лекарственных средств во время операции постоянно меняются. Например, ранее шла речь о необходимости отмены метотрексата за 2 нед до операции и возобновления его приема через 2 нед после во избежание развития инфекционного процесса [4-6]. Это же касалось и лефлуномида [7]. В последних рекомендациях данное положение больше не поддерживается, однако остается дискуссионной темой [8, 9].

Важно понимать, что подход к ведению пациентов должен быть индивидуализированным. Критично важно, чтобы ревматолог, хирург/ортопед и, возможно, инфекционист совместно оценивали необходимость периоперационного назначения медикаментозной терапии каждому больному РА. Изменение режима лечения в периоперационный период у лиц с РА может привести к ухудшению состояния и возникновению обострения, поэтому следует рассмотреть вопрос о приемлемых альтернативных препаратах для замены прекращенных в течение данного временного отрезка. Это потенциально уменьшит негативный эффект прерывания приема требуемых лекарственных средств и будет способствовать быстрому восстановлению в периоперационный период.

Рекомендации по применению НПВП и ацетилсалициловой кислоты

Использование НПВП в лечении симптомов РА является традиционным подходом.

В связи с их неселективным ингибирующим действием на тромбоксан A_2 при агрегации тромбоцитов существует повышенный риск хирургического кровотечения. Следовательно, прием НПВП должен быть прекращен в периоперационный период, что особенно касается селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) – коксибов. При использовании НПВП функция тромбоцитов обратимо ингибируется и возвращается к нормальной к периоду полувыведения препарата. Для различных НПВП он колеблется в значительных пределах: от 2-6 ч (ибупрофен, кетопрофен, индометацин) до 7-15 ч (целекоксиб, напроксен) и до >20 ч (мелоксикам, набуметон, пироксикам) [10]. Желательно отменить НПВП до операции на время, равное пяти периодам полувыведения лекарственного средства, для обеспечения возврата к самостоятельному гемостазу и возобновить прием через 2-3 дня после процедуры [11]. Так, если вопрос касается мелоксикама, то $20 \text{ ч} \times 5 = 100 \text{ ч}$, то есть препарат следует отменить приблизительно за 4 дня до планируемого хирургического вмешательства.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, также известные как коксибы, были разработаны для сведения к минимуму количества побочных эффектов, связанных с желудочно-кишечным трактом. Кроме того, они, по видимому, значительно не повышают риск периоперационного кровотечения [10]. Однако коксибы и высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 в большей степени увеличивают вероятность кардиоваскулярных событий/катастроф [12]. Поэтому использование коксибов не рекомендовано пациентам с высоким кардиоваскулярным риском или имеющим тромбофилию [12]. В недавнем исследовании было установлено, что один из коксибов – целекоксиб – не уступает ибупрофену или напроксену в отношении безопасности при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), если его назначать в умеренных/низких дозах [13].

Данные исследований на животных показывают, что ингибиторы ЦОГ-2 могут также оказывать негативное влияние на процесс заживления ран и сращения сухожилий [14]. Вероятно, это связано с ингибированием синтеза простагландинов, ответственных за образование кости, увеличение пролиферации и дифференцировку остеобластов [15].

На основании этих результатов следует отметить, что периоперационное использование НПВП должно быть тщательно оценено и ограничено у лиц с РА из-за повышенного риска кардиоваскулярных событий, а также возможного вмешательства НПВП в процесс заживления ран, которое у таких пациентов также может нарушаться вследствие применения БМАРП и ГК. Сочетанное применение парацетамола с опиоидами в послеоперационный период может быть безопасной и эффективной альтернативой НПВП [16].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) не-обратимо связывается с ЦОГ тромбоцитов и «ломает» ее; таким образом, возврат функции агрегации тромбоцитов не зависит от периода полураспада препарата. Восстановление функции мегакариоцитов достигается за счет аутопроизводства через тотипотентные стволовые клетки, регулируемые тромбопоэтином, который вырабатывается в печени и почках. Исходя из этого, некоторые исследователи из-за опасений по поводу развития периоперационного кровотечения предлагают отменить АСК за 10 дней до операции, чтобы обеспечить адекватное формирование новых тромбоцитов. Однако в большом ретроспективном исследовании N.R. Smilowitz и соавт. (2016) обнаружили, что применение АСК в периоперационный период не было связано с повышением риска кровотечений [17].

Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины (АССР) и Американская коллегия кардиологов (АСС/АНА) рекомендуют продолжать прием аспирина пациентам со средним и высоким риском сердечно-сосудистых событий, получающих терапию препаратом в качестве вторичной профилактики до предполагаемой операции [18, 19]. Такие пациенты со средним и высоким риском включают лиц с ишемической болезнью сердца, застойной сердечной, почечной недостаточностью, сахарным диабетом или цереброваскулярной патологией [18]. Тем не менее РА сам по себе является фактором риска ССЗ. Поэтому, учитывая низкий риск угрожающего жизни кровотечения при приеме АСК и в случае отсутствия серьезных противопоказаний, продолжение его использования возможно и рекомендуется для всех пациентов с РА, которые уже получают лечение [18, 19].

Прием β -адреноблокаторов следует продолжать у пациентов, которые применяют их на постоянной основе [19]. Назначение β -адреноблокаторов для контроля сердечного ритма и антиишемического действия, а статинов – для снижения риска повреждения эндотелия может обеспечить дополнительную защиту для лиц с РА и ССЗ [19].

Синтетические стандартные БМАРП

За последние годы принципы лечения пациентов с РА значительно изменились в связи с прорывом в понимании патогенеза болезни. Синтетические БМАРП (сБМАРП) – одни из наиболее распространенных лекарственных средств, назначаемых лицам с РА. К сБМАРП относятся метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид и гидроксихлорохин [3].

Механизмы действия сБМАРП различны. Хирург-ортопед должен иметь представление о том, как эти препараты, в зависимости от фармакокинетики, могут повлиять на состояние пациента во время операции. Метотрексат обладает механизмом ингибирования дигидрофолатредуктазы (ДГФР),



И.Ю. Головач



Е.Д. Егудина



С.Х. Тер-Вартаньян



О.В. Синяченко

которая, вызывая снижение концентрации тетрагидрофолата, в конечном итоге приводит к угнетению синтеза пуринов и пиримидина. Препарат имеет ряд побочных эффектов, включающих ингибирование гемопоэза, гепатотоксичность и повышенный риск развития инфекционных процессов. Поэтому прием метотрексата должен быть дополнен фолиевой кислотой в связи с его ингибирующим влиянием на ДГФР [20]. Согласно данным последних исследований, метотрексат не ассоциируется с побочными явлениями в периоперационный период, и его применение не следует прекращать до и во время хирургического вмешательства [3, 8, 9].

Это положение подтверждено в последних рекомендациях, опубликованных Американской коллегией ревматологов (ACR) совместно с Американской ассоциацией хирургов бедра и коленного сустава (ААНК) и Британским обществом ревматологов (BSR) [8]. Исключением являются пациенты с замедлением консолидации в послеоперационный период или полным несращанием. В научной литературе присутствуют противоречивые мнения относительно того, влияет ли метотрексат на остеобластическую активность и замедляет ли процесс сращения кости. В связи с этим в некоторых источниках по-прежнему рекомендованы прекращение использования метотрексата за 1 нед до операции и возобновление приема через 1-2 нед после нее [4, 5].

Сульфасалазин является ингибитором синтеза пиримидина *de novo* посредством селективного ингибирования дигидрооротат-дегидрогеназы; он представляет собой комбинацию 5-аминосалициловой кислоты и сульфамида. Первоначально сульфасалазин использовали для лечения РА благодаря противовоспалительной активности и антимикробным свойствам, в настоящее время его продолжают активно применять, но в большей степени в комбинации с другими БМАРП [21]. АCR и ААНК рекомендуют продолжать прием сульфасалазина на протяжении всего периоперационного периода без перерывов в лечении [8].

Хотя гидроксихлорохин (ГХХ) наиболее известен как антималярийный препарат, его также широко назначают при РА. Механизм действия ГХХ – ингибирование лизосомальной активности, презентации антигена и передачи сигналов Toll-подобного рецептора [22]. Проведенные исследования продемонстрировали множественные положительные эффекты для пациентов с РА в результате терапии ГХХ, среди которых нормализация уровня липидного профиля,

снижение риска развития ССЗ, частоты возникновения сахарного диабета и сердечно-сосудистых событий в целом [22]. АСР и ААНК рекомендуют продолжать прием ГХХ в течение всего периоперационного периода без перерывов на хирургическое вмешательство [8].

Противоречивые результаты опубликованы в отношении лефлуномида [23-25]. Значительное увеличение инфекционных осложнений послеоперационной раны, замедление заживления были зарегистрированы у пациентов, получавших лефлуномид, по сравнению с таковыми на метотрексате [26]. Тем не менее не обнаружено различий в риске развития инфекционных осложнений между больными, продолжавшими прием лефлуномида, и теми, у кого лефлуномид отменили за 1 мес до операции [27]. Поэтому неудивительно, что рекомендации относительно периоперационного использования лефлуномида значительно отличаются [7]. M. Müller и W. Pippi-Ludwig (2014) предложили и дальше принимать лефлуномид у пациентов, подвергающихся процедурам низкого риска, а при таковых высокого – использовать совместно с холестирамином [28]. Это нашло отражение и в современных рекомендациях АСР и ААНК, в которых указано на целесообразность продолжения приема лефлуномида в периоперационный период у лиц с РА [8].

Глюкокортикоиды

В настоящих исследованиях уделялось довольно мало внимания тактике применения ГК по сравнению с терапией БМАРП в периоперационный период. Известно, что наиболее серьезными потенциальными дозозависимыми осложнениями в результате приема ГК являются хирургические инфекции, замедление заживления ран, снижение плотности костной ткани и гемодинамическая нестабильность, вторичная по отношению к надпочечниковой недостаточности [29, 30].

Минимальная доза ГК, способствующая иммуносупрессии и супрессии гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы, давно обсуждается и окончательно не установлена [31]. Существуют доказательства, что доза преднизолона 20 мг в течение 5 дней является достаточной для ингибирования эндогенного синтеза кортизола [31]. Установлено также, что риск послеоперационной инфекции был примерно вдвое выше у больных, получавших преднизолон по >10 мг/сут в течение 3 мес до операции [32]. Пациенты, которые применяли >15 мг/сут преднизолона в течение 1 года, подвергались послеоперационному риску инфекционных осложнений в 20 раз чаще, чем таковые общей популяции после артропластики; частота инфекции суставов после протезирования в 2,5-3 раза выше, чем среди населения в целом [31]. Следовательно, доза преднизолона <10 мг/сут более безопасна в периоперационный период, чем >10 мг/сут.

Пациентам, находящимся на хроническом лечении ГК, перед большим ортопедическим хирургическим вмешательством часто назначают высокие периоперационные дозы ГК, называемые «стресс-дозой», из-за риска развития острой надпочечниковой недостаточности во время процедуры [33]. Польза и необходимость высокой предоперационной дозы ГК обсуждается давно. На сегодня доказательства повышенного риска развития побочных эффектов у больных, принимающих периоперационную стрессовую дозу ГК по сравнению с обычной, отсутствуют [34]. Кроме того, нет подтверждения концепции, что введение высокой дозы ГК может уменьшить вероятность гемодинамической нестабильности у лиц с РА, которые перенесли серьезную ортопедическую операцию по сравнению с получавшими обычную дозу преднизолона ≤15 мг/сут [35].

Основываясь на этих данных, АСР/ААНК рекомендуют не назначать пациентам предоперационную стрессовую дозу ГК, если они продолжают принимать обычную суточную, которую по возможности следует снизить до уровня <20 мг/сут преднизолона до хирургического вмешательства [8]. Тем не менее лица с РА при постоянном длительном лечении ГК должны тщательно контролироваться и получать дополнительные дозы стероидов, если у них развиваются признаки гемодинамической нестабильности, такие как гипотензия или тахикардия [35]. Рекомендации не относятся к пациентам с первичной недостаточностью надпочечников или первичным заболеванием гипоталамуса [35].

У больных, которые принимают преднизолон по >10 мг/сут, а возможности уменьшить дозировку нет из-за риска обострения заболевания, особенно важно обеспечить тщательные стерильные условия, осторожное интраоперационное обращение с кожей, плотное закрытие раны и надлежащую антибиотикопрофилактику [36]. Рекомендуется использовать другие стратегии, такие как костный цемент, импрегнированный антибиотиками, что было предложено почти 10 лет назад в качестве подходящего метода для пациентов с высоким риском предрасположенности к периоперационным инфекциям и в настоящее время широко применяется [37].

Пациентам, которые принимают ГК в высоких дозах и нуждаются в плановом хирургическом вмешательстве, рекомендуется, по возможности, подождать, пока не будет достигнут лучший контроль активности заболевания и появится возможность снизить дозу ГК <20 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [8].

Чрезвычайно важно, чтобы хирург обсудил вопрос приема ГК в периоперационный период с больным, ревматологом и анестезиологом на предмет возможного введения дополнительных периоперационных ГК. Это необходимо для противодействия вероятному развитию гипотензии, связанной с подавленной эндогенной функцией надпочечников, у лиц, которые получали ежедневную терапию стероидами.

Биологические БМАРП

Биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (БМАРП) представляют собой большую группу современных лекарственных средств и включают 5 ингибиторов фактора некроза опухоли – ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол, голимумаб), ингибитор Т-клеточной коstimуляции (абатацепт), препарат анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб), моноклональное антитело, блокирующее рецептор интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаб), а также ингибитор ИЛ-1 (анакинра) [8]. Использование БМАРП обусловило прорыв в лечении РА и способствовало значительному улучшению результатов терапии, однако существенно повлияло на периоперационное ведение пациентов с РА, что привело к возникновению новых задач и проблем.

Известно, что использование БМАРП ассоциируется с риском инфицирования в нехирургических условиях, инфекциями кожи, мягких тканей и колонизацией стафилококка [38, 39]. Вероятность инфицирования особенно велика в первые месяцы после начала биологической терапии, что может быть связано с большей активностью заболевания и более высокой дозировкой ГК (как «мост-терапия») в начале лечения [40].

БМАРП имеют разные механизмы действия и определенные различия в степени инфекционных рисков. Однако в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы убедительно продемонстрировать клинически значимые отличия рисков инфицирования между биопрепаратами во время терапии [41]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что вероятность

послеоперационной инфекции одинакова у пациентов, получающих различные биологические агенты [42]. Поскольку ингибиторы ФНО остаются самыми «старыми», наиболее изученными и часто назначаемыми биологическими средствами, текущие данные о периоперационном риске при использовании БМАРП в основном получены из исследований препаратов этой группы.

В нескольких обсервационных исследованиях сравнивали риск послеоперационной инфекции у пациентов с РА, получавших ингибиторы ФНО, и лиц, которые не находились на биологической терапии. S.M. Goodman и соавт. (2016) провели метаанализ этих работ при участии в общей сложности 7991 больного РА, которые перенесли большую ортопедическую операцию [43]. Пациенты, которые использовали ингибитор ФНО, имели более высокую частоту возникновения поверхностной и глубокой раневой инфекции по сравнению с лицами, не получавшими биологическое лечение (относительный риск (ОР) 2,47; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,66-3,68). Последующий метаанализ, проведенный C. Mabile и соавт. (2017), продемонстрировал схожие результаты [44]. Недавно R.L. Cordtz и соавт. (2018) оценивали риск инфицирования протезированного сустава (ИПС) у больных РА, получавших и не получавших биологическую терапию, в течение 90 дней после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава [1]. Авторы изучили несколько датских реестров. Было обнаружено, что ИПС отмечалось намного чаще у пациентов, которые находились на биологическом лечении по сравнению с теми, кто не получал его (2,8 и 1,9 на 100 человеко-лет соответственно), хотя различия не были статистически значимыми (скорректированный ОР 1,61; 95% ДИ 0,70-3,69).

Тем не менее важно отметить, что пациенты на БМАРП имели более высокую активность заболевания и с большей вероятностью получали лечение ГК и иммуносупрессантами до операции. Примечательно, что показатели инфицирования были выше у лиц при использовании ГК (скорректированный ОР 2,12; 95% ДИ 0,90-4,98) и таковых с более высокой активностью болезни, оцененной по DAS28 (скорректированный ОР 2,00; 95% ДИ 1,28-3,13). ГК и активность РА (но не биологические агенты) также были связаны со значительным риском смерти в течение первого года после операции.

Ведение пациентов на биологической терапии в периоперационный период

Ранее исследователи проявляли некоторую обеспокоенность в отношении риска послеоперационной инфекции у пациентов на биологической терапии. Однако более важный вопрос, стоящий перед клиницистами, заключается не в том, повышен ли риск у больных, применяющих такие препараты, а в том, снизится ли он в случае прекращения/приостановления биологического лечения до операции. В большинстве исследований изучали пациентов, получавших и не получавших биологические средства, но эти группы довольно сильно отличались друг от друга с точки зрения активности заболевания, сопутствующих патологий и проведенной терапии (в том числе ГК). В результате с помощью даже самых сложных статистических методов вряд ли получится создать полностью сопоставимые группы.

Поскольку случаи развития серьезных инфекций после операции относительно редки (приблизительно 1% риск инфекции протезированного сустава после его замены), в настоящее время не представляется возможным провести рандомизацию пациентов с целью принятия однозначного решения: прекратить или продолжать биологическую терапию. Обнаружение умеренной разницы в случаях серьезных инфекций (например,

5 против 7%) или ИПС (например, 1 против 2%) потребовало бы выборки с участием более 4 тыс. пациентов.

Однако в нескольких недавних обсервационных исследованиях начали анализировать сроки биологического лечения, что позволило получить некоторое представление о роли его прерывания перед хирургическим вмешательством. A. Zahg и соавт. (2015) [45] оценили 6024 пациента с РА, получавших БМАРП, в том числе 896 – биологические препараты и перенесших операцию. Прерывание приема традиционных (синтетических) или биологических БМАРП не было связано с уменьшением риска послеоперационной инфекции.

Для решения проблем, связанных с точным измерением времени действия биологического агента и определения момента его отмены до операции группа исследователей во главе с M.D. George (2017) отобрала 4288 пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, которым была проведена инфузия инфликсимаба за 6 мес до хирургического вмешательства [32]. Установлено, что у больных, получавших инфликсимаб за 4 нед до процедуры, не было различий в риске развития 30-дневной или 1-летней послеоперационной инфекции протезированного сустава по сравнению с теми, кому инфликсимаб в последний раз назначали хотя бы за один интервал дозирования (8-12 нед) до хирургической интервенции (ОР 0,90; 95% ДИ 0,60-1,34 и ОР 0,98; 95% ДИ 0,52-1,87 соответственно для двух исходов). В исследовании контролировали также ряд других потенциальных факторов, в том числе коморбидные заболевания, медицинские манипуляции и сопутствующие препараты, которые принимали пациенты.

В исследовании с участием 311 лиц с воспалительным заболеванием кишечника, перенесших операцию на брюшной полости, оценивали связь между дозой инфликсимаба и риском послеоперационной инфекции [46]. Высокие уровни инфликсимаба, по крайней мере 3 мг/мл, были связаны с большей вероятностью инфекции, но только у лиц с болезнью Крона, а не язвенным колитом. В небольших исследованиях с участием пациентов, получавших тоцилизумаб и ритуксимаб, было недостаточно результатов для адекватной оценки факторов риска инфекции [47, 48]. Авторы отмечали, что вероятность инфицирования не связана со временем между последней инфузией ритуксимаба и тоцилизумаба перед операцией.

Аналогичные результаты наблюдались при оценке французского реестра 263 больных, использовавших внутривенный абатацепт и подвергшихся хирургическому вмешательству. Обнаружено, что время приема абатацепта перед операцией не ассоциировалось с изменением риска осложнений, хотя размер выборки был небольшим, а способность обнаруживать различия – ограниченной [49].

Предварительные данные испытания при участии 1537 пациентов, которые получали внутривенный абатацепт и подверглись эндопротезированию тазобедренного или коленного сустава, были схожими. Больные при применении абатацепта в течение 4 нед до операции имели подобные показатели послеоперационной инфекции и регоспитализаций по сравнению с теми, кто последний раз получал абатацепт более чем за 4 нед (один интервал дозирования) до операции [50].

Таким образом, результаты этих исследований свидетельствуют о том, что длительное прерывание биологического лечения не может в значительной мере положительно повлиять на исход операции.

Продолжение на стр. 10.

І.Ю. Головач, д.м.н., профессор, КБ «Феофанія» ГУД; Е.Д. Егудина, д.м.н., профессор, С.Х. Тер-Вартанян, к.м.н., Клиника современной ревматологии, г. Киев;
О.В. Синяченко, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман

Тактика назначения лекарственных средств в периоперационный период у больных ревматоидным артритом

Продолжение. Начало на стр. 8.

Существующие испытания и мета-анализы крупных обсервационных исследований не могут однозначно доказать, что продолжающееся лечение биологическими агентами хорошо переносится и не влияет на риск возникновения серьезных инфекций. Однако в целом данные указывают на то, что польза от прерывания биологической терапии, скорее всего, будет небольшой [51].

В связи с известным риском инфицирования, ассоциированного с ББМАРП, группа ACR/AANKS рекомендовала отменить все ББМАРП до планового оперативного вмешательства и выполнять его, пропустив одно введение препарата [8]. Для определения этой рекомендации использовали интервал дозирования, а не период полураспада лекарственных средств, поскольку он не коррелирует с продолжительностью действия препаратов.

В соответствии с данным положением пациент, получающий инфликсимаб каждые 8 нед, должен последний раз получать его за 9 нед до операции. В свою очередь, больному, который использует адалимумаб каждые 2 нед, необходимо применять его последний раз за 3 нед до хирургического вмешательства. Возобновление лечения биологическими агентами следует проводить через 14 дней после процедуры, если послеоперационная рана хорошо заживает и нет признаков местной или системной инфекции.

В обновленных руководствах по биологической безопасности ББМАРП BSR принят аналогичный подход, согласно которому рекомендуется прерывание ББМАРП на один интервал введения для большинства биологических препаратов (за исключением 2 нед для тоцилизумаба для подкожного введения и 4 нед – для внутривенного, 36 мес – для инфликсимаба). В случае оперативных вмешательств у пациентов высокого риска следует рассмотреть прекращение приема препарата за 3-5 периодов полураспада (если данный промежуток времени длиннее одного интервала дозирования) [9].

В таблице представлены сроки отмены и возобновления лечения пациентов с РА ББМАРП в периоперационный период.

Обсуждение

Тщательный периоперационный анализ пациента с РА чрезвычайно важен для достижения благоприятных результатов лечения в послеоперационный период и для последующего менеджмента. Детально собранный анамнез, физикальное обследование с соответствующей лабораторной оценкой функции органов и систем, дифференциальный диагноз коморбидных состояний составляют основу такого подхода. Следует информировать больных о потенциальных рисках хирургического вмешательства, в том числе повышенной вероятности инфицирования, замедления заживления ран и развития ВТЭ-событий, а также об основных возможных сердечно-сосудистых, легочных и неврологических нарушениях, которые могут быть обусловлены хирургическим вмешательством.

Клинические исследования, проведенные за последние несколько лет, улучшили

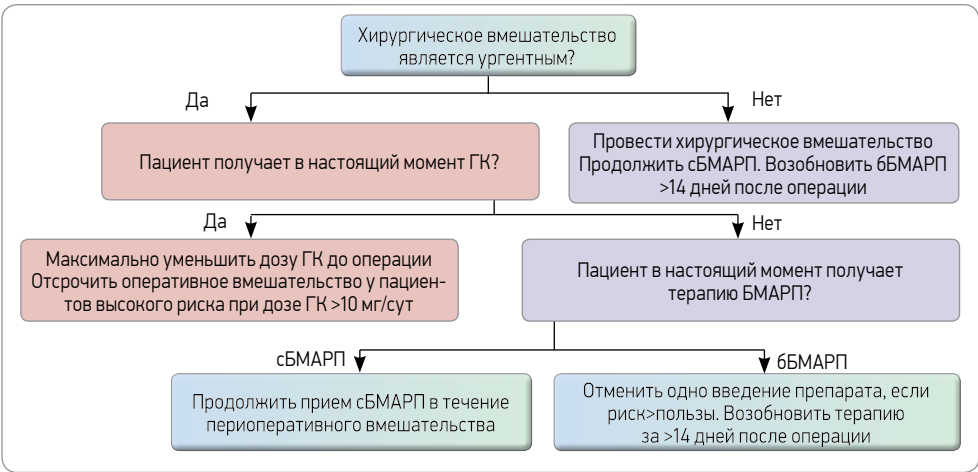


Рис. Алгоритм периоперационного ведения пациентов с РА

понимание надлежащего периоперационного менеджмента пациентов с РА, хотя в отношении биологической терапии остается еще много неопределенностей. Недавние данные подтвердили, что лица с РА подвергаются большему риску инфекции после операции, но прием лекарственных средств, вероятно, объясняет только часть этого риска. Терапию БМАРП в предоперационный период следует осуществлять в соответствии с рекомендациями основных ведущих ревматологических сообществ, но подход должен быть индивидуализирован с привлечением мультидисциплинарной команды. В руководящих принципах предоставлена отправная точка для рассмотрения вопроса о минимизации риска в периоперационный период, однако важно интерпретировать фактические данные в контексте каждого отдельного пациента. В настоящее время авторы поддерживают

продолжение приема синтетических традиционных БМАРП в течение всего периоперационного периода и рекомендуют кратковременные прерывания биологической терапии за один интервал дозирования перед операцией с возобновлением через 14 дней.

Может показаться, что основной подход заключается в том, чтобы остановить биологическую терапию перед операцией несмотря на многочисленные современные исследования, не продемонстрировавшие явной пользы от прерывания лечения. Этот подход является разумным для многих пациентов, но в некоторых случаях остановка применения ББМАП – не лучший подход для минимизации риска. Например, больные, которые часто имеют обострения заболевания, требующие лечения более высокими дозами ГК, могут иметь лучшие результаты, если в периоперационный период продолжать,

а не прерывать использование биологических методов терапии.

Для некоторых пациентов опасения по поводу обострения болезни, которые часто встречаются в послеоперационный период, могут перевешивать проблему возможного развития инфекционного осложнения, особенно при процедурах с низким риском без протезного материала. Напротив, лица с длительной ремиссией заболевания, но с множественными инфекционными осложнениями в прошлом могут с большей вероятностью получить пользу от прерывания терапии. К счастью, прекращение терапии за один интервал дозирования до операции и возобновление через 14 дней после (как предполагают современные рекомендации) приводят к кратковременному прерыванию лечения для большинства пациентов. Данные же наблюдений, безусловно, подтверждают гипотезу о том, что более длительные перерывы нецелесообразны.

Несмотря на то что проблема необходимости прекращения приема биологических средств в периоперационный период все еще обсуждается, существует консенсусное мнение, что при приеме высоких доз ГК риск инфицирования более значительный. Это позволяет предположить, что длительное прерывание лечения биопрепаратами может быть контрпродуктивным, поскольку, вероятно, вызовет обострение заболевания у пациентов, требующих назначения ГК. Данные также подтверждают цель сокращения использования ГК до хирургического вмешательства, когда это возможно.

Следует подчеркнуть, что более высокие дозы ГК, по-видимому, вносят значительно больший негативный вклад в риск послеоперационной инфекции, чем биологическая терапия. Хотя в рекомендациях ACR указывается необходимость избегать плановой операции у пациентов, которым требуется назначение преднизолона по >20 мг/сут, риск осложнений возрастает даже при более низких дозах.

Необходимо приложить все усилия, чтобы уменьшить дозу ГК до минимально возможной перед процедурой. Более поздние данные наблюдений подтверждают, что длительное прекращение биологической терапии не улучшает результаты, а ограничение воздействия ГК за счет снижения дозы <20 мг преднизолона перед хирургической интервенцией имеет первостепенное значение. У больных, получающих более высокие дозы, следует рассмотреть возможность отсрочки плановых операций до тех пор, пока заболевание станет менее активным. Предлагаемый подход к пациенту с РА, который перенес оперативное вмешательство, основанный на существующих данных и рекомендациях, представлен на рисунке.

Выводы

Современные рекомендации могут помочь в ведении пациентов с РА при предстоящем хирургическом вмешательстве. Одновременно продолжается ряд исследований, которые, мы надеемся, внесут в будущем большую ясность в менеджмент таких больных.

Список литературы находится в редакции.

Таблица. Особенности проведения фармакотерапии в периоперационный период у пациентов с РА		
Синтетические БМАРП	Кратность приема или введения	Тактика перед операций
Продолжать терапию перед проведением хирургических операций		
Метотрексат	1 раз в неделю	Продолжить
Сульфасалазин	Однократно или дважды в сутки	Продолжить
Гидроксихлорохин	Однократно или дважды в сутки	Продолжить
Лефлуномид	Ежедневно	Продолжить
Биологические БМАРП	Кратность приема или введения	Выполнить операцию после отмены препарата
Отменить одно введение препарата, возобновить терапию через 14 дней после операции при отсутствии признаков кровотечения и инфекции		
Адалимумаб	1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели	На 2-й или 3-й неделе
Этанерцепт	1 или 2 раза в неделю	На 2-й неделе
Голimumаб	Каждые 4 нед (подкожно) Каждые 8 нед (внутривенно)	На 5-й неделе На 9-й неделе
Инфликсимаб	Каждые 4, 6 или 8 нед	На 5-й, 7-й или 9-й неделе
Абатацепт	1 раз в месяц (внутривенно) 1 раз в неделю (подкожно)	На 5-й неделе На 2-й неделе
Цертулизумаб	Каждые 2 или 4 нед	На 3-й или 5-й неделе
Ритуксимаб	2 дозы в течение 2 нед, затем каждые 4-6 мес	На 7-м месяце
Тоцилизумаб	1 раз в неделю (подкожно) 1 раз в 4 нед (внутривенно)	На 2-й неделе На 5-й неделе
Анакинра	Ежедневно	На 2-й день
Секукинумаб	1 раз в 4 нед	На 5-й неделе
Устекинумаб	1 раз в 12 нед	На 13-й неделе
Тофацитиниб	1 или 2 раза в сутки	Через 7 дней после последней дозы

Примечание: адаптировано по S.M. Goodman и соавт. (2017) [8].

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України та РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- 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. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

ВИДАВЕЦЬ – ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

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 в ТОВ «Глянец»,

м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.

Підписано до друку 06.03.2020.

Замовлення № 613990. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

ПРЕСРЕЛІЗ



Швейцарські стандарти якості

ACINO



завершує угоду
про придбання терапевтичного портфеля
компанії Takeda на обраних ринках,
які розвиваються

Компанії ACINO та Takeda Pharmaceuticals 2 березня оголосили про завершення угоди з придбання частини терапевтичного портфеля препаратів Takeda в Україні, обраних країнах Близького Сходу й Африки.

ACINO отримала необхідні дозволи від антимонопольних органів України, Туреччини та Південної Африки й може продовжувати далі заплановану інтеграцію. У рамках цієї угоди ACINO набула права на продукти, що використовуються, зокрема, в терапії болю, гастроентерології, а також для лікування захворювань серцево-судинної та дихальної систем. Приєднання до команди ACINO близько 270 співробітників компанії Takeda, переважно спеціалістів із продажів і маркетингу, доповнює угоду.

«Ми раді вітати наших нових колег в ACINO та розширити як пропозицію нашого портфеля, так і географічну присутність на наших ключових ринках, – зазначив Штеффен Салтоффе, генеральний директор компанії ACINO. – Придбаний нами портфель дуже добре відповідає нашій стратегії забезпечення пацієнтам і спеціалістам охорони здоров'я безперервного доступу до високоякісних лікарських засобів на ринках, які розвиваються.»

Угода включає приблизно 30 рецептурних і безрецептурних лікарських засобів, серед яких PANTOPRAZOLE, DEXLANSOPRAZOLE, CARDIOMAGNYL, XEFO та MONTELUKAST.

Відповідно до умов цієї угоди, продуктивний портфель ACINO в Україні буде розширений такими торговими марками: CARDIOMAGNYL, XEFOCAM, CALCIUM D₃, NYCOMED, VITRUM, BRITOMAR, EBRANTIL, EDARBI, TRINOMIA, MYORIX, ENEAS та ARTHRON.

Придбання дасть ACINO змогу істотно зміцнити позиції на ключових ринках України, Об'єднаних Арабських Еміратів, Єгипту, Саудівської Аравії та Південної Африки. На додаток ACINO відкрила компанію в Стамбулі (Туреччина) з метою розширення зони впливу локально.

Загальна сума угоди становить понад 200 млн дол. США. Крім того, обидві сторони узгодили умови виробництва та поставки придбаного портфеля, згідно з якими Takeda продовжить на багаторічній основі виробництво продукції під брендом ACINO.

ACINO: якість, на яку ви можете покластися

ACINO – швейцарська фармацевтична компанія зі штаб-квартирою в Цюриху, що фокусує свою діяльність на обраних ринках країн Близького Сходу, Африки, СНД та Латинської Америки. Ми пропонуємо високоякісні лікарські засоби для забезпечення доступної медичної допомоги на ринках країн, які розвиваються. Як світовий партнер фармацевтичних компаній ACINO надає готові рішення, починаючи від розробки та реєстрації препаратів і закінчуючи контрактним виробництвом, упаковкою й логістикою.

В Україні ACINO працює з 2015 року та провадить свою діяльність у галузі розробки та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів із додатковими властивостями. Головний офіс ACINO в Україні розташований у м. Києві та виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу ACINO в країнах СНД. Виробничий завод ACINO в Україні «Фарма Старт», який знаходиться в м. Києві, сертифікований відповідно до стандартів Належної виробничої практики ЄС (GMP EU) та оснащений науково-дослідною лабораторією з розробки генеричних препаратів. Портфель лікарських препаратів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення ACINO в Україні налічує понад 60 продуктів, які використовуються, зокрема, в неврології, психіатрії, кардіології, терапії та ендокринології. На сьогодні в команді ACINO в Україні майже 800 висококваліфікованих співробітників.

Наші переваги – підтверджений успіхом досвід і глибокі знання наших ринків, прагнення робити медицину доступною для тих, хто цього найбільше потребує, та науковий підхід. Ми воліємо стати брендом, який обирають як пацієнти, так і спеціалісти охорони здоров'я.

Додаткова інформація: **www.acino.ua**



СІМПОНІ®
Голімумаб

СИМФОНІЯ ЖИТТЯ



- Повністю людське моноклональне антитіло¹
- Доведена ефективність при РА, СА, ПсА¹
- Підшкірний шлях введення 1 раз на місяць
- Безпечність порівняно з плацебо²



Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІМПОНІ®

Склад: діюча речовина: golimumab; 1 мл розчину містить голімумабу 100 мг.
Фармакотерапевтична група. Інгібітори фактору некрозу пухлин альфа (ФНП-α). Код АТХ L04AB06.

Показання. Ревматоїдний артрит. СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для:

- лікування ревматоїдного артриту в активній формі, від середнього до тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на терапію БМРПР, в тому числі метотрексатом;
- лікування тяжкого, активного та прогресуючого ревматоїдного артриту у дорослих, які раніше не отримували терапію метотрексатом.

Було продемонстровано, що СІМПОНІ® в комбінації з метотрексатом зменшує частоту прогресування пошкодження суглобів за даними рентгенографії, а також покращує їх функціонування.

Псоріатичний артрит. СІМПОНІ®, як монотерапія або у комбінації з метотрексатом, показаний для лікування активного та прогресуючого псоріатичного артриту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на терапію БМРПР. СІМПОНІ® знижує частоту прогресування патології периферичних суглобів, що було продемонстровано за допомогою рентгенографії у пацієнтів, що мають підтип захворювання із симетричним ураженням більшості суглобів, а також покращує фізичне функціонування.

Ювенільний ідіопатичний артрит. Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит СІМПОНІ® у комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту у дітей з масою тіла не менше 40 кг, у яких відмічається незадовільна відповідь на попередню терапію метотрексатом.

Анкілозний спонділіт. СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного анкілозного спонділіту у дорослих, у яких раніше відмічалася незадовільна відповідь на традиційну терапію. **Аксіальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження.** СІМПОНІ® показаний для лікування тяжкого активного аксального спонділоартриту без рентгенологічного підтвердження у дорослих з об'єктивними ознаками запалення, на що вказує підвищений рівень С-реактивного білка та/або результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), у разі незадовільної відповіді на терапію нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, або непереносимості даного виду терапії, у таких пацієнтів.

Виразковий коліт. СІМПОНІ® показаний для лікування активної форми виразкового коліту середнього або тяжкого ступеня у дорослих, у яких відмічається незадовільна відповідь на традиційну терапію, включаючи кортикостероїди, 6-меркаптопурин (6-МП) або азатіопрін, або є непереносимість чи медичні протипоказання до застосування цих видів терапії.

Протипоказання. Підвищена чутливість до голімумабу або до інших компонентів лікарського засобу. Туберкульоз в активній формі або інші тяжкі інфекції, такі як сепсис та опортуністичні інфекції. Помірна або тяжка серцева недостатність (класу III/IV за NYHA).

Спосіб застосування та дози. **Ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, анкілозний спонділіт або аксальний спонділоартрит без рентгенологічного підтвердження:** призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Виразковий коліт:** Пацієнтам з масою тіла менше 80 кг призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждні 2, потім по 50 мг кожні 4 тижні. Пацієнтам з масою тіла 80 кг або більше призначають початкову дозу 200 мг, наступну 100 мг на тиждні 2, потім по 100 мг кожні 4 тижні. **Поліартрикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.**

Дітям з масою тіла не менше 40 кг, призначають по 50 мг шляхом підшкірної ін'єкції один раз на місяць, в один і той же день місяця. **Спосіб застосування.** Для підшкірного введення. Для більш докладної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування.

Діти. СІМПОНІ® застосовують дітям з масою тіла не менше 40 кг для лікування поліартрикулярного ювенільного ідіопатичного артриту. Для усіх інших показань безпека та ефективність застосування СІМПОНІ® дітям не встановлена.

Побічні реакції. Під час клінічних досліджень інфекція верхніх дихальних шляхів була найчастішою побічною реакцією, про яку повідомлялося. Найбільш серйозні небажані реакції, про які повідомлялося, включали серйозні інфекції (в тому числі сепсис, пневмонію, туберкульоз, інвазивні грибові та опортуністичні інфекції), демієлінізуючі порушення, лімфому, реактивацію вірусу гепатиту В (HBV), застійну серцеву недостатність, аутоімунні процеси (вовчакоподібний синдром) та гематологічні реакції, серйозні системні реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), васкуліт, та лейкопенію. Стосовно повного профілю безпеки препарату – див. інструкцію для медичного застосування.

Термін придатності. 2 роки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/15841/01/01 від 04.07.2017 року терміном на 5 років. Текст складено у відповідності з інструкцією для медичного застосування, яку затверджено МОЗ України 04.04.2019 року.



Голіумаб у ревматології: новини з конгресу ACR/ARP 2019

Голіумаб (Сімпоні®) – повністю гуманізоване моноклональне антитіло проти фактора некрозу пухлини альфа (TNFα), що призначається 1 раз на місяць у вигляді підшкірних ін'єкцій. У ревматології голіумаб застосовують як монотерапію чи в комбінації з метотрекساتом для лікування ревматоїдного артриту (РА), псоріатичного артриту (ПсА), анкілозивного спондиліту (АС) та ювенільного ідіопатичного артриту. У пацієнтів із цими захворюваннями голіумаб зменшує симптоми артриту, сповільнює радіографічне прогресування захворювання, покращує фізичну функцію та якість життя пацієнта і при цьому добре переноситься. Результати тривалих досліджень при РА, ПсА й АС підтвердили, що безпека й ефективність голіумабу зберігаються принаймні протягом 5 років терапії. Порівняно з іншими інгібіторами TNFα голіумаб має зручніший режим уведення, нижчу імуногенність і може бути ефективним у пацієнтів, які припинили лікування іншим інгібітором TNFα через недостатній ефект або непереносимість. У листопаді 2019 р. в Атланті (США) відбувся щорічний конгрес Американської колегії ревматологів (ACR) й Асоціації професіоналів у ревматології (ARP). Значну увагу на форумі було приділено біологічній терапії, зокрема голіумабу.

Безпека голіумабу при застосуванні під час вагітності [1]

S. Esslinger і співавт. представили результати дослідження, в якому оцінювалася безпека лікування голіумабом у вагітних. До аналізу включили 208 медично підтверджених випадків застосування голіумабу під час вагітності чи за останні 3 міс до зачаття. Середній вік вагітних становив 31,9 року. 3-поміж 119 проспективно повідомлених випадків 89 (74,8%) завершилися народження живої дитини, 19 (16,0%) – спонтанним абортom (у 8 із цих 19 випадків голіумаб застосовувався в комбінації з метотрекساتом), 10 (8,4%) – індукованим абортom та 1 (0,8%) – ектопічною вагітністю. Загалом було повідомлено про 9 вроджених аномалій. У 18 пацієнток голіумаб використовувався впродовж усього терміну вагітності; всі ці випадки завершилися народженням живої дитини.

Отримані дані свідчать, що частота вроджених аномалій і спонтанних абортів при лікуванні голіумабом істотно не відрізняється від такої в загальній популяції. Експозиція голіумабу впродовж усього терміну вагітності була рідкою, але не асоціювалася з негативними клінічними наслідками.

Предиктори відповіді, небажані події й утримання на лікуванні голіумабом у пацієнтів із РА [2]

BioTRAC – канадський проспективний реєстр пацієнтів із РА, котрі отримують лікування біологічними препаратами. P. Rahman і співавт. проаналізували предиктори відповіді на лікування та безпеку голіумабу в пацієнтів, включених до цього реєстру у 2010-2017 рр.

Низька активність захворювання за DAS28-CRP частіше досягалася за нижчого вихідного показника, при супутньому застосуванні традиційних хворобомодифікувальних антиревматичних препаратів (DMARD) і в пацієнтів, які продовжували працювати. Натомість у пацієнтів, які отримували кортикостероїди на час початку терапії голіумабом, імовірність досягнення низької активності захворювання за DAS28-CRP була нижчою. Ремісія за DAS28-CRP частіше досягалася у хворих чоловічої статі та в пацієнтів, які одночасно застосовували DMARD, рідше – в разі супутнього використання кортикостероїдів. Індекс HAQ-DI <0,5 частіше досягався в осіб молодшого віку, в чоловіків, за кращої вихідної оцінки HAQ-DI та вищого рівня С-реактивного білка, а також у пацієнтів, які продовжували працювати.

Застосування кортикостероїдів або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) на момент початку лікування голіумабом асоціювалося з вищим ризиком небажаних подій. Серйозні небажані події рідше траплялися в пацієнтів, які на початку лікування отримували DMARD. Супутнє лікування DMARD сприяло довшому утриманню пацієнтів на лікуванні голіумабом.

Довготривала ефективність і безпека голіумабу й інфліксимабу в пацієнтів із РА [3]

P. Rahman і співавт. використали дані реєстру BioTRAC за 2006-2017 рр., щоб порівняти результати лікування інфліксимабом (інгібітор TNFα I покоління) та голіумабом у пацієнтів із РА. Середній вік хворих (n=1577) становив 55,8-57,7 року, середня тривалість захворювання – 6,5-8,6 року. Більшість (>80%) пацієнтів отримували інфліксимаб або голіумаб у 1-й лінії біологічної терапії.

Середня тривалість і початкова активність РА були вищими в групі голіумабу. Попри це частка пацієнтів, які досягли ремісії за SDAI після 12, 24 і 36 міс лікування, була вищою для голіумабу (33,8; 47,5 та 61,9% відповідно), ніж для інфліксимабу (16,2; 20,8 та 22,8% відповідно).

Серйозні небажані події реєструвались у 21,2% хворих групи інфліксимабу та в 15,5% пацієнтів групи голіумабу. Частка пацієнтів, які припинили лікування, дорівнювала 74,4% протягом у середньому 3 років лікування інфліксимабом і 52,8% упродовж 2 років терапії голіумабом.

На думку авторів, обидва інгібітори TNFα є безпечними, добре переносяться та значно зменшують активність РА. Утім, вища частота досягнення ремісії попри тяжчий вихідний перебіг РА при лікуванні голіумабом може свідчити про перевагу цього препарату.

Ефективність голіумабу залежно від попередньої біологічної терапії в пацієнтів з АС [4]

GO-PRACTICE – французьке дослідження, в якому вивчають застосування голіумабу при РА, ПсА й АС в умовах реальної клінічної практики. R.-M. Flipo та співавт. представили останні дані щодо ефективності голіумабу у хворих на АС, включених до цього реєстру.

За період 2015-2016 рр. у дослідженні взяли участь 478 пацієнтів з АС. Середній вік хворих становив 43 роки, жінок



було 55%. У 291 пацієнта (61%) голіумаб застосовувався як перший біологічний препарат (група BN – biologic-naïve), 187 (39%) раніше вже отримували інші біологічні агенти (група BP – biologic pretreated).

Середня тривалість АС становила 5,5 та 10,7 року в групах BN і BP відповідно (p<0,001). Більшість (97%) пацієнтів розпочинали лікування голіумабом у дозі 50 мг 1 раз на місяць; традиційні DMARD, кортикостероїди та НПЗП або анальгетики одночасно застосовували 34, 17 і 90% хворих відповідно. Утримання на терапії голіумабом через 2 роки було значно вищим у групі BN порівняно з групою BP (59,2% vs 45,1%; p<0,01). У пацієнтів, які залишалися на терапії голіумабом протягом цього періоду, значно покращувалися BASDAI, HAQ-DI й інші індекси, при цьому в групі BN покращення було вираженішим.

Голіумаб добре переносився, лише 46 (9,6%) хворих припинили лікування через побічні ефекти. Первинна невдача терапії була причиною відміни голіумабу у 18 (6,2%) пацієнтів групи BN і у 28 (15%) – групи BP. Лікування голіумабом було продовжено у 213 (88%) із-поміж тих пацієнтів (n=241), які утрималися на терапії протягом 2 років. Багатовимірний аналіз показав, що ризик припинення лікування був майже удвічі вищим у пацієнтів жіночої статі.

Тож у пацієнтів з АС, особливо тих, які раніше не застосовували біологічні препарати, голіумаб асоціювався зі значним клінічним покращенням і високим утриманням на терапії.

Голіумаб є ефективним у всіх лініях біологічної терапії [5]

K. Kruger і співавт. проаналізували ефективність і безпеку голіумабу, застосовуваного як перший, другий або принаймні третій біологічний препарат у пацієнтів із РА, ПсА й АС.

Для аналізу використали дані неінтервенційного дослідження GO-NICE, в якому пацієнти (n=1458) розпочинали лікування голіумабом 50 мг підшкірно в умовах реальної клінічної практики Німеччини.

У пацієнтів із РА (n=473) вихідні оцінки DAS28 становили 5,0; 4,9 та 5,1 при застосуванні голіумабу в 1-й, 2-й і принаймні 3-й лінії відповідно; на тлі лікування вони значно зменшувалися в усіх групах. Частота ремісії підвищилася до 27,5; 19,5 та 14,5% після 3 міс і до 45,3; 50,0 та 33,3% після 24 міс лікування відповідно.

Серед хворих на ПсА (n=501) відповідь за критеріями PsARC була досягнута в 76,4; 51,0 та 50,0% пацієнтів при застосуванні голіумабу в 1-й, 2-й і подальших лініях терапії через 24 міс.

Пацієнти з АС, які раніше отримали принаймні дві лінії біологічної терапії, мали вищий вихідний індекс BASDAI порівняно з хворими, котрі застосовували голіумаб у 1-й лінії: 5,7 vs 5,0 vs 4,9 відповідно. Після 24 міс лікування голіумабом середні оцінки BASDAI значно знизилися – до 2,1; 2,9 та 2,9 (p<0,001) відповідно.

Отже, проведений аналіз показав, що в пацієнтів із РА, ПсА й АС голіумаб, застосовуваний як перший, другий або принаймні третій біологічний препарат, є ефективним і забезпечує значне покращення DAS28, PsARC і BASDAI. Суттєве покращення цих клінічних параметрів відбувалося вже після 3 міс терапії та підтримувалося впродовж 24 міс.

Література

- Esslinger S. et al. Pregnancy outcomes in women exposed to golimumab. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl. 10). Abstract 2288.
- Rahman P. et al. Predictors of response, adverse events and treatment retention in RA patients treated with either subcutaneous- or intravenous- golimumab in a prospective, observational registry. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl. 10). Abstract 1418.
- Rahman P. et al. Long-term effectiveness and safety of infliximab, golimumab and golimumab-IV in rheumatoid arthritis patients from a prospective observational registry. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl. 10). Abstract 1417.
- Flipo R. et al. Golimumab persistence in biologic naïve and non-naïve patients with axial spondyloarthritis: results of the GO-PRACTICE study. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl. 10). Abstract 1499.
- Kruger K. et al. Golimumab as first, second or at least third biologic agent in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis – post hoc analysis of a non-interventional study in Germany [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2019; 71 (suppl. 10). Abstract 1446.

Підготувала **Олена Бондарчук**

CP-144428



ДОВІДКА «ЗУ»

DAS28 (оцінка активності 28 суглобів) – широко застосовуваний індикатор активності РА та відповіді на лікування. Розраховується за кількістю набряклих і болючих при пальпації суглобів, швидкістю осідання еритроцитів і суб'єктивною оцінкою активності захворювання за останні 7 днів. DAS28 ≤3,2 відповідає ремісії, >3,2 та ≤5,1 – помірній активності, >5,1 – дуже високій активності РА. **DAS28-CRP** – це DAS28, у якому додатково враховується рівень С-реактивного білка.

HAQ-DI – індекс порушення життєдіяльності внаслідок артриту. Опитувальник, який заповнюється пацієнтом. HAQ-DI <0,5 відповідає функціональній ремісії.

SDAI (спрощений індекс активності захворювання) – система для визначення активності РА та потреби в зміні терапії. ґрунтується на кількості уражених суглобів, оцінці активності захворювання пацієнтом і лікарем та рівні С-реактивного білка. SDAI <3,3 відповідає ремісії, ≤11 – низькій активності, ≤26 – помірній активності, >26 – високій активності РА; значення ≥15 із високою ймовірністю вказує на потребу зміни хворобомодифікувальної терапії через неадекватний контроль захворювання.

PsARC (критерії відповіді при ПсА) – індекс, спеціально розроблений для оцінки відповіді на лікування ПсА. Складається з 4 компонентів: оцінки болючості й набряку 68 та 66 суглобів відповідно, думки пацієнта стосовно загального стану свого здоров'я та загальної оцінки лікаря.

BASDAI (індекс активності захворювання при АС Бата) – валідований діагностичний тест, який дає змогу швидко оцінити ефективність поточної терапії чи потребу в призначенні нового лікування при АС. Пацієнт оцінює тяжкість 6 основних симптомів; підсумкова оцінка може становити від 0 до 10. BASDAI >4 свідчить про субоптимальний контроль захворювання.

Системная красная волчанка в исследованиях одного года: обзор 2019 года

Системная красная волчанка (СКВ) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся чрезвычайно разнообразными клиническими проявлениями и сложным патогенезом. Нами выполнен поиск статей, опубликованных в базе данных Medline на английском языке с 1 января по 31 декабря 2018 года, с использованием биомедицинских терминов и свободных текстовых слов для обнаружения следующих ключевых слов: СКВ, патогенез, биомаркеры, клинические проявления, сопутствующие заболевания, терапия. Мы проанализировали все доступные публикации и выбрали наиболее релевантные сообщения, раскрывающие особенности течения СКВ у взрослых, исключив при этом обзорные статьи. Целью данного обзора является описание наиболее актуальных сведений об СКВ, полученных в течение 2018 года.

Патогенез и новые терапевтические подходы Внутренний и приобретенный иммунитет

Данные доказательной медицины подтверждают наличие сильной взаимосвязи между СКВ и дефицитом $CD1q$ -компонента системы комплемента. В одном недавно опубликованном исследовании изучалась роль $CD1q$ в подавлении активации и экспансии $CD8^+$ Т-клеток в экспериментальной модели СКВ, что привело к обнаружению новой функции этой молекулы помимо ее роли в активации комплемента. $CD1q$ сдерживал ответ на аутоантигены посредством модуляции митохондриального метаболизма $CD8^+$ Т-клеток, их дефицит, спровоцированный избыточным $CD8^+$ Т-клеточным ответом на хроническую вирусную инфекцию, способствовал хронизации аутоиммунного процесса.

Большое значение в развитии аутоиммунных процессов при СКВ отводится аутореактивным В- и Т-клеткам. В-клетки вырабатываются при помощи отдельной субпопуляции $CD4^+$ Т-клеток, называемых Т-фолликулярными вспомогательными клетками (Тfh), в специальной микросреде, известной как зародышевый центр. Вессария и соавт. проанализировали роль галектина-3 в развитии зародышевого центра, процесса, основанного на тонких перекрестных взаимодействиях между популяциями В- и Т-клеток. В этом исследовании отсутствие галектина-3 у мышей провоцировало рост уровня интерферона (ИФН)- γ , что увеличивало aberrантное формирование зародышевого центра и продукцию аутоантител.

Даже если предположить, что продукция аутоантител у больных СКВ связана с дисрегуляцией Тfh-дифференциации, остается неясным, каким образом происходит постоянное восполнение иммунопатологического Тfh-пространства. Т-клетки, подобно стволовым клеткам, вероятно, являются клеточным источником дифференцировки Тfh-клеток у больных СКВ. Пока неизвестно, какие факторы вызывают Тfh-ответ и реакцию зародышевого центра. Роль такого цитокина, как интерлейкин (ИЛ)-27, стала тщательно анализироваться после публикации Руи и соавт., в которой они сообщили, что атерогенная среда в экспериментальной мышинной модели СКВ индуцирует высвобождение ИЛ-27 из дендритных клеток в зависимости от Toll-подобных рецепторов, а блокада этого пути приводит к снижению Тfh-клеточного ответа. В любом случае высокий уровень утилизации глюкозы, вероятно, является уникальным условием для аутореактивных Тfh-клеток, учитывая тот факт, что в экспериментальных моделях СКВ ингибирование гликолиза приводило к уменьшению экспансии аутореактивными Тfh-клетками.

Генетические и эпигенетические факторы

В ходе генетических исследований обнаружено более 80 локусов, ассоциированных с повышением чувствительности к СКВ; одним из самых значимых локусов, сопряженных с высоким риском развития СКВ, является переносчик сигнала и активатор транскрипции (STAT)-4. Он участвует в воспалительном ответе после стимуляции рецептора ИЛ-12 или рецептора ИФН (в неканоническом сигнальном пути 1 типа). Исследование с участием 52 генотипированных больных СКВ подтвердило, что аллель STAT4 (rs7574865[T]), как известно, ассоциированная с высокой вероятностью возникновения СКВ, увеличивает чувствительность к ИЛ-12 и провоцирует рост продукции ИФН- γ в Т-клетках. Следовательно, эта аллель может являться потенциальной мишенью для сигнального пути JAK-STAT. Кроме того, в одном сообщении высказано предположение о способности ИЛ-12-опосредованной коактивации STAT1 и STAT4 изменять

модификацию гистонов и обуславливать последующую экспансию Тfh-Тh1-подобных клеток. Последствия этих эпигенетических модификаций приводят к индукции патогенных Тfh-клеток; данный факт может быть потенциально полезным в разработке клеточно-специфичного и эффективного лечения СКВ. Эпигенетическая регуляция является важным фактором, способствующим развитию СКВ. В одном широкомасштабном исследовании проводился полногеномный анализ профилей метилирования ДНК у больных СКВ и здоровых лиц. Наиболее значимые различия в профилях метилирования зафиксировали у лиц с 1 типом ИФН-регулируемых генов, опосредующих снижение метилирования при СКВ.

Биомаркеры

На протяжении последнего года опубликовано несколько исследований, представивших информацию о появлении новых биомаркеров, отражающих активность системного заболевания, поражение различных органов и ответ на терапию.

В одном исследовании продемонстрирована важная роль белка-1, содержащего тройную спираль коллагена (СТHRC1), в качестве маркера активности патологического процесса. В частности, отмечено, что сывороточный уровень СTHRC1 коррелирует с индексом активности СКВ, а его содержание в сыворотке крови возрастает у больных СКВ с артритом, анемией по сравнению с пациентами без таких проявлений.

Рассматривая значимость регуляторных Т-клеток в поддержании иммунной ауто толерантности, следует отметить одно китайское исследование, в котором показано, что при СКВ почти 3% $CD4^+$ Т-клеток экспрессируют Foxp3 (отличительная черта транскрипционного фактора Treg-клеток), но не экспрессируют CD25 с фенотипом $CD4^+CD25^-Foxp3^+$. Зафиксирована статистически значимая положительная корреляция между этой субпопуляцией клеток и активностью патологического процесса, уровнем антител к двухцепочечной ДНК; в то же время количество $CD4^+CD25^-Foxp3^+$ Т-клеток достоверно возрастало у больных с дерматологическими, гематологическими и суставными проявлениями СКВ. Интересные сведения получены в двух корейских исследованиях, выполненных Ahn и соавт.: в первой работе анализировалась клиническая значимость сывороточной концентрации аминоксил-тРНК-синтетазы, взаимодействующей с многофункциональным протеином-1 (AIMP1); во втором трайле изучалась зависимость между уровнем α_2 -гликопротеина, богатого лейцином (LRG), в сыворотке крови с активностью заболевания у больных СКВ. В обоих исследованиях зафиксирована положительная корреляционная взаимосвязь между двумя указанными сывороточными маркерами (AIMP1 и LRG) и активностью заболевания; таким образом, AIMP1 и LRG могут использоваться для прогнозирования активности процесса при СКВ. Уровень циркулирующей внеклеточной ДНК также может быть полезен: медианные уровни внеклеточной ДНК у больных СКВ превышали таковые у представителей контрольной группы, особенно у пациентов с активным течением заболевания.

В одном интересном исследовании изучалась потенциальная роль сывороточной концентрации ИФН-регулируемого цитокина CXCL13. Установлено, что уровень CXCL13 коррелировал с активностью заболевания, за исключением кожной формы СКВ (подострого и хронического волчаночного дерматита). Более того, в исследовании высказано предположение о том, что высокие уровни CXCL13, вероятно, отражают эволюцию СКВ. Исследование Ribeiro и соавт. подтвердило наличие взаимосвязи

между уровнем CXCL13 и активностью заболевания, однако подобная зависимость между указанными параметрами отсутствовала при условии вовлечения в патологический процесс суставов.

Клинические проявления

Последние несколько лет большой интерес у исследователей вызывает вовлечение суставов в патологический процесс при СКВ, именно оно являлось одной из основных причин для широкого применения визуализирующих методов исследования.

Di Matteo и соавт. констатировали высокий уровень распространенности ультразвуковой патологии у больных СКВ с текущим или ранее перенесенным поражением суставов (35% случаев визуализированных суставов, 32,6% случаев сканированных сухожилий, 24,4% визуализированных энтезий). Следует отметить, что в ранее проведенных исследованиях не анализировали множественные ультразвуковые изменения различных анатомических структур, в том числе энтезы, сухожилия без синовиальных впадин.

В ходе перекрестного многоцентрового исследования 151 взрослый больной СКВ прошел скринирование, после чего были проанализированы клинические признаки вовлечения в патологический процесс суставов, данные В-режима и УЗИ-доплерографии 40 суставов и 26 сухожилий. Подтверждая явления энтезита, описанного в предыдущем исследовании, ученые зафиксировали высокую частоту субклинической ультразвуковой патологии у бессимптомных больных: у 85% пациентов, не имевших суставной симптоматики, выявлен по крайней мере один признак ультразвуковой патологии. Чаще всего диагностировали такие патологии, как суставной выпот, синовиальная гипертрофия и синовит. Допплерографические признаки поражения суставов или сухожилий (степень >1) обнаружены у 44% пациентов.

Thilo Burkard и соавт. проанализировали распространенность субклинической патологии сердца при СКВ посредством кардиоваскулярной магнитно-резонансной томографии (кМРТ) у пациентов без сопутствующих сердечно-сосудистых (СС) заболеваний. Патологические результаты кМРТ зафиксированы у 13 (43%) из 30 отобранных пациентов, позднее усиление с гадолинием (LGE) констатировали в 9 из 13 случаев, стресс-индуцированные дефекты перфузии – в 5, перикардиальный выпот – в 7. Исследователи не отметили значимой взаимосвязи между клиническими симптомами и результатами кМРТ.

Согласно представленным данным, 80 больных СКВ с атипичными кардиальными симптомами/проявлениями (усталость, незначительная одышка, ранняя реполяризация и синусовая тахикардия) и нормальными результатами эхокардиографии обследовали при помощи МРТ. Патологические результаты кМРТ зафиксировали у 22/80 (27,5%) больных СКВ, включая 4/22 пациентов с недавно перенесенным бессимптомным миокардитом, 5/22 больных с ранее перенесенным миокардитом, 9/22 пациента с перенесенным инфарктом миокарда и 4/22 больных с васкулит-индуцированным диффузным субэндокардиальным фиброзом. Установлено, что МРТ у больных СКВ с атипичными кардиальными симптомами/проявлениями и нормальной эхокардиографией может помочь диагностировать латентное поражение сердца.

Исследовалось и вовлечение почек в патологический процесс. Так, Mogoni и соавт. представили результаты ключевого исследования прошлого года. Авторы анализировали изменения демографических, клинических и гистологических проявлений СКВ, прогноза люпус-нефрита (ЛН) в рамках многоцентрового когортного исследования, проведенного с участием больных волчаночным нефритом (n=499) на протяжении 1970–2016 гг. Ученые констатировали, что в течение последних нескольких лет клиническое течение ЛН стало более легким, что привело к увеличению отдаленной ренальной выживаемости. В ходе этого исследования 46-летнюю длительность наблюдения разделили на 3 периода (П): П1 охватывал 1970–1985 гг., П2 – 1986–2001 гг., П3 – 2002–2016 гг.; пациентов сгруппировали в зависимости от года диагностики ЛН. Частота почечной недостаточности на момент манифестации ЛН достоверно уменьшилась, в то время как частота изолированных мочевых проявлений значимо возросла с течением времени. Гистологические проявления заболевания

и индекс активности СКВ не претерпели значимых изменений, а значения индекса хронизации существенно снизились на протяжении 1970-2016 гг. ($p=0,023$). Выживаемость без развития терминальной болезни почек (ТБП) составила 87% в П1, 94% в П2 и 99% в П3 спустя 10 лет, 80% в П1 и 90% в П2 спустя 20 лет. Мужской пол, артериальная гипертензия, отсутствие поддерживающей иммуносупрессивной терапии, высокая сывороточная концентрация креатинина, высокая активность заболевания и индекс хронизации признаны независимыми предикторами ТБП.

Наличие тубулоинтерстициального поражения (ТИП) по данным биопсии почек расценивается как позднее осложнение ЛН. Согласно данным ретроспективного исследования (проведенного под руководством Broder), полученным в популяции пациентов с гистологически подтвержденным ЛН ($n=131$), среднетяжелое ТИП, но не тубулоинтерстициальное воспаление является значимым предиктором прогрессирования ТБП независимо от расчетной скорости клубочковой фильтрации либо состояния клубочков.

В отношении психоневрологических проявлений (ПНП): одно из наиболее интересных исследований в этой области осуществлено Papadaki и соавт. У 76 пациентов с СКВ (37 больных с первичными ПНП СКВ, 16 – со вторичными, 23 – без ПНП СКВ) и 31 здорового добровольца проведены традиционная МРТ (тМРТ) и динамическая перфузионная МРТ с контрастным усилением (дпМРТ; малоинвазивный метод оценки церебральной перфузии). Авторы установили, что первичные ПНП СКВ характеризовались значимой гипоперфузией в белом веществе головного мозга, которая не определялась в ходе тМРТ. Исследователи считают, что комбинация дпМРТ (необходимой для измерения кровотока в полуовальном центре головного мозга) с тМРТ целесообразна для повышения точности диагностики ПНП СКВ. Определение уровня кровотока в левом полуовальном центре обладает более высокой чувствительностью по сравнению с тМРТ (81 vs 19-24%) в диагностике ПНП СКВ, а сочетанное использование двух этих методов обладает еще большей специфичностью (94-100%) в дифференцировке первичных и вторичных ПНП СКВ.

Сопутствующие заболевания

Коморбидные заболевания существенно осложняют течение болезни у пациентов с СКВ. Английское исследование, проведенное врачами первичного звена с участием больных СКВ ($n=1605$) и сопоставимыми здоровыми добровольцами ($n=6284$), показало, что течение СКВ сопряжено с высоким риском развития некоторых сопутствующих заболеваний как на момент установления диагноза, так и после его подтверждения; кроме того, наличие коморбидной патологии на момент диагностики СКВ ассоциировано с увеличением смертности больных на 27,6% по сравнению с контролем.

В другом исследовании у афроамериканцев, страдающих СКВ, чаще диагностировали разнообразную коморбидную патологию с поражением практически всех органов и систем; наиболее часто выявляли гипертензию (отношение шансов, ОШ 4,25), гемодиализ (ОШ 10,90), пневмонию (ОШ 3,57).

Ниже приведены результаты некоторых исследований, раскрывающих особенности поражения СС системы и опорно-двигательного аппарата (ОДА) при СКВ.

Сопутствующие метаболические и СС заболевания

Несмотря на общепризнанную значимость коморбидной СС патологии, соответствующая оценка кардиоваскулярного риска у больных СКВ иногда не проводится; об этом свидетельствуют результаты опроса 91 члена Канадской ревматологической ассоциации. Действительно, почти все респонденты (91%) считают, что СКВ является основным фактором СС риска, 68% опрошенных полагают, что ревматологи должны оценивать кардиоваскулярный риск; однако 42% врачей утверждают, что недостаточно знакомы с рекомендациями по коррекции СС риска.

Среди множества СС факторов риска основной проблемой для больных СКВ является метаболический синдром (МС); в одном недавно опубликованном исследовании анализировалось влияние МС на поражение внутренних органов, уровень смертности в популяции больных СКВ ($n=577$). Установлено, что пациентам с МС свойственно повышение риска СС событий (11 vs 2,8%), смертности от всех причин (14 vs 5,5%), кардиоваскулярной смертности (7,1 vs 0,2%) по сравнению с контролем.

В другом исследовании, проведенном с участием больных СКВ ($n=453$), получавших антималярийные препараты, анализировалось влияние этого вида терапии на возникновение ЭКГ-патологии. Оказалось, что

прием суммарной дозы антималярийных препаратов, превышающей медианные значения (1207 г), ассоциирован с уменьшением вероятности обнаружения ЭКГ-признаков нарушений проводимости; относительно подобной взаимосвязи с гипертрофией левого желудочка / увеличением предсердий зафиксирована пограничная статистическая достоверность.

Патология ОДА

В отношении коморбидной патологии ОДА необходимо отметить следующие факты; в когортном исследовании больных ЛН (проведенном в г. Торонто, Канада) распространенность симптоматического асептического некроза составила 13,5%. Чаще всего в патологический процесс вовлекались бедренные кости и коленные суставы, у 47% пациентов диагностировано поражение нескольких суставов; терапия глюкокортикоидами признана основным предиктором развития асептического некроза.

Аналогично, в корейской популяции больных СКВ ($n=1219$), симптоматический асептический некроз признан наиболее распространенным типом поражения ОДА (10,8%; $n=132$). Суммарная доза глюкокортикоидов, превышающая 20 г (ОШ 3,62), и прием иммунодепрессантов, включая циклофосфамид или микофенолата мофетил (МФМ; ОШ 4,51), оказались независимыми факторами риска асептического некроза.

Смертность, поражение внутренних органов, ремиссия, низкая активность заболевания

В популяционном когортном исследовании сравнивались когорты пациентов, у которых диагноз СКВ был установлен на протяжении 1999-2006 гг. (ранняя когорта; $n=1470$) и 2007-2014 гг. (поздняя когорта; $n=1666$). Интересно, что в обеих когортах уровень смертности, хотя и превышал таковой у здоровых лиц, оказался сопоставимым: 15,9 vs 7,9 летального исхода / 1000 человеко-лет в ранней когорте и 13,8 vs 7,0 летального исхода / 1000 человеко-лет в поздней когорте; тем самым подтверждая, что смертность больных СКВ на протяжении последних нескольких лет не снизилась и по крайней мере вдвое превышает аналогичный показатель в группе сравнения.

Данные, полученные в исследовании UCSF Lupus Outcomes Study ($n=728$), продемонстрировали, что два физических компонента – шкалы SF36 и самооценка здоровья – взаимосвязаны с уровнем смертности, например низкие значения физического функционирования по шкале SF36 являются независимым предиктором летального исхода.

В последнее время предложены новые дефиниции ремиссии СКВ и низкой активности заболевания, проанализирована целесообразность их определения в качестве критериев эффективности лечения. В 2018 г. в рамках моноцентрического когортного исследования, проведенного с участием европеоидных больных СВК ($n=293$) с длительностью динамического наблюдения 7 лет, анализировали влияние распространенности, длительности поражения внутренних органов на вероятность достижения ремиссии или поддержания состояния с низкой активностью заболевания. Пациенты, у которых активность патологического процесса на протяжении не менее 2 лет подряд расценивалась как минимальная, имели менее значимые повреждения внутренних органов по сравнению с остальной когортой; данный факт подтверждает защитное влияние низкой активности заболевания в отношении поражения внутренних органов.

Tselios и соавт. описали распространенность атипичного «монофазного» течения СКВ, которое определяли как клиническую ремиссию, достигнутую в течение 5 лет с момента включения в исследование и удерживаемую на протяжении ≥ 10 лет наблюдения; данному условию соответствовало всего 7,5% сформированной когорты. Интересно, что спустя 10 лет после достижения ремиссии 2/3 пациентов смогли отказаться от приема кортикостероидов, тогда как оставшиеся больные продолжили их прием в средней дозе 5 мг/сут.

Лечение

Новые перспективы «старых» препаратов

Глюкокортикоиды остаются основными медикаментами для лечения СКВ, особенно при вовлечении в патологический процесс различных внутренних органов. Разного рода комбинированные схемы могут использоваться для уменьшения дозы стероидов и нивелирования их побочных эффектов. К такому мнению пришли Ruiz-Ariza и соавт., основываясь на результатах проведенного ими исследования, в котором сравнивались разные схемы лечения больных СКВ. Полученные результаты свидетельствуют, что пациентам ($n=74$), принимавшим низкие дозы стероидов, пульсовую терапию метилпреднизолоном, раннюю иммуносупрессивную терапию и высокие дозы гидроксихлорохина, свойственны подобные

СКВ-индуцированные поражения внутренних органов, что и другим группам больных ($n=213$), однако частота возникновения стероид-ассоциированных побочных действий и кардиоваскулярной патологии оказалась значительно меньше.

В последнее время возрастает интерес к применению ингибиторов кальциневрина для лечения почечной формы СКВ и коррекции внеренальных манифестаций заболевания. Новые данные об особенностях применения такролимуса в реальной клинической практике, полученные в азиатских и европейских когортах, подтверждают, что такролимус может быть эффективным способом лечения ЛН, а также внепочечных проявлений заболевания, в том числе гематологических. По данным Yang и соавт., назначение больным СКВ циклоспорина ассоциировано с хорошим ренальным ответом. Полной или частичной ремиссии заболевания смогли достичь, соответственно, >25 и 65% пациентов из 60 лиц, включенных в исследование; при этом не было зафиксировано ни одного случая летального исхода, а также прогрессирования ТБП.

Мультиадресная терапия МФМ, циклофоспином является другой многообещающей стратегией терапии рефрактерного ЛН.

Исследования III фазы, постмаркетинговые исследования и данные реальной клинической практики о применении биологических препаратов

С момента одобрения белимумаба для лечения СКВ появилось много результатов долгосрочных исследований и реальных практических данных об эффективности и безопасности этого препарата. Furie и соавт. анализировали безопасность длительной терапии белимумабом в рамках многоцентрового исследования с участием больных СКВ ($n=268$), завершивших 76-недельное исследование III фазы первоначального исследования BLISS-76 в США. В целом 54,1% участников отметили появление как минимум одного нежелательного явления, обусловленного, по мнению исследователей, приемом исследуемого препарата. Отмена приема белимумаба из-за появления нежелательных явлений зафиксирована у 9,7% пациентов; большая часть этих событий произошла на протяжении первых 4 лет исследования. Наиболее распространенными побочными действиями (их появление отметило >25% больных) оказались артралгия, тошнота, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, бактериальные инфекции мочеполовых путей. В отношении долгосрочной эффективности терапии белимумабом: в одном исследовании констатировали снижение активности заболевания, в частности 75,6% пациентов достигли значимого ответа на терапию СКВ на 7-й год лечения.

В 2018 г. Zhang и соавт. опубликовали результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы, в котором приняли участие 49 центров в Китае, Японии, Южной Корее. В этом крупномасштабном азиатском исследовании подтверждены эффективность и безопасность белимумаба в лечении СКВ.

В отношении применения препарата в условиях реальной клинической практики: в Италии проведено крупномасштабное многоцентровое исследование с участием 188 больных активной СКВ, получавших белимумаб. За состоянием больных наблюдали в 11 специализированных центрах; трайл проводился с конкретной целью: определить исходные предикторы ответа на медикаментозную терапию / преждевременную ее отмену. По данным многофакторного анализа, исходно высокая активность заболевания (индекс активности заболевания SLEDAI-2K ≥ 10) и высокие дозы кортикостероидов (преднизолон 7,5 мг/сут) оказались хорошими предикторами улучшения значения индекса SRI-4. Авторы также констатировали достоверное снижение частоты обострений и уменьшение количества пациентов, перенесших обострение после начала приема белимумаба, по сравнению с аналогичным предшествующим периодом; приведенные факты подтверждают преимущество данного препарата в предотвращении рецидивов / ремиттирующего течения заболевания.

Выводы

В течение 2018 года опубликовано немало интересных статей об СКВ, что свидетельствует о возрастающем интересе к этому тяжелому заболеванию. Представлены впечатляющие данные в отношении нескольких аспектов заболевания, в том числе о патогенезе, способах диагностики, эффективных стратегиях лечения СКВ; все они обобщены в этом обзоре.

Статья печатается в сокращении.

Clin. Exp. Rheumatol. 2019; 37: 715-722.

Перевела с англ. Татьяна Можина

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ



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

- Терафлекс®
по 3 капсули
на добу

**ПОСИЛЕНА
ЗНЕБОЛЮЮЧА
ДІЯ***

**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

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



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 «Байєр», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00
L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.

Кишковий мікробіом і суглоби: новий погляд на застосування глюкозаміну та хондроїтину при остеоартриті

Сучасні світові тенденції вказують на те, що остеоартрит (ОА) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань. На цю недугу страждають більш ніж 10% осіб віком понад 60 років (Bijlsma J.W. et al., 2011; Zhang Y., Jordan J.M., 2010), при цьому жінки більш схильні до розвитку ОА (Pereira D. et al., 2015). Тенденція до зростання поширеності цієї патології пов'язана, зокрема, зі збільшенням очікуваної тривалості життя.

ОА – одна з основних причин болю й інвалідизації в осіб похилого віку. Найчастіше ОА уражає кульшовий (коксартроз) і колінний (гонартроз) суглоби, суглоби кисті (міжфалангові, зап'ястно-п'ястний I пальця). До патологічного процесу залучена не лише хрящова тканина, а й суглобова капсула, синовіальна оболонка, субхондральна кістка, зв'язки та періартикулярні м'язи.

Раніше вважалося, що в основі патогенезу захворювання лежить дегенеративно-дистрофічний процес. Сьогодні доведено, що ураження суглоба при ОА є багатофакторним; причинними факторами можуть виступати травма, запалення, метаболічні порушення, зокрема ожиріння, й інші чинники (Peat G., Thomas E. et al., 2006). Останнім часом дедалі більше привертає увагу стан мікробіому кишечника як важливого патогенетичного фактора початку та прогресування ОА.

Вісь «мікробіом – суглоби»: чи існує залежність?

У системному огляді літератури «Зв'язок мікробіому кишечника та суглобів: наслідки при ОА» (Favazzo L.J. et al., 2019) учені зібрали й узагальнили дані низки досліджень щодо зв'язку між змінами кишкового мікробіому й ОА.

Чітко окреслити здоровий/нормальний стан кишкового мікробіому – складне завдання з огляду на велику кількість факторів (дієта, добові ритми, генетичні особливості, імунний статус та ін.), що впливають на його кількісні та якісні показники (D'Argenio V. et al., 2015; McBurney M.I. et al., 2019; Kurilshikov A. et al., 2017; Deschasaux M. et al., 2018; Shi N. et al., 2017).

Відомо, що кишкова мікрофлора суттєво впливає на здоров'я людини (Van de Guchte M. et al., 2018). У дослідженнях показано, що мікробіом, серед іншого, виконує ендокринну й імунологічну функції (Clarke G. et al., 2014; Lazar V. et al., 2018).

Порушення балансу кишкової флори, своєю чергою, відіграє визначальну роль у розвитку численних захворювань, як-от бічний аміотрофічний склероз, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, ревматоїдний артрит (РА), хвороба Крона, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, остеопороз (Koh A. 2018; Wu H.J., 2010; Blacher E. et al., 2019; Imhann F. et al., 2018; Minter M.R. et al., 2016; Tyagi A.M. et al., 2018). Одним із патогенетичних факторів зазначених хвороб є хронічне місцеве й системне запалення. Доведено, що кишкова мікрофлора бере участь у запальному процесі шляхом індуктування продукції прозапальних цитокінів імунними клітинами організму-хазяїна та завдяки продукуванню запальних метаболітів бактерій (Levy M. et al., 2015). Як уже згадувалося, патогенез ОА включає запальний компонент, часто в поєднанні з ожирінням (Hamada D. et al., 2016; Sokolove J. et al., 2013).

Більшість наявних знань про роль кишкової мікробіоти в розвитку запалення в разі вищенаведених захворювань узагальнено поза межами контексту скелетної системи. Утім, останнім часом у низці досліджень було отримано дані, що свідчать про роль кишкової мікрофлори в кістковому гомеостазі, перебігу РА й початку та прогресуванні ОА (Berenbaum F. et al., 2013; Griffin T.M. et al., 2012).

Так, у ранніх роботах із вивчення ролі осі «мікробіом кишечника – суглоб» у гомеостазі та початку й розвитку захворювання вивчали моделі ОА. Було виявлено кореляції між підвищенням рівнів маркерів запалення, в тому числі ліпополісахаридів (ЛПС) бактерій, і вираженістю патологічного процесу в суглобі. На підставі цього можна припустити, що прозапальні метаболіти мікробіому беруть участь у реакції запалення при ОА (Collins K.H. et al., 2015; Huang Z.Y. et al., 2016).

Huang і співавт. (2016) у 25 пацієнтів з ОА колінного суглоба встановили зв'язок між рівнями ЛПС у сироватці крові та синовіальній рідині з активованими макрофагами в капсулі колінного суглоба, звуженням суглобової щілини, утворенням остеофітів і збільшенням бальної оцінки за індексом WOMAC (тобто погіршенням симптомів). Подібні кореляції з можливим дисбактеріозом кишечника спостерігалися в 1444 пацієнтів з ОА кульшового та/або колінного суглоба, котрі взяли участь у Роттердамському дослідженні III фази (Boer C.G. et al., 2017). Було виявлено асоціацію між високими показниками індексу WOMAC і кількістю мікробів у запальних таксонах стрептокока.

Хондропротектори можуть покращити перебіг ОА шляхом впливу на мікробіом кишечника

Якщо існує взаємозв'язок між мікрофлорою кишечника та запальним процесом у суглобах, цікавим і перспективним видається вивчення впливу препаратів із хондропротекторними властивостями на кишкову мікробіоту.

Глюкозамін і хондроїтину сульфат (ХС) у вигляді дієтичних добавок і лікарських препаратів для перорального

прийому, що широко застосовуються в комплексному лікуванні ОА (Sawitzke A.D. et al., 2010; Reichenbach S. et al., 2007; Gabay C. et al., 2019), чинять протизапальний, знеболювальний, антиапоптозичний, протекторний, структурно-модифікувальний ефекти на суглобовий хрящ і кістку (Monfort J. et al., 2008; Henrotin Y. et al., 2012). Проте в шлунково-кишковому тракті всмоктуються лише 10-15% прийнятої дози цих молекул, і вони метаболізуються кишковою мікрофлорою (Ibrahim A. et al., 2012; Adebowale A. et al., 2002; Ronca F. et al., 1998). Крім того, абсорбована фракція змінюється залежно від використання антибіотиків; це дає змогу припустити, що мікробіота кишечника відіграє важливу роль у біодоступності глюкозаміну та хондроїтину для організму-хазяїна (Shmagel A. et al., 2019).

Оскільки глюкозамін і ХС використовуються бактеріями кишечника (Wang Q. et al., 2017), їх терапевтичний вплив може реалізовуватися через кишкову мікробіоту. Наприклад, глюкозамін і хондроїтин є субстратами для відновлення сульфато-відновних бактерій, які беруть участь у синтезі протизапальних сполук (Benjdia A. et al., 2016; Segarra S. et al., 2016; Jin M. et al., 2010). Також глюкозамін і ХС є важливими компонентами кишкового муцину, що є бар'єром між мікробіотою й кишковою стінкою, та, можливо, впливають на її проникність і мукозний імунітет (Sicard J.F. et al., 2018; Lee H.S. et al., 2009).

Останнім часом з'являється дедалі більше доказів, що глюкозамін і хондроїтин позитивно впливають на стан кишкової мікрофлори.

У системному аналізі (Shmagel A. et al., 2017) учені узагальнили роботи з вивчення впливу глюкозаміну та хондроїтину на кишковий мікробіотний склад у тварин і людей. Відтак, у низці досліджень на людях було показано збільшення відносної чисельності роду *Bacteroides* на тлі прийому цих препаратів (Shang Q. et al., 2016; Tuncil Y.E. et al., 2017; Coulson S. et al., 2017). Слід зазначити, що представники роду *Bacteroides* є найпоширенішими в людському мікробіомі, особливо в осіб, які дотримуються так званої західної дієти з високим умістом м'яса та жиру (David L.A. et al., 2014; Fava F. et al., 2013).

Дослідження впливу глюкозаміну на якісний і кількісний стан мікробіоти кишечника (Coulson et al., 2013) не виявило суттєвих відмінностей у загальному різноманітті мікрофлори після прийому вказаної молекули, проте зафіксовано зменшення абсолютної кількості бактерій родів *Staphylococcus*, *Enterococcus* і *Clostridium*.

У роботі Liu та співавт. (2017) додавання ХС асоціювалося зі зменшенням кількості запальних протеобактерій і збільшенням таксонів роду *Bacteroides*, які блокують спричинене стресом кишкове запалення.

Зважаючи на вищевикладене, терапевтичні стратегії впливу на мікробіом продемонстрували ефективність у сповільненні прогресування патологічних змін у суглобах при ОА. Крім того, ХС і глюкозамін, які мають захисну дію щодо суглобів, можуть впливати на зміну кишкової мікрофлори.

Отже, глюкозамін і хондроїтин при пероральному прийомі можуть чинити сприятливі ефекти на здоров'я суглобів і перебіг ОА, зокрема шляхом модуляції мікробіому кишечника (симбіотичний ефект) (Favazzo L.J. et al., 2019).

На вітчизняному ринку представлений препарат Терафлекс® (компанія «Байер», Німеччина), що містить ХС 400 мг і D-глюкозаміну гідрохлорид 500 мг в одній капсулі. Доцільність комбінації цих двох хондропротекторів у складі Терафлексу пояснюється можливістю потенціювання позитивного ефекту кожного з них, що пов'язано з особливостями фармакологічної дії глюкозаміну та ХС. Як відомо, ХС і глюкозамін чинять неідентичну дію на біль і запалення в тканинах суглоба, зокрема в гіаліновому хрящі, субхондральній кістці та синовіальній оболонці. Вони є синергістами та посилюють дію один одного (Бадокін В.В., 2013). В експериментальному дослідженні на культурі хондроцитів було показано, що глюкозамін пригнічував продукцію окису вуглецю та простагландину E₂. Комбінація глюкозаміну та ХС зменшувала активність медіаторів деградації хряща (Orth M.W. et al., 2002). Симптомно-структурно-модифікувальна активність комбінації цих молекул у пацієнтів з ОА колінного суглоба була встановлена в метааналізі F. Richy та співавт. (2003), у якому вивчали динаміку сумарного індексу WOMAC для оцінювання проявів ОА, а також динаміку розміру суглобової щілини й функціональний стан суглобів.

У групі хондропротекторів також привертає увагу комбінований препарат Терафлекс Адванс®. Поряд із ХС (200 мг) і глюкозаміну сульфатом (250 мг) до його складу входить нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) ібупрофен (100 мг). Механізм дії ібупрофену пов'язаний із неселективною блокадою циклооксигенази-1 і -2, що сприяє зменшенню синтезу простагландинів. Прийом ібупрофену асоціюється зі зменшенням

больового синдрому, ранкової скрутості та збільшенням обсягу рухів у суглобах. Що стосується профілю безпеки ібупрофену, то саме він став одним із найперших НПЗП, який дістав безрецептурний статус (у дозах до 1200 мг/добу) й сьогодні має заслужену репутацію одного з найбезпечніших препаратів цієї групи з мінімальною кількістю побічних ефектів.

Рациональність поєднання хондроїтину та глюкозаміну з ібупрофеном обґрунтована тим, що хондропротектори потенціюють анагетичну активність останнього. Застосування цієї трикомпонентної комбінації дає змогу швидко усунути біль на початкових етапах лікування та знизити добову дозу НПЗП без зменшення клінічної ефективності терапії.

Вплив НПЗП на кишковий мікробіом

Ібупрофен, на відміну від інших НПЗП, не лише не чинить негативного ефекту на кишкову мікрофлору, а навіть може її покращувати. Так, у дослідженні M.A. Rogers і співавт. (2016) вивчали біорізноманіття та склад мікробіому кишечника після вживання тих чи інших лікарських засобів. Учені мали на меті підтвердити гіпотезу, що мікробіота кишечника реагує на всі ліки, що застосовуються в певний момент часу. На особливу увагу заслуговує стан мікрофлори після прийому НПЗП через їх часте використання в дорослих і здатність зумовлювати шлунково-кишкові побічні реакції, опосередковані пригніченням синтезу простагландинів (Wallace J.L., 2012). Окрім того, низка шлунково-кишкових ускладнень, спричинених прийомом НПЗП, може посилюватися внаслідок дисбактеріозу (Syer S.D., Wallace J.L., 2014; Montalto M. et al., 2013).

У дослідженні за участю 155 осіб, середній вік яких становив 52 роки (діапазон – від 19 до 88 років, 66% – жінки) було показано, що найчастіше протягом 30 днів приймалися НПЗП – 40% учасників вживали засоби цієї групи. Наступним найбільш використовуваним класом ліків були антибіотики (14,8% пацієнтів), далі йшли антидепресанти (13,5%). Лише 16,8% учасників не приймали жодних препаратів протягом останнього місяця, 14,8% уживали тільки 1 препарат.

Щодо прийому НПЗП є дані, що несприятливий вплив представників зазначеної групи різниться залежно від конкретного препарату. Наприклад, кетопрофен, напроксен і кеторолак мають тенденцію виявляти агресивніші ефекти на шлунково-кишковий тракт, ніж ібупрофен або целекоксиб (Castellsague J. et al., 2012; Lewis S.C. et al., 2002; Lapeyre-Mestre M. et al., 2013).

Стосовно впливу НПЗП на кишкову мікробіоту дослідники виявили такі асоціації: в осіб, які приймали ібупрофен, спостерігалось підвищення титрів родин *Propionibacteriaceae*, *Rikenellaceae* та ін. порівняно з тими, хто не отримував НПЗП, і хворими, котрі застосовували напроксен (рис.).

Цікаво, що в разі використання пацієнтами целекоксибу мікробіотний профіль був подібний до такого в пацієнтів, які вживали ібупрофен, і збагачувався бактеріями родини *Acidaminococcaceae* й ентеробактеріями.

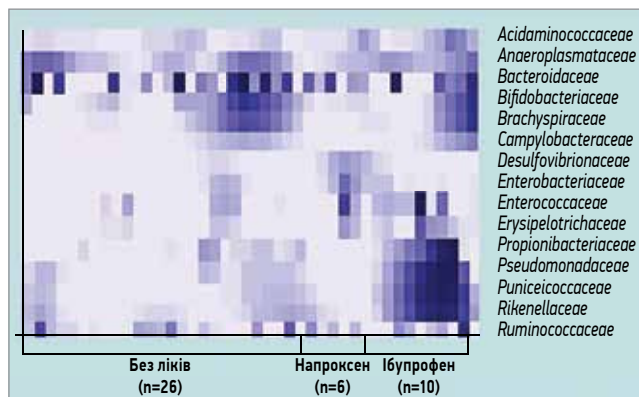


Рис. Теплова карта бактеріальних родин: відмінності у відносному вмісті залежно від застосування НПЗП порівняно з групою осіб, які не отримували ліків

Висновки

Терафлекс® і Терафлекс Адванс® здатні чинити протизапальну, знеболювальну, антиапоптозичну, протекторну, структурно-модифікувальну дію на суглобовий хрящ і субхондральну кістку. Згідно з новими даними, одним із можливих механізмів лікувальної дії хондропротекторів може бути їх позитивний вплив на якісний і кількісний стан мікрофлори кишечника. Це є надзвичайно перспективним не лише в підходах до терапії ОА, а й у контексті профілю безпеки такого лікування, зокрема щодо шлунково-кишкових ускладнень.

Нині відкривається цілий пласт потенційно значущих нових даних щодо застосування препаратів Терафлекс® і Терафлекс Адванс®, а також щодо ширшого розуміння механізмів їхньої дії. Безперечно, необхідне подальше ретельне вивчення впливу хондропротекторів глюкозаміну й хондроїтину та НПЗП ібупрофену на кишковий мікробіом.

Підготувала **Наталія Нечипорук**



Истинный хондропротектор СУСТАМАР: эффективная защита суставов



Движение – основа всякой жизни.
Леонардо да Винчи, «Кодекс Травильццо»

Сустав – уникальный орган, позволяющий человеку не только передвигаться в пространстве, но и заниматься тем, что кардинально отличает его от животного мира: писать, рисовать, танцевать, т. е. работать и творчески развиваться. С анатомической точки зрения, сустав – это полостное соединение, позволяющее сочленяющимся костям совершать движения относительно друг друга с помощью мышц. Суставы принимают важное участие в осуществлении не только двигательной, но и опорной функции, а потому часто подвергаются воздействию чрезмерных механических нагрузок, что сопряжено с развитием воспалительных и дистрофических изменений в них.

Воспаление является универсальной защитно-приспособительной биологической реакцией организма, возникающей в ответ на целый ряд механических, химических, инфекционных стимулов; оно необходимо для изоляции и уничтожения различных патогенов. Однако изменение баланса биологически активных веществ и избыточная провоспалительная стимуляция, сопровождающаяся излишним синтезом медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-1 β) и активацией циклооксигеназного пути, обуславливает повреждение суставных тканей, способствуя развитию патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА): артрита, остеоартрита (ОА).

Дегенеративные заболевания ОДА: от НПВП к фитопрепарату СУСТАМАР

ОА, одно из самых распространенных заболеваний ОДА, диагностируется почти у 15% населения земного шара (Dragos D. et al., 2017). Эта патология характеризуется необратимым разрушением суставного

хряща и появлением костных эрозий под воздействием ряда факторов, в т. ч. провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α). Перечисленные медиаторы усиливают синтез коллагеназы, матричной металлопротеиназы и способствуют деградации коллагена 2 типа, что является одной из биохимических особенностей ОА.

Известны факторы, предрасполагающие к развитию ОА: преклонный возраст, женский пол (женщины, особенно в менопаузе, болеют в 2 раза чаще мужчин), избыточный вес, генетическая предрасположенность, этническая принадлежность, перенесенная травма, длительные физические или профессиональные нагрузки, провоцирующие выраженное биомеханическое напряжение в суставах. Воспаление также достаточно часто приводит к повреждению тканей сустава и развитию вторичного артроза. Чаще всего это является результатом аутоиммунных заболеваний, например ревматоидного артрита.

До последнего времени лечение почти всегда начинали с подбора нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), хотя общеизвестно, что их прием часто

сопровождается развитием многочисленных побочных эффектов: эрозивно-язвенным поражением желудочно-кишечного тракта, геморрагическими проявлениями и нефротоксичностью, медикаментозным поражением печени, усугублением сердечной недостаточности у пожилых пациентов, изменением микробиоты кишечника. Для специалистов это является серьезным ограничением для назначений, особенно когда требуется длительный прием.

Учитывая негативные особенности НПВП, особый интерес врачей привлек фитопрепарат СУСТАМАР (esparma GmbH, Германия), содержащий стандартизированный экстракт корня мартинии душистой (*Harpagophytum procumbens* – гарпагофитум) в высокой концентрации – 480 мг. Экстракт корня мартинии душистой (Steinar 69) в препарате СУСТАМАР стандартизирован по содержанию в нем биологически активного вещества гарпагозид – минимум 7,2 мг в каждой таблетке. Поскольку СУСТАМАР зарегистрирован в Украине как лекарственное средство (код АТХ М09А Х: средства, применяемые при патологии ОДА), то каждая серия препарата подвергается тщательному анализу и проверке на всех этапах производства – от сбора сырья до упаковки. Это гарантирует постоянство хондропротекторных и противовоспалительных свойств препарата СУСТАМАР. Назначая СУСТАМАР, врач уверен в стойкой терапевтической эффективности выбранной тактики лечения. В Германии СУСТАМАР зарегистрирован как лекарственное средство под торговым названием Sogoon® и уже более 20 лет широко применяется для лечения пациентов с заболеваниями ОДА. СУСТАМАР – это европейский подход к терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов, а также заболеваний, сопровождающихся болью в спине.

Доказано, что мартиния не только устраняет мучительные симптомы заболеваний ОДА, но и оказывает благотворное влияние на течение патологического процесса. Авторы практически всех клинических исследований подчеркивают хорошую переносимость и высокий профиль безопасности мартинии (СУСТАМАР) в отличие от НПВП. В качестве примера можно выделить результаты, полученные Р. Chantre и соавт. (2000). Ученые задались целью доказать эффективность и безопасность ежедневного приема гарпагофитума в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов (n=122) и получили позитивные результаты. Двухмесячная терапия гарпагофитумом (СУСТАМАР) позволила не только купировать болевой синдром, но и прекратить прием НПВП, а также других обезболивающих медикаментов (или значительно сократить потребность в их приеме). Серьезных работ, демонстрирующих преимущества препаратов мартинии перед НПВП, очень много – достаточно, чтобы уверенно рекомендовать СУСТАМАР в качестве альтернативы им.

Используя в схеме лечения препарат на основе мартинии (СУСТАМАР), врач значительно снижает риск осложнений терапии дегенеративных заболеваний ОДА, делая длительную терапию максимально безопасной для пациента. При этом врач уверен, что следует

европейским рекомендациям (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCO), которые предписывают применять НПВП в как можно меньших дозировках и как можно меньшей длительностью курса лечения.

СУСТАМАР – комплексное поливекторное действие

Мартиния душистая, входящая в состав препарата СУСТАМАР, по праву считается «знаменитостью» среди средств, способных противодействовать развитию артроза и его прогрессированию: гарпагофитум рекомендован Немецкой комиссией Е (немецкий эквивалент FDA) для лечения дегенеративных заболеваний ОДА (Blumenthal M., 1998). Такое признание гарпагофитума (СУСТАМАР) получил благодаря наличию ключевых структурно-модифицирующих свойств истинного хондропротектора, выраженной противовоспалительной активности, обезболивающего и антиоксидантного действия. Все перечисленные ценные свойства мартинии душистой объясняют наличием иридоидных гликозидов: гарпагозида, гарпагида и прокумбида, которые в большом количестве содержатся в клубнях и корнях растения.

Хондропротекторное действие мартинии душистой (СУСТАМАР) проявляется в подавлении образования матричных металлопротеиназ, разрушающих белковые компоненты суставного хряща и вызывающих его дегенерацию (Chrubasik J.E., Neumann E., Müller-Ladner U. et al., 2006). В исследованиях, анализировавших влияние мартинии душистой на функциональную активность хондроцитов человека *in vitro*, подтверждена способность гарпагофитума активизировать формирование экстрацеллюлярного матрикса, усиливать синтез хондроитина на 41%, а глюкозаминогликанов – на 38%. Таким образом, мартиния не только тормозит процессы разрушения внутрисуставного хряща, но и способствует его восстановлению. СУСТАМАР выгодно отличается от большинства хондромодуляторов, которые поставляют хондроитин, глюкозамин и гиалуроновую кислоту к хрящу извне, т. к. мартиния способствует синтезу собственного хондроитина, глюкозамина и гиалуроновой кислоты. Благодаря этому СУСТАМАР не только тормозит разрушение внутрисуставного хряща, но и способствует сохранению и восстановлению собственной хрящевой ткани в суставах, демонстрируя истинные хондропротекторные свойства.

Доказано, что основным биоактивным соединением гарпагофитума (СУСТАМАР) является гарпагозид, именно он оказывает выраженное противовоспалительное действие. Благодаря наличию гарпагозида СУСТАМАР быстро тормозит выброс провоспалительных медиаторов: уменьшает активность циклооксигеназы (ЦОГ), индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и ядерного фактора каппа В (NF- κ B). Противовоспалительное действие препарата СУСТАМАР подтвердили результаты экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*. Многочисленные исследования показали, что гарпагозид ингибирует экспрессию ЦОГ-1 и ЦОГ-2, продукцию NO, снижает активность iNOS и транслокацию NF- κ B, уменьшает синтез ФНО- α , тем самым мощно подавляя активность воспалительного процесса.

Многие исследователи, подтверждая высокую эффективность гарпагозида в нивелировании воспаления, считают, что противовоспалительная активность препарата СУСТАМАР обусловлена не только наличием этого гликозида, но и его синергетической активностью с другими

СУСТАМАР
Экстракт МАРТИНІЇ 480 мг

АРТРОЗ
АРТРИТ
ОСТЕОХОНДРОЗ

Сустанмар 480 мг
екстракт мартинії

ДОСТУПНА ЦІНА
НІМЕЦЬКА ЯКІСТЬ

Мрія суглобів!

- Сучасний німецький хондропротектор комбінованої дії
- Лікування дегенеративних та запальних захворювань суглобів
- Ефективність та безпека доведені ґрунтовними дослідженнями

Дає змогу відмовитися від прийому НПЗП у 60%
та ГКС у 56% пацієнтів з остеоартритом

esparma

соединениями, содержащимися в гарпагофитуме (Hostanska K. et al., 2014).

Существенное подавление активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), обеспечиваемое активными компонентами препарата СУСТАМАР, сопровождается развитием значимого анальгетического эффекта. Мощное противовоспалительное и обезболивающее действие усиливает хондропротекторный эффект препарата СУСТАМАР.

Сегодня стало очевидным, что образование свободных радикалов является одним из универсальных патогенетических механизмов при различных типах повреждения клетки. Типы вызываемых свободными радикалами повреждений определяются не только агрессивностью продуцируемых радикалов, но и структурными и биохимическими характеристиками объекта воздействия. Например, во внеклеточном пространстве свободные радикалы разрушают гликозаминогликаны основного вещества соединительной ткани, что может быть одним из механизмов деформации суставов (например, при ревматоидном артрите). Антиоксидантные свойства препарата СУСТАМАР связывают с наличием особых веществ в гарпагофитуме – вербаскозидов (Serrano A. et al., 2018). Кроме того, стимуляция синтеза антиоксидантных энзимов, нейтрализация свободных радикалов и ингибирование их продукции вносят дополнительный вклад в защиту хондроцитов.

Комплексное действие истинного хондропротектора СУСТАМАР, содержащего экстракт гарпагофитума в высокой концентрации со всеми основными и дополнительными действующими компонентами, позволяет добиться поливекторности: обезболивающего, противовоспалительного, хондропротекторного и антиоксидантного эффектов. Благодаря комбинированному действию СУСТАМАР совмещает в себе эффекты, которые достигаются назначением НПВП, хондропротекторов и анальгетиков. Тем самым применение

препарата обеспечивает лечение более высокого уровня с позиции эффективности и безопасности, расширяя терапевтический арсенал врача в случае патологии ОДА.

СУСТАМАР – доказанная клиническая эффективность в лечении ОДА

СУСТАМАР обладает фундаментальной доказательной базой, подтверждающей его клиническую эффективность и безопасность в лечении патологии ОДА. СУСТАМАР не только купирует болевой синдром, что особенно важно для ревматологических пациентов, но и уменьшает скованность суставов, улучшает способность к активному передвижению. К такому выводу пришли авторы различных исследований, анализировавших эффективность гарпагофитума при ОА: T. Wegener и соавт. (2003), P. Chantre и соавт. (2000), S. Chlubasik и соавт. (2002) констатировали, что ежедневный прием препарата гарпагозида на протяжении 8-16 нед значительно улучшал самочувствие больных ОА, уменьшал интенсивность болевого синдрома, увеличивал двигательную активность.

Эффективность препарата СУСТАМАР доказана и при ОА коленных и тазобедренных суставов. T. Wegener и соавт. (2003), рандомизировавшие больных с указанной патологией (n=250) для приема на протяжении 8 нед гарпагозида или плацебо, подчеркнули высокую терапевтическую активность препарата. Улучшение самочувствия отметили не менее 58% пациентов, получавших гарпагофитум (СУСТАМАР).

Клиническая эффективность и безопасность препарата СУСТАМАР подчеркнуты в ряде систематических обзоров. Так, J. Chlubasik и соавт. (2007), основываясь на результатах тщательного анализа данных 14 клинических исследований, назвали гарпагофитум (СУСТАМАР) эффективным фитопрепаратом, обладающим

противовоспалительными и анальгетическими свойствами, который способен действенно купировать клинические проявления воспалительных артропатий. Эксперты Кокрановского сотрудничества поддержали мнение своих коллег. В систематическом обзоре, представленном J. Gagnier и соавт. (2016) и посвященном фитотерапии боли в спине, представители этого авторитетного медицинского сообщества подчеркнули эффективность и безопасность гарпагофитума (СУСТАМАР) в купировании болевого синдрома.

Начиная СУСТАМАР, врач уверен, что использует высокоэффективный лекарственный фитопрепарат с широкой доказательной базой; пациенты оценят профессиональную рекомендацию врача.

СУСТАМАР – хондропротектор эталонного качества по доступной цене

СУСТАМАР, созданный немецкой компанией esparma GmbH, хорошо известен не только в Европе, но уже и отечественным специалистам как эффективный и высококачественный препарат. Эталонного качества при производстве препарата СУСТАМАР удалось достичь благодаря гармоничному сочетанию многовековых традиций немецкой фитотерапии и передовых современных технологий. Высокие требования, предъявляемые к качеству лекарственного сырья, инновационные технологии переработки и тщательная очистка, сертификация итогового продукта – залог качества и безопасности препарата СУСТАМАР, отсутствия в его составе балластных и токсических примесей.

Немаловажное значение для пациентов имеет ценовая политика компании esparma GmbH, которая делает СУСТАМАР доступным для каждого пациента.

Стандартная схема приема препарата СУСТАМАР – 1 таблетка 2 раза в сутки. При выраженной клинической симптоматике

допускается увеличение дозировки препарата до 2 таблеток 2 раза в сутки. Двухразовый прием является значительным преимуществом препарата СУСТАМАР перед многими хондропротекторами, которые, как правило, рекомендуют применять 3 раза в сутки. Это способствует улучшению комплаенса, что, в свою очередь, увеличивает результативность назначенного лечения. Рекомендованная длительность терапии – 4-16 нед, при необходимости – 1 год и дольше. При этом такой продолжительный курс лечения признан безопасным, не сопровождается появлением токсических эффектов, в отличие от использования НПВП. Врач может подобрать необходимую схему для каждого конкретного пациента, что дает возможность назначать персонализированное лечение, а значит, повышать его эффективность, сохраняя безопасность. Пациент получит максимальный результат, а врач – еще одного благодарного пациента.

Истинный хондропротектор СУСТАМАР, обладающий комплексным поливекторным действием: противовоспалительным, анальгетическим и антиоксидантным, показан для лечения патологии ОДА как воспалительного, так и дегенеративно-дистрофического генеза. Кроме того, структурно-модифицирующие хондропротекторные свойства препарата СУСТАМАР позволяют защитить суставы не только больных ОА, но и здоровых лиц, интенсивно занимающихся спортом или выполняющих тяжелую физическую нагрузку.

Таким образом, строгая стандартизация действующего вещества, доказанная клиническая эффективность, высокий профиль безопасности, экономическая доступность, высокая приверженность пациентов к проводимому лечению определяют СУСТАМАР как препарат выбора в терапии острых и хронических заболеваний ОДА.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Лада Матвеева



ДАЙДЖЕСТ

РЕВМАТОЛОГИЯ

Прекращение лечения после ремиссии при ювенильном идиопатическом артрите: систематический обзор литературы

Ранняя диагностика и лечение ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) обычными и биологическими болезнью-модифицирующими антиревматическими препаратами значительно улучшили результаты у детей с этим заболеванием. Сегодня большая часть детской популяции с диагнозом ЮИА может достичь ремиссии. При этом возникли важные вопросы относительно того, когда можно прекратить прием препаратов и как сбалансировать риски и выгоды от продолжения лечения с учетом вероятности возникновения обострения после прекращения терапии.

Цель данного исследования состояла в том, чтобы провести систематический обзор доступной литературы и обобщить имеющиеся доказательства оправданности прекращения приема препаратов для лечения ЮИА в стадии ремиссии.

Методы. Проводился систематический поиск литературы в базах PubMed и Embase с 1990 по 2019 год. Ссылки сначала были отсортированы по названию, а затем по заголовкам и именам первых двух авторов. Для полнотекстовой рецензии было отобрано 77 оригинальных работ. Данные извлекли из 30 работ, посвященных ЮИА и ЮИА-ассоциированному увеиту, и качество доказательств оценили с использованием инструментов Национального института здоровья США (NIH) / Национального института сердца, легких и крови (NHLBI). Исследования биохимических и радиологических биомаркеров также были рассмотрены и обобщены.

Результаты. Интерпретации исследований были ограничены различиями в исследуемых популяциях, продолжительности заболевания и ремиссии, прекращении приема препаратов, подходах к определению исхода заболевания. В целом данные свидетельствуют о том, что после прекращения приема препаратов для лечения ЮИА, особенно биологических, обострения являются обычным явлением. Клинические факторы, связанные с повышенным риском обострений, не были последовательно определены. Было показано, что биохимические биомаркеры и данные УЗИ могут быть предикторами результатов после прекращения приема лекарств, но до настоящего времени ни один такой предиктор не был последовательно подтвержден среди популяции с ЮИА. Исследования также не определили оптимальные стратегии отмены препаратов при контролируемом ЮИА. Перспективные стратегии отмены включают прекращение применения метотрексата перед применением биопрепаратов у детей, получающих комбинированную терапию, снижение дозы для детей на биологических препаратах и тактику лечения до достижения цели. Эти и другие стратегии требуют дальнейшего изучения в более крупных, качественных исследованиях.

Выводы. Опубликованная литература, посвященная прекращению лечения при ЮИА, была разной по дизайну и качеству, что пока дает мало убедительных доказательств относительно управления ЮИА в стадии ремиссии. Учитывая важность этого вопроса, прилагаются совместные международные усилия для изучения клинических и биологических предикторов успешного завершения лечения при ЮИА.

Эти усилия могут в конечном итоге поддержать разработку персонализированных подходов к отмене лекарств у детей с ЮИА в стадии ремиссии.

Halyabar O. et al. Treatment withdrawal following remission in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of the literature. Paediatr Drugs. 2019.

Уровни растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа свидетельствуют о нарастании повреждений у пациентов с недавно возникшей системной красной волчанкой

Растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR) обладает потенциалом в качестве биомаркера прогноза и степени тяжести при некоторых воспалительных и инфекционных заболеваниях. В более раннем перекрестном исследовании было показано, что уровни suPAR отражают нарастание повреждений при системной красной волчанке (СКВ). В данном исследовании suPAR оценивался как предиктор будущего повреждения органов при недавно возникшей СКВ.

Методы. В исследование были включены 344 пациента из исходной когорты Международной организации сотрудничества клиник системной красной волчанки (SLICC), которые соответствовали критериям классификации Американского колледжа ревматологии (ACR) 1997 года с доступным 5-летним последующим наблюдением. Исходные сыворотки пациентов и участников контрольной группы были проанализированы на suPAR. Повреждение органов оценивалось ежегодно с использованием индекса повреждения SLICC / ACR (SDI).

Результаты. Уровни suPAR были выше у пациентов с накопленным повреждением, особенно у больных с SDI ≥ 2 в течение 5 лет (n=32, увеличение на 46,8%; p=0,004), по сравнению с пациентами без повреждений. Логистический регрессионный анализ выявил значительное влияние suPAR на конечный SDI (SDI ≥ 2 ; коэффициент рисков (KR) 1,14; 95% ДИ 1,03-1,26), также после корректировки на смешанные факторы. В рамках оптимизированной логистической регрессии для прогнозирования повреждения suPAR сохранялся в качестве предиктора вместе с базовой активностью заболевания (SLEDAI-2K), возрастом и принадлежностью к белой расе (модель AUC=0,77). При распределении SDI по системам органов наиболее высокий уровень suPAR наблюдался у пациентов с поражением опорно-двигательного аппарата (повреждения SDI ≥ 1 ; p=0,007).

Выводы. Прогностические биомаркеры выявляют пациентов, которым грозит раннее повреждение и которым вследствие этого необходимы тщательное наблюдение и особые стратегии лечения. В целом suPAR представляет собой перспективный биомаркер для стратификации и выявления пациентов с СКВ, которым грозит риск повреждения органов в течение первых 5 лет заболевания.

Enocsson H. et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels predict damage accrual in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus. J. Autoimmun. 2019.

Подготовила Дарья Мазенина

проти запальний | анагетичний | жарознижуючий

ARTOKSAN

20 мг

tenoxicam

- Застосування 1 раз на добу¹
- Потужна знеболювальна дія²
- Хондропротекторний ефект³

нестероїдний
проти запальний
та протиревматичний
препарат^{1, 2}

2
форми



ліофілізат №3



НОВИНКА



таблетки №10

Мистецтво
знеболення



¹ Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Артоксан. ² Теноксикам. А.Е. Каратеев (ФГБНУ НИИР ім. В.А. Насоновой, Москва) // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – №25(5). – С.44-50 ³ Локальная периартикулярная терапия при остеоартрите И.Р.Гафаров, Ф.С. Мусина, С.Ю. Глазунов РМЖ.- №4.- 2019.- стр. 7-10

АРТОКСАН. Склад: діюча речовина: tenoxicam; 1 флакон ліофілізату для розчину для ін'єкцій містить теноксикаму 20 мг; допоміжні речовини: маніт (Е 421); динатрію едетат; кислота аскорбінова; трометамол; натрію гідроксид; натрію гідроксид або кислота хлористоводнева розведена. 1 ампула розчинника містить 2 мл води для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Полегшення болю та запалення при остеоартриті та ревматоїдному артриті. Короткочасне лікування гострих захворювань опорно-рухового апарату, включаючи розтягування, вивихи та інші ушкодження м'яких тканин. При зазначених показаннях препарат застосовують у разі неможливості застосування теноксикаму у формі таблеток. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Наявність в анамнезі симптомів підвищеної чутливості до ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в активній формі або рецидиви в анамнезі, виразковий коліт, хвороба Крона, гастрит тяжкого ступеня. Наявність в анамнезі шлунково-кишкових кровотеч та перфорацій, пов'язаних з попередньою терапією НПЗП. Цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові. Тяжка серцева, печінкова, ниркова недостатність. II триместр вагітності. Період годування груддю. Дитячий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Найчастіше проявляються побічні реакції з боку травного тракту – ерозивно-виразковий ураження травного тракту; у т. ч. улцерогенна дія. Часто – анорексія. Часто – запаморочення, головний біль. Рідко – тромбоз артерій. Рідко – бронхоспазм, загострення астми, диспное. Дуже часто – гастрит, біль у епігастрії, абдомінальний біль та дискомфорт, диспепсія, нудота, блювання, метеоризм, запор, діарея, дистрес-синдром, стоматит; часто – шлунково-кишкові виразки, кровотечі та перфорації, пептичні виразки, гематомезис, мелена, виразки у роті, гастрит, сухість у роті, загострення коліту та хвороби Крона. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мефар Ілч Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДІЦИН ЛТД, ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №1270 від 06.07.2018 р. РП №UA/16802/01/01.

АРТОКСАН. Склад: діюча речовина: tenoxicam; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить теноксикаму 20 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Полегшення болю та запалення при остеоартриті та ревматоїдному артриті. Короткочасне лікування гострих захворювань опорно-рухового апарату, включаючи розтягування, вивихи та інші ушкодження м'яких тканин. У разі неможливості перорального застосування теноксикам також доступний у формі для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Наявність в анамнезі симптомів підвищеної чутливості до ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в активній формі або в анамнезі. Наявність в анамнезі шлунково-кишкової кровотечі та перфорацій, пов'язаних з попередньою терапією НПЗП, гастрит тяжкого ступеня. Цереброваскулярна кровотеча в анамнезі або інші порушення згортання крові. Тяжка серцева, печінкова, ниркова недостатність. II триместр вагітності. Період годування груддю. Дитячий вік (до 18 років). **Побічні реакції.** Найчастіше проявляються побічні реакції з боку травного тракту – ерозивно-виразковий ураження травного тракту; у т. ч. улцерогенна дія. Часто – анорексія. Часто – запаморочення, головний біль. Дуже часто – гастрит, біль у епігастрії, абдомінальний біль та дискомфорт, диспепсія, нудота, блювання, метеоризм, запор, діарея, дистрес-синдром, стоматит; часто – шлунково-кишкові виразки, кровотечі та перфорації, пептичні виразки, гематомезис, мелена, виразки у роті, гастрит, сухість у роті, загострення коліту та хвороби Крона. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** УОРЛД МЕДІЦИН ЛТД, МЕДІЦИН ПЛАН САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** РОТАФАРМ ПЛАН ПАР ЛТД, ШПІ, Туреччина. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №2362 від 18.12.2018 р. РП №UA/17118/01/01.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

Застосування теносикаму в лікуванні остеоартриту й інших больових синдромів різної етіології

Остеоартрит (ОА) є найпоширенішою формою суглобової патології, на яку страждають близько 302 млн людей у світі (Cisternas M.G. et al., 2016; GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators, 2016; Murphy L. et al., 2010; Qin J. et al., 2017). Найчастіше уражаються колінні та кульшові суглоби, а також суглоби рук.



з доктором медичних наук, професором Дмитром Геннадійовичем Рекаловим (м. Запоріжжя).

До патологічного процесу при ОА залучаються всі структури суглоба, зокрема відбувається дегенерація хряща, ремоделювання субхондральної кістки й утворення остеофітів, розвивається синовіальне запалення. Наслідками цих розладів є біль, скрутість, набряк і втрата нормальної функції суглоба (Kolasinski S.L. et al., 2020). Проблему ОА ми обговорили

практиці близько 40 років (Nilsen O.G., 1994). За час свого існування він пройшов випробування як науковими дослідженнями, так і реальною клінічною практикою. Станом на 2016 р. теносикам зареєстрований та активно використовується в 14 країнах Євросоюзу – Бельгії, Болгарії, Великій Британії, Греції, Данії, Ісландії, Іспанії, Італії, Кіпру, Люксембургу, Португалії, Румунії, Франції, Швеції (European Medicine Agency, 2016).

Чи має теносикам хондропротекторний ефект?

– Питання щодо хондропротекторного чи, навпаки, хондродеструктивного ефекту надзвичайно важливе у виборі НПЗП. Теносикам не лише сприяє зменшенню накопичення лейкоцитів у вогнищі запалення, а й знижує активність протеогліканази та колагенази в хрящі людини, таким чином реалізуючи хондропротекторну дію (Гафаров І.Р. і соавт., 2019). Дослідження зразків людського хряща показало, що теносикам чинить сприятливий вплив на баланс гіалуронової кислоти при ОА, запобігаючи втраті хрящової тканини (Manicourt D.H. et al., 1994).

Які дослідження вивчали ефективність теносикаму при ревматичних захворюваннях суглобів?

– Препарат відмінно вивчений у низці клінічних досліджень. Численні порівняння теносикаму з іншими лікарськими засобами (піроксикамом, диклофенаком, кетопрофеном) у пацієнтів з ОА виявили, що за знеболювальним і протизапальним ефектом він відповідав або перевищував контрольні препарати, проте характеризувався меншою кількістю небажаних побічних реакцій (Simpson J. et al., 1989; Moser U. et al., 1989; Ejstrup L. et al., 1989; Bellamy N. et al., 1993).

У дослідженні І.Р. Гафарова та співавт. (2018) оцінювали ефективність і безпеку застосування локальної періартрикулярної (п/а) терапії теносикамом (Артоксан, World Medicine) ОА колінного суглоба в період гострої фази запалення. Учасницями дослідження стали 43 пацієнтки віком 50-55 років з ОА колінного суглоба II стадії за класифікацією Kellgren – Lawtence, яких було розподілено на групи внутрішньом'язового (в/м) та п/а введення теносикаму. Стан пацієнток оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), індексом функціональної активності та скрутістю (WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Хоча покращення було зафіксовано в обох групах, автори відзначили дещо кращий результат у групі локальної терапії: позитивна відповідь на лікування за критеріями Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI) спостерігалася у 85% пацієнток групи в/м введення та в 91% учасниць групи п/а введення. Найчастішими побічними явищами були геморагії на місці ін'єкцій (у 2 пацієнток кожної групи); в одній хворій 1-ї групи відзначалася гастралгія. Було зроблено висновок щодо ефективності застосування як в/м, так і п/а терапії ОА за допомогою теносикаму. Крім того, отримано дані про доцільність в/м введення теносикаму задля достовірного покращення якості життя, зменшення вираженості больового синдрому та відновлення функціональної активності. Отже, застосування місцевої п/а терапії теносикамом є доцільним, оскільки саме зазначений вид лікування дав змогу забезпечити зниження активності запалення, підтверджене даними ВАШ, WOMAC і артросонографії колінного суглоба.

Чи дієвий теносикам при болю в спині?

– Є дані стосовно двотижневого курсу лікування теносикамом зазначеної категорії хворих. Під час спостереження відзначали істотне зменшення болю та покращення функції хребта у хворих із гострим неспецифічним болем у спині (Szpalski M., Hayez J., 1994).

При яких ще видах болю може застосовуватися теносикам?

– Ми можемо впевнено казати, що теносикам ефективний при ОА, доцільний у застосуванні при ревматоїдному артриті, анкілозівному спондиліті, подагрі, неспецифічному болю в нижній частині спини. Крім того, ефективність при вираженому больовому синдромі дає можливість пропонувати застосування теносикаму як компонента мультимодальної періопераційної аналгезії та в разі післяопераційного болю (Каратеев А.Е., 2017). І. Gunusen і співавт. (2012) показали, що застосування теносикаму

достовірно зменшувало інтенсивність болю та потребу в морфіні в жінок після гістеректомії. Сумарна середня доза морфіну, котру отримували пацієнтки групи теносикаму, становила 44,8±17,4 мг, групи парацетамолу – 64,6±19,6 мг, групи плацебо – 69,2±22,1 мг (p<0,05). Завдяки теносикаму зменшилася потреба в морфіні в пацієнтів після холецистектомії (Munro F. et al., 1998).

Цікаво також, що в жінок після кесаревого розтину на тлі спінальної анестезії теносикам давав змогу зменшити частоту та ступінь вираженості таких симптомів, як брадикардія, нудота, блювання, відчуття стискання в грудній клітці, дискомфорт у спині та животі. На думку авторів, причиною цього є здатність теносикаму блокувати парасимпатичні шляхи вагусного нерва, зменшуючи вісцеральний біль і симптоми, спричинені ваготонією (Chen S.-H. et al., 2017).

Теносикам може використовуватися для усунення гострого болю після видалення зуба (Cheung L.K., Rodrigo C., 1992; Zacharias M. et al., 2004; Arslan H. et al., 2011; Roelofse J.A. et al., 1996). Зокрема, в дослідженні V. Kaplan і C.N. Eroglu (2016) теносикам (20 мг) продемонстрував вираженішу знеболювальну дію в пацієнтів після видалення третього моляра, ніж флурбіпрофен (200 мг) і диклофенак (100 мг), причому як у перші післяопераційні години, так і в подальші дні спостереження.

За умови ін'єкційного введення теносикам швидко усуває больові відчуття при нирковій і біліарній кольці (Cevik E. et al., 2012; Kekeç Z. et al., 2000; Al-Waili N.S., Saloom K.Y., 1998; Masudi T. et al., 2016).

Питання безпеки НПЗП є надзвичайно важливим. Які є дані стосовно безпеки теносикаму?

– Порівняння теносикаму (20 мг/добу) та диклофенаку (100 мг/добу) в здорових добровольців продемонструвало достовірно меншу частоту пошкоджень слизової оболонки шлунково-кишкового тракту на тлі прийому теносикаму (Müller P. et al., 1989). Подібні результати отримали й A. Al-Quorain і співавт. (1993), у дослідженні яких пошкодження слизової оболонки травної системи було відзначено у 21% пацієнтів групи теносикаму та 41% учасників групи диклофенаку. Множинні геморагії й ерозії були зафіксовані в 5 та 18% представників цих груп відповідно.

Аналіз французької системи фармаконагляду виявив, що при лікуванні теносикамом частота небажаних побічних явищ була низькою (0,42 випадки на 1 млн прийнятих доз). Цей показник виявився аналогічним мелоксикаму (0,41) та достовірно нижчим за аналогічні ефекти диклофенаку (0,58) та кетопрофену (0,78) (Lapeyre-Mestre M. et al., 2013).

Що стосується кардіоваскулярної безпеки теносикаму, то масштабний аналіз A. Arge та співавт. (2016) за участю 92 163 хворих на серцеву недостатність і понад 8 млн осіб контрольної групи виявив, що теносикам майже не підвищував ризик розвитку серцевої недостатності (відносний ризик 1,06; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,80-1,41). Натомість для диклофенаку цей показник становив 1,19 (95% ДІ 1,15-1,24).

Із метою оцінки безпеки теносикам порівнювали з ацеклофенаком, якому властиві хороша переносимість і низький ризик тяжких побічних ефектів. Так, у дослідженні F. Perez-Ruiz і співавт. (1996) при зіставленні профілю небажаних побічних реакцій теносикаму (20 мг/добу) й ацеклофенаку (200 мг/добу) в пацієнтів із ревматоїдним артритом протягом 3 міс терапії було продемонстровано, що ефективність препаратів через 2 тиж та наприкінці дослідження була однаковою. Ба більше, частота побічних ефектів також практично не відрізнялася та становила 4,1% у групі ацеклофенаку й 6,2% у групі теносикаму. Достовірних відмінностей у кількості ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту зафіксовано не було. L. Villa Alcazar і співавт. (1996) провели аналогічне дослідження за участю хворих на анкілозівний спондиліт. Через 3 міс лікування ефект препаратів за рівнем болю та функції хребта був однаковим, а частота побічних ефектів у групі ацеклофенаку була навіть дещо вища, ніж серед хворих, які приймали теносикам.

Отже, якими є переваги препарату Артоксан?

– Теносикам (Артоксан, World Medicine) вигідно відрізняють від інших НПЗП швидкий початок потужного аналгетичного ефекту, тривала дія (період напіввиведення препарату становить 49-81 год), зручність застосування (1 р/добу) та хороша переносимість. Окрім того, наявність двох форм випуску (ін'єкційної й таблетованої) дає змогу застосовувати ступеневу терапію, починаючи з ін'єкційних форм і продовжуючи триваліший прийом препарату в таблетках (Гафаров І.Р. і соавт., 2019; Каратеев А.Е., 2017).

Підготувала Лариса Стрільчук

Які основні принципи лікування ОА в наш час?

– Сучасна фармакотерапія ОА передусім спрямована на покращення якості життя шляхом відновлення рухової функції суглоба та зниження інтенсивності запально-деструктивного процесу (Гафаров І.Р. і соавт., 2018; Василевський І.В., 2015). Слід зауважити, що більша частка пацієнтів із цим діагнозом – це особи похилого віку, котрі характеризуються високим показником коморбідності. Це утруднює підбір оптимального лікування та збільшує ризик шлунково-кишкових кровотеч і ускладнень із боку серцево-судинної системи (Алексеева Л.И. і соавт., 2018; Балабанцева А.П., Каратеев А.Е., 2018; Лучихина Л.В. і соавт., 2017).

Основними лікарськими засобами в терапії ОА були й залишаються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що інгібують фермент циклооксигеназу (ЦОГ), порушуючи метаболізм арахідонової кислоти та блокуючи синтез прозапальних простагландинів (Каратеев А.Е. і соавт., 2018; Зонова Е.В., Каратеев А.Е., 2018). Патогенетичний вплив цих препаратів сприяє зменшенню прогресування ОА, покращенню функціонального стану суглоба та зниженню вираженості болю.

Якими є особливості НПЗП теносикаму?

– В основі механізму дії теносикаму лежить пригнічення активності ізоферментів ЦОГ-1 та -2, що забезпечує зменшення синтезу простагландинів у вогнищі запалення й інших тканинах організму (Балабанцева А.П., Каратеев А.Е., 2018). Важливо, що теносикам здатен проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр, реалізуючи центральну аналгетичну дію та блокуючи больові імпульси на рівні таламуса (Гафаров І.Р. і соавт., 2019).

Препарат належить до родини оксикамів – похідних енолікової кислоти, котрі, на відміну від більшості інших НПЗП, не містять у своїй структурі карбоксильної групи (Xu S. et al., 2014). Оксиками зв'язуються з активною зоною ферментативного каналу ЦОГ, утворюючи численні гідрофобні й один водневий зв'язок. Формування цих структур визначає тривалішу протизапальну дію оксикамів і більшу селективність до ЦОГ-2 порівняно зі стандартними неселективними НПЗП (Xu S. et al., 2014). Важливо, що оксиками здатні впливати не лише на активність ЦОГ-2, а й на активність матриксної простагландин-Е₂-синтетази, котра є основним ферментом синтезу головного медіатора запалення – простагландину Е₂.

Теносикам являє собою неселективний інгібітор ЦОГ-2, проте співвідношення інгібувальних концентрацій ЦОГ-2/ЦОГ-1 для цього препарату становить 1,34 (наприклад, для індометацину – понад 10) (Lora M. et al., 1997). Додатковою сприятливою властивістю теносикаму є антиоксидантна дія (Van Antwerpen P., Nève J., 2004; Ferrari G.V. et al., 2015; Ozgocmen S. et al., 2005).

Охарактеризуйте, будь ласка, фармакокінетику та фармакодинаміку теносикаму.

– Цей лікарський засіб практично повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність теносикаму становить 99%. Для досягнення пікової концентрації теносикаму в крові зазвичай потрібно близько 2 год, однак уже через 30 хв після перорального прийому цю речовину можна визначити в крові. У зв'язку з низькою ліпофільністю та високою гідрофобністю теносикам надходить у тканини організму поступово. Тривалий період напіврозпаду препарату забезпечує стійкий тривалий ефект (Nilsen O.G., 1994).

Чи давно використовується теносикам і в яких країнах він представлений?

– Теносикам є ефективним, надійним і перевіреним часом НПЗП, що застосовується у світовій медичній



Конгрес Американської колегії ревматологів та Асоціації професіоналів у ревматології: оновлена доказова база

Щороку в різних містах Америки відбувається з'їзд Американської колегії ревматологів (ACR) та Асоціації професіоналів у ревматології (ARP), на якому лікарі, науковці й пацієнти мають змогу ділитися найактуальнішими відкриттями та спостереженнями. Це один із найважливіших спеціалізованих ревматологічних заходів у світі: сотні освітніх сесій від провідних американських експертів із ревматології, неперевершений освітній досвід, інформація щодо прогресивних ревматологічних досліджень, надсучасні можливості діагностики, нові препарати та їх клінічне застосування, а також оновлені рекомендації. Захід відбувся в столиці та найбільшому місті штату Джорджія – Атланті – з 8 по 13 листопада 2019 року. У конференції взяли участь близько 16 тис. ревматологів із понад 100 країн світу. Debra L. Monticciolo, лікар-радіолог у м. Темпл, штат Техас, є новим президентом ACR із травня 2019 року. Geraldine B. McGinty, лікар, старший викладач кафедри радіології, організації охорони здоров'я та досліджень Корнельського університету в м. Нью-Йорк, – голова ради ректорів ACR.

Для відвідувачів було передбачено 4 навчальні розділи для обрання інформації, що найбільше відповідає їхній клінічній практиці.

Фундаментальна наука:

- нейропсихіатричний вовчак: нові шляхи та потенційні цілі;
- механізми збільшення ризику розвитку кардіопатологій у разі автоімунних захворювань;
- синдром васкуліту: де сходяться Схід і Захід.

Бізнес-адміністрування:

- як застосувати статистику у своїх дослідженнях;
- зміни в страхуванні: як можуть впливати на пацієнтів;
- як змусити електронні медичні записи працювати на вас.

Клінічні та трансляційні дослідження:

- антифосфоліпідний синдром;
- клінічні особливості анкілозивного спондилоартрити;
- фібротоміалгія й інші клінічні синдроми болю.

Клінічна практика:

- дитяча ревматологія;
- системний склероз: як оцінити ураження шкіри;
- ревматична поліміалгія.

Коморбідність у ревматології

Ревматичні захворювання, зважаючи на їх патогенез, можуть впливати на безліч органів і систем одночасно. Е. Myasodova та співавт. провели когортне дослідження збільшення числа випадків серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА). Спостереження проводилися за пацієнтами з РА >18 років (із 1980 по 2009 рік). Пацієнти із ССЗ до початку РА були виключені. До дослідження було залучено 906 пацієнтів із РА (середній вік – 55,9 року; 69% – жінки). У 1980-1989 рр., 1990-1999 рр. і 2000-2009 рр. налічувалося 201, 299 і 406 пацієнтів відповідно. Пацієнти з РА у 2000-2009 рр. мали помітно нижчу кумулятивну частоту будь-яких проявів ССЗ, аніж пацієнти, діагностовані в 1990-х і 1980-х роках. Коефіцієнт небезпеки (КН) для будь-яких випадків ССЗ продемонстрував тимчасове зниження числа випадків ССЗ у пацієнтів з інцидентом РА у 2000-х роках порівняно з інцидентом РА в 1980-х (КН 0,52; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,32-0,86) та зменшення порівняно з РА в 1990-х (КН 0,65; 95% ДІ 0,40-1,05). Отже, частота ССЗ у разі РА помітно зменшилася з часом. Ці результати можуть відображати підвищену обізнаність, поліпшену первинну профілактику ССЗ і кращий контроль РА за останні роки.

Зменшення кардіоваскулярного ризику можливе за рахунок застосування метотрексату, що є основою лікування РА. Проте попередні дослідження мали обмеження, котрі не давали змоги достовірно оцінити наслідки активності захворювання й вивчати механізми, що призводять до зниження ризику ССЗ. Т. Johnson і співавт. провели проспективне мультицентрове когортне дослідження з метою визначення впливу метотрексату: безпосередній вплив або вплив на ССЗ через зниження активності РА. Обстежено пацієнтів із РА та ССЗ у період із 2005 по 2015 рік. ССЗ включали гострий інфаркт міокарда (ІМ), коронарну реваскуляризацію, інсульт, госпіталізацію через серцеву недостатність. Хворі на РА (n=2168) були переважно старшого віку (середній вік – 64 роки), чоловіки (90%), часті курці (80% нинішні/колишні), серопозитивні (79% РФ, 78% анти-ЦЦП), із помірною активністю РА. Частота випадків ССЗ (n=401) була нижчою в пацієнтів, які приймали метотрексат (33,8/1000 пацієнто-років), порівняно з пацієнтами, котрі його не приймали (40,7/1000 пацієнто-років). Отже, застосування метотрексату було пов'язано зі зниженням ризику всіх випадків ССЗ на 30% і зменшенням ризику госпіталізації з хронічною серцевою недостатністю на 60%. Захисний ефект метотрексату не залежав від інших факторів, у т. ч. змін в активності РА, пов'язаних із лікуванням. Це дає змогу припустити, що додаткові механізми опосередковано знижують ризик ССЗ у разі терапії метотрексатом при РА.

Лікування ентеропатичного артрити може ускладнитися через різницю в реакції на лікування запальних захворювань кишечника й артрити, що навіть може спричинити погіршення деяких проявів при одночасному поліпшенні інших. Ентеропатичний артрит не враховувався в рекомендаціях щодо лікування спондилоартрити. S.N. Esatoglu та співавт. розробили рекомендації щодо лікування ентеропатичного артрити. Було сформовано робочу групу, до якої залучили 10 ревматологів і 8 гастроентерологів. Вони сформулювали 4 загальні принципи та 10 рекомендацій щодо застосування нестероїдних протизапальних препаратів, кортикостероїдів, сульфасалазину та похідних 5-аміносаліцилової кислоти, інгібіторів фактора некрозу пухлини, тофацитинібу, секукінумабу, устекінумабу та ведоліумабу в пацієнтів з активним запальним захворюванням кишечника, активним артритом, активною фазою як запальної хвороби кишечника, так і артрити та в пацієнтів у стадії ремісії. Ці рекомендації призначені допомогти ревматологам, гастроентерологам й іншим клініцистам, які

займаються веденням пацієнтів з ентеропатичним артритом, і вказати на недоліки наявних даних щодо управління цим складним станом.

Нові методи діагностики

Ревматичні захворювання відрізняються своєю схильністю маскуватися під іншу патологію за рахунок схожих симптомів. Оскільки раннє розпізнавання анкілозивного спондилоартрити ускладнене через значну поширеність болю в попереку, Х. Baraliakos і співавт. запропонували двокрокову стратегію діагностики. Вона зосереджена на пацієнтах віком ≤45 років із хронічним болем у спині, яких слід направити до ревматолога за наявності 2 із 3 ознак: біль у сідницях, зменшення болю після рухів, псоріаз (крок 1) або позитивного тестування на HLA-B27 (у разі ≤1 із наведених ознак) (крок 2). До дослідження було залучено 320 хворих (середній вік – 35,9±10,3 року). Загалом у 47 пацієнтів (66% – чоловіки, середній вік – 34,7±10,1 року, 70,2% – HLA-B27-позитивні) діагностували анкілозивний спондилоартрит, підтверджений ревматологом. Проста двоступенева стратегія направлення, що використовує поєднання клінічних особливостей для виявлення пацієнтів з анкілозивним спондилоартритом при першому контакті з лікарем без лабораторних і візуальних обстежень, була підтверджена у великій популяції з щоденної практики. Стратегія вдало підходила для відбору пацієнтів, які потребують направлення до ревматолога на рівні первинної ланки.

Системний червоний вовчак (СЧВ) є автоімунним захворюванням із рецидивно-ремітуючим перебігом. Безконтрольні загострення СЧВ можуть призвести до ураження органів. Стандартні біомаркери СЧВ (антитіла до нативної ДНК (анти-нДНК) і концентрації компонентів С3 та С4 комплементу в сироватці крові) мають обмежене прогностичне значення для запобігання загостренням. S. Fasano та співавт. розробили оновлену панель біомаркерів для прогнозування загострень СЧВ. Останні дані свідчать про те, що біомаркери сечі, а саме молекула адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1), молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), моноцитарний хемоатрактантний білок-1 (MCP-1), нейтрофільний желатиназоасоційований ліпокалін (NGAL) і простагландин D-синтетаза ліпокалінового типу (L-PGDS) здатні розмежовувати пацієнтів із СЧВ із тривалою нирковою патологічною активністю й осіб без нефриту. Метою дослідження була оцінка здатності нових сечових біомаркерів передбачати спалахи порівняно зі звичайними біомаркерами й отримати панель біомаркерів, що може підвищити діагностичну точність. Зразок сечі був зібраний у 71 пацієнта, серед яких 68 жінок і 3 чоловіки (середній вік – 44,4±11,2 року). Протягом 6 міс спостереження у 18 (25%) із 71 пацієнта виникали загострення захворювання, у т. ч. 8 епізодів ураження нирок. Сечові рівні L-PGDS, NGAL, ICAM-1 та VCAM-1 були значно підвищені за 12 тиж до загострення захворювання (p<0,05). Рівень MCP-1 у сечі істотно не збільшувався. Під час багатофакторного аналізу анти-нДНК та L-PGDS були незалежними предикторами спалахів вовчака зі співвідношенням шансів 11,8 та 24,5 відповідно. Поєднання нових і звичайних біомаркерів демонструвало чудову здатність передбачати загострення СЧВ у початковій фазі.

Нефармакологічні методи лікування

Важливу роль у лікуванні хронічних захворювань відіграє модифікація способу життя. Нефармакологічне лікування рекомендоване як перша лінія терапії фіброміалгії (ФМ). В. Kundakci та співавт. провели систематичний огляд і метааналіз, щоб оцінити вплив немедикаментозного лікування на якість життя пацієнтів із ФМ. Психологічні методи лікування, в т. ч. когнітивно-поведінкова терапія, були значно ефективнішими для зменшення болю й симптомів депресії, але показники втоми та сну залишилися незмінними. Усі види фізичних вправ були ефективними для полегшення болю, психофізичні й силові вправи – для зменшення ознак втоми, аеробні та силові вправи – для поліпшення сну. Усі види вправ, окрім аеробних, полегшували депресію. Отже, нефармакологічні втручання сприятливі для ФМ. Фізичні вправи – найперспективніший нефармацевтичний метод для полегшення симптомів ФМ, хоча окремі види фізичних вправ дають різні результати, тому слід їх призначати залежно від переважних симптомів.

Існує необґрунтована думка, що високоінтенсивні силові тренування можуть посилити симптоми остеоартриту (ОА). S. Messier і співавт. оцінили вплив довготривалих силових тренувань у пацієнтів з ОА колінного суглоба. Проводилося рандомізоване клінічне випробування в період із вересня 2011 по серпень 2017 року за участю 377 пацієнтів (вік ≥ 55 років) з індексом маси тіла 20–45 кг/м² (середнє значення – 31,4 кг/м²), болем і підтвердженим рентгенографічно легким і помірним ОА колінного суглоба. Рандомізація полягала в силових тренуваннях високої та низької інтенсивності й дотриманні здорового способу життя. За 18 міс 320 (85%) учасників завершили дослідження. Біль у коліні та під час його згинання між групами був схожим. Рухливість колінного суглоба та сила згинання були значно більшими в групах, які займалися силовими тренуваннями. Усі групи відповідали критеріям щодо клінічно значущих зменшення болю (27–39%) і поліпшення функції (31–44%) без статистичних відмінностей між ними. Ці результати свідчать про те, що тривалі високоінтенсивні силові тренування для пацієнтів з ОА колінного суглоба є добре переносимим немедикаментозним втручанням, що збільшує кут розгинання коліна, силу згинання, не посилює болю в коліні чи прогресування захворювання відносно силових тренувань із низькою інтенсивністю й дотриманням здорового способу життя.

Вітамінотерапія при ОА

Хронічний біль у колінах при ОА часто трапляється серед дорослого населення. Попередні випробування мали суперечливі результати щодо терапевтичного впливу вітаміну D. Жодні великі випробування не досліджували потенційних переваг омега-3 жирних кислот при хронічному болю в колінах. L. MacFarlane та співавт. представили подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження VITAL, у якому взяли участь 25 871 пацієнт (жінки ≥ 55 років, чоловіки ≥ 50 років). Вітамін D приймали в дозі 2000 МО/добу та/або омега-3 – 1 г/добу. Біль і функціональний стан оцінювали за індексом ОА Університетів Західного Онтаріо та МакМастера (WOMAC). Середній вік учасників становив 68 років, із них 66% – жінки. Протягом 5 років спостереження біль за WOMAC не відрізнявся між групами, що приймали вітамін D та плацебо або омега-3 та плацебо, в будь-який момент. Час взаємодії з лікуванням не був статистично значущим для жодної з груп лікування ($p=0,41$ для взаємодії вітаміну D, $p=0,77$ для взаємодії омега-3). Аналогічно не спостерігалися клінічно чи статистично значущі відмінності у функції суглоба між рандомізованими групами в будь-який момент часу чи протягом усього періоду

спостереження. Не було виявлено суттєвих відмінностей у частоті застосування знеболювальних препаратів. Можна зробити висновок, що ні вітамін D, ні омега-3 жирні кислоти в разі використання до 5 років не полегшували болю в колінному суглобі, не покращували його рухливості чи функціональності, частоти тотальної заміни колінного суглоба чи частоти використання знеболювальних препаратів у людей із частими хронічними болями в колінах.

Медикаментозний менеджмент автоімунних захворювань

Шкірний червоний вовчак (ШЧВ), що виникає із СЧВ або без нього, – це група запальних шкірних захворювань, яка може спричиняти значні психологічні страждання. J. Fairley та співавт. провели систематичний огляд випадків шкірних проявів червоного вовчака, щоб надати докази різних способів лікування пацієнтів із таким діагнозом. У результаті пошуку було виявлено 6637 досліджень, із яких 104 були включені до огляду. Кожне дослідження зазвичай мало гетерогенну суміш підтипів ШЧВ із/без СЧВ. Загалом 104 включені дослідження підпадали під 11 різних категорій лікування 6811 пацієнтів. Лікування включало топічні інгібітори кальциневрину (ТІК) (13 досліджень), захист від сонця (5 досліджень), крем R-сальбутамол (2 дослідження), протималярійні засоби (23 дослідження), протиревматичні препарати, що модифікують захворювання (DMARD) (10 досліджень), ретиноїди (2 дослідження), талідомід/леналідомід (22 дослідження), біологічну терапію (12 досліджень), внутрішньовенний імуноглобулін (3 дослідження), лазерну терапію (6 досліджень) та інші методи (6 досліджень). Загальні заходи включають припинення куріння, захист від сонця й оптимізацію рівня вітаміну D. Існують помірні докази користі ТІК, особливо в ділянках чутливої шкіри (наприклад, на обличчі), та гідроксихлорохіну, що є першою лінією у хворих на СЧВ, обмежені докази на підтримку інших DMARD. Помірні докази підтверджують ефективність талідоміду, але він має значний ризик токсичності. Серед біологічної терапії наявні помірні докази для белімабу. Отже, є багато варіантів управління ШЧВ, у т. ч. місцеві, системні та біологічні препарати, зі змінним балансом ефективності й токсичності.

Субаналіз на основі демографічних характеристик щодо безпеки та переносимості нінтеданібу в пацієнтів з інтерстиціальним захворюванням легень, пов'язаним із системним склерозом (SSc-ILD), провели O. Distler і співавт. у дослідженні SENSICIS. У цьому дослідженні в пацієнтів із SSc-ILD побічні ефекти, пов'язані з нінтеданібом, були керованими для більшості пацієнтів і характеризувалися переважно шлунково-кишковими подіями. Оцінювали безпеку та переносимість нінтеданібу в підгрупах, визначених на основі демографічних характеристик на початковому рівні. Побічні події, що відбулися протягом 52 тиж лікування (незалежно від причинності), оцінювали в підгрупах пацієнтів за віком (<65 , ≥ 65 років), статтю, расою й вагою (≤ 65 , >65 кг). Лікування отримували всього 576 пацієнтів (288 – нінтеданіб; 288 – плацебо). На початковому рівні середній вік становив 54 роки, вага – 69,7 кг. У групі нінтеданібу діарея була найпоширенішим побічним ефектом у всіх підгрупах; зниження апетиту та зменшення ваги спостерігалися частіше в пацієнтів віком ≥ 65 років; про нудоту та блювання повідомлялося частіше в жінок, ніж у пацієнтів чоловічої статі; порушення печінкових проб помічалася частіше серед жінок віком ≥ 65 років. Схема терапії, заснована на рекомендаціях, наданих у клінічних випробуваннях, може допомогти пацієнтам впоратися з найпоширенішими побічними подіями, пов'язаними з терапією нінтеданібом.

Довгострокові наслідки

Про довгострокові особливості гранулематозу при поліангіті, системному некротичному АНЦА-асоційованому васкуліті здебільшого повідомлялося в невеликих групах пацієнтів. M. Iudici та співавт. надали дані щодо довгострокових наслідків у пацієнтів із гранулематозом при поліангіті, що були отримані з французького реєстру васкулітів. У всіх пацієнтів було виявлено антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (АНЦА) за допомогою реакції імунофлуоресценції та/або імуноферментного аналізу. У період із травня 1983 по квітень 2018 року до реєстру було внесено 795 хворих на поліангіт. За ними спостерігали в середньому $4,6 \pm 3,9$ року. Діагноз було встановлено в середньому в 53 ± 16 років, 52 (7%) – у віці >75 років. Основні клінічні прояви: лихоманка $>38^\circ\text{C}$ (43%), втрата ваги (45%), артралгії/артрити (52%). Спостерігалися ураження ЛОР-органів (80%), у т. ч. риніт (54%), гайморит (42%) та/або отит (23%); ураження легень (68%), у т. ч. вузлики (41%) й альвеолярні крововиливи (18%); неврологічні ураження (29%), у т. ч. периферичні (21%) та центральні (10%) прояви; ураження нирок (56%). Середній креатинін під час діагностики становив 93 мкмоль/л. Для індукції ремісії глюкокортикоїди призначали 772 (97%) пацієнтам (середня доза – 60 мг/добу) в поєднанні з внутрішньовенним (76%) або пероральним (7%) циклофосфамідом, ритуксимабом (6%) або метотрексатом (4,5%). Загальний рівень 5-та 10-річної виживаності становив 90 та 85% відповідно. Основні тяжкі побічні ефекти: ракові захворювання – 34 (4%), опортуністичні інфекції – 32 (4%), серцево-судинні події – 20 (3%). Результати наведених спостережень продемонстрували хорошу виживаність хворих на поліангіт (із низьким рівнем побічних ефектів).

H. Kim і співавт. провели систематичний огляд, метою якого було проаналізувати довгострокові тенденції захворюваності та смертності в пацієнтів зі склеродермічним нирковим кризом (СНК). До систематичного огляду було включено 20 досліджень, у яких узяли участь 14 059 пацієнтів із системним склерозом. Із них 854 мали СНК, а 4095 – термінальну стадію хронічної хвороби нирок, асоційовану із системним склерозом. Кумулятивна смертність у період після впровадження терапії інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) становила приблизно 20% через 6 міс, 30–36% за 1 рік, 19–40% за 3 роки та майже 50% за 10 років від початку СНК. Незважаючи на те що впровадження інгібіторів АПФ на початку 1970-х років мало наслідком зменшення на 50% смертності від СНК, подальшого поліпшення показників не спостерігалось. Рівень смертності від СНК був пропорційно вищим, ніж рівень смертності, пов'язаний із залученням інших органів при системному склерозі. Швидкість постійного діалізу після СНК становила 19–40%. У 3–17% хворих на системний склероз проведено трансплантацію нирок. Виживаність була вищою в пацієнтів після трансплантації нирок (54–91%) порівняно з хворими на діалізі (31–56%). Виживаність після трансплантації покращувалася з часом і була зіставною з відповідним показником у пацієнтів з іншими типами термінальної стадії хронічної хвороби нирок. На жаль, асоційовані із СНК смертність і захворюваність залишаються високими. Для покращення наслідків СНК необхідні нові методи лікування.

Конгрес ACR є унікальним, оскільки охоплює всі зрізи ревматології. Головна мета заходу – покращення розуміння специфіки ревматологічних захворювань, методів їх лікування і поширення нових знань серед професіоналів. Щороку ACR чудово справляється із цим завданням. Наступна зустріч відбудеться 6–11 листопада у Вашингтоні.

Підготувала **Тетяна Олійник**



О.І. Івашківський, к.м.н., КНП «Олександрівська клінічна лікарня»;
Т.А. Карасевська, к.м.н., Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Актуальні питання лікування спондилоартритів

Спондилоартрити (СпА) – це група хронічних запальних ревматичних захворювань, при яких переважно уражається осьовий скелет, відбувається ерозування та надалі кістковий анкілоз у хребті та/або крижово-клубових суглобах. Майже в чверті випадків СпА з часом прогресують, що асоційовано з чоловічою статтю, наявністю органічного пошкодження хребта/суглобів на момент початку лікування, ступенем активності захворювання.

Головними завданнями терапії СпА є максимальне збереження функціональної активності хребта та/або суглобів, запобігання структурним незворотним змінам, покращення якості життя пацієнтів і збереження їхньої соціальної функції шляхом контролю основних проявів захворювання. Лікування до досягнення мети (treat to target) – сучасна концепція ведення ревматологічних хворих, яка передбачає насамперед моніторинг стану пацієнта з використанням інтегральних показників кожні 1-3 міс і за потреби – відповідну корекцію терапії з досягненням ремісії чи мінімальної активності захворювання. Для визначення останньої експерти ASAS-EULAR рекомендують шкали ASDAS (оцінка активності анкілозивного спондиліту), BASDAI (оцінка активності анкілозивного спондиліту при СпА), DAPSA (оцінка активності псоріатичного артриту – ПсА) чи MDA (мінімальна активність захворювання у хворих на ПсА).

На сьогодні цілком доведеним є вплив інгібіторів фактора некрозу пухлини (ФНП) на показники активності СпА. Анти-ФНП-препарати застосовуються при лікуванні СпА з переважними аксіальними проявами в пацієнтів, які не мають достатнього ефекту від застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і в яких переважають периферичні прояви захворювання за відсутності достатнього ефекту від сульфасалазину (Van der Heijde D. et al., 2017). Отже, арсенал фармакологічних засобів, які могли б ефективно вплинути на перебіг і прогресування СпА, досить незначний, і більшість хворих потребує призначення анти-ФНП-препаратів.

Одним з інгібіторів ФНП, доступних на ринку України та дозволених до використання, є голіумаб – повністю людський моноклональний анти-ФНП-препарат. Голіумаб схвалено регуляторними органами Європейського Союзу (ЕМА) та США (FDA) для лікування запальних ревматичних захворювань (СпА, ПсА, ревматоїдного артриту – РА) та запальних захворювань кишечника (виразкового коліту, хвороби Крона). Підставою для цього стали результати низки масштабних досліджень щодо ефективності та безпеки голіумабу для лікування СпА (GO-RAISE), дорентгенологічної форми СпА (GO-AHEAD), РА (GO-BEFORE, GO-AFTER, GO-FORTH, GO-FORWARD) і ПсА (GO-REVEAL, GO-VIBRANT).

У дослідженні GO-RAISE було включено 356 пацієнтів зі СпА, в яких попередньо відзначали недостатній ефект від НПЗП і базисних засобів. Пацієнтів рандомізовано на три групи: голіумаб 50, 100 мг або плацебо 1 раз на 4 тиж. У разі недосагнення ASAS 20 на 16-му тижні пацієнти з групи

плацебо переводилися до групи голіумабу. За результатами дослідження, на 14-й тиждень ASAS 20 у групі пацієнтів, які отримували голіумаб 50 мг, досягнуто в 59,4%, голіумаб 100 мг – у 60%. Покращення за BASMI $\geq 1,0$ од. на 14-му тижні мали 44,2% хворих, які отримували голіумаб у дозі 50 мг, а на 24-му – 47,2%. На 104-му тижні лікування щонайменше 20% покращення за шкалою ASAS мали 60,1% пацієнтів групи голіумабу 50 мг, 71,4% – групи голіумабу 100 мг, 38,5% пацієнтів групи плацебо; досягнення ASAS 40 зафіксовано в 55,8; 54,3 та 38,5% осіб відповідно. Середнього показника BASDAI та BASFI < 3 на 104-й тиждень досягнуто в усіх групах.

Випробування GO-AHEAD проводилося за участі 198 пацієнтів із дорентгенологічним аксіальним спондилітом. Лікування голіумабом 50 мг підшкірно (п/ш) упродовж 16 тиж, порівняно з плацебо, сприяло достовірному зменшенню інтенсивності запалення в сакроілеальних з'єднаннях за результатами MPT: -5,3 проти -1,0 відповідно ($p=0,001$). Загалом покращення за MPT-шкалою ураження сакроілеальних з'єднань було більш значимим у пацієнтів, які на початок лікування мали активний сакроілеїт за результатами MPT та/або підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ). Авторі припускають, що саме ці прогностичні фактори відповіді на лікування можуть бути використані в клінічній практиці для персоналізації терапевтичного підходу. Крім того, на 16-му тижні лікування покращення ASAS 20 зареєстровано в 71,1% хворих, які приймали голіумаб, а також відзначено достовірне зниження показників BASFI, BASMI, MASES (Маастрихтський індекс підрахунку ентезитів) порівняно з плацебо.

У реальній клінічній практиці в Німеччині проведено неінвазивне дослідження GO-NICE. До проспективного аналізу ефективності та безпеки голіумабу в дозі 50 мг 1 р/міс включено 1458 пацієнтів: 474 – з РА, 501 – із ПсА, 483 – із СпА. Середній показник BASDAI знизився в пацієнтів зі СпА з 5,0 до 3,4 через 3 міс лікування, далі продовжував

знижуватися й до 24 міс утримувався на рівні 2,4. Частота відповіді за критерієм ефективності ПсА (PsARC) становила 67,9% через 24 міс. Лікування добре переносилося, профіль безпеки був збісавний із таким у попередніх рандомізованих клінічних випробуваннях.

Власне дослідження проведено на базі першого ревматологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва, де під спостереженням перебувають 12 пацієнтів (1 жінка й 11 чоловіків), які отримують лікування голіумабом у дозі 50 мг п/ш 1 раз на 4 тиж. Характеристику хворих і динаміку активності захворювання за основними показниками наведено в таблиці.

На тлі лікування стан хворих значно покращився: зменшилися тривалість ранкової скутості, больові відчуття й обмеження рухів у хребті, знизилася гострофазові показники активності захворювання (СРБ, ШОЕ). У 2 пацієнтів, які на початку лікування приймали глюкокортикоїди, вже через 1 міс їх поступово відмінили. Покращення відзначали вже після першого застосування голіумабу, що виявлялося в зменшенні тривалості ранкової скутості та зниженні індексів BASFI, BASDAI, BASMI. Виразеніший ефект спостерігали в пацієнтів із дорентгенологічною формою аксіального спондиліту. Поліпшилися функціональна спроможність та якість життя хворих. Серед небажаних явищ фіксували транзиторне підвищення АСТ і АЛТ, яке не потребувало відміни препарату чи додаткового лікування, – в 1 пацієнта, а також інфекцію верхніх дихальних шляхів у легкій формі – у 2.

Варто зауважити, що функціональна активність хворих невід'ємно пов'язана з рентгенологічним прогресуванням захворювання. У разі спондиліту воно виявляється насамперед ерозуванням і появою нових синдесмофітів, які обмежують обсяг рухів у хребті та погіршують функціональні можливості пацієнта. Для оцінки рентгенологічного прогресування захворювання рекомендовано використовувати шкалу mSASSS (Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score). Згідно з методикою на бічних рентгенограмах оцінюють пере-

дні кути кожного з тіл хребців у грудному й поперековому відділах хребта на наявність ерозій та/або склерозу та/або квадратизації (1 бал), синдесмофітів (2 бали) та синдесмофітів, які з'єднують 2 хребці (3 бали). Загальна сума балів становить від 0 до 72.

У ході тривалих спостережень доведено зв'язок між активністю захворювання та виникненням нових синдесмофітів. Взаємозв'язок запалення й рентгенологічного прогресування СпА оцінювався впродовж 12 років у когорті пацієнтів OASIS. Підвищення активності СпА на 1 од. за ASDAS призводило до збільшення рентгенпрогресування на 0,72 од. кожні 2 роки. У пацієнтів з ASDAS $\geq 3,5$ (висока активність захворювання) оцінка за шкалою mSASSS за 2 роки збільшилася на 2,3 од. Через 12 років у пацієнтів із високою активністю СпА показник mSASSS збільшувався на 19 од., а в разі неактивного захворювання – на 5 од. (Ramiro S. et al., 2014).

У дослідженні GO-RAISE у хворих без синдесмофітів на початку лікування, котрі протягом 4 років приймали голіумаб (у дозі як 50, так і 100 мг), зафіксовано достовірну відсутність рентгенологічного прогресування за шкалою mSASSS. Отже, за відсутності синдесмофітів запобігти їх розвитку можливо, застосовуючи в лікуванні анти-ФНП-препарати, що забезпечують достовірне зниження запального процесу.

У рандомізованих клінічних дослідженнях із тривалим періодом спостереження показано уповільнення рентгенологічного прогресування на тлі терапії блокаторами ФНП. Утім, синдесмофіти, котрі вже були в пацієнтів на момент призначення препаратів, не зникли (Harron N. et al., 2013; Baraliakos X. et al., 2014; Molnar C. et al., 2018). Згідно з даними літератури, інгібітори ФНП найефективніші, коли прийом розпочато досить рано (при дорентгенологічному СпА) й лікування триває досить довго (12-24 міс). Найбільш значущими факторами ризику рентгенологічного прогресування при СпА визнано куріння та високу активність запалення.

Позаскелетні прояви СпА

Частота позаскелетних проявів (ПСП) при СпА, за даними літератури, коливається в межах від 10 до 50%. Їх інтенсивність не завжди чітко асоційована з активністю захворювання. Найчастішими ПСП при СпА є ураження очей (увеїт), шкіри (псоріаз), запальні захворювання кишечника (виразковий коліт і хвороба Крона), що значно погіршують якість життя пацієнтів, недостатньо відповідають на традиційне лікування НПЗП та синтетичними хворобомодифікуювальними протиревматичними препаратами (сульфасалазином, метотрексомом тощо).



О.І. Івашківський



Т.А. Карасевська

Таблиця. Характеристика хворих і динаміка активності захворювання на тлі лікування голіумабом				
Анкілозивний спондиліт, n=7				
Середній вік, років	Тривалість захворювання, років	ASDAS, балів 0	ASDAS, балів 6 міс	ASDAS, балів 9 міс
51,2 $\pm$ 6,5	6,4 $\pm$ 3,2	3,4 $\pm$ 0,8	2,2 $\pm$ 1,1	1,6 $\pm$ 0,9
Аксіальний спондиліт (дорентгенологічний СпА), n=3				
Середній вік, років	Тривалість захворювання, років	ASDAS, балів 0	ASDAS, балів 6 міс	ASDAS, балів 9 міс
42,5 $\pm$ 4,4	2,2 $\pm$ 0,8	2,9 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 0,9	1,2 $\pm$ 0,8
ПсА, n=2				
Середній вік, років	Тривалість захворювання, років	DAPSA, балів 0	DAPSA, балів 6 міс	DAPSA, балів 9 міс
45,2 $\pm$ 4,6	4,8 $\pm$ 2,3	3,4 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 0,9	1,4 $\pm$ 0,6

Ведення хворих на ЦД 2 типу із супутньою серцево-судинною патологією

Попри великі досягнення в дослідженні патогенезу цукрового діабету (ЦД) 2 типу, діагностиці та лікуванні цього захворювання, а також появу нових класів цукрознижувальних препаратів, які дозволили оновити терапевтичний алгоритм, чисельність хворих на ЦД неухильно зростає. Нині на ЦД хворіє кожен 11-й індивід, а до 2040 року хворітиме кожен 10-й. У розвинених країнах ЦД мають 8-10% населення.

У пацієнтів із ЦД підвищений ризик розвитку низки серцево-судинних захворювань (ССЗ), таких як захворювання периферичних артерій, ішемічний інсульт, стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ) і серцева недостатність (СН). Окрім того, діабет визнається фактором ризику смерті від ССЗ. Своєю чергою, ССЗ сьогодні є основною причиною передчасної смерті пацієнтів із ЦД і призводять до значного збільшення витрат на допомогу хворим.

Визначення поняття та класифікація ЦД

Починається ЦД як порушення вуглеводного обміну, а завершується як серцево-судинна хвороба. Провідною причиною смерті пацієнтів із ЦД є гострі ССЗ, саме від них помирають 8 із 10 хворих. Високу смертність пацієнтів із ЦД від гострих ССЗ визначає комбінування як факторів ризику, властивих для загальної популяції, а саме зловживання алкоголем, гіперкоагуляція, артеріальна гіпертензія (АГ), малорухливий спосіб життя, ожиріння, дисліпідемія, куріння, так і притаманних ЦД внутрішніх чинників ризику, як-от інсулінорезистентність, гіперглікемія, гіперінсулінемія, протеїнурія й мікроальбумінурія за наявності діабетичної нефропатії.

При цьому необхідно зауважити, що захворюваність і смертність від ішемічної хвороби серця в пацієнтів із ЦД перевищує прогнозований ступінь при звичайному підсумовуванні ризиків, що свідчить про прямий вплив гіперглікемії на атеросклеротичний процес. Діабет і серцево-судинні порушення – це дві сторони однієї медалі, тож не випадково Американська діабетична асоціація (ADA) визначає ці хвороби як рівні між собою.

Слід зауважити, що діагностичні критерії ЦД за останні 20 років істотних змін не зазнали (табл. 1).

Таблиця 1. Діагностичні критерії ЦД й інших порушень глікемії (ВООЗ)		
Час визначення	Концентрація глюкози, ммоль/л*	
	Цілісна капілярна кров	Венозна плазма
Норма		
Натще	3,3-5,5	4,0-6,1
Через 2 год після ПГТТ	<7,8	<7,8
Цукровий діабет		
Натще	≥6,1	≥7,0
Через 2 год після ПГТТ	≥11,1	≥11,1
Випадкове визначення	≥11,1	≥11,1
Порушення толерантності до глюкози		
Натще	<6,1	<7,0
Через 2 год після ПГТТ	≥7,8 та <11,1	≥7,8 та <11,1
Порушення глікемії натще		
Натще	≥5,6 та <6,1	≥6,1 та <7,0
Через 2 год після ПГТТ	<7,8	<7,8
Гестаційний діабет		
Натще	–	≥5,1 та <7,0
Через 1 год після ПГТТ	–	≥10
Через 2 год після ПГТТ	–	≥8,5

Примітки: *діагностика проводиться на підставі лабораторних визначень рівня глюкози; ПГТТ – пероральний глюкозотолерантний тест, проводиться в разі сумнівних значень глікемії для уточнення діагнозу. Переведення з ммоль/л у мг/дл: ммоль/л × 18,02 = мг/дл. Натще – означає рівень глюкози вранці після попереднього голодування протягом щонайменше 8 год і не більш ніж 14 год. Випадкове – означає рівень глюкози в будь-який час доби незалежно від часу прийому їжі.

Лікарі загальної практики, терапевти, кардіологи повинні їх знати і грамотно аналізувати у своїй повсякденній практиці.

Глікозильований гемоглобін як діагностичний критерій ЦД

Глікозильований гемоглобін (HbA_{1c}) є показником стану вуглеводного обміну протягом 3 міс і відображає середній уміст глюкози в крові за цей період. У 2011 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) схвалила можливість використання HbA_{1c} для діагностики ЦД. Дослідження має виконуватися з використанням методу визначення HbA_{1c}, сертифікованого відповідно до National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP Complications Trial) або International Federation of Clinical Chemists (IFCC) і стандартизованого відповідно до референтних значень, визначених у Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальним вважається рівень HbA_{1c} до 6,0% (42 ммоль/моль). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, показник HbA_{1c} 6,0-6,4% сам по собі не дозволяє встановити будь-який діагноз, але не виключає можливості діагностики ЦД за рівнем глюкози крові. Як діагностичний критерій ЦД 2 типу обраний рівень HbA_{1c} ≥6,5% (48 ммоль/моль).

Визначення рівня HbA_{1c} – зручний і надійний метод діагностики ЦД, який не потребує спеціальної підготовки (стану натще), не залежить від часу доби, фізичних навантажень, емоційних, стресових факторів напередодні дослідження, тому знайшов широке застосування в клінічній практиці. Утім, є певні ситуації, в яких дослідження на визначення HbA_{1c} може дати неправильні результати. До них належать серпоподібноклітинна анемія, II і III триместри вагітності, проведення гемодіалізу, недавня крововтрата чи переливання крові, лікування еритропоетином. Для діагностики ЦД у цієї категорії пацієнтів слід визначати рівень глюкози в плазмі крові.

У разі відсутності симптомів гострої метаболічної декомпенсації діагноз ЦД має бути встановлений на підставі двох цифр, які перебувають у діабетичному діапазоні, наприклад двічі визначений рівень HbA_{1c} або одноразове визначення HbA_{1c} у поєднанні з одноразовим визначенням рівня глюкози крові.

Методи контролю рівня глюкози крові

Для самоконтролю рівня глюкози крові рекомендується застосовувати глюкометри, призначені для індивідуального використання. Самоконтроль глюкози за допомогою глюкометрів наразі є основним у світовій практиці й надалі залишатиметься таким. За допомогою результатів самоконтролю можна оцінити конкретну ситуацію – поточний стан хворого на ЦД залежно від рівня глюкози в крові до та після їди, на тлі впливу різних харчових продуктів, фізичного навантаження, прийому цукрознижувальних препаратів.

Рекомендована частота обстежень при ЦД залежить від факту встановлення діагнозу, наявності ускладнень, варіантів цукрознижувальної терапії, віку пацієнта, типу ЦД. Так, у дебюті ЦД 2 типу самоконтроль глікемії в дорослого пацієнта має проводитися щонайменше 4 рази на добу. Кількість досліджень може підвищуватися при підборі дози інсуліну в пацієнтів із декомпенсацією ЦД, при стресах, інфекційних захворюваннях і фізичних навантаженнях.



О.М. Корж

Загальні принципи лікування ЦД у поєднанні із ССЗ в амбулаторних умовах

Переконавши дані рандомізованих контрольованих досліджень показали, що суворий контроль глікемії може зменшити мікросудинні ускладнення ЦД. Ефект жорсткого глікемічного контролю на макросудинні порушення менш очевидний. Тоді як гіперглікемія пов'язана з підвищеним ризиком ССЗ, нещодавні рандомізовані контрольовані дослідження не змогли продемонструвати явне зменшення серцево-судинного ризику при поліпшенні глікемії. Невеликий, але сприятливий вплив на ССЗ може спостерігатися через багато років. Наявність множинних супутніх захворювань при тривалому ЦД і фенотип комплексного ризику, що розвивається в контексті інсулінорезистентності, ймовірно, пояснює, чому контроль HbA_{1c} не вирішує проблему ризику ССЗ достатньою мірою.

Чинники, що зумовлюють збільшення ризику розвитку ССЗ при ЦД, включають гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, гіперглікемію, гіпертензію, ліпідемію та тромбоз. Запалення й мікробіом теж можуть бути додані в список залучених факторів. Отже, терапія ЦД в ідеалі має бути націлена на всі ці найменні більшість цих процесів.

Лікування ЦД охоплює такі напрями: зміна способу життя (дієта, фізичні навантаження); цукрознижувальна терапія; контроль факторів ризику (АГ, дисліпідемія, хронічна хвороба нирок); навчання пацієнта та самоконтроль. Основними цілями лікування ЦД є нормалізація вуглеводного обміну, зниження артеріального тиску (АТ) і нормалізація рівня ліпідів у крові.

Вибір індивідуальних цілей лікування залежить від віку пацієнта, очікуваної тривалості життя, наявності тяжких ускладнень і ризику тяжкої гіпоглікемії.

Нефармакологічний контроль гіперглікемії

ADA та Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) спільно опублікували клінічні рекомендації, в яких підкреслено провідну роль модифікації способу життя як першочергового заходу профілактики та/або лікування ЦД. Здоровий спосіб життя має першорядне значення для запобігання переходу від порушення толерантності до глюкози (ПТГ) до розвитку діабету та включає в себе здорове харчування, фізичну активність, підтримання здорової ваги та припинення куріння.

Дієта

У цілому визнається, що можуть бути прийнятними кілька типів харчування, при цьому дієта повинна бути фізіологічно грамотною: кількість енергії в спожитих продуктах має відповідати енергетичним потребам хворого; кількість білків, жирів, вуглеводів повинна бути збалансованою; прийом їжі протягом дня – 5-6 разів.

Хворим на діабет із надмірною вагою, щоб посилити відчуття насичення, потрібно включати в дієту такі овочі, як свіжа та квашена капуста, салат, шпинат, зелений горошок, огірки, помідори. Для поліпшення функції печінки, котра страждає при діабеті, потрібно вводити в дієту продукти, що містять ліпотропні фактори (сир, соя, вівсяна каша та ін.), а також обмежувати вживання м'ясних, рибних бульйонів і смажених страв. Споживання солі теж слід обмежити.

Є кілька варіантів дієти в разі ЦД, але практично в домашніх умовах можна користуватись однією, котру легко пристосувати до лікування будь-якого хворого, виключаючи або додаючи окремі страви чи продукти.

Фізична активність

Фізична активність важлива для запобігання розвитку ЦД у пацієнтів із ПТГ, а також для контролю глікемії та пов'язаних із нею ускладнень ССЗ. Аеробні тренування та тренування з обтяженнями покращують дію інсуліну й рівень глюкози в плазмі, а також позитивно впливають на АТ, ліпідний профіль й інші фактори ризику ССЗ. При цьому необхідні регулярні фізичні вправи. Комбінація аеробних і силових тренувань забезпечує краще поліпшення глікемічного контролю, ніж будь-який інший тип тренування. У проспективних когортних дослідженнях було також показано, що фізичні вправи пов'язані з поліпшенням результатів лікування ССЗ і зниженням загальної смертності в пацієнтів із ЦД та осіб із ПТГ.

Куріння

Оскільки куріння підвищує ризик розвитку ЦД, ССЗ і передчасної смерті, його слід уникати. Відмова від куріння знижує ризик ССЗ. Людям із ЦД, які курять, має бути запропонована структурована програма відмови від куріння, включно з фармакологічною підтримкою.

Зниження ваги

Більшість європейців із ЦД страждають на ожиріння, тому контроль ваги вважається центральним компонентом модифікації способу життя. Без втручань щодо контролю маси тіла складно домогтися значного поліпшення перебігу ЦД і ССЗ. Дослідження Look AHEAD оцінило вплив довгострокової втрати ваги на глікемію та профілактику ССЗ у разі ЦД. Через рік пацієнти, в яких проводилась інтенсивна корекція способу життя, показали в середньому втрату ваги на 8,6%, значно нижчий рівень HbA_{1c} і зменшення кількох факторів ризику ССЗ. Ці переваги зберігалися через 4 роки. Проте жодної різниці щодо ССЗ не було помічено між групою інтенсивного втручання й контрольною групою, тому дослідження було припинено. У пацієнтів з ожирінням бариатрична хірургія може забезпечити тривалу втрату ваги; було показано, що цей метод знижує частоту виникнення ЦД і смерті.

Слід зазначити, що, як продемонструвало клас-терне рандомізоване клінічне дослідження з вивчення ремісії при діабеті (DiRECT), у пацієнтів із ЦД тривалістю до 6 років можна досягти значного покращення перебігу захворювання шляхом зниження маси тіла, котре досягається за допомогою заснованої на фактичних даних програми структурованого контролю ваги (проводиться на рівні первинної медичної допомоги). Втручання являло собою початкову фазу загальної дієти з використанням низькоенергетичної дієтичної формули (близько 830 ккал/добу, 59% вуглеводів, 13% жирів, 26% білків, 2% клітковини) з подальшою структурною зміною їжі та щомісячними візитами для довгострокової підтримки досягнутого результату. Майже в половини (46%) учасників у групі втручання спостерігалася ремісія діабету через 12 міс порівняно з 4% у контрольній групі.

Терапія протидіабетичними препаратами

Стратифікація цукрознижувальної терапії проводиться залежно від вихідного рівня HbA_{1c} при встановленні діагнозу ЦД. Залежно від того, наскільки вихідний рівень перевищує індивідуальний цільовий показник HbA_{1c} конкретного пацієнта, на старті лікування можуть бути обрані або монотерапія, або комбіноване лікування. Якщо вихідний показник HbA_{1c} перевищує індивідуальний цільовий рівень пацієнта не більш ніж на 1%, показана монотерапія; при перевищенні цільових цифр на 1,0-2,5% рекомендована

подвійна терапія відразу зі старту; якщо йдеться про різницю в понад 2,5%, можна розпочати лікування з потрійної терапії або інсулінотерапії.

Залежно від домінуючої клінічної ситуації, наявності ускладнень, супутньої патології проводиться персоналізація вибору цукрознижувальних препаратів.

За наявності ризику ССЗ як додатковий цукрознижувальний засіб слід призначити один із препаратів із наявною доказовою базою щодо зниження ризику серйозних серцево-судинних подій та/або кардіоваскулярної смерті.

Нині перевагу слід віддавати комбінації метформіну з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) – екзенатиду та ліраглутиду, а також із селективними інгібіторами натрій-глюкозного котранспортера 2 типу (ІНГКТ-2) / гліфлозинами (емпагліфлозін і канагліфлозін), які мають доведені серцево-судинні переваги в пацієнтів з атеросклеротичним ССЗ.

Рекомендації ґрунтуються на результатах дослідження LEADER, у якому на великому клінічному матеріалі (9340 пацієнтів із ЦД 2 типу та високим серцево-судинним ризиком) переконливо продемонстровано зниження ризику первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, нефатальний мозковий інсульт), зниження ризику серцево-судинної смерті, зниження композитної кінцевої точки (коронарна реваскуляризація, нестабільна стенокардія, госпіталізація з приводу СН) у групі пацієнтів, які отримували ліраглутид (арГПП-1) порівняно з плацебо.

Результати інших багатоцентрових клінічних досліджень, зокрема EMPA-REG OUTCOME, показали, що ІНГКТ-2 емпагліфлозін асоційований зі зниженням ризику 4-компонентної кінцевої точки (серцево-судинної смерті, нефатального ІМ, нефатального мозкового інсульту, госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії) та 3-компонентної кінцевої точки (серцево-судинної смерті, нефатального ІМ, нефатального мозкового інсульту) в групі пацієнтів із ЦД, у тому числі у хворих із низьким/помірним або високим серцево-судинним ризиком.

У разі недосягнення цільових рівнів HbA_{1c} або за наявності небажаних ефектів у застосовуваних препаратів слід призначити цукрознижувальні засоби з інших груп із доведеною серцево-судинною безпекою: інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4), тіазолідиніони (ТЗД), препарати сульфонілсечовини (ПСС) останнього покоління в невеликих дозах, базальний інсулін.

При встановленні діагнозу хронічної СН (ХСН) показане призначення препаратів із доведеними перевагами щодо ХСН. Обирати слід ІНГКТ-2 із доведеними перевагами щодо ХСН при адекватній швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Якщо цільових рівнів HbA_{1c} досягти не вдається, необхідно інтенсифікувати терапію, додавши препарати інших груп із доведеною серцево-судинною безпекою (арГПП-1 або представники інших класів: ІДПП-4, крім саксагліптину, базальний інсулін, ПСС останнього покоління). При ХСН рекомендується уникати призначення ТЗД.

Отже, слід дотримуватися певних правил ведення хворих на ЦД 2 типу із серцево-судинними ускладненнями (рис.).

У пацієнтів із ССЗ у складі цукрознижувальної терапії рекомендується використовувати ІНГКТ-2 або арГПП-1, які мають доведені серцево-судинні переваги. В осіб із ХСН або високим ризиком її розвитку рекомендується використовувати в складі терапії ІНГКТ-2. За наявності множинних факторів ризику перевагу має призначення ІНГКТ-2 або арГПП-1. При застосуванні комбінацій слід зважати на раціональність поєднання цукрознижувальних препаратів.

Контроль порушень ліпідного обміну

У хворих на ЦД часто спостерігається поєднане підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів. Лікування гіперхолестеринемії – один із головних механізмів зниження серцево-судинного ризику в пацієнтів як з ЦД 2 типу, так і з ЦД 1 типу.

Усі пацієнти з ЦД віком понад 40 років незалежно від наявності факторів ризику й молодші пацієнти з хронічною хворобою нирок або множинними факторами ризику повинні отримувати терапію статинами з метою зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

У хворих на ЦД дуже високого ризику необхідно добиватися зниження рівня ЛПНЩ <1,4 ммоль/л або принаймні на 50% від вихідного. У пацієнтів із ЦД високого ризику цей показник становить <1,8 ммоль/л або слід прагнути зниження рівня ЛПНЩ принаймні на 50% від вихідного. У хворих на ЦД із недостатнім зниженням рівня ЛПНЩ на тлі статинотерапії рекомендується розглянути можливість призначення езетимібу чи блокатора пропротеїнової конвертази субтилізину/кексинового типу 9 (PCSK9).

Терапія фібратами у хворих на ЦД не сприяє зниженню серцево-судинних ускладнень.

Контроль артеріального тиску

Параметри цільового АТ для пацієнтів із діабетом є такими: систолічний АТ – до 130 мм рт. ст., але не нижче 120 мм рт. ст.; діастолічний АТ – до 80 мм рт. ст., але не нижче 70 мм рт. ст., оскільки інакше тиск буде надмірно низьким, особливо в літніх людей (табл. 2).

Таблиця 2. Цільовий рівень АТ у пацієнтів із ЦД	
Показник	Цільові значення, мм рт. ст
Систолічний АТ	>120, але ≤130
Діастолічний АТ	>70, але ≤80

Основні вимоги для медикаментозної терапії АГ при ЦД:

- перевага віддається інгібітору ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ) або антагоністу рецепторів ангіотензину II (АРА) в осіб із непереносимістю ІАПФ;
- часто потрібна комбінована медикаментозна терапія, тобто блокатор ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (ІАПФ чи АРА) та блокатор кальцієвих каналів або сечогінний засіб; як перша лінія рекомендується комбінована терапія;
- комбінована терапія ІАПФ та АРА не рекомендується.

Прогноз

При ефективній терапії ЦД прогноз для життя хворих зазвичай відносно сприятливий. При неадекватному контролі глікемії, АТ і ліпідів у крові різко зростає ризик мікро- й макросудинних ускладнень ЦД. Понад 55% хворих на ЦД помирають від ІМ. У проспективному епідеміологічному дослідженні UKPDS показано, що зниження рівня середнього HbA_{1c} на кожен 1% у пацієнтів з уперше виявленим ЦД забезпечує зменшення загальної частоти смерті й ускладнень ЦД у середньому на 21%. При цьому смертність від ЦД знижується на 21%, частота ІМ – на 14%, мікросудинних ускладнень – на 37%.

Висновки

Згідно зі світовим досвідом, лікування ЦД має розпочинатися якомога раніше. Якщо людина тривалий час (роками) житиме з високим рівнем глюкози в крові, не контролювати процес, то можуть запуститися реакції метаболічної пам'яті, змінити які згодом дуже складно, а то й узагалі неможливо. Тому призначення медикаментозної терапії – не найголовніше з того, що має можливість зробити сімейний лікар для хворого. Досить значимою видається освітня діяльність.

У сучасних посібниках медикаментозне втручання регламентується виходячи зі скринінгових даних рівня глікозильованого гемоглобіну. Проте чим раніше відновити контроль над глікемією й метаболізмом жиру, тим більші надії можемо покладати на те, що лікування пацієнта буде більш ефективним і безпечним. Під контролем хвороби розуміють не тільки кваліфіковану діяльність лікаря, а й фізичні, розумові та вольові зусилля з боку хворого, оскільки дієва терапія ЦД 2 типу неможлива без інтенсивного залучення пацієнта, без його найвищої мотивованості.

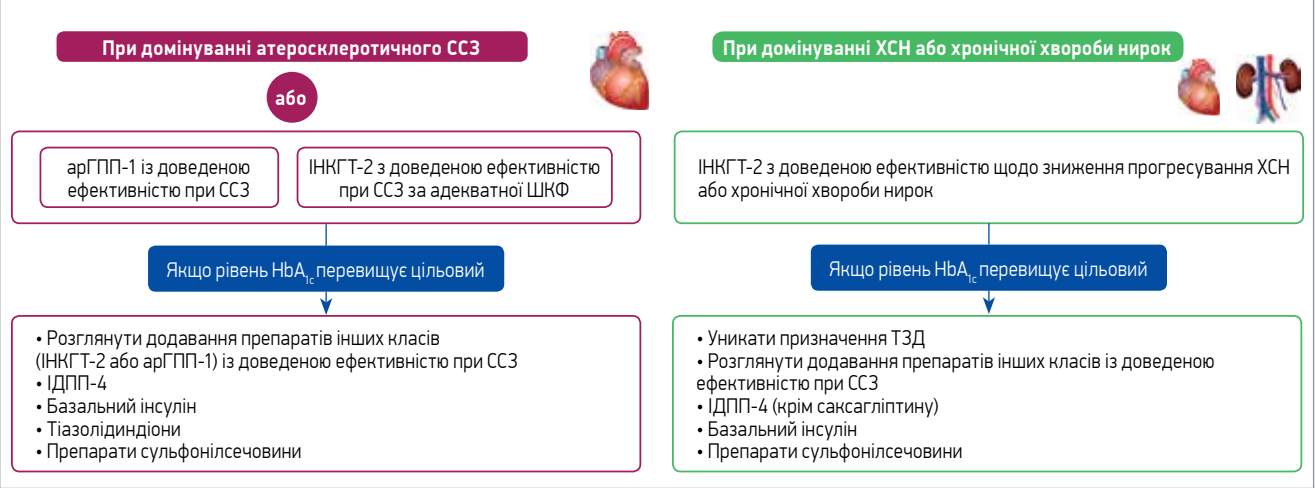


Рис. Рекомендації EASD/ADA з лікування пацієнтів із ЦД і супутніми атеросклеротичними ССЗ або хронічною хворобою нирок

Клівас

Розувастатин 10 мг • 20 мг



- №1 серед розувастатинів¹
- Стабільна доступність завдяки соціальній програмі²

1. В упаковках, з 2016 по 2020 роки, PharmExplorer на 15.01.2020 рік (без урахування реімбурсаційного симвастатину). 2. Соціальна програма — можливість придбання упаковок №10 і №20 за спеціальною ціною в рамках акцій, що проводяться спільно з дистриб'юторами ТОВ «Асіно Україна».

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КЛІВАС.

Склад. 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,4 мг або 20,8 мг (в перерахунку на розувастатин 10 мг або 20 мг). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС C10AA07. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин є селективним конкурентним інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, що перетворює 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А в мевалонат, попередник холестерину. Розувастатин знижує рівень холестерину ЛПНЩ (ХС ЛПНЩ),

загального холестерину і тригліцеридів (ТГ), збільшує рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних ускладнень. Лікування атеросклерозу. **Побічні реакції (дії).** Зазвичай слабкі та тимчасові. Головний біль, запаморочення, запор, нудота, біль в животі, біль у м'язах, астения. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** №UA / 12971/01/01, №UA / 12971/01/02. **Виробник:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія).

Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів.

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

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



Связь между применением ингибиторов протонной помпы и инфарктом миокарда: данные Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США

Имеются ограниченные и противоречивые данные о связи между применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) и возникновением инфаркта миокарда (ИМ). Это исследование направлено на изучение случаев возникновения ИМ, связанного с использованием ИПП, из базы данных Системы отчетности о нежелательных явлениях Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA).

Методы. Это перекрестное исследование с использованием данных FDA за период с декабря 2013 по апрель 2018 года. Для описания демографических данных использовалась стандартная описательная статистика. Логистический регрессионный анализ проводился с целью изучения связи между независимыми переменными и ИМ.

Результаты. Из 52 443 человек, которые принимали ИПП и у которых отмечались неблагоприятные явления, зарегистрированные в базе данных FDA, у 726 (1,38%) отмечался ИМ. Из всех ИПП, являвшихся причиной ИМ, наибольшая доля приходилась на эзомепразол (1,81%). По сравнению с другими ИПП эзомепразол ассоциировался со значительно более высокой частотой ИМ (коэффициент рисков (КР) 1,53; $p < 0,001$), тогда как лансопразол был связан с более низкой частотой ИМ (КР 0,74; $p = 0,03$).

Выводы. Среди ИПП эзомепразол, по-видимому, ассоциирован с самым высоким риском развития ИМ. Хотя выявленные взаимосвязи не отображают причинно-следственную связь, эта научная работа показала необходимость дальнейших исследований, чтобы определить, может ли ИПП, особенно эзомепразол, являться причиной ИМ.

Tan J.M. et al. The association between proton pump inhibitors and myocardial infarction: what do Food and Drug Administration data tell us? J. Res. Pharm. Pract. 2019 Jul-Sep.

Несоответствие между образованием фибринового сгустка и фибринолизом является предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Несмотря на длительную антиагрегантную терапию ацетилсалициловой кислотой (АСК), рецидивирующие сердечно-сосудистые события остаются частыми у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Целью данного исследования было определить, являются ли характеристики фибриновой сети прогностическими для сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС, получавших монотерапию АСК.

Методы. В исследование были включены 786 пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС и перенесенным ИМ, сахарным диабетом (СД) 2 типа либо с двумя этими состояниями. Среднее время наблюдения составило 3 года. При включении в исследование свойства фибринового сгустка оценивали с использованием турбидиметрического анализа и изучали следующие параметры сгустка:

- максимум поглощения, показатели плотности и толщины волокна;
- время лизиса, оценка потенциала фибринолиза;
- площадь под кривой (AUC), показатели образования сгустка и лизиса.

Первичной конечной точкой был комплекс несмертельного ИМ, ишемического инсульта и смерти вследствие сердечно-сосудистой патологии. КР оценивались с использованием многомерной пропорциональной регрессии рисков Кокса.

Результаты. Всего было достигнуто 70 первичных конечных точек. Чаше всего она достигалась у пациентов с ИБС с увеличением AUC для фибринозного сгустка (общий КР для первого и четвертого квартиля: 2,4 (95% доверительный интервал, ДИ 1,2-4,6; $p = 0,01$). Этот результат оставался значительным после поправки на потенциальные альтернативные причины развития нежелательного явления (скорректированный КР 2,4; 95% ДИ 1,2-4,8; $p = 0,01$). Ни максимум поглощения сгустка, ни время лизиса не показали значимой связи с будущими сосудистыми событиями (скорректированный КР для максимальной абсорбции 1,8; 95% ДИ 0,9-3,7; $p = 0,09$) и временем лизиса 1,6 (95% ДИ 0,8-3,0; $p = 0,18$).

Выводы. Результаты исследования показывают, что увеличение AUC для фибринозного сгустка служит предиктором будущих сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС, получающих монотерапию АСК.

Neergaard-Petersen S. et al. Imbalance between fibrin clot formation and fibrinolysis predicts cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. Thromb. Haemost. 2019.

Систолическая дисфункция левого желудочка и сердечно-сосудистые исходы при тетраде Фалло: систематический обзор и метаанализ

Хотя имеются достоверные данные о патофизиологии и прогностических последствиях систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с приобретенным пороком сердца, аналогичных прогностических данных для популяции с тетрадой Фалло недостаточно.

Цель этого исследования состояла в том, чтобы выполнить метаанализ всех испытаний, в которых оценивалась взаимосвязь между фракцией выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) и сердечно-сосудистыми нежелательными явлениями (НЯ), такими как смерть, внезапная сердечная смерть (ВСС) или устойчивая желудочковая тахикардия.

Методы. В рамках исследования использовались модели случайных эффектов для расчета КР и 95% ДИ.

Результаты. Из 1809 ссылок было выбрано 7 исследований с участием 2854 пациентов (возраст – 28 ± 4 года). За $5,6 \pm 3,4$ года было зафиксировано

82 случая смерти, 17 случаев ВСС и 56 случаев желудочковой тахикардии. В целом ВСС наступила у 5,1% (144 пациента). Снижение ФВ ЛЖ на 5% было предиктором ВСС (КР 1,29; 95% ДИ 1,09-1,53; $p = 0,001$). Также ФВ ЛЖ $< 40\%$ выступала в качестве предиктора ВСС (КР 3,22; 95% ДИ 2,16-4,80; $p < 0,001$).

Выводы. Систолическая дисфункция ЛЖ была независимым предиктором ВСС, также отмечалось 30% увеличение риска ВСС на каждые 5% снижения ФВ ЛЖ и 3-кратное увеличение риска ВСС у пациентов с ФВ ЛЖ $< 40\%$ по сравнению с другими пациентами. Эти данные подчеркивают важность включения систолической функции ЛЖ в стратификацию клинического риска у пациентов с тетрадой Фалло и необходимость изучения новых вариантов лечения для решения этой проблемы.

Egbe A.C. et al. Left ventricular systolic dysfunction and cardiovascular outcomes in tetralogy of fallot: systematic review and meta-analysis. Can. J. Cardiol. 2019.

Острый миокардит, осложненный постоянной полной атриовентрикулярной блокадой, вызванный бактериемией *Escherichia coli*: редкий клинический случай

Острый миокардит, осложненный полной атриовентрикулярной блокадой (ПАВБ), редко встречается в клинической практике.

В этом обзоре сообщается о редком клиническом случае миокардита, осложненного постоянной ПАВБ, вызванного бактериемией *Escherichia coli* (*E. coli*).

Клинический случай. Женщина 77 лет поступила в отделение неотложной помощи с болью в груди, головокружением, тошнотой и холодным потом в течение одного дня. В анамнезе – СД 2 типа, гиперлипидемия, хроническая болезнь почек с регулярной медикаментозной терапией.

В культурах крови и мочи была выявлена кишечная палочка. Локальное нарушение движения нижней стенки при эхокардиографии, необъяснимые опасные для жизни аритмии, аномальная электрокардиограмма в недавнем анамнезе, повышенные сердечные тропонины и здоровые коронарные артерии при ангиографии составляли картину, характерную для миокардита, вызванного кишечной палочкой. Была проведена имплантация двухкамерного кардиостимулятора из-за установления необратимой ПАВБ.

Пациентка выписана на 8-й день. Не имела симптомов через 15 мес наблюдения, отмечались нормализация сегмента ST и нормальная функция ЛЖ.

Выводы. Этот исключительно редкий случай миокардита, вызванного кишечной палочкой, маскирующегося под острый ИМ с подъемом сегмента ST и постоянными последствиями в виде ПАВБ, подчеркивает важность подъема сегмента ST неишемической этиологии и потенциального влияния сепсиса, вызванного *E. coli*, на проводящую систему сердца.

Hsu C.T. et al. Acute myocarditis complicated with permanent complete atrioventricular block caused by Escherichia coli bacteremia: A rare case report. Medicine (Baltimore). 2019.

Фульминантный и острый нефульминантный миокардит у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ

Фульминантный миокардит (ФМ) является формой острого миокардита, характеризующейся тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ, требующей инотропной и/или механической поддержки кровообращения. Одноцентровое исследование показало, что у пациентов с ФМ результаты были лучше, чем у пациентов с острым нефульминантным миокардитом (НФМ) с систолической дисфункцией ЛЖ, но в остальном гемодинамический стабильных. Недавно эти выводы были оспорены, поэтому разногласия все еще существуют.

Целью данного исследования было предоставить дополнительные данные о результатах ФМ и выяснить, может ли стратификация пациентов на основе основных гистологических подтипов дать дополнительную прогностическую информацию.

Методы. В ретроспективный международный реестр, включающий 16 больниц, были в общей сложности включены 220 пациентов (средний возраст – 42 года, 46,3% – женщины) с гистологически доказанным острым миокардитом (проявление симптомов < 30 дней), все – с систолической дисфункцией ЛЖ. Основной конечной точкой было наступление сердечной смерти или трансплантация сердца в течение 60 дней после поступления и при длительном наблюдении.

Результаты. У пациентов с ФМ ($n = 165$) частота сердечной смерти и трансплантации сердца была значительно выше, чем у пациентов с НФМ ($n = 55$), как через 60 дней (28,0 против 1,8% соответственно; $p = 0,0001$), так и при 7-летнем последующем наблюдении (47,7 против 10,4% соответственно; $p < 0,0001$). При использовании многомерного анализа Кокса гистологический подтип стал еще одной переменной, влияющей на исход у пациентов с ФМ, с гигантоклеточным миокардитом, имеющим значительно худший прогноз по сравнению с эозинофильным и лимфоцитарным миокардитом. В субанализе, включающем только взрослых с лимфоцитарным миокардитом, основные конечные точки достигались чаще при ФМ по сравнению с НФМ как через 60 дней (19,5 против 0% соответственно; $p = 0,005$), так и через 7 лет наблюдения (41,4 против 3,1% соответственно; $p = 0,0004$).

Выводы. Этот международный регистр подтверждает, что у пациентов с ФМ частота сердечной смерти и трансплантации сердца выше, чем в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе по сравнению с пациентами с НФМ. Кроме того, данное исследование предоставляет доказательства того, что гистологический подтип ФМ обладает независимой прогностической ценностью, подчеркивая необходимость своевременной эндомиокардиальной биопсии при этом состоянии.

Ammirati E. et al. Fulminant versus acute nonfulminant myocarditis in patients with left ventricular systolic dysfunction. J. Am. Coll. Cardiol. 2019.

Подготовила **Дарья Мазепина**



Довіра препаратам КРКА – це довіра якості, ефективності та безпечності, що засновані на десятиріччях клінічних досліджень^{1,2}



АТОРИС

таблетки по 10 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг аторвастатин

Надійний шлях
до мети



Роксера®

розувастатин
таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг

Нестримна Сила



Аторис. Склад. 1 таблетка містить 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг або 60 мг аторвастатину у вигляді аторвастатину кальцію. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Аторвастатин. Код АТС С10А А05. **Показання.** Гіперліпідемія. (Первинна гіперхолестеринемія та комбінована (змішана) дисліпідемія; гіпертригліцеридемія; первинна дисбеталіпопротеїнемія; гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія; гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячого віку (10-17 років)). Попередження серцево-судинних захворювань і ускладнень. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого інгредієнта препарату. Захворювання печінки в гострій фазі або при стійкому підвищенні (невідомого генезу) рівнів трансаміназ у сироватці крові в 3 чи більше разів. Під час вагітності, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують належні методи контрацепції. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають у дозі 10-80 мг 1 раз на добу щоденно, у будь-який період дня, незалежно від прийому їжі. Початкову та підтримувальну дози препарату підбирають індивідуально, залежно від вихідного рівня ХС ЛПНЩ, цілі лікування та відповіді. **Побічні реакції.** Побічні ефекти у більшості випадків легкого ступеня тяжкості та тимчасові. З боку психіки: кошмарні сновидіння, безсоння. З боку імунної системи: алергічні реакції, анафілаксія. З боку обміну речовин та харчування: гіперглікемія, гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія, цукровий діабет. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: розлад статевої функції, імпотенція, гінекомастія. З боку нервової системи: головний біль, парестезія, запаморочення, гіпестезія, дисгевзія, амнезія, периферична нейропатія. З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: біль у горлі та гортані, носова кровотеча. Інфекції та інвазії: назофарингіт. З боку системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. З боку органів зору: затьмарення зору, порушення зору. З боку органів слуху: дзвін у вухах, втрата слуху. З боку метаболізму та харчування: підвищення трансаміназ, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення КФК, гіперлікемія. З боку травної системи: запор, метеоризм, диспепсія, нудота, діарея, блювання, біль у животі, відрижка, панкреатит. Гепатобіліарні порушення: гепатит, холестаза, печінкова недостатність. З боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, шкірні висипання, свербіж, алопеція, ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит, с-м Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. З боку кістково-м'язової системи: міалгія, артралгія, біль у кінцівках, м'язові спазми, набряк суглобів, біль у спині, ший, слабкість м'язів, міопатія, міозит, рабдоміоліз, тендонопатія. Загальні порушення: нездужання, пірекія, астенія, біль у грудях, периферичні набряки, стомлюваність, пропасниця. Лабораторні показники: відхилення функціональних проб печінки, підвищення рівня креатинінази в крові, наявність лейкоцитів у сечі. Підвищення рівня трансаміназ у сироватці є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Аторвастатин знижує утворення ЛПНЩ, що циркулюють. Аторвастатин знижує концентрації ЗХС (30-46%), ХС ЛПНЩ (41-61%), аполіпопротеїну В (34-50%) та ТГ (14-33%), спричиняючи варіабельне підвищення ХС ЛПВЩ та аполіпопротеїну А. Крім впливу на ліпиди плазми аторвастатин має інші ефекти, які посилюють його антиатеросклеротичну дію. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. По 3 або 9 блістерів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Роксера. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Роксеру можна приймати в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. Підбираючи початкову дозу слід враховувати індивідуальний рівень холестерину у пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівнів HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90% максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10%). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі Р450, який не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері, по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, d. d., Novo mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/en/>) 2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [editorial]. Krka Med Farm 2014; 26(38).

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою –
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

Місце статинів у первинній профілактиці ішемічної хвороби серця

У листопаді 2019 року в Києві відбулося XIII засідання Українського товариства з атеросклерозу «Новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу й ІХС».



ної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов.

Передусім доповідач розглянув важливість визначення ступеня серцево-судинного ризику (ССР), який впливає на тактику ведення й рішення щодо доцільності призначення статинів та інших лікарських засобів як первинної профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ). Відповідно до останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства з вивчення атеросклерозу щодо лікування дисліпідемій (ESC/EAS, 2019), оцінку ССР рекомендовано здійснювати за допомогою шкали SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), що визначає ймовірність розвитку в пацієнтів фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років. Оцінка ССР ґрунтується на 5 факторах: статі, віку, рівень артеріального тиску (АТ) і загального холестерину (ЗХС), а також статус куріння.

Існує два варіанти шкали SCORE: одна – для країн із низьким, друга – з високим і дуже високим рівнем серцево-судинної смертності (рис.). В Україні рекомендовано застосовувати другий варіант. Слід зазначити, що стратифікація ССР за шкалою SCORE проводиться лише в пацієнтів, у яких відсутні ССЗ. Усього виділено чотири категорії ССР: дуже високий (>10%), високий (від >5 до <10%), помірний (від >1 до <5%) і низький (<1%).

Доцільним є додаткове визначення показника судинного віку пацієнта. По суті, шкала судинного віку є еквівалентом шкали SCORE, однак замість цифр ССР у ній вказаний судинний вік пацієнта. Наочність цього параметра дає

пацієнту змогу краще зрозуміти тяжкість свого стану, а також підвищити прихильність до терапії, що має прямий вплив на прогноз. Судинний вік може бути набагато вищим за хронологічний у разі наявності деяких модифікованих факторів ризику. Наприклад, у 40-річного чоловіка, котрий курить, із ЗХС 7 ммоль/л і систолічним АТ 160 мм рт. ст. абсолютний ССР за шкалою SCORE становить 2%, натомість його судинний вік дорівнює 58 рокам. Отже, ризик смерті від ССЗ у нього є таким самим, як і в пацієнта 58 років без факторів ризику.

Важливо також визначати в пацієнтів так звані модифікатори ризику, до яких належать: низький соціоекономічний статус, передчасні ССЗ у сімейному анамнезі, підвищений індекс маси тіла (ІМТ), центральне ожиріння, візуалізація коронарного кальцію, атеросклеротичних (АС) бляшок у сонних артеріях і кістково-плечового індексу АТ (European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2016). Наявність перелічених факторів ризику вказує на вищий ССР, аніж той, який був визначений за шкалою SCORE, що може впливати на тактику ведення.

Професор О.Й. Жарінов зауважив, що основою первинної профілактики ССЗ, а саме ішемічної хвороби серця (ІХС) та її ускладнень, вважається модифікація способу життя, котра передбачає:

- відмову від куріння;
- здорове харчування (обмеження вживання малонасичених жирів, акцент на цільнозернові продукти, овочі, фрукти та рибу);
- контроль маси тіла (ІМТ у межах 20-25 кг/м², окружність талії <94 см у чоловіків і <80 см у жінок).

Одним із провідних факторів ССР є підвищений рівень АТ. Результати метааналізу С. Thomopoulos і співавт. (2016) свідчать, що застосування антигіпертензивної терапії ефективно запобігає розвитку серцевої недостатності та, відповідно, знижує кардіоваскулярний ризик незалежно від того, який саме лікарський засіб застосовується.

Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	Жінки											Вік	Чоловіки										
	Не курять					Курять							Не курять					Курять					
	180	160	140	120	100	180	160	140	120	100	180		160	140	120	100	180	160	140	120	100		
65	7	5	3	2	1	12	8	5	3	2	65	14	9	6	4	3	26	16	11	7	5		
60	4	3	2	1	0	7	5	3	2	1	60	9	6	4	3	2	18	12	8	5	4		
55	2	2	1	0	0	4	3	2	1	0	55	6	4	3	2	1	13	9	6	4	3		
50	1	1	0	0	0	2	2	1	0	0	50	4	3	2	1	0	10	7	5	4	3		
40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	2	2	1	0	0	6	4	3	2	1		
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	1	1	0	0	0	3	2	1	0	0		
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0		
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

≥15%

10-14%

5-9%

3-4%

2%

1%

3ХС, ммоль/л

<1%

150

200

250

300

Рис. Шкала SCORE для визначення ССР

На жаль, проведення лише антигіпертензивної терапії з метою первинної профілактики ССЗ навіть за умови стійкого контролю АТ є недостатнім. Тому важливу роль у зниженні ССР у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), особливо за наявності супутнього цукрового діабету (ЦД), відіграє застосування статинів.

Велику зацікавленість аудиторії викликало питання доцільності рутинного застосування АСК із метою первинної профілактики ССЗ. АСК, без сумніву, є високоефективним препаратом, який запобігає розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Утім, користь антитромбоцитарної терапії АСК інколи може бути перевернена високим ризиком геморагічних ускладнень, що особливо помітно в пацієнтів з АГ без супутньої кардіоваскулярної патології. У дослідженнях ASCEND, ARRIVE та ASPREE користь від терапії АСК виявилася значно нижчою за ризик виникнення масивних кровотеч в осіб літнього віку (понад 70 років) і пацієнтів із поєднанням АГ та ЦД, які мали додаткові фактори ССР, однак не мали супутньої серцево-судинної патології. Отже, згідно з рекомендаціями ESC/EASD щодо лікування ЦД у пацієнтів із ССЗ (2019), застосування АСК із метою первинної профілактики ССЗ може розглядатися лише для пацієнтів із ЦД, які належать до групи високого та дуже високого ССР, за умови відсутності в них прямих протипоказань.

На сьогодні основою первинної профілактики АС ССЗ вважаються статини. Це підтверджують результати випробування HOPE-3 (2016), згідно з якими застосування 10 мг розувастатину в пацієнтів із помірним ССР супроводжувалося істотним зниженням частоти кардіоваскулярних подій і серцево-судинної смерті порівняно з плацебо.

Досягнення цільових рівнів ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) є головним завданням статинотерапії. У таблиці представлено цільові показники

ХС ЛПНЩ залежно від ССР та особливостей пацієнта згідно з рекомендаціями ESC/EAS (2019).

Надалі професор О.Й. Жарінов проаналізував питання доцільності статинотерапії в пацієнтів похилого й дуже похилого віку. У ході ретроспективного когортного дослідження R. Ramos і співавт. було виявлено, що застосування статинів в осіб віком понад 74 роки з ЦД сприяло зниженню частоти АС ССЗ і рівня загальної смертності. На жаль, цей позитивний ефект знижувався в учасників після 85 років. Але загалом результати свідчать про доцільність застосування статинів із метою профілактики ІХС в осіб похилого віку, котрі страждають на ЦД і, відповідно, належать до групи високого та дуже високого ССР.

Ефективність статинотерапії як невід'ємної складової первинної профілактики ІХС не викликає жодних сумнівів. Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями, препарати статинів, серед яких високоефективними вважаються аторвастатин і розувастатин, є обов'язковими для застосування в пацієнтів високого та дуже високого ССР. Варто зазначити, що якісними та водночас доступними препаратами аторвастатину та розувастатину, представленими на фармацевтичному ринку України, є Аторис і Роксера (KRKA, Словенія). Ці препарати широко застосовуються для запобігання АС ССЗ, адже їхні ефективність і безпечність доведені в багатьох клінічних дослідженнях.

Отже, корекція факторів ССР шляхом модифікації способу життя та застосування різних груп фармакологічних агентів дає змогу знизити ризик розвитку ІХС. Особливу роль у первинній профілактиці ІХС відіграють статини, серед яких найбільш вивченими є аторвастатин і розувастатин. Вони довели свою здатність протидіяти розвитку АС ССЗ і знайшли широке застосування в сучасній клінічній практиці.

Підготувала Лілія Нестеровська

Огляд настанов АСС/АНА (2019) щодо первинної профілактики серцево-судинних захворювань

Хоча за останні десятиліття досягнуто значних успіхів у профілактиці атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (АСССЗ), вони залишаються основними причинами захворюваності та смертності у світі загалом і в США зокрема (Weir H. et al., 2016; Xu J. et al., 2016). Часто це зумовлено недостатнім контролем факторів ризику (ФР) та неоптимальною реалізацією превентивних стратегій (Johnson N. et al., 2014). Так, у більшості американців із першим інфарктом міокарда відзначено поганий контроль щонайменше одного ФР (Greenland P. et al., 2003). Натомість адекватний контроль зменшує ризик розвитку не лише атеросклеротичних ускладнень, а й серцевої недостатності, фібриляції передсердь, раку, депресії та когнітивних порушень (Younus A. et al., 2016).

Цьогоріч Американською асоціацією серця (АНА) й Американською колегією кардіологів (ACC) опубліковано нові настанови щодо первинної профілактики АСССЗ у дорослих, які ґрунтуються на доказах і включають докладні рекомендації щодо модифікації способу життя (СЖ), визначення потреби та способів фармакотерапії (Donna K. et al., 2019; www.onlinejacc.org). Класи та рівні доказовості підсумовано на рисунку 1.

Загальні рекомендації щодо первинної профілактики АСССЗ

Відображені на рисунку 2. Найдієвішим способом профілактики, що мінімізує ризик майбутніх ускладнень, є пропагування здорового СЖ, який передбачає оптимальний харчовий раціон, достатню фізичну активність і відмову від шкідливих звичок. Комплексний підхід, орієнтований на всі аспекти СЖ, і прогнозування 10-річного ризику виникнення АСССЗ дають

змогу вирішити питання ініціації фармакотерапії. Проте навіть за умови призначення антигіпертензивних, ліпідо- чи цукрознижувальних засобів, цілі здорового СЖ залишаються актуальними впродовж усього життя.

Для контролю ФР АСССЗ рекомендовано командний підхід (клас I, рівень A). Спільне прийняття рішень передбачає обговорення найкращих профілактичних стратегій (I, B-R). Для оптимальної реалізації лікувальних заходів треба враховувати соціальні детермінанти здоров'я (I, B-NR). Приклади обговорення ФР, пов'язаних із соціальними детермінантами, наведено в таблиці 1.

Оцінка ризику АСССЗ

Особам віком 40-75 років рекомендовано оцінювати традиційні ФР і розраховувати 10-річний ризик АСССЗ за допомогою калькуляторів, які обчислюють ризик за комплексними когортними

рівняннями – www.clinicalcardiology.com/Cardiology/ASCVD/PooledCohort.aspx (I, B-NR).

В осіб віком 20-39 років доцільно оцінювати традиційні ФР АСССЗ щонайменше раз на 4-6 років (IIa, B-NR).

Для прийняття рішення щодо потреби фармакопрофілактики (наприклад, статинотерапії) в осіб із граничним і проміжним ризиком (10-річний ризик АСССЗ у межах 5-7,4% та 7,5-19,9% відповідно) доцільно враховувати додаткові фактори, що посилюють ризик (табл. 2). Якщо цього недостатньо, доцільно визначити індекс кальцію коронарних артерій (ІККА) (IIa, B-NR).

Для осіб віком 20-39 років або 40-59 років із 10-річним ризиком АСССЗ <7,5% можна застосовувати розрахунок тривалості життя чи 30-річного ризику АСССЗ (IIb, B-NR).

Вплив на фактори серцево-судинного ризику Харчування та дієта

Для зменшення ризику АСССЗ рекомендовано дієту з достатнім умістом овочів, фруктів, бобових, горіхів, цільного зерна та риби (I, B-R). Корисною є заміна насичених жирів на моно- й поліненасичені харчові жири, а також зменшення загального вмісту ХС і натрію, мінімізація споживання обробленого м'яса, рафінованих вуглеводів і солодких напоїв (IIa, B-NR). Слід уникати споживання трансжирів (III, B-NR).

Вправи та фізична активність

Під час кожного візиту до медичної установи кожного дорослого треба консультувати, наголошуючи на важливості активного СЖ (I, B-R). Для зменшення ризику АСССЗ рекомендовано

щонайменше 150 хв/тиж фізичних навантажень помірної інтенсивності чи 75 хв/тиж інтенсивного активного аеробного навантаження або еквівалентної комбінації помірної та інтенсивної активності (I, B-NR). Для пацієнтів, які не можуть виконати такий обсяг фізичної активності, корисним може бути будь-яке фізичне навантаження помірної чи середньої інтенсивності (IIa, B-NR). Зменшення малорухливості поведінки в дорослих є обґрунтованим для зниження ризику АСССЗ (IIb, C-LD). Визначення та приклади фізичної активності різної інтенсивності підсумовано в таблиці 3.

Надмірна маса тіла й ожиріння

Для зменшення ризику АСССЗ особам із надмірною масою тіла й ожирінням рекомендовано схуднути. Для досягнення зниження маси тіла та її подальшої підтримки пацієнтам рекомендовано комплексні зміни СЖ, включаючи обмеження калорій (I, B-R). Для виявлення осіб із надмірною масою тіла / ожирінням рекомендовано розрахунок індексу маси тіла щороку або частіше (I, C-EO). Для виявлення осіб із підвищеним кардіометаболічним ризиком доцільно вимірювати окружність талії (IIa, B-NR).

Цукровий діабет

У хворих на ЦД є додаткові підсилювачі ризику, пов'язані з діабетом (табл. 4), які обов'язково треба враховувати й обговорювати з пацієнтом під час консультування.

Таблиця 4. Підсилювачі ризику в пацієнтів із ЦД
• Тривалий діабет (≥10 років для ЦД 2 типу чи ≥20 – для ЦД 1 типу)
• Альбумінурія ≥30 мкг альбуміну на 1 мг креатиніну
• Швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв/1,73 м ²
• Ретинопатія
• Невропатія
• Гомілково-плечовий індекс <0,9

Для поліпшення контролю глікемії, нормалізації маси тіла та контролю інших ФР АСССЗ усім хворим на ЦД 2 типу рекомендовано індивідуальний план харчування, орієнтований на здоровий раціон, і фізична активність такої

Таблиця 1. Приклад міркувань щодо соціальних детермінант здоров'я	
Серцево-судинний ризик	Регулярна оцінка психосоціальних стресорів і відповідне консультування Для максимальної ефективності треба контролювати обізнаність пацієнта щодо здоров'я кожні 4-6 років
Дієта	Окрім модифікації харчування (здорово їжа), треба оцінювати сприйняття пацієнтом маси тіла та враховувати соціальні й культурні фактори, що можуть вплинути на ефективність схуднення Треба враховувати всі потенційні бар'єри, включаючи доступ до їжі й економічні фактори; це особливо актуально для людей з уразливих груп населення (мешканців старих районів міста, сільської місцевості, осіб, які мають скрутне соціально-економічне становище, й осіб віком ≥75 років)
Вправи та фізична активність	Окрім призначення фізичних вправ, слід оцінювати середовище, в якому перебуває пацієнт, і доступ до центрів, де можна займатися фізичною активністю
Ожиріння та втрата маси тіла	Консультації щодо змін СЖ для схуднення мають включати вплив на психосоціальні стреси, гігієну сну й інші індивідуальні перешкоди. В осіб із надмірною масою тіла / ожирінням, які не в змозі досягти рекомендованої ваги, треба хоча би запобігти подальшому її збільшенню
ЦД	Для покращення глікемічного контролю та прихильності до лікування, крім типових рекомендацій для ЦД, слід зменшити несприятливий вплив зовнішнього середовища та психосоціальних факторів (депресія, стрес, самозабезпечення, соціальна підтримка)
Високий АТ	Погана якість або тривалість сну <6 год можуть підвищувати АТ та мають братися до уваги. З-поміж інших чинників на АТ впливають харчування та гіподинамія. Тому обмеження споживання натрію й підвищення фізичної активності потрібно обговорювати з пацієнтом
Куріння	Одним із потенційних факторів припинення вживання тютюну є соціальна підтримка, котра включає індивідуальне та групове консультування щодо шкоди куріння

Таблиця 2. Фактори, що посилюють ризик	
Обговорюючи ризик із пацієнтом, доцільно враховувати фактори, що посилюють ризик	
• Раннє виникнення АСССЗ у родині (до 55 років у чоловіків, до 65 років у жінок)	
• Первинна гіперхолестеринемія: ХС ЛПНЩ – 160-189 мг/дл (4,1-4,8 ммоль/л); ХС не-ЛПВЩ – 190-219 мг/дл (4,9-5,6 ммоль/л)	
• Метаболічний синдром – наявність ≥3 із таких факторів: збільшення окружності талії з урахуванням етнічних норм, підвищення ТГ крові >150 мг/дл (1,7 ммоль/л) або не в стані натще, підвищення АТ, гіперглікемія, зниження ХС ЛПВЩ <40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у чоловіків; <50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у жінок	
• Хронічна хвороба нирок (швидкість клубочкової фільтрації – 15-59 мл/хв/1,73 м ²) ± альбумінурія в осіб, яким не проводять діаліз або трансплантацію нирки	
• Хронічні запальні стани: псоріаз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, ВІЛ/СНІД	
• Менопауза у віці до 40 років або анамнез вагітності з ускладненнями, що потенційно підвищують ризик подальшого АСССЗ (прееклампсія/еклампсія, передчасні пологи)	
• Еректильна дисфункція	
• Етнічність або раса з високим ризиком (наприклад, вихідці з Південної Азії)	
Ліпіди/біомаркери, котрі асоціюються з підвищеним ризиком	
• Постійно підвищений рівень (≥3 визначень) ТГ крові (≥175 мг/дл, не натще)	
• Високочутливий С-реактивний протеїн ≥2,0 мг/л	
• Ліпопротеїн (а) ≥50 мг/дл або ≥125 ммоль/л; доцільно визначати в осіб із сімейним анамнезом передчасного АСССЗ	
• Аполіпопротеїн В ≥130 мг/дл (відповідає рівню ХС ЛПНЩ >160 мг/дл); доцільно визначати в осіб із рівнем ТГ ≥200 мг/дл	
• Гомілково-плечовий індекс <0,9	
Примітки: ХС – холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ТГ – тригліцериди.	

Таблиця 3. Визначення та приклади фізичної активності різної інтенсивності		
Інтенсивність	МЕТ ¹	Приклади
Сидячий СЖ ²	1-1,5	Сидіння, напівлежання, лежання, перегляд телебачення
Незначна	1,6-2,9	Повільна ходьба, приготування їжі, легка хатня робота
Помірна	3,0-5,9	Швидка ходьба (2,4-4 милі/год), їзда на велосипеді (5-9 миль/год), балетні танці, активна йога, рекреаційне плавання
Значна	≥6	Пробіжки чи біг, їзда на велосипеді (≥10 миль/год), теніс, спортивне плавання
Примітки: ¹ МЕТ – метаболічний еквівалент. ² Сидячий СЖ (малорухлива поведінка) – будь-яка рухова активність із витратою енергії ≤1,5 МЕТ у положенні сидіння, напівсидіння або лежачи. Положення стоячи є малорухливою діяльністю, оскільки передбачає ≤1,5 МЕТ, але не вважається складовою сидячого СЖ.		

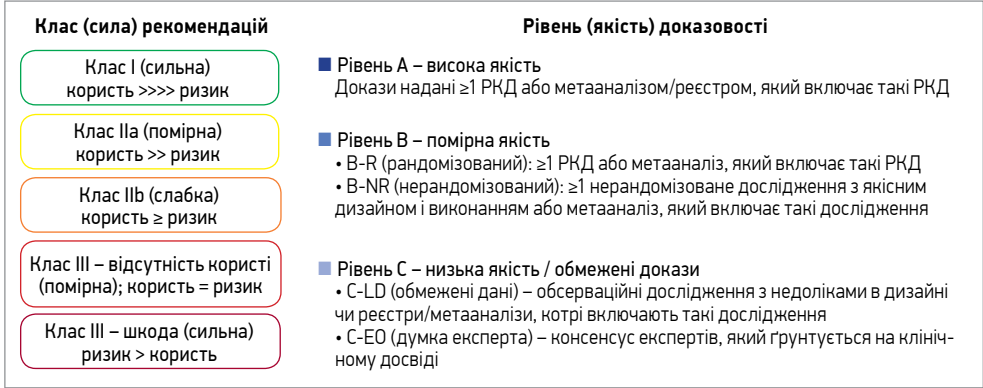


Рис. 1. Визначення класів і рівнів доказовості в настановах АСС/АНА (2019)
Примітка: РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.



Рис. 2. Первинна профілактика: зміни способу життя та принципи командного догляду
Примітки: АТ – артеріальний тиск; АСК – ацетилсаліцилова кислота; ЦД – цукровий діабет; НКГТ-2 – натрій-глюкозний котранспортер 2 типу; ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1.

самої тривалості й інтенсивності, як і для осіб без ЦД (I, A). Після встановлення діагнозу ЦД 2 типу разом зі змінами СЖ доцільно призначити метформін як засіб I лінії для покращення глікемічного контролю та зменшення ризику АСССЗ (IIa, B-R). Пацієнтам із додатковими ФР АСССЗ, які, незважаючи на зміни СЖ і терапію метформіном, потребують оптимізації глікемічного контролю, доцільно призначити інгібітор НГКТ-2 або агоніст рецепторів ГПП-1 для зниження ризику ССЗ (IIb, B-R). Алгоритм первинної профілактики підсумовано на рисунку 3.

Підвищення ХС крові

У дорослих із проміжним ризиком (10-річний ризик АСССЗ $\geq 7,5\%$, але $< 20\%$) терапія статинами знижує ймовірність АСССЗ. Якщо після обговорення ризику вирішено почати терапію статином, призначають терапію помірної інтенсивності з метою зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 30\%$. Оптимальним є зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$, особливо в осіб із 10-річним ризиком АСССЗ $\geq 20\%$. Пацієнтам віком 20-75 років із рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 190 мг/дл (4,9 ммоль/л) рекомендовано призначити максимально переносиму дозу статину (I, B-R). В осіб із проміжним ризиком наявність факторів, які посилюють ризик, підтримує ініціацію або інтенсифікацію статинотерапії (IIa, B-R). В осіб із граничним ризиком можна розглянути призначення статину в режимі середньої інтенсивності за наявності факторів, які посилюють ризик (IIb, B-R). Для пацієнтів із проміжним ризиком та окремих пацієнтів із граничним ризиком (10-річний ризик АСССЗ від 5 до 7,5%), яким для вирішення питання про призначення статинів проводили вимірювання ІККА, рекомендовано приймати рішення відповідно до отриманих результатів (IIa, B-NR):

- ІККА 0 – статини не показані, повторна оцінка через 5-10 років за відсутності ФР (ЦД, куріння, раннє виникнення АСССЗ у родині);
- ІККА 1-99 – почати статинотерапію, особливо в осіб віком ≥ 55 років;
- ІККА ≥ 100 або > 75 -го процентилю – призначити статин.

Терапія статином помірної інтенсивності показана хворим на ЦД віком 40-75 років, незалежно від 10-річного ризику АСССЗ (I, A). Хворим на ЦД із множинними ФР АСССЗ доцільно призначити статинотерапію високої інтенсивності з метою зниження ХС ЛПНЩ на $\geq 50\%$ (IIa, B-NR).

Алгоритм впливу на ліпіди крові в рамках первинної профілактики відображено на рисунку 4.

Підвищення АТ

Дорослим із підвищеним АТ, встановленою артеріальною гіпертензією (АГ), включаючи тих, які потребують антигіпертензивної терапії (АГТ), для зниження АТ рекомендовано нефармакологічні втручання (табл. 5) – зменшення маси тіла, корисний для серця харчовий раціон, обмеження натрію й алкоголю, підвищення калію в раціоні та посилення фізичної активності шляхом виконання структурованої програми вправ (I, A).

Дорослим із 10-річним ризиком АСССЗ $\geq 10\%$ і середнім систолічним АТ (САТ) ≥ 130 мм рт. ст. або діастолічним АТ (ДАТ) ≥ 80 мм рт. ст. для первинної профілактики ССЗ рекомендовано призначення АГТ (I, A для САТ, С-ЕО для ДАТ). Дорослим із підтвердженою АГ і 10-річним ризиком АСССЗ $\geq 10\%$ або хронічною хворобою нирок чи ЦД 2 типу рекомендовано цільові рівні тиску $< 130/80$ мм рт. ст. (I, B-R для САТ,

С-ЕО для ДАТ). Дорослим із 10-річним ризиком АСССЗ $< 10\%$ і САТ ≥ 140 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. рекомендовано починати АГТ (I, C-LD). В осіб зі встановленою АГ без додаткових факторів, які посилюють ризик, цільовим можна вважати рівень АТ $< 130/80$ мм рт. ст. (IIb, B-NR для САТ, С-ЕО для ДАТ). Алгоритм підсумовано на рисунку 5.

Куріння

Під час кожного відвідування лікаря в усіх дорослих треба оцінювати статус куріння, відносячи його до життєвих показників із метою відмови пацієнта від цієї звички. Для максимального пришвидшення припинення куріння рекомендовано поведінкові втручання та фармакотерапію (I, A). Відмова пацієнтів від куріння рекомендована для зниження ймовірності АСССЗ (I, B-NR). Для полегшення відмови пацієнта від куріння доцільно залучати кваліфікований персонал при будь-якій системі охорони здоров'я (IIa, B-R). Для зниження ризику АСССЗ усі дорослі та підлітки повинні уникати пасивного куріння (III, B-NR). Основні рекомендації щодо способів фармакотерапії наведено в таблиці 6.

Ацетилсаліцилова кислота

Призначення низької дози (75-100 мг/добу перорально) можна розглядати для первинної профілактики АСССЗ в окремих осіб віком 40-70 років, які мають високий ризик за відсутності підвищеного ризику кровотеч (IIb, A). Проте такі дози не мають застосовуватися для первинної профілактики в осіб віком > 70 років (III, B-R), а також в осіб будь-якого віку з підвищеним ризиком кровотеч (III, C-LD).

Висновки

Насамкінець можна сформулювати 10 основних тез щодо первинної профілактики АСССЗ:

1. Найважливіший спосіб запобігання АСССЗ, серцевої недостатності та фібриляції передсердь – це постійний здоровий СЖ.
2. Ефективною стратегією профілактики є командний підхід. Повідомляючи рішення щодо лікування, клініцисти повинні оцінювати соціальні детермінанти здоров'я пацієнта.

3. Потреба ініціації фармакопрофілактики (АГТ, статини, АСК) у пацієнтів віком 40-75 років визначається після оцінки 10-річного ризику АСССЗ та його обговорення з пацієнтом. В окремих випадках прийняти рішення допомагає врахування додаткових факторів, які посилюють ризик, або визначення ІККА.

4. У всіх випадках показана здорова дієта, що передбачає споживання овочів, фруктів, горіхів, цільнозернових злаків, нежирного рослинного чи тваринного білка, риби й мінімізацію споживання трансжирів, червоного м'яса, готових м'ясних виробів, рафінованих вуглеводів і підсолоджених напоїв. Пацієнтам із надмірною масою тіла й ожирінням рекомендуються консультування, обмеження калорій для схуднення та підтримки маси тіла.

5. Усім пацієнтам показана фізична активність – помірна не менш як 150 хв/тиж або інтенсивна 75 хв/тиж.

6. Для хворих на ЦД 2 типу вирішальне значення мають зміни СЖ (здорове харчування, фізична активність). За потреби фармакотерапії засобом першого вибору є метформін, надалі можна розглядати призначення інгібітора НГКТ-2 або агоніста рецептора ГПП-1.

7. Під час кожного візиту до лікаря в усіх пацієнтів треба оцінювати статус куріння. Курцям рекомендовано відмовитися від цієї шкідливої звички, використовуючи за потреби відповідну терапію.

8 АСК здебільшого не показана для первинної профілактики через відсутність чистої користі.

9. Статини – це засоби I лінії для первинної профілактики в пацієнтів із рівнем ХС ЛПНЩ ≥ 190 мг/дл, хворих на ЦД віком 40-75 років та осіб із високим ризиком після обговорення його з пацієнтом.

10. Усім пацієнтам із підвищеним рівнем АТ або встановленим діагнозом АГ рекомендовано ефективні нефармакологічні втручання. Для більшості пацієнтів, які потребують АГТ, рекомендовано цільовий рівень тиску $< 130/80$ мм рт. ст.

Підготувала **Ольга Королюк**

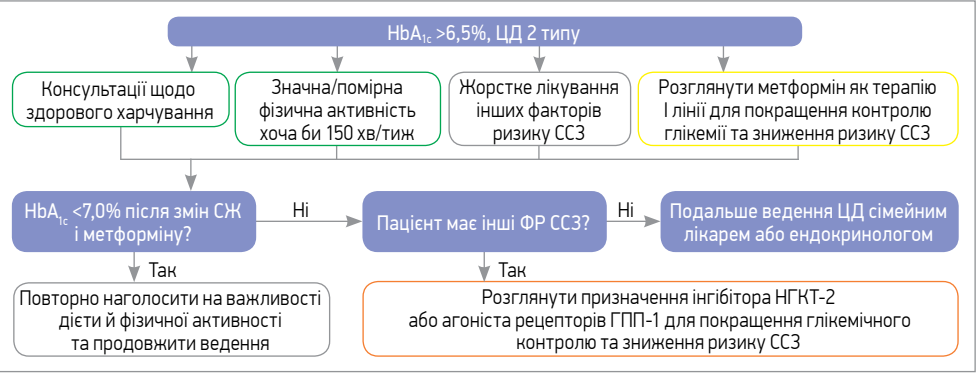


Рис. 3. Лікування ЦД 2 типу в рамках первинної профілактики ССЗ

Примітка: HbA_{1c} – глікований гемоглобін.

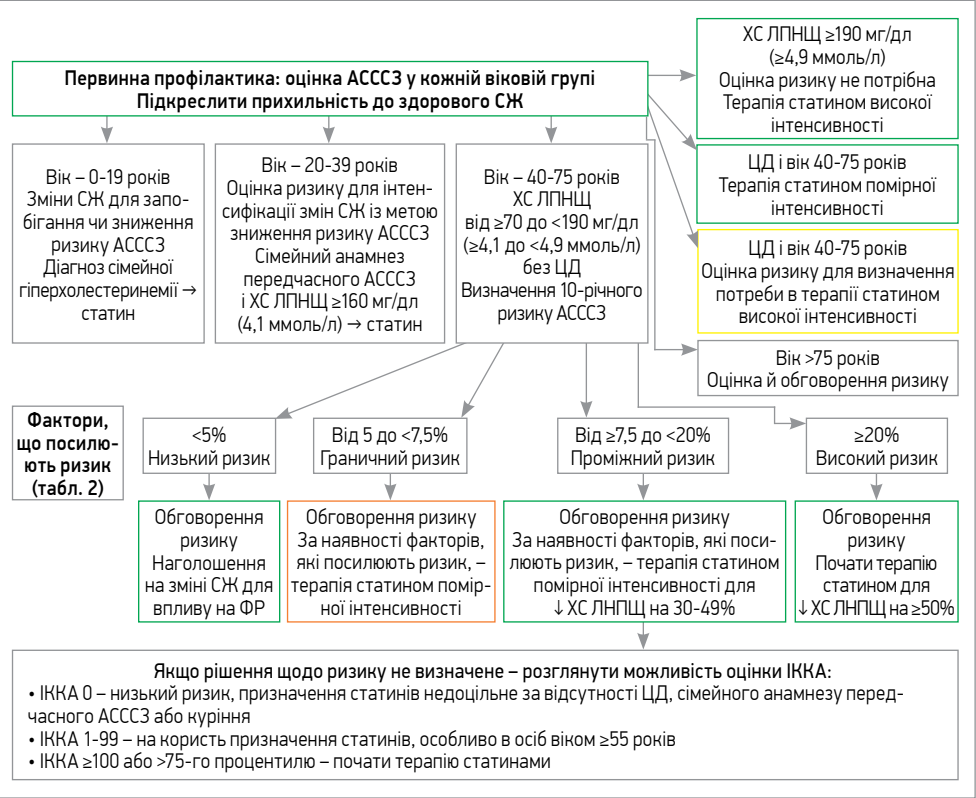


Рис. 4. Алгоритм визначення потреби в призначенні статину

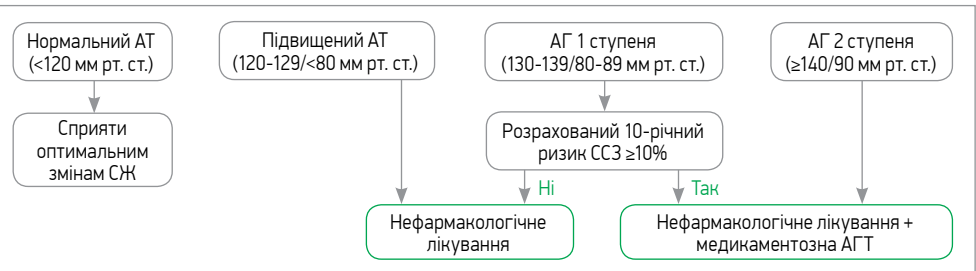


Рис. 5. Порогові значення АТ і рекомендації щодо лікування

Таблиця 5. Найкращі перевірені нефармакологічні втручання для профілактики й лікування АГ				
Вид	Ціль	Зниження АТ ¹		
		З АГ	Без АГ	
Зменшення маси тіла за рахунок умісту жиру в тілі	Оптимальна – досягнення ідеальної маси тіла, мінімальна – втрата хоча б 1 кг маси тіла (оцінюване зниження АТ ≈ 1 мм рт. ст. на 1 втрачений кг)	-5	-2/3	
Здорова дієта, зокрема DASH ²	Споживати багато фруктів, овочів, цільнозернових і нежирних молочних продуктів, зменшити кількість жирів, насамперед насичених	-11	-3	
Обмеження натрію в раціоні (кухонна сіль)	Оптимально < 1500 мг/добу або хоча б на 1000 мг/добу в більшості дорослих	-5/6	-2/3	
Підвищення споживання калію	3500-5000 мг/добу, краще за рахунок споживання багатой на калій їжі	-4/5	-2	
Фізична активність	Аеробна: 90-150 хв/тиж, 65-75% резерву частоти серцевих скорочень	-5/8	-2/4	
	Динамічні навантаження: 90-150 хв/тиж, 50-80%, 1 повторення максимум 6 вправ, 10 повторень на підхід, 3 підходи	-4	-2	
	Ізометричні навантаження: 4x2 хв (еспандер), відпочинок між вправами – 1 хв, 30-40% максимального довільного скорочення, 3 сеанси на тиждень протягом 8-10 тиж	-5	-4	
Обмеження алкоголю	≤ 2 порцій на добу для чоловіків, ≤ 1 – для жінок ³	-4	-3	

Примітки: ¹ систолічний, якщо вказано одне значення; ² докладна інформація про дієту DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) доступна на сайті dashdiet.org; ³ у США одна порція алкоголю дорівнює 14 г спирту, що містяться в 12 унціях пива з 5% умістом спирту, 5 унціях вина (12%) або 1,5 унції міцних напоїв (40%).

Таблиця 6. Варіанти фармакотерапії для припинення куріння		
Назва	Дозування	Застереження
Нікотинозамісна терапія – застосовувати з обережністю в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда ≤ 2 тиж тому, при аритміях, стенокардії, в підлітків, вагітних і жінок, які годують грудьми		
Пластирі 21, 14 або 7 мг	Початкова доза – 21 мг, якщо курить ≥ 10 цигарок (1-2 мг нікотину) на добу; 14 мг, якщо < 10 цигарок	Можливе місцеве подразнення; уникати при шкірних хворобах; за потреби можна знімати під час сну
Жувальна гумка 2 або 4 мг	Початкова доза – 4 мг, якщо перше вживання тютюну до 30 хв після прокидання; 2 мг – якщо > 30 хв після прокидання; максимум 20 пастилок або 24 куски жувальної гумки (жувати до зміни смаку, потім помістити між щокую й зубами)	Можливі гикавка, диспепсія; уникати їжі, пиття 15 хв до та після вживання
Пастилки по 2 або 4 мг	Початкова доза – 20 хв на картридж кожні 1-2 год; максимум 16 картриджів/добу	Можливий кашель, уникати при гіперреактивності дихальних шляхів
Назальний спрей 10 мг/мл	Початкова доза – 1-2 дози/год; максимум 40 доз/добу	Можливе місцеве подразнення, уникати при гіперреактивності дихальних шляхів
Оральний інгалятор по 10 мг у картриджі	Початкова доза – 20 хв на картридж кожні 1-2 год; максимум 16 картриджів/добу	Можливий кашель, уникати при гіперреактивності дихальних шляхів
Замінники нікотину (FDA вилучило з чорного списку попередження про нейрорепродуктивні ускладнення)		
Бупропіон, таблетки по 150 мг тривалого вивільнення	150 мг 1 р/добу 3 дні (зранку) $\rightarrow$ 150 мг 2 р/добу; можлива комбінація з нікотинозамісною терапією	Уникати за наявності ризику/анамнезу судом, розладів харчування, при прийомі інгібіторів моноаміноксидаз чи CYP2D6
Вареніклін, таблетки по 0,5 або 1 мг	0,5 мг 1 р/добу 3 дні (зранку) $\rightarrow$ 0,5 мг 2 р/добу 4 дні $\rightarrow$ 1 мг 2 р/добу (стартова упаковка, потім підтримувальна 3-6 міс)	Часто нудота; вживати з їжею. Обмеження дози при хворобах нирок. Дуже обмежено взаємодія з ліками

Примітки: FDA – Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США.



Офтальмологічна весна 2020: без консервантів

Théa
let's open our eyes

5

років в Україні

Цьогорічна зима видалася незвично теплою, і, всупереч датам у календарі, в повітрі вже відчувається наближення справжньої весни. Серед медичної спільноти одними з перших нову весну зустріли спеціалісти в галузі офтальмології – 15 лютого в м. Києві з ініціативи Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика та ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України» відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Офтальмологічна весна 2020: без консервантів». Спонсором конференції було представництво відомої французької компанії Théa, що святкує 5 років в Україні. У масштабах життя людини 5 років – це начебто й небагато, але за цей короткий час ім'я компанії Théa стало відомим чи не кожному офтальмологу в нашій країні. Сьогодні слово Théa вже є своєрідним знаком якості, що об'єднує цілу лінійку сучасних офтальмологічних лікарських засобів і бездоганних продуктів, спеціально призначених для лікування та профілактики різноманітних захворювань очей.

Конференцію урочисто відкрила проректор із наукової роботи НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Наталія Олегівна Савичук, яка передала її учасникам побажання плідної роботи від імені ректора НМАПО ім. П.Л. Шупика, академіка НАМН України Юрія Васильовича Вороненка. З вітальним словом також виступив завідувач кафедри офтальмології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Риков, який відзначив великий інтерес до цієї конференції з боку молодих фахівців. Голова представництва «Лаборатуар Теа» в Україні Ельвіра Леонідівна Смольська висловила щире подяку вітчизняним офтальмологам, які прагнуть отримувати нові знання та допомагати людям зберегти найдорожче – зір. Вона зазначила, що сьогодні спеціалізована офтальмологічна продукція компанії Théa, філософія якої гармонійно поєднує традиції та інновації, представлена вже в 75 країнах світу. Наразі у Європі Théa є лідером у таких галузях, як виробництво препаратів для лікування хвороби сухого ока (ХСО), засобів для гігієни повік, нутрицевтиків для підтримання здоров'я очей та офтальмологічної продукції без консервантів. Із нагоди п'ятиріччя представництва компанії Théa в Україні для участі в конференції до Києва прибув президент холдингу Théa Анрі Шибре – представник відомої династії Шибре та вчений, під керівництвом якого був розроблений перший у світі мультидозовий флакон без консервантів АВАК®. Під час урочистої церемонії відкриття конференції до її учасників також звернувся Надзвичайний і Повноважний Посол Франції в Україні Етьєн де Понсен, який привітав учасників та організаторів конференції з початком роботи такого масштабного науково-практичного форуму офтальмологів, а компанію Théa – з п'ятиріччям діяльності в Україні. Він запросив усіх присутніх до участі в щорічному фестивалі «Французька весна», що традиційно проводиться у квітні в різних містах України та робить вагомий внесок у зміцнення культурних зв'язків між нашими країнами.



Наукова програма форуму була розпочата доповіддю із промовистою назвою «З темряви до світла. Двадцять років питань та відповідей щодо консервантів», яку представив завідувач кафедри офтальмології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Риков.

– Ще в 1975 р. W.S. Wilson і співавт. було вперше показано, що

поверхнево-активний консервант бензалконію хлорид (БАХ), який зазвичай використовується у складі очних крапель, прискорює висихання передрогоївкової слізної плівки та скорочує час її розриву більш ніж на 50%. Окрім того, згодом в експериментальних дослідженнях було показано, що БАХ також призводить до пошкодження інтактного епітелію рогівки, руйнуючи міжклітинні зв'язки та спричиняючи його десквамацію (Way W.A. et al., 2001). Ці ефекти зумовлені тим, що за своєю природою БАХ являє собою речовину з детергентною активністю, закономірними наслідками реалізації якої стають руйнування ліпідного шару та нестабільність слізної плівки (Baudouin C. et al., 2010).

У 1988 р. було описано шкідливі ефекти БАХ у пацієнтів із сухістю очей (Lemp M.A. et al., 1988) і встановлено, що вони тривали доти, доки краплі з БАХ не були замінені на безконсервантні сольові розчини. Здатність БАХ індукувати розвиток ХСО була наочно підтверджена в експериментальних моделях (Droy-Defaix M.T. et al., 2013).

У 1989 р. було описано клінічні проблеми з поверхнею ока в пацієнтів із глаукомою, котрі отримували антиглаукомні очні краплі з консервантами як первинне лікування перед проведенням операції (Sherwood M.B. et al., 1989). Зміни на клітинному рівні підвищували ризик виникнення зовнішніх рубців, кровоточивості та відмови від оперативного втручання. Негативний вплив антиглаукомних препаратів із консервантами в пацієнтів із глаукомою та супутньою ХСО було підтверджено низкою інших клінічних досліджень (Erb C., 2008; Leung C., 2008; Fechner P., 2010; Baudouin C., 2012; Rossi G., 2013).

Механізми токсичної дії БАХ досить різноманітні. Так, БАХ викликає втрату мікроворсинок і розриви міжклітинних з'єднань у рогівці, а також знижує її чутливість, створюючи ілюзію хорошої переносимості (Chung S.H. et al., 2006; Noeker et al., 2004; Martone et al., 2009; Van Vent C. et al., 2011). У дослідженнях *in vitro* також було встановлено, що БАХ чинить токсичну дію на келихоподібні клітини (клітини Гоблета) (Lin Z. et al., 2011; Rolando M. et al., 1991; Pisella P.J. et al., 2004), зменшуючи їх щільність та кількість і тим самим індукуючи розвиток ХСО. БАХ також індукує запалення шляхом збільшення вмісту прозапальних медіаторів (Goto Y. et al., 2003; Baudouin C. et al., 2004).

На сьогодні відомо, що токсичні ефекти БАХ (Debbasch S. et al., 2001; De Saint Jean M. et al., 1999):

- залежать від концентрації (звичайна концентрація БАХ в очних краплях становить 0,01%, а токсичність виявляється вже при концентрації 0,005%);

- залежать від тривалості застосування (період напіврозпаду БАХ становить 20 год, а його залишки виявляються в кон'юнктиві через 9 днів після одноразового застосування);
- характеризуються «підступністю» – токсичність проявляється повільно при довгостроковому застосуванні.

Що стосується клінічних проявів токсичності, то консерванти, насамперед БАХ, сприяють появі таких ознак подразнення очей, як гіперемія кон'юнктиви, блефарит і поверхневий точковий кератит (Jaenen N. et al., 2007). Доведено, що заміна антиглаукомного препарату з консервантом на безконсервантну форму була асоційована зі значним зменшенням ознак і симптомів подразнення очей (Ermis S.S. et al., 2012).

Важливо розуміти, що суб'єктивний дискомфорт, зумовлений антиглаукомним препаратом, знижує якість життя пацієнтів, а це зрештою призводить до недотримання режиму лікування й недостатнього контролю внутрішньоочного тиску (ВОТ). За результатами опитування в країнах Європи (Trattler W., 2009), 97% офтальмологів погоджуються з тим, що гіпотензивні краплі без консервантів підвищують комфорт з боку органа зору в пацієнтів із глаукомою та покращують показники дотримання режиму терапії (комплаєнс).

Загалом небажані явища (НЯ), пов'язані з наявністю консервантів у складі антиглаукомних крапель, включають:

- підвищення прозапального, проапоптотичного та токсичного впливів на клітини кон'юнктиви;
- підвищення нестабільності передрогоївкової слізної плівки;
- токсичний вплив на трабекулярну сітку;
- зниження життєздатності та проліферації клітин рогівки, що призводить до патології її епітелію;
- збільшення кількості випадків неспішності антиглаукомних хірургічних втручань (Broadway D. et al., 1994; Lavin M.J. et al., 1990).

БАХ здатний викликати такі НЯ, як дерматит, рубцеві зміни слізозової системи, дискомфорт в оці, нестабільність слізної плівки, запалення кон'юнктиви, зміни епітелію кон'юнктиви, субкон'юнктивальний фіброз, порушення епітелію й ендотелію рогівки, дисфункцію мейбомієвих залоз (МЗ). Підтверджено дозозалежний ефект токсичної дії БАХ (Baudouin C. et al., 2004). Запалення поверхні ока спричиняє підвищення ВОТ і прогресування глаукоми. У разі проявів токсичності та/або алергії доцільно припинити використання крапель із консервантами та перейти на застосування безконсервантних форм антиглаукомних лікарських засобів. Використання безконсервантних антиглаукомних крапель допомагає отримати близький до норми стан поверхні ока, покращити контроль ВОТ й уникнути хірургічного втручання чи поліпшити його результати.



Виступ гості з Болгарії – завідувачки кафедри офтальмології та вивчення зору Медичного університету м. Варна, доктора медичних наук, професора Кристини Групчевої – був присвячений практичним аспектам вибору лікарських засобів для стартового медикаментозного лікування пацієнтів із глаукомою.

– Мета лікування глаукоми – збереження зору пацієнта та пов'язаної з ним якості життя. Оскільки основним фактором ризику прогресування глаукоми є підвищений ВОТ, у консервативному лікуванні використовуються очні краплі, здатні ефективно його знижувати.



■ Глаукома є хронічним і прогресуючим захворюванням, тому найважливішим аспектом її медикаментозного лікування стає прихильність пацієнта до терапії – дотримання призначеного лікарем режиму (доза, частота та спосіб використання) та тривалості застосування лікарського засобу.

При виборі очних крапель для лікування глаукоми не слід недооцінювати дію на поверхню ока консервантів, які входять до складу препарату, оскільки вони можуть чинити істотний вплив на якість життя пацієнта, комплаєнс, а згодом також і на результат хірургічного лікування.

У ЄС (Європейське агентство з лікарських засобів, ЕМА) та в США (Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів, FDA) як терапію першої лінії для зниження ВОТ у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою / очною гіпертензією схвалено простагландини. Вони ефективні, застосовуються лише 1 р/добу та практично не спричиняють системних побічних ефектів. Наразі простагландином, який характеризується найкращою переносимістю при місцевому застосуванні, вважається латанопрост. Встановлено, що кон'юнктивальна гіперемія, котра є досить поширеним побічним ефектом (ПЕ) при місцевому застосуванні простагландинів, частіше зустрічається на тлі використання травопросту та біматопросту, ніж латанопросту (Eunawo O. et al., 2009). У пацієнтів, які застосовують латанопрост, спостерігається значно краща прихильність до лікування, ніж в осіб, яким призначається біматопрост або травопрост.

Як оригінальний препарат латанопросту, так і більшість його генериків містять консерванти, зокрема БАХ, що може зумовити токсичну виразкову кератопатію, точкову кератопатію та подразнення очей. Проте нещодавно компанія Théa представила новий препарат латанопросту, що характеризується зіставною клінічною ефективністю, але при цьому не містить консервантів і має покращену переносимість. Його створення стало можливим завдяки використанню запатентованої інноваційної технології PROTIAxin®. Це полімерний комплекс, який поєднує 3 полімери в певних концентраціях та утворює сітку (матрикс), що містить латанопрост. Ефективність і безпека безконсервантних очних крапель латанопросту Монопрост порівняно з оригінальним латанопростом, який містить БАХ, були оцінені під час багатоцентрового рандомізованого сліпого клінічного дослідження в паралельних групах за участю пацієнтів з очною гіпертензією чи глаукомою (Roulund J.-F. et al., 2013). Одна група пацієнтів отримувала Монопрост (n=189), а інша (n=164) – оригінальний латанопрост із консервантом. Результати цього дослідження продемонстрували, що обидва препарати мали зіставну клінічну ефективність. Тяжких ПЕ не було виявлено в жодній групі. Системні ПЕ, асоційовані з препаратом (головний біль, мігрень, запаморочення, прискорене серцебиття), не відзначалися в групі препарату Монопрост, а в групі латанопросту з консервантом були зареєстровані в 4 випадках (2,1%). Місцеві ПЕ у групі застосування очних крапель Монопрост виникали у 8,5% випадків, у групі порівняння – в 11,6% випадків; непереносимість препарату – в 0,5 та 2,1% випадків відповідно.

Оскільки найпоширенішим місцевим ПЕ при застосуванні очних крапель із простагландинами є кон'юнктивальна гіперемія, на базі Медичного університету м. Варна (Болгарія) нами було проведено власне клінічне дослідження, під час якого за допомогою конфокальної мікроскопії здійснювалося вимірювання діаметра та швидкості кровотоку в судинах кон'юнктиви очей пацієнтів, яким призначався Монопрост або оригінальний латанопрост із консервантом протягом щонайменше 3 міс. Середній діаметр судин у групі 1 (Монопрост) становив $63,6 \pm 6,3$ мкм, у групі 2 (латанопрост із консервантом) – $67,6 \pm 9,7$ мкм. Однак середня швидкість кровотоку в судинах у групі 1 (Монопрост) становила 0,87 мм/с, тоді як у групі 2

(латанопрост із консервантами) – 0,62 мм/с. На нашу думку, сповільнення швидкості кровотоку в групі 2 пов'язано з впливом консервантів, адже саме вони відповідають за більшу вираженість гіперемії кон'юнктиви в пацієнтів цієї групи. Потовщення, петлеутворення та шунтування в групі 1 (Монопрост) відзначалися у 21% обстежених очей, у групі 2 (латанопрост із консервантом) – у 51% очей.

Отримані дані дали змогу зробити висновок про те, що при використанні латанопросту з БАХ гіперемія кон'юнктиви була більш вираженою та характеризувалася значно частішим виникненням потовщення та деформації судин порівняно з використанням препарату Монопрост. Окрім того, за оцінкою хворих, після закапування препарату Монопрост відзначався менш виражений суб'єктивний дискомфорт в очах.

Заслужують на увагу результати відкритого клінічного дослідження RELIEF, у якому оцінювався перехід від застосування латанопросту з консервантами до лікування препаратом Монопрост. Суб'єктивна оцінка переносимості нового продукту пацієнтами продемонструвала достовірне покращення – з 5,3 бала оцінки дискомфорту на вихідному рівні до 1,91 бала на 90-й день його застосування ($p < 0,0001$).

Високий ступінь задоволеності пацієнтів застосуванням препарату Монопрост також було підтверджено попередніми результатами дослідження PASSY, яке наразі ще триває: 95% пацієнтів заявили, що вони задоволені чи дуже задоволені заміною попереднього препарату на Монопрост.

Отже, сьогодні в розпорядженні офтальмологів є сучасні безконсервантні антиглаукомні препарати, котрі забезпечують не тільки ефективний контроль ВОТ, а й захист поверхні очей, що зрештою дає змогу значно покращити комплаєнс і, відповідно, результати лікування.



Про значення стану поверхні ока як головну складову формули успіху при хірургічному лікуванні катаракти докладно розповіла **завідувачка кафедри очних хвороб ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МЗ України», доктор медичних наук, професор Ніна Степанівна Луценко.**

– Сучасна хірургія катаракти з імплантацією інтраокулярної лінзи (ІОЛ) здатна покращити зорові функції практично в 90% пацієнтів, тому факоемульсифікація катаракти (ФЕК) стала однією з найчастіше виконуваних операцій у розвинених країнах. Водночас у частини пацієнтів результати лікування залишають бажати кращого, найчастіше реєструють:

- незадовільний зоровий ефект (рефракційні помилки, коливання гостроти зору, аберації високого порядку);
- посилення чи поява ХСО або ознак захворювань очної поверхні (OSD), що проявляються відчуттям чужорідного тіла, почервонінням, печінням і болем в очах;
- післяопераційне інфікування (ендофтальміт, кератит тощо).

Головною причиною цих проявів, на думку експертів Американського товариства катарактальних і рефракційних хірургів (ASCRS), є наявність недіагностованої ХСО та OSD у доопераційному періоді – на сьогодні їх мають понад 50% пацієнтів.

У більшості пацієнтів до операції з видалення катаракти ХСО мала безсимптомний перебіг, але після оперативного втручання у 80-90% випадків уже виявляються її симптоми.

Захворювання очної поверхні – це широкий спектр патологічних станів, які призводять до клінічних ознак і симптомів ураження очної поверхні. До них належать:

- ХСО;
- дисфункція МЗ (ДМЗ);
- блефарит;
- кон'юнктивіт;
- блефарохлазис;
- патологія повік (лагофтальм, «в'ялі» повіки, виворіт повік);
- патологія рогівки.

Комітет із клінічної оцінки стану рогівки (Cornea Clinical Committee) ASCRS нещодавно запропонував алгоритм доопераційної діагностики уражень очної поверхні (Starr C.E. et al., 2019). Насамперед пацієнту, котрий потребує хірургічного лікування катаракти, проводиться неінвазивне рефракційне обстеження, що включає кератометрію, кератотопографію й оптичну біометрію. Після цього переходять до скринінгу захворювань очної поверхні – за допомогою спеціальних опитувальників, визначення осмолярності слізної рідини та рівня в ній матриксних металопротеїназ (ММП-9). При позитивному результаті скринінгу пацієнт направляється на додаткове неінвазивне обстеження (мейбографія, неінвазивний час розриву слізної плівки, оптична когерентна томографія переднього відрізка ока). Після цього, а також при негативному результаті скринінгу на OSD пацієнту проводять клінічне обстеження за принципами 5П:

- подивись (повіки, віі, інтермаргінальний край, частота моргання);
- потягни (еластичність повік, «в'ялі» повіки, склепіння повік);
- підніми (підняття й огляд верхньої повіки);
- придави (видільна функція МЗ);
- пофарбуй (час розриву слізної плівки, фарбування очної поверхні).

Після клінічного обстеження виділяють 2 основні групи пацієнтів: перша – особи, в яких виключені OSD (немає симптомів/ознак/зафарбовування очної поверхні), друга – пацієнти, котрі мають OSD з будь-якою комбінацією симптомів чи ознак. Якщо ХСО є клінічно значимою, слід призначити терапію, після якої проводиться повторне повне обстеження та вирішується питання про можливість виконання хірургічного лікування катаракти (за відсутності зафарбовування очної поверхні).

Наступним найважливішим етапом діагностики є зафарбовування очної поверхні. Найчастіше з цією метою використовується флюоресцеїн. Будь-яке пошкодження очної поверхні, котре викликає забарвлення поверхні рогівки, є клінічно значимим і потребує передопераційної підготовки.

Лікування клінічно значимої ХСО в передопераційному періоді є комплексним і включає такі ключові складові:

- протизапальна терапія (місцевими кортикостероїдами протягом 4 тиж до операції);
- гігієна повік та активне лікування патології повік;
- лікування пошкоджень поверхні ока (безконсервантні слезозамінники та препарати, що покращують репарацію);
- додаткові заходи.

Терапія ДМЗ починається з традиційної гігієни повік і теплих компресів у домашніх умовах.

Обов'язковим є застосування спеціальних засобів, що очищують повіки. Зокрема, бактеріальне обсіменіння повік зменшують стерильні серветки для гігієни повік Блефаклін®. Використання серветок Блефаклін® може бути рекомендоване перед будь-якою офтальмологічною операцією.

Продовження на стор. 36.



Офтальмологічна весна 2020: без консервантів

5

років в Україні

Продовження. Початок на стор. 34.

Бажане також проведення активної терапії в кабінеті: механічний блефаромасаж, механічна ексfolіація повік, теплова терапія протягом 3-4 тиж перед хірургічним лікуванням катаракти (Stroman D.W. et al., 2017; Maskin S.L. et al., 2018).

З метою усунення пошкоджень очної поверхні в доопераційному періоді застосовують інтенсивне зволоження (більш ніж 4 р/добу) слюозозамінниками. Перевагу віддають слюозозамінникам без консервантів, їх комбінують з іншими засобами, що прискорюють епітелізацію та репарацію очної поверхні. У цьому контексті безперечно перевагу має комбінований офтальмологічний розчин Теалоз® Дуо, що забезпечує зволоження, регенерацію та захист поверхні ока завдяки вмісту 2 активних компонентів – трегалози 3% і гіалуронової кислоти 0,15%. При цьому офтальмологічний розчин Теалоз® Дуо не містить консервантів і фосфатів. При появі рецидивних ерозій і незаживаючих пошкоджень рогівки також застосовують краплі аутоосироватки (містять фактори росту, антигіа), котрі сприяють швидкому відновленню очної поверхні, зменшенню больових відчуттів, стабільності слізної плівки (Noble et al., 2004; Kojima T. et al., 2005).

Додаткові заходи для покращення стану поверхні ока включають усунення патології повік (лагофтальм, ектропіон, ентропіон тощо), застосування зволожувачів і модифікацію системної терапії в доопераційному періоді (антигістамінні препарати, антидепресанти, системні β-блокатори).

Слід пам'ятати, що зазначені лікувальні заходи проводяться протягом 2-4 тиж, після чого повторюється повне офтальмологічне обстеження пацієнта. Хірургічне лікування катаракти планується тільки при досягненні позитивної динаміки: зменшення симптомів і відновлення очної поверхні. Консервативне лікування ХСО продовжується й у післяопераційному періоді для досягнення та збереження зорового ефекту.

Комплекс інтра- та післяопераційних заходів для зменшення ураження очної поверхні має включати:

- зменшення кількості та розміру розрізів;
- зменшення тривалості хірургічного втручання;
- додаткове застосування кератопротекторів;
- щадні режими ФЕК;
- застосування безконсервантних форм очних крапель у післяопераційному періоді чи пролонгованих форм для зменшення частоти застосування;
- заходи зі стабілізації очної поверхні протягом усього післяопераційного періоду.

Отже, формула успіху при проведенні ФЕК полягає в урахуванні вихідного стану поверхні ока, що нерозривно взаємопов'язане з комплексом належних інтраопераційних заходів і післяопераційного ведення пацієнта.



Про захворювання центральної ділянки сітківки та конкретні клінічні ситуації, в яких доцільне використання нутрицевтиків, докладно розповів **офтальмолог та офтальмохірург медичного центру «Новий зір» (м. Київ), кандидат медичних наук Олег Пархоменко.**

– Захворювання центральної ділянки сітківки та зниження центрального зору в реальній практиці досить часто недооцінюються. Між іншим, вікова макулодистрофія

(ВМД) є провідною причиною значного погіршення зору та навіть сліпоти серед осіб віком понад 50 років. Однак, окрім ВМД, існує також ціла група гетерогенних захворювань із клінічною картиною, що частково перетинається з такою при ВМД.

Дистрофічні захворювання центральної ділянки сітківки, що імітують набрякову форму ВМД, на відміну від ВМД, рідко піддаються лікуванню блокаторами фактора росту ендотелію судин (ФРЕС) і потребують іншого підходу до терапії.

Зокрема, до групи вологих макулодистрофій, що імітують ВМД, належать:

- гостра та хронічна центральна серозна хоріоретинопатія;
- хвороба Беста (пізня стадія);
- псевдовітеллоформна дистрофія;
- макулярна телеангіектазія 2 типу;
- захворювання внаслідок пахіхороїда;
- хоріоїдальна неоваскуляризація (ХНВ) унаслідок макулодистрофії;
- ХНВ унаслідок увеїту;
- ідіопатична ХНВ;
- ХНВ унаслідок лакових тріщин;
- захворювання, що імітують набряк сітківки (дистрофії).

Для визначення подальшої тактики лікування пацієнта з макулярною патологією необхідно направити до кваліфікованого ретинолога. У разі встановлення діагнозу чи синдрому, що є клінічними масками ВМД, лікування має бути етіологічно спрямованим.

До схеми базисного лікування ВМД і захворювань, що її імітують, завжди доцільно включати нутрицевтики, такі як Нутроф® Форте та Ресвега® Форте. Нутроф® Форте – це спеціально розроблений із метою підтримання здоров'я зору комплекс, який містить вітаміни (Е, С, D) та мікроелементи (цинк, селен, мідь) з антиоксидантними властивостями, лютеїн, зеаксантин, омега-3 незамінні жирні кислоти, а також екстракт винограду культурного Vitis Vinifera з 5% вмістом ресвератролу. За даними клінічних досліджень, застосування комплексу зазначених компонентів зменшує ризики прогресування ВМД і зниження гостроти зору.

Ресвега® Форте містить лютеїн, зеаксантин, вітаміни та мікроелементи формули AREDS, а також вітамін D, підвищені дози омега-3 незамінних жирних кислот (докозагексаєнової й ейкозапентаєнової) та трансресвератролу. Це єдина комплексна формула для захисту співдружного ока при вологій формі ВМД.

До складу як Нутроф® Форте, так і Ресвега® Форте входить ресвератрол – речовина природного походження, відома своїми антиоксидантними, вазорелаксуючими, антипроліферативними й антиапоптотичними властивостями.

Омега-3 незамінні жирні кислоти, котрі також включені до складу цих комплексів у різних дозуваннях, у поєднанні з ресвератролом й іншими компонентами сприяють підвищенню щільності макулярного пігменту (Нутроф® Форте) та запобіганню хоріоїдальній неоваскуляризації (Ресвега® Форте).

Це зумовлює призначення Нутроф® Форте по 1 капсулі на добу для профілактики розвитку та при сухій формі ВМД, тоді як Ресвега® Форте рекомендовано при вологій формі ВМД у дозі 2 капсули на день від моменту першої ін'єкції Anti-VEGF. Обидва комплекси призначають на тривалий час.

Нами накопичено значний досвід використання цих нутрицевтиків у комплексному лікуванні пацієнтів із різною патологією центральної ділянки сітківки. Так, ми спостерігали стійкий позитивний клінічний ефект у пацієнтки із загрозою розвитку ексудативної форми ВМД (наявність зливних друз) на тлі безперервного прийому нутрицевтика Ресвега® протягом 6 міс. В іншого пацієнта віком 65 років із діагностованою псевдовітеллоформною дистрофією сітківки, котрий скаржився на викривлення та спотворення зорових образів, тривале застосування комплексу Ресвега® (2 капсули на добу) дало змогу стабілізувати ситуацію – погіршення зору не відбувається вже більш ніж рік. Позитивний вплив Ресвега® Форте на стан сітківки також спостерігався нами в пацієнта з макулярною телеангіектазією – нейродегенеративним захворюванням, що дуже часто імітує центральну серозну хоріоретинопатію. У цьому клінічному випадку прийом нутрицевтика Ресвега® (по 2 капсули на добу) рекомендувався з метою зниження ризику хоріоїдальної неоваскуляризації. В іншому клінічному випадку щодо пацієнта з підтвердженим діагнозом центральної серозної хоріоретинопатії була успішно застосована комплексна терапія еплереноном на тлі вживання Нутроф® Форте з метою збільшення щільності макулярного пігменту. Також ці нутрицевтики добре зарекомендували себе в комплексному веденні пацієнтів із початковою діабетичною ретинопатією та діабетичним макулярним набряком.

Окрім основної наукової програми, в рамках конференції «Офтальмологічна весна 2020: без консервантів» також був проведений тренінг «Сучасні підходи до лікування хвороби сухого ока», під час якого з лікарями своїм клінічним досвідом поділилися **завідувач кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Дмитро Геннадійович Жабєєдов, завідувач кафедри офтальмології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Риков і головний лікар ЦЛХГ «Візіум», кандидат медичних наук Лариса Миколаївна Коваленко.** Формат тренінгу дав змогу лікарям-офтальмологам отримати суто практичні знання та навички своєчасного діагностування ХСО, її диференційної діагностики з іншими патологічними станами, а також засвоїти алгоритми консервативного лікування із застосуванням сучасних безконсервантних форм очних крапель. Окрім того, значна увага була приділена особливостям лазерної корекції зору та ведення пацієнтів із ХСО в післяопераційному періоді.

Отже, обраний організаторами формат заходу дозволив ідеально поєднати традиційні програмні доповіді з можливостями отримання суто практичних навичок, науку – з практикою, а традиції – з інноваціями.

Змістовні огляди новітніх досягнень і розробок у поєднанні з практичними кейсами від експертів галузі значно розширили професійні горизонти учасників конференції. Не менш вагомою для фахівців була можливість неформального спілкування й обміну досвідом, тож, поза сумнівом, «Офтальмологічна весна 2020: без консервантів» залишила найяскравіші враження в усіх присутніх на цьому заході.

Підготувала **Ангела Томічева**

3



Связи между СДВГ и нарушениями зрения у детей: популяционное исследование

Существуют данные, что синдром дефицита внимания / гиперактивности (СДВГ) связан с нарушениями в префронтальных нейронных связях и, по-видимому, моторики глаза. Это исследование было направлено на изучение связей между СДВГ и офтальмопатологией, включая амблиопию, гиперметропию, астигматизм и гетеротропию.

Методы. В общей сложности для участия в исследовании были отобраны 116 308 детей с СДВГ в качестве группы наблюдения и 116 308 случайным образом отобранных детей без СДВГ в качестве группы сравнения. Для изучения коэффициента рисков (КР) амблиопии, гиперметропии, астигматизма и гетеротропии у детей с СДВГ и детей без СДВГ использовался условно-логистический регрессионный анализ.

Результаты. Было обнаружено, что у детей с СДВГ распространенность амблиопии (1,6 против 0,9%; $p < 0,001$), гиперметропии (2,4 против 1,3%; $p < 0,001$), астигматизма (0,2 против 0,1%; $p < 0,001$) и гетеротропии (1,1 против 0,5%; $p < 0,001$) была значительно выше, чем у детей без СДВГ. КР для амблиопии, гиперметропии, астигматизма и гетеротропии у детей с СДВГ составили соответственно 1,89 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,76-2,05), 1,82 (95% ДИ 1,68-1,92), 1,73 (95% ДИ 1,34-2,16) и 2,01 (95% ДИ 1,82-2,21) по сравнению с детьми без СДВГ.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что СДВГ имеет связь с офтальмологической патологией, включая амблиопию, гиперметропию, астигматизм и гетеротропию.

Ho J.D. et al. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and ocular abnormalities in children: a population-based study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2019.

Синдром Шварца-Мацуо – причина вторичной глаукомы

В данном обзоре сообщается о случае синдрома Шварца-Мацуо, освещаются патофизиология, диагностические проблемы и методы ведения этой редкой болезни.

Клинический случай. Мужчина, 31 год, с катарактой левого глаза в анамнезе, фотофобией левого глаза и повышенным внутриглазным давлением (ВГД; до 64 мм рт. ст.). Острота зрения – 20/40. Открытые углы с усилением пигментации трабекулярной сети при гониоскопии, наличие воспалительных клеток в передней камере (+2), поверхностное отслоение сетчатки; отношение диаметров экскавации и диска зрительного нерва – 0,6. Электронная микроскопия жидкости передней камеры продемонстрировала внешние сегменты фоторецепторов. ВГД было снижено пероральным и местным применением офтальмологических гипотензивных средств. Отслоение сетчатки лечили при помощи первичной витрэктомии эндолазером, газовой тампонады и парацентеза передней камеры. При последующем наблюдении отмечалась острота зрения 20/20 с нормальным ВГД.

Выводы. Синдром Шварца-Мацуо характеризуется повышенным ВГД с заметными колебаниями, открытыми углами, клетками водянистой влаги и отслоением сетчатки. Диагноз подтверждается электронной микроскопией жидкости передней камеры с наружными сегментами фоторецепторов. Лечение включает восстановление отслойки сетчатки и антигипертензивную терапию.

Etheridge T. et al. Schwartz-Matsuo syndrome: an important cause of secondary glaucoma. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2020.

Одновременная двусторонняя операция по удалению катаракты под общим наркозом у детей и подростков: результаты и безопасность

Целью исследования было оценить хирургический подход, исход и безопасность двусторонней одновременной операции по удалению катаракты (BS-Cat) по сравнению с односторонней операцией по удалению катаракты (US-Cat) и неодновременной двусторонней операцией по удалению катаракты (BT-Cat) у детей.

Методы. Это было ретроспективное исследование, в котором анализировали ряд случаев интервенционного лечения. В исследовании принимали участие дети в возрасте от 0 до 18 лет, которым проводилась операция по поводу одно- или двусторонней катаракты в период с января 2003 г. по декабрь 2018 г. Была зафиксирована информация о типе и продолжительности операции, а также общем времени анестезии. Кроме того, были зарегистрированы интра- и послеоперационные осложнения, включая повторное лечение.

Результаты. В этот анализ были включены 220 глаз 174 пациентов (US-Cat: 74 пациента; BS-Cat: 126 глаз; BT-Cat: 20 глаз). Средний возраст на момент операции составил $15,94 \pm 27,10$ мес в группе US-Cat, $33,47 \pm 58,20$ мес в группе BS-Cat и $41,91 \pm 55,09$ мес в группе BT-Cat. Основным хирургическим подходом была лenseктомия в сочетании с передней витрэктомией (US-Cat: 98,65%; BS-Cat: 95,24%; BT-Cat: 100%; $p = 0,08$). Изначальная имплантация интраокулярных линз (ИОЛ) обычно не проводилась во всех группах (US-Cat: 27%; BS-Cat: 23%; BT-Cat: 50%; 0,08). Среднее время анестезии было самым коротким в группе US-Cat ($91,62 \pm 26,12$ мин), за которой следовали группы BS-Cat ($123,81 \pm 30,11$ мин) и BT-Cat ($186,00 \pm 42,34$ мин; $p > 0,001$), в отличие от продолжительности операции (US-Cat: $37,56 \pm 15,69$ мин; BS-Cat: $32,33 \pm 17,31$ мин; BT-Cat: $37,50 \pm 18,67$; $p = 0,087$). Случайное снижение кислорода $< 93\%$ было редким во всех группах (US-Cat: 6,76%; BS-Cat: 17,46%; BT-Cat: 10,00%; $p = 0,11$). Интраоперационные хирургические осложнения возникали редко ($p = 0,95$) и затрагивали в основном радужную оболочку. Количество послеоперационных осложнений ($p = 0,17$) и вмешательств ($p = 0,10$) было одинаковым во всех группах. Показатели частоты перекрытия оптической оси (US-Cat: 28,38%; BS-Cat: 23,81%; BT-Cat: 20,00%; $p = 0,67$), глаукомы (US-Cat: 6,76%;

BS-Cat: 15,87%; BT-Cat: 15,00%; $p = 0,20$) не различались между группами. Однако нистагм (US-Cat: 12,16%; BS-Cat: 49,21%; BT-Cat: 20,00%; $p < 0,001$) был более выраженным в группе BS-Cat, тогда как косоглазие – в группе US-Cat (US-Cat: 68,92%; BS-Cat: 33,33%; BT-Cat: 40,00%; $p < 0,001$).

Выводы. При одновременном удалении двусторонней катаракты у детей не отмечалось статистически значимых различий в отношении интра- и послеоперационных осложнений по сравнению с односторонней и неодновременной двусторонней операцией по удалению катаракты. Время анестезии было больше при одновременной двусторонней операции, чем при односторонней операции по поводу катаракты, но только учитывая время операции на втором глазу. Однако большая продолжительность анестезии не сопровождалась снижением кислородного насыщения.

Eibenberger K. et al. Simultaneous bilateral pediatric and juvenile cataract surgery under general anesthesia: outcomes and safety. *Am. J. Ophthalmol.* 2020.

Необходимость операции по поводу катаракты второго глаза у пациентов с высокой степенью двусторонней миопии и хорошей остротой зрения в неоперированном глазу

Целью данного исследования было оценить необходимость хирургического лечения катаракты второго глаза у пациентов с высокой степенью миопии обоих глаз, которым было выполнено неосложненное последовательное оперативное вмешательство по удалению катаракты (в первую очередь был прооперирован глаз с худшей остротой зрения).

Методы. В это проспективное исследование были включены 75 пациентов с высокой степенью миопии обоих глаз, которым было выполнено неосложненное последовательное оперативное вмешательство по удалению катаракты (в первую очередь был прооперирован глаз с худшей остротой зрения). Предоперационная максимальная острота зрения глаза с коррекцией у этих пациентов составила $\leq 0,3$ (по logMAR или коэффициент Снеллена $\geq 20/40$). Бинокулярное однократное обследование проводилось через 1 мес после операции на первом и втором глазу соответственно. Опросник VF-14 был заполнен до операции на первом глазу, через 1 мес после операции на первом глазу и через 1 мес после операции на втором глазу соответственно.

Результаты. Послеоперационная острота зрения первого глаза была $-3,07 \pm 1,10$ D, предоперационная острота зрения второго глаза составляла $-12,91 \pm 5,15$ D. После операции по удалению катаракты второго глаза функциональные параметры бинокулярного зрения значительно улучшились по сравнению с таковыми после операции на первом глазу (все $p < 0,001$). Функция бинокулярного зрения отрицательно коррелировала с разницей в остроте зрения между двумя глазами после операции на первом глазу. Не было обнаружено различий между результатами опросника VF-14 до операции и после операции на первом глазу. Показатель VF-14 значительно улучшился только после операции на втором глазу по сравнению с показателем после операции на первом глазу ($p < 0,001$).

Выводы. У пациентов с высокой степенью миопической катаракты функция бинокулярного зрения может значительно улучшиться после операции по удалению катаракты второго глаза по сравнению с состоянием после операции по удалению катаракты первого глаза. Пациенты с высокой степенью миопии обоих глаз могут подвергаться операции по поводу катаракты второго глаза раньше, даже если катаракта в этом глазу недостаточно серьезна, чтобы повлиять на остроту зрения.

Rong X. et al. The necessity for second-eye cataract surgery in bilateral highly myopic patients with good visual acuity in the unoperated fellow eye. *Curr. Eye Res.* 2020.

Мультифокальные ИОЛ и заболевания сетчатки

Мультифокальные ИОЛ (МИОЛ) часто не рекомендуются пациентам с патологией сетчатки (включая диабетическую ретинопатию, возрастную макулярную дегенерацию, эпиретинальные мембраны) или риском ее развития, поскольку, как полагают, снижают контрастную чувствительность. Опасения по поводу использования МИОЛ также возникают касательно людей с падением полей зрения, нестабильностью фиксации или эксцентрическим расположением сетчатки. Целью данного исследования был обзор влияния МИОЛ на качество зрения у пациентов с заболеваниями сетчатки.

Методы. Был проведен поиск в базах данных PubMed и Web of Science с целью отобрать соответствующие исследования с использованием следующих ключевых слов: мультифокальная интраокулярная линза, операция по удалению катаракты, замена линзы, диабетическая ретинопатия, возрастная дегенерация желтого пятна, контрастная чувствительность.

Результаты. Исследования, оценивающие контрастную чувствительность при использовании МИОЛ, предоставляют противоречивые результаты: МИОЛ или не влияли на контрастную чувствительность, или приводили к худшим характеристикам в условиях низкой освещенности и более высоких пространственных частот по сравнению с монофокальными ИОЛ. Тем не менее при использовании МИОЛ уровни контрастной чувствительности сохранялись в пределах нормального диапазона, соответствующего возрасту. В 2 исследованиях сообщалось, что пациенты с сопутствующей патологией сетчатки, использовавшие МИОЛ как на одном, так и на двух глазах, сообщали о значительном улучшении результатов, связанных со зрением. Участники с монофокальной ИОЛ на одном глазу и МИОЛ на другом информировали о лучших субъективных ощущениях при использовании МИОЛ.

Выводы. Не было найдено доказательств того, что пациентам с заболеваниями сетчатки рекомендуется не использовать МИОЛ. Необходимы дополнительные исследования для решения вышеупомянутых проблем и оптимизации использования МИОЛ в глазах с патологией сетчатки.

Grzybowski A. et al. Multifocal intraocular lenses and retinal diseases. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020.

Подготовила Дарья Мазепина

Розлади зору при старінні та когнітивних порушеннях: госвіг Memory Clinic

Хвороба Альцгеймера (ХА) – провідна причина деменції в осіб похилого віку – є нейродегенеративним станом, який незворотно погіршує когнітивні здібності (Getsios D. et al., 2012). Симптоми ХА, що охоплюють утрату пам'яті, порушення розсудливості, дезорієнтацію, зміни особистості й емоційні розлади, з часом прогресують (Bature F. et al., 2017). Також ХА часто супроводжують розлади зору, що можуть спричиняти падіння й утруднювати щоденну рутинну активність. У поєднанні із зоровими галюцинаціями поганий зір здатен негативно впливати на незалежність пацієнта та якість його життя (Katz B., Rimmer S., 1989). Великі популяційні дослідження виявили більшу поширеність пов'язаних із віком розладів зору серед осіб похилого віку з деменцією порівняно із загальною популяцією (Bowen M. et al., 2016). Очікується, що в найближчому майбутньому тягар розладів зору та погіршень когнітивних здібностей зростатиме у зв'язку зі збільшенням очікуваної тривалості життя (Congdon N. et al., 2004; Brookmeyer R. et al., 2007).

Невропатологічні порушення через ХА можуть бути в усіх ділянках системи зору (Goldstein L.E. et al., 2003; Blanks J.C. et al., 1996; Armstrong R.A., 1996; McKee A.C. et al., 2006) і виявлятися низкою ознак і симптомів. Це такі порушення, як: відкладення β-амілоїдних бляшок у кришталику (Goldstein L.E. et al., 2003); зниження кількості гангліонарних клітин сітківки та потоншення перипапільного шару нервових волокон (Blanks J.C. et al., 1996); блідість диска зорового нерва, його атрофія й ексавація (Kiyosawa M. et al., 1989; Sadun A.A. et al., 1987); зменшення кількості аксонів у зоровому нерві (Sadun A.A., Bassi C.J., 1990; Syed A.B. et al., 2005); нагромадження ліпофусцину в бічному колінчастому ядрі (Katz B., Rimmer S., 1989); утрата пірамідальних клітин відповідних ділянок кори головного мозку (Armstrong R.A., 1996; Hof P.R., Morrison J.H., 1990); наявність у цих ділянках множинних сенильних бляшок і невеликої кількості нейрофібрилярних вузликів (McKee A.C. et al., 2006; Hof P.R., Morrison J.H., 1990).

Серед типових зорових симптомів ХА – зниження чутливості до контрасту кольорів (Nissen M.J. et al., 1985), випадіння полів зору (Trick G.L. et al., 1995), порушення сакадованих рухів ока та рухів повільного відстежування (Fletcher W.A., Sharpe J.A., 1988), а також складні розлади: погане розуміння написаних слів (Cogan D.G., 1987), труднощі розпізнавання об'єктів і геометричних фігур (Cogan D.G., 1987; Alegret M. et al., 2009), складність пошуку потрібних об'єктів (Tales A. et al., 2002). Крім того, 20% пацієнтів із ХА, передусім особам із порушеннями зору й тяжким погіршенням когнітивних функцій, властиві зорові галюцинації (Chiu P.-Y. et al., 2017).

Задня кортикальна атрофія (ЗКА) являє собою нейродегенеративний стан, до якого залучені шляхи опрацювання отриманих оком зображень. Основою ЗКА переважно виступає ХА (Caine D., 2004). ЗКА має такі зорові симптоми, як труднощі читання та керування автомобілем, атаксія, окомоторна апраксія, симультагнозія, лівобічне просторове ігнорування, топографічна дезорієнтація, аграфія, акалькулія, зорова агнозія та прозопагнозія тощо. Цей стан істотно знижує можливості пацієнтів, адже хворі з такими симптомами поводяться, як сліпі.

Особи з іншими різновидами деменції також можуть мати суттєві проблеми в ділянці зору. Другим за частотою розвитку типом нейродегенеративної деменції є деменція з тільцями Леві (ДТЛ), яка характеризується паркінсонізмом, коливними змінами когнітивних функцій та яскравими зоровими галюцинаціями, що розвиваються одночасно зі зниженням когнітивних здібностей (McKeith I.G. et al., 2017). У разі ДТЛ описано розлади таких зорових функцій, як сприйняття руху в просторі, сприйняття орієнтації ліній і сакадовані рухи ока.

Порушення зору констатують у близько 30% пацієнтів із постінсультною судинною деменцією (Sand K.M. et al., 2013). Найпоширенішим симптомом у такому разі є гомонімна геміанопсія (особливо при інсультах у потиличній ділянці мозку), але описано також просторове ігнорування, диплопію, птоз, анізокорію та ністагм.

Коли розвивається деменція, здатність пацієнтів описувати власні розлади зору знижується (Koch J.M.

et al., 2005). Тож існує потреба періодичних офтальмологічних скринінгових обстежень для оцінки гостроти зору та виключення таких пов'язаних із віком хвороб ока, як відкритокутова глаукома, вікова макулярна дегенерація (ВМД), хвороба сухого ока тощо, щоб по змозі пропонувати відповідну корекцію (наприклад, раннє видалення катаракти), що потенційно здатна покращити функціональний стан пацієнтів.

Метою цього дослідження стала оцінка зорових функцій та офтальмологічної допомоги в когорті осіб похилого віку, котрі лікувалися з приводу когнітивних розладів у Memory Clinic. Також автори ставили за мету з'ясувати, чи впливає ступінь вираженості когнітивних порушень на наявність, виявлення та корекцію/лікування патологічних станів ока. Стан пацієнтів оцінювали за допомогою нейроофтальмологічного дослідження й оптичної когерентної томографії (ОКТ).

Методи

У дослідженні взяли участь представники когорти Neuro-Ophthalmology Research at Fundació ACE (NORFACE), яку започатковано (2014) з метою виявлення ретинальних біомаркерів ХА та з'ясування зв'язку між змінами сітківки й різними типами нейродегенеративних захворювань (Sánchez D. et al., 2018). Критеріями залучення в дослідження виступали: вік ≥50 років; наявність узгодженого консенсусом клінічного діагнозу щодо когнітивного статусу; можливість мати повне офтальмологічне обстеження й ОКТ. Критерієм виключення була оцінка тяжкості деменції за шкалою глобального погіршення (Global Deteriorating Scale, GDS) >6 (Reisberg B. et al., 1982).

Відповідно до когнітивних здібностей учасників дослідження поділили на три групи: деменція, помірні когнітивні порушення (ПКП) і суб'єктивне зниження когнітивних функцій (СЗКФ). Мислення оцінювали за шкалою MMSE (Mini-Mental State Examination) (Folstein M.F. et al., 1975; Blesa R. et al., 2001), 7-хвилинним тестом (del Ser Quijano T. et al., 2004), ішемічною шкалою Hachinski (Hachinski V.C. et al., 1975), нейропсихіатричним опитувальником NPI-Q (Boada M. et al., 2002), шкалою глобального погіршення GDS (Reisberg B. et al., 1982), шкалою клінічної оцінки деменції (Morris J.C., 1993), шкалою деменції Blessed (Blessed G. et al., 1968) і нейропсихологічною батареєю (Alegret M. et al., 2012, 2013).

Деменцію діагностували відповідно до критеріїв Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) (2013), ПКП – за допомогою критеріїв Petersen (Petersen R.C., 2004). Висновок про СЗКФ робили на підставі скарг на погіршення

пам'яті або інші когнітивні порушення без відхилень під час стандартизованого когнітивного тестування (Jessen F. et al., 2014).

Аналіз даних здійснено за допомогою програмного забезпечення SPSS, версія 20.

Результати

У період із січня 2017 по березень 2018 р. офтальмологічне обстеження й ОКТ провели 1813 особам. 67 хворих, які не повністю відповідали критеріям залучення в дослідження, було виключено, тож остаточно когорта учасників дослідження становила 1746 осіб. Відмінності в результатах офтальмологічного обстеження й ОКТ у різних підгрупах дослідження подано в таблиці.

Середній вік учасників (65,8% жінок, 34,2% чоловіків) становив 76,7±9,17 року. СЗКФ зафіксовано у 229 осіб (13,1%), ПКП – у 684 (38,2%), деменцію – у 833 (47,7%). Причиною деменції в 660 пацієнтів виступала ХА, в 92 – судинні розлади, в 34 – ДТЛ, у 19 – фронто-темпоральна деменція. У 28 учасників виявлено інші типи деменції. Пацієнтів із деменцією поділили на три підкатегорії за шкалою GDS: незначно виражена деменція (4 бали, n=498, 59,78%), деменція помірної тяжкості (5 балів, n=294, 29,89%) та помірної тяжкості / тяжка (6 балів, n=41, 4,9%).

Статистично достовірної різниці між групами щодо ВМД або відкритокутової глаукоми в анамнезі не виявлено. Більшість учасників дослідження (n=1583, 90,7%) користувалися контактними лінзами (95,2% учасників із СЗКФ, 94% пацієнтів із ПКП та 86,7% хворих із деменцією). Після стандартизації за віком, статтю та рівнем освіти з'ясувалося, що пацієнти з деменцією істотно рідше користувалися контактними лінзами порівняно з іншими групами. Хворі з групи деменції також достовірно рідше зазнавали офтальмологічних хірургічних утручань і отримували терапевтичне офтальмологічне лікування.

Знижену гостроту зору зафіксовано в 453 учасників (25,9%), зокрема в 6,1% осіб із СЗКФ, 19,2% – із ПКП та 37% – із деменцією. Після стандартизації даних з'ясувалося, що в пацієнтів із деменцією практично в 3,5 раза частіше діагностували знижену гостроту зору, ніж у осіб групи СЗКФ (відношення шансів, ВШ 3,36; 95% довірчий інтервал, ДІ 1,77-6,39; p<0,001), та в >1,5 раза частіше, ніж у представників групи ПКП (ВШ 1,61; 95% ДІ 1,77-6,39; p<0,001). У пацієнтів із СЗКФ частота зниження гостроти зору була удвічі меншою, ніж у хворих із ПКП (ВШ 0,48; 95% ДІ 0,25-0,90; p=0,023). Аналіз поширеності зниження гостроти зору відповідно до тяжкості деменції показав, що в пацієнтів із незначно вираженими змінами спостерігався на 30% нижчий ризик цього розладу, ніж у хворих із помірно тяжкою деменцією (ВШ 0,68; 95% ДІ 0,50-0,93; p=0,01). Нижча гострота зору асоціювалася з нижчою оцінкою за шкалою MMSE.

Тонотрія Ісаре (Pakrou N. et al., 2008) допомогла виявити, що в 110 учасників (6,3%) спостерігався підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ), зокрема в 5,2% учасників групи СЗКФ, 6,4% хворих із ПКП та 6,5% – із деменцією. Статистичних відмінностей за ВОТ між окремими групами не виявлено.

У 173 учасників (9,9%; за групами: СЗКФ – 0,4%, ПКП – 6,1%, деменція – 15,6%) якість отриманих під час ОКТ зображень виявилася субоптимальною. Аналіз після стандартизації даних показав, що у хворих

Таблиця. Результати офтальмологічного обстеження й ОКТ в учасників дослідження

	Уся когорта (n=1746)	СЗКФ (n=229)	ПКП (n=684)	Деменція (n=833)
Низька гострота зору, n (%), [95% ДІ]	453 (25,9% [24-27,9])	14 (6,1% [3,5-9,2])	131 (19,2% [15,9-22,1])	308 (37% [33,9-40,3])
Високий ВОТ, n (%), [95% ДІ]	110 (6,3% [5,2-7,4])	12 (5,2% [2,6-7,9])	44 (6,4% [4,7-8,3])	54 (6,5% [4,8-8,3])
Субоптимальна якість зображення при ОКТ, n (%), [95% ДІ]	173 (9,9% [8,6-11,3])	1 (0,4% [0-1,3])	42 (6,1% [4,2-7,9])	130 (15,6% [13,1-18,1])
Відхилення при ОКТ, n (%), [95% ДІ]	315 (18% [16,2-19,8])	17 (7,4% [4,4-10,9])	123 (18% [15,2-20,8])	175 (21% [18,2-23,8])
Уперше виявлена офтальмологічна хвороба, n (%), [95% ДІ]	213 (12,2% [10,7-13,7])	15 (6,6% [3,5-10,4])	73 (10,7% [8,5-13])	125 (15% [12,5-17,5])

Примітки: ДІ – довірчий інтервал; ВОТ – внутрішньоочний тиск.

із деменцією щонайменше удвічі частіше фіксували незадовільну якість зображень порівняно з особами із СЗКФ (ВШ 14,95; 95% ДІ 2,01-111,03; $p < 0,008$) та щонайменше в 1,4 раза частіше – проти пацієнтів із ПКП (ВШ 2,01; 95% ДІ 1,36-2,98; $p < 0,001$).

У 315 учасників (18%) зображення, отримані під час ОКТ, охарактеризовано як патологічні, проте міжгрупових відмінностей не виявлено. Найчастіше фіксувалися такі зміни, як: деформація заднього полюса наслідком задньої стафіломи чи тяжкої міопії; епіретинальна мембрана; свідчення глаукоматозних змін; суха ВМД; аномалії пігментованого епітелію сітківки, інші макуло- та нейропатії; волога ВМД (подані порядком зменшення частоти виявлення). Проте частота вперше виявлених за допомогою ОКТ патологічних станів між групами не різнилася.

Обговорення

У поданому дослідженні проаналізовано стан зорової функції, наявність офтальмологічних патологічних станів і результати ОКТ 1746 пацієнтів, які лікувалися в Memory Clinic. Констатовано, що в осіб із деменцією виявляються гірша гострота зору, менша ймовірність мати повноцінну офтальмологічну медичну допомогу, частіша субоптимальна якість зображень, отриманих під час ОКТ, порівняно з учасниками з ПКП та СЗКФ.

Автори не виявили в групі пацієнтів із деменцією більшої поширеності відкритокутової глаукоми та ВМД, аніж у групах СЗКФ і ПКП. Ці два офтальмологічні захворювання, що є провідними причинами втрати зору в осіб похилого віку, характеризуються однаковими з ХА факторами ризику та гістопатологічними ознаками, хоча їх зв'язок із деменцією зрозумілий не повністю (Cesareo M. et al., 2015; Ghiso J.A. et al., 2013; Sivak J.M., 2013; Kaarniranta K. et al., 2011). У кількох дослідженнях повідомлено про у 2-3 рази більшу поширеність глаукоми серед пацієнтів із ХА (Cesareo M. et al., 2015; Tamura H. et al., 2006), але дані про більший ризик ХА в пацієнтів із глаукомою є суперечливими (Sivak J.M., 2013; Kessing L.V. et al., 2007). Слід зазначити, що в дослідженні група осіб із деменцією мала не лише хворих на ХА, а й пацієнтів із судинною

деменцією, ДТЛ тощо. Зв'язок відмінних від ХА типів деменції з глаукомою на тепер вивчено недостатньо.

Подальший аналіз показав, що пацієнти з деменцією отримували офтальмологічну допомогу в меншому обсязі: хоча ці хворі були достовірно старшими, вони рідше зазнавали медикаментозного та хірургічного лікування, рідше користувалися коригувальними лінзами. На думку авторів, це пояснюється труднощами спілкування з лікарем, що характерно для пацієнтів із деменцією мірою погіршення когнітивних функцій.

Дослідження показують, що більшість пацієнтів із деменцією, котрі мешкають у будинках для людей похилого віку, не використовують регулярно призначених їм окулярів або ж останні вже не є відповідними (Koch J.M. et al., 2005). Загалом мірою прогресування деменції особи, котрі доглядають цих пацієнтів, сприяють уникненню хірургічних процедур і медичних консультацій, не пов'язаних безпосередньо з когнітивними порушеннями; особливо це стосується пацієнтів із тяжкою деменцією та психотичними симптомами (Cooper C. et al., 2017).

Співіснування розладів зору та деменції в осіб похилого віку призводить до зниження якості життя, тривожності (Valentijn S.A.M. et al., 2005), ізоляції (Elliott A.F. et al., 2009) та збільшення рівня смертності (Mitoku K. et al., 2016). На рівень офтальмологічних діагностичних і лікувальних процедур може мати вплив феномен «діагностичного затінення» (Jones S. et al., 2008), суть якого полягає в тенденції до гіподіагностики коморбідних станів у пацієнтів із розумовою відсталістю, психічними хворобами та деменцією.

Попри корекцію рефракції майже в 40% пацієнтів із деменцією спостерігалася низька гострота зору. Цікаво, що це не супроводжувалося діагнозом офтальмопатологій в анамнезі чи змінами на ОКТ. На результат обстеження зорової функції могло вплинути пошкодження парієтальної й окципітальної кори, що виникає при ХА (Cogan D.G., 1987; Tales A. et al., 2002). В окремих дослідженнях виявлено зв'язок між станом когнітивних функцій і гостротою зору (Anstey K.J. et al., 2003; Ghisletta P., Lindenberger U., 2005; Zheng D.D. et al., 2018). Однак у дослідженні The Prevalence of Visual Impairment in Dementia (ProVIDe)

доказів відмінностей у стані зорової функції між пацієнтами з деменцією й загальною популяцією осіб похилого віку не виявлено (Bowen M. et al., 2016).

Якість зображення ОКТ обернено корелювала зі ступенем погіршення когнітивних функцій. Хоч ОКТ вважають швидким неінвазивним тестом, він потребує мінімальної співпраці з лікарем. Пацієнти з помірно тяжкою й тяжкою деменцією відчують певні утруднення, виконуючи вказівки лікаря та зберігаючи стале положення тіла, що негативно впливає на якість зображення.

Основними перевагами цього дослідження є велика кількість учасників, консенсусне узгодження клінічного діагнозу й подвійна сліпа методологія. Щодо обмежень, то це відсутність повної оцінки зорової функції, швидкості читання та кольорового зору, котрі часто порушуються у хворих на деменцію. Також дослідники не брали до уваги наявності цукрового діабету. Крім того, дослідження не відбиває показників загальної популяції, бо хворі з тяжкими стадіями деменції (GDS >6 балів) були виключені у зв'язку з неможливістю виконувати вказівки лікаря в разі офтальмологічного обстеження й ОКТ.

Загалом дослідження з'ясувало, що пацієнти з деменцією порівняно з особами із СЗКФ та ПКП характеризуються нижчою гостротою зору, проте рідше дістають офтальмологічну допомогу. Крім того, в пацієнтів із деменцією частіше констатовано субоптимальну якість зображення в разі ОКТ. І розлади зору, і погіршення когнітивних функцій негативно впливають на якість життя осіб похилого віку. На думку авторів, слід докласти всіх зусиль, щоб гарантувати регулярні офтальмологічні обстеження й оптимізувати стан зору пацієнтів похилого віку, котрі живуть із деменцією, з метою покращити якість їхнього життя, допомогти їм уникнути ізоляції та зменшити навантаження на осіб, які доглядають цих пацієнтів.

Marquie M., Castilla-Martí M., Valero S., Martínez J. et al.
Visual impairment in aging and cognitive decline:
experience in a Memory Clinic. Sci. Rep. 2019; 9: 8698.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук



НОВИНИ

ДП «Медичні закупівлі України» розпочинає закупівлю ліків за бюджетними програмами МОЗ України

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 28.02.2020 № 589 до ДП «Медичні закупівлі України» (ДП МЗУ) доводяться напрями закупівлі лікарських засобів і медичних товарів за кількома бюджетними програмами. Раніше цю функцію здійснювали виключно міжнародні організації, які закуповували ліки за бюджетними програмами МОЗ України з 2015 року. Відтепер, відповідно до наказу МОЗ України, ДП МЗУ проводитиме тендери за такими напрямками: хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих; лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання (крім деяких лабораторних реагентів та витратних матеріалів); лікарські засоби для забезпечення дорослих, хворих на гемофілію типів А або В чи на хворобу Віллебранда; лікарські засоби для забезпечення дітей, хворих на гемофілію типів А або В чи на хворобу Віллебранда; лікарські засоби та медичні вироби для закладів охорони здоров'я для забезпечення лікування хворих із серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями; медичні вироби для громадян, які страждають на ідіопатичну сімейну дистонію, спастичну кривошию, ідіопатичну рото-лицьову дистонію; медикаменти для лікування хворих на розсіяний склероз; препарати для надання невідкладної медичної допомоги при кровотечах; реактиви для проведення масового скринінгу новонароджених на фенілкетонурію, вроджений гіпотиреоз, муковісцидоз та адреногенітальний синдром; препарати для лікування дихальних розладів новонароджених; медикаменти та дрібний лабораторний інвентар для забезпечення проведення лікування безплідності жінок методами допоміжних репродуктивних технологій; медикаменти для дітей, хворих на дитячий церебральний параліч; антирезусний імуноглобулін для запобігання гемолітичній хворобі новонароджених; медикаменти для антиретровірусної терапії дорослих, підлітків і дітей.

Відповідно до Закону України «Про публічні закупівлі», всі закупівлі ДП МЗУ проводитимуться в системі Prozorro. Планується, що за оголошеними напрямками тендерний процес розпочнеться найближчим часом після затвердження необхідних нормативно-правових і розпорядчих актів. Залежно від процедури закупівлі, її очікувана тривалість від початку оголошення до укладення договору становитиме від 1 до 2,5 міс.

ДП МЗУ реалізовуватиме повний цикл закупівель, а саме організацію та здійснення тендерних процедур, управління контрактами й оплатами, здійснення імпорту лікарських засобів і медичних виробів, організацію їх розвезення в регіони та до закладів охорони здоров'я, моніторинг рівня забезпечення відповідними товарами і послугами. «Подібний цілісний підхід дозволить ДП МЗУ як професійній закупівельній організації зняти з МОЗ України непрофільну для нього функцію. Здійснення закупівель через міжнародні організації передбачалося як тимчасовий захід, що мав завершитися з утворенням національного закупівельника. Старт закупівель через ДП МЗУ – це довгоочікуване стратегічно вивірене рішення в контексті реформи охорони здоров'я, до якого команда підприємства повністю готова. Ми напрацювали необхідну методичну, технічну й нормативну базу. Фахівці ДП провели понад 50 консультацій з учасниками ринку, що дозволить залучити максимальну кількість постачальників. За рахунок розуміння предмету закупівлі та ситуації на ринках ДП планує успішно виконати закупівлі по зазначених напрямках і забезпечити пацієнтів препаратами в необхідній кількості», – зауважив Арсен Жумаділов, генеральний директор ДП МЗУ.

За інформацією пресслужби ДП «Медичні закупівлі України»

АНОНС



Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова
НАМН України»
ГО «Товариство офтальмологів України»

Науково-практична конференція з міжнародною участю Філатовські читання 2020

21-22 травня, м. Одеса

Програма конференції

- Патологія рогівки ока, кератопластика
- Травми й опіки очей та їхніх придатків
- Патологія кришталика, глаукома
- Новоутворення ока й орбіти, сучасні органозберігальні методи лікування офтальмоонкології
- Діабетичні ураження очей
- Вітреоретинальна патологія
- Застосування лазера при офтальмопатології, реконструктивна хірургія
- Патологія судинної оболонки, сітківки та зорового нерва
- Офтальмопатологія дитячого віку, аномалії рефракції, патологія очорухового апарату

Оргкомітет

Тел.: +380 (48) 729-84-90

E-mail: filatovinfo@ukr.net

Лікування відкритокутової глаукоми й очної гіпертензії за допомогою безконсервантної фіксованої комбінації тафлупросту/тимололу: результати дослідження VISIONARY

Комбінація аналога простагландину та β -блокатора є однією з найбільш широко застосовуваних схем корекції внутрішньоочного тиску (ВОТ) при глаукомі. Метою дослідження VISIONARY був аналіз ефективності та безпеки безконсервантної фіксованої комбінації аналога простагландину тафлупросту та β -блокатора тимололу в пацієнтів із відкритокутовою глаукомою й очною гіпертензією за умови недостатньої дієвості попередньої монотерапії.

Відомо, що підвищений ВОТ є найважливішим фактором ризику розвитку відкритокутової глаукоми [1]. Водночас є переконливі дані, що зниження ВОТ уповільнює прогресування хвороби та подальше порушення полів зору. Отже, цей фактор є критично важливим для збереження зору при глаукомі [1-5].

Основою лікування глаукоми залишаються топічні препарати, що знижують ВОТ [1-5]. Ключовими вимогами до них є не тільки виражена ефективність в зниженні ВОТ, а й зручний режим застосування та добра переносимість, від яких залежить прихильність до терапії.

На жаль, у багатьох випадках монотерапія не забезпечує досягнення цільових показників ВОТ, що змушує застосовувати комбіновану терапію [6]. Однією з найбільш широко застосовуваних схем лікування глаукоми є комбінація аналогів простагландину та блокаторів β -рецепторів (зазвичай тимололу) [6, 8].

Порівняно з використанням окремих препаратів фіксована комбінація дає змогу спростити режим лікування та зменшити кількість щоденних інстиляцій, підвищуючи цим прихильність до лікування [1, 6, 7, 9-11]. Ще однією перевагою фіксованих комбінацій є зменшення загальної кількості консервантів, які потрапляють в око. Показано, що консерванти (зокрема, найвідоміший із них – бензалконію хлорид) можуть погіршувати перебіг захворювань поверхні ока [7, 19-24]. Із цією проблемою стикаються 45-60% пацієнтів із глаукомою, котрі отримують тривале топічне лікування [7, 19-27]. Оптимальним показником є відсутність у топічних препаратах консервантів, що покращує переносимість і підвищує комплаєнс. Фіксована комбінація тафлупросту 0,0015% і тимололу 0,5% була однією з перших безконсервантних фіксованих комбінацій для лікування відкритокутової глаукоми й очної гіпертензії [10, 14-18].

Рандомізовані контрольовані дослідження продемонстрували нижчу частоту гіперемії кон'юнктиви при застосуванні безконсервантної фіксованої комбінації тафлупросту/тимололу порівняно з вільною комбінацією цих лікарських засобів [14, 15]. Нещодавно проведене 24-годинне дослідження також показало, що безконсервантна комбінація тафлупросту/тимололу асоціюється з менш частою та менш вираженою гіперемією порівняно з лікуванням монопрепаратом латанопросту, що містить консервант [10].

Рандомізовані проспективні контрольовані дослідження залишаються золотим стандартом оцінки ефективності та безпеки лікарських засобів. Однак унаслідок достатньо жорстких критеріїв включення та виключення в таких дослідженнях повний спектр можливих клінічних випадків, які трапляються в повсякденній практиці, не може бути вивченим. Обсерваційні дослідження можуть надати додаткову інформацію про ефективність і переносимість препаратів у реальному житті, адже зазвичай охоплюють і пацієнтів із супутніми

захворюваннями, що є критеріями виключення в більшості рандомізованих проспективних клінічних досліджень. Зокрема, топічну терапію глаукоми застосовують у пацієнтів із захворюваннями очної поверхні. Крім того, спостережні дослідження відображають реальний досвід переведення пацієнтів з одних ліків на інші без т. зв. періоду вимивання (washout).

У цій статті розглянуто спостережне дослідження VISIONARY, під час якого було проведено оцінку ефективності та переносимості безконсервантної фіксованої комбінації тафлупросту/тимололу при відкритокутовій глаукомі й очній гіпертензії в умовах реальної клінічної практики.

Методи

Дані для 6-місячного спостережного багатоцентрового європейського проспективного клінічного дослідження були зібрані під час звичайних візитів пацієнтів у період із 10 квітня 2017 року по 9 січня 2019 року в 66 офтальмологічних клініках Австрії, Данії, Угорщини, Ірландії, Італії,

Латвії, Нідерландів, Норвегії, Росії, Іспанії, Швеції та Великої Британії.

До дослідження було залучено дорослих пацієнтів із діагнозом відкритокутової глаукоми чи очної гіпертензії, котрі раніше отримували монотерапію аналогами простагландинів або β -блокаторами, з недостатнім контролем ВОТ та/або незадовільною переносимістю цих препаратів.

Критеріями виключення були офтальмологічна операція менш ніж за 6 міс до включення в дослідження, попереднє використання безконсервантної фіксованої комбінації тафлупросту/тимололу, вагітність або годування груддю під час скринінгового візиту, протипоказання до застосування досліджуваного препарату.

Вихідні показники реєстрували протягом 7 днів до зміни терапії на комбінацію тафлупросту/тимололу. Досліджуваний препарат пацієнти застосовували протягом 6 міс по одній краплі щодня вранці чи ввечері.

Результати

Усього було обстежено 721 пацієнта, з яких 713 призначили тафлупрост/тимолол. До аналізу долучили дані 577 учасників, які відвідали лікаря через 6 міс лікування.

Середній вік пацієнтів – 67,8 року (діапазон – 23,7-96,1 року); 59,6% кінцевої вибірки становили жінки.

Найчастішими діагнозами, щодо яких застосовувалося досліджуване лікування, були первинна відкритокутова глаукома (73,7%), очна гіпертензія (19,1%), псевдоексfolіативна глаукома (3,3%) та глаукома нормального тиску (2,3%).

Більшість пацієнтів (72,1%) попередньо приймали аналог простагландину, решта (27,9%) – блокатори β -рецепторів (тимолол).

Середні початкові показники: ВОТ – 21,55 мм рт. ст., оцінка тесту CFS (фарбування рогівки флюоресцеїном) – 0,76, найкраща коригована гострота зору – 0,9.

Первинною кінцевою точкою дослідження була абсолютна зміна середнього показника ВОТ через 6 міс. Середній ВОТ на 6-му місяці становив 15,8 мм рт. ст.; відповідно, зниження від початкового рівня становило 5,7 мм рт. ст. (на 24,9%). Ця різниця виявилася статистично значущою ($p < 0,0001$). Отже, первинна кінцева точка була досягнута. Також достовірними були зміни середнього ВОТ на кожному проміжному візиті (рис. 1).

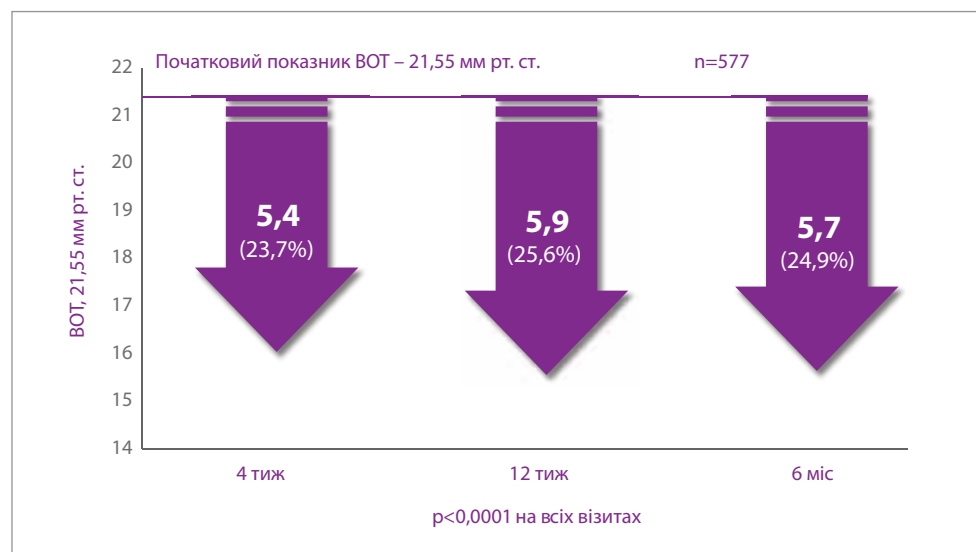


Рис. 1. Зниження ВОТ на тлі терапії фіксованою комбінацією тафлупросту/тимололу

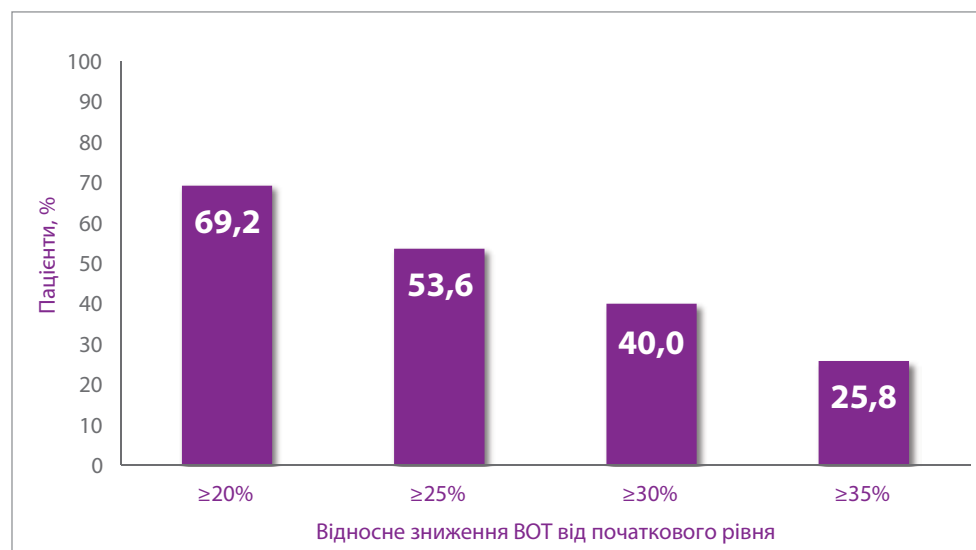


Рис. 2. Частка пацієнтів, які відповідали на лікування

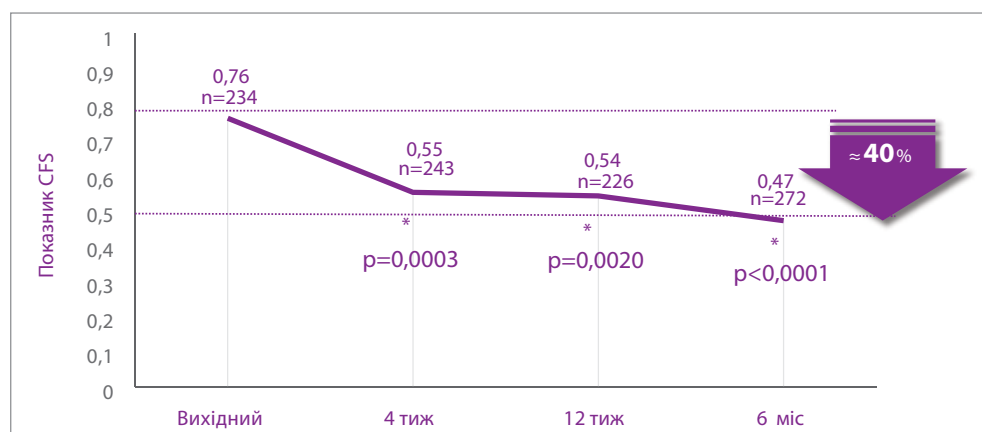


Рис. 3. Зменшення вираженості ураження рогівки в тесті CFS

Зниження ВОТ принаймні на 20% через 6 міс лікування досягли 69,2% пацієнтів, на $\geq 25\%$ – 53,6%, на $\geq 30\%$ – 40,0%, на $\geq 35\%$ – 25,8% учасників (рис. 2).

Із 577 пацієнтів, яких було включено до аналізу, 469 осіб (81,3%) були переведені на лікування комбінацією тафлупросту/тимололу через неконтрольований ВОТ, а 106 (18,4%) – через погану переносимість попереднього гіпотензивного лікування (незалежно від успішності контролю ВОТ). Через 6 міс середнє відносне зниження ВОТ становило 26,6% у підгрупі з недостатнім контролем ВОТ і 19,6% у підгрупі з незадовільною переносимістю попередньої терапії (p<0,001).

Ще один підгруповий аналіз показав, що зниження ВОТ у пацієнтів, які раніше отримували блокатори β -рецепторів, було дещо більшим, ніж у тих, які застосовували монотерапію аналогами простагландинів (28,5% vs 23,6%), при порівняльному початковому показнику ВОТ у цих підгрупах 21,4 та 21,9 мм рт. ст. відповідно.

Цікаво, що не було суттєвої різниці в середньому зниженні ВОТ між тими, хто приймав досліджуваний препарат уранці чи ввечері (5,50 vs 5,67 мм рт. ст.). Також статистично значущих відмінностей не зафіксовано в підгрупах із різними діагнозами.

Щодо тесту CFS, який оцінює ступінь ураження рогівки, його показник був зменшений під час усіх контрольних візитів на тлі терапії комбінацією тафлупросту/тимололу (рис. 3). Середній показник CFS на 6-му місяці становив 0,47, тобто на 0,29 менше порівняно з початковим значенням (p<0,0001). Також було виявлено статистично значуще зниження гіперемії кон'юнктиви на 4-му, 12-му тижнях і 6-му місяці (p<0,0001 для кожного дослідного візиту). Найвиразніше покращення спостерігали в пацієнтів,

які раніше отримували біматопрост і травопрост.

На 6-му місяці повідомлялося про статистично значуще зменшення вираженості таких суб'єктивних симптомів, як сухість очей, подразнення, свербіж і відчуття чужорідного тіла (p<0,001 для кожної категорії). Зміни вираженості болю в очах на 6-му місяці не досягли достовірного рівня (p=0,058).

На підставі клінічного обстеження більшість дослідників (84,7%) оцінили контроль ВОТ на тлі лікування комбінацією тафлупросту/тимололу як ефективніший, ніж за допомогою попереднього лікування (рис. 4). Зі свого боку, більшість пацієнтів повідомили, що переносимість безконсервантної комбінації тафлупросту/тимололу була доброю чи дуже доброю на 4-му тижні (87,9%), 12-му тижні (92,4%) та 6-му місяці терапії (91,4%).

Загалом 98 пацієнтів (17%) припинили лікування комбінацією тафлупросту/тимололу протягом 6-місячного періоду дослідження. Серед встановлених причин відмови від терапії були недостатній контроль ВОТ у 2 пацієнтів, незадовільна локальна переносимість у 12, поганий комплаєнс у 4. Тринадцять учасників дослідження наводили інші причини. Слід зауважити, що це спостережене дослідження, тому порівняно багато учасників залишили його, не повідомляючи лікарям причини дострокового припинення терапії.

Серед 577 осіб, залучених до аналізу безпеки, було зареєстровано 129 випадків небажаних явищ (17,2%) протягом 6-місячного періоду дослідження. Більшість із них (94,6%) виявилися несерйозними. Лише 69 (53,5%) вважалися пов'язаними з лікуванням. Один серйозний випадок мав алергічну природу (астматичний статус). Переважна більшість небажаних явищ зникла чи суттєво

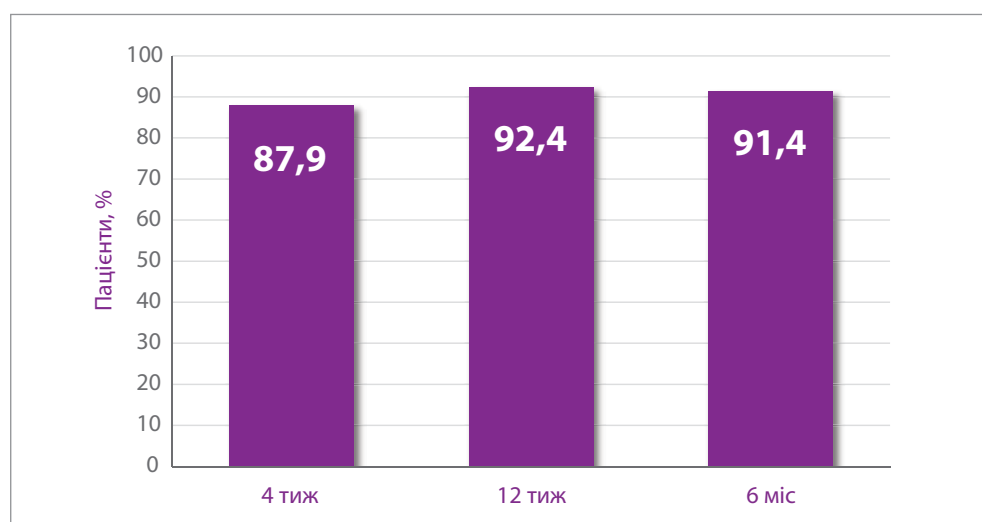


Рис. 4. Оцінка переносимості лікування пацієнтами «добре» та «дуже добре»

ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку представлений безконсервантний комбінований препарат тафлупросту/тимололу під назвою Таптіком.

Сьогодні саме комбінацію аналогів простагландинів і β -блокаторів вважають однією з найефективніших схем лікування глаукоми, адже це поєднання двох лікарських засобів із різним механізмом дії на гідродинаміку ока. Тафлупрост (як й інші аналоги простагландину) покращує увеосклеральний відтік водянистої вологи ока в ділянках дренажної зони та міжклітинних проміжків циліарного тіла. Тимолол є неселективним β -блокатором. Він блокує β_2 -адренорецептори в епітелії циліарного тіла, пригнічуючи цим продукцію водянистої вологи.

зменшилася до завершення терапії без переривання лікування (71,3%).

Дослідники зазначають, що отримані результати не можуть бути екстрапольованими на хворих із закритокутовою глаукомою та дітей, оскільки учасниками були лише дорослі пацієнти з відкритокутовою глаукомою й очною гіпертензією.

Висновки

У масштабному багатоцентровому спостережному дослідженні безконсервантна фіксована комбінація тафлупросту/тимололу продемонструвала статистично та клінічно значуще зниження ВОТ у пацієнтів із відкритокутовою глаукомою й очною гіпертензією, щодо яких не було досягнуто контролю захворювання за допомогою монотерапії блокаторами β -рецепторів або аналогами

простагландинів та/або спостерігалася незадовільна попередня переносимість лікування. Зниження ВОТ до цільового рівня було зафіксовано вже через 4 тиж терапії, а надалі ефективність комбінації тафлупросту/тимололу зберігалася протягом усього 6-місячного періоду дослідження. Виразність більшості клінічних ознак і суб'єктивних очних симптомів значно зменшилася порівняно з попереднім лікуванням. Загалом лікування безконсервантною фіксованою комбінацією тафлупросту/тимололу добре переносилося пацієнтами.

Список літератури знаходиться в редакції.

Oddone F. et al. Treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension with preservative-free tafluprost/timolol fixed-dose combination therapy: the VISIONARY study. Adv. Ther. 2020 Feb 18.

Переклад з англ. В'ячеслав Килимчук



(15 мг/мл тафлупросту + 5 мг/мл тимололу малеату краплі очні)

ПОТУЖНИЙ ЗАСІБ, ЩО НЕ МІСТИТЬ КОНСЕРВАНТІВ, ДЛЯ ДОВГОТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- Потужне зниження ВОТ на 28-40%^{1,4}
- Додаткове зниження ВОТ при переключенні пацієнтів з іншої терапії^{2,4}
- Низький ризик виникнення гіперемії ока й інших супутніх небажаних явищ^{3,4}

Довгострокове лікування — Таптіком®

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ТАПТІКОМ® (TAPTICOM®)

Склад: діюча речовина: тафлупрост, тимолол; 1 мл краплів очних містить 0,015 мг тафлупросту та 5 мг тимололу, що відповідає 6,84 мг тимололу малеату. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються в офтальмології. Препарати проти глаукоми та міотичні засоби. Код АТХ S01E D51. **Клінічні характеристики. Показання.** Зниження внутрішньочинного тиску (ВОТ) у дорослих пацієнтів з відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією, які недостатньо реагують на місцеву монотерапію бета-блокаторами або аналогами простагландинів і потребують комбінованої терапії та/або показане застосування очних краплів, що не містять консервантів. **Протипоказання.** Алергічні реакції на діючі речовини або на будь-який із допоміжних компонентів препарату. Подразнення дихальних шляхів, а також бронхіальна астма або бронхіальна астма в анамнезі, тяжке хронічне обструктивне захворювання легень. Синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, а також синоатриальна блокада, атріовентрикулярна блокада другого або третього ступеня, що не контролюється кардіостимулятором, виражена серцева недостатність або кардіогенний шок. **Спосіб застосування та дози.** Дози. Рекомендованою терапією є закапування 1 краплі очної в кон'юнктивальний мішок ураженого ока (очей) один раз на день. У разі пропуску дози лікування слід продовжувати наступною дозою, як заплановано. Доза не повинна перевищувати однієї краплі у уражене око (очі) 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Офтальмологічне використання. Щоб знизити ризик потенційної шкіри лопі, пацієнти повинні витерти надлишкову рідину зі шкіри. При слизово-носовій оклюзії або закритті носових прохідників протягом 2-х хвилин системна абсорбція зменшується. Це може призвести в результаті до зменшення системних побічних ефектів і збільшення місцевої активності. Якщо призначено більш, ніж один офтальмологічний лікарський засіб, інтервал між закапуваннями кожного з цих препаратів повинен становити щонайменше 5 хвилин. **Побічні реакції.** У клінічних дослідженнях понад 484 пацієнти проходили лікування препаратом Таптіком®. Найчастішою побічною реакцією, пов'язаною з лікуванням, про яку повідомлялося, була кон'юнктивальна/очна гіперемія. Вона виникла приблизно у 7% пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях; у більшості випадків вона була легкою та у 1,2% пацієнтів була пов'язана з припиненням лікування. **Термін придатності.** 3 роки. Після відкриття пакета з фольги зберігати 28 діб. Після одноразового використання тюбик-крапельницю слід викинути разом із залишком краплів очних. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °C (в холодильнику) в оригінальній упаковці. **Після відкриття пакета з фольги зберігати при температурі не вище 25 °C в захищеному від світла місці.** Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 0,3 мл у тюбик-крапельницю. По 10 тюбиків-крапельниць у пакеті. По 3 пакети (по 10 тюбиків-крапельниць) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Laboratoire Unither. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Зі де ла Гіри, 50211 Кутанс Седекс, Франція/ZI de la Guerie, 50211 Coutances Cedex, France. **Р.П.** № UA/15538/01/01 від 10.11.2016.

Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, призначений для персонального використання і/або надано 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, якій відзняються від тих, які описані в інструкції по застосуванню цієї продукції. Справжній матеріал призначений лише для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах. Виготовлений: серпень 2018. Дієсний по серпень 2020.

Представництво «Сантен Ой» в Україні: м Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 15. Тел.: +38 044 200 68 85.

1. Holló G. et al. Adv Ther 2014; 31: 932-944. 2. Pfeiffer N. et al. Adv Ther 2014; 31: 1228-1246. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Таптіком®. 4. Oddone F, Tanga L, Köthy P. et al. Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension with Preservative-Free Tafluprost/Timolol Fixed-Dose Combination Therapy: The VISIONARY Study. Adv Ther (2020). <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01239-8>

PP-TAPTICOM-UA-0003

Актуальні питання лікування захворювань дихальної системи

18 лютого в м. Києві відбулася знакова для вітчизняної медичної спільноти подія – Всеукраїнська фахова респіраторна школа. Програма заходу включала низку доповідей, присвячених діагностиці, лікуванню та профілактиці хвороб органів дихання.



Провідний науковий співробітник ДУ «Національний інститут фізіотрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук **Ярослав Олександрович Дзюблик**

у своєму виступі охарактеризував нові протоколи надання допомоги дорослим пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), бронхіальною астмою (БА) та негоспітальною пневмонією (НП).

ХОЗЛ є поширеною недугою, що підлягає профілактиці та лікуванню. ХОЗЛ характеризується персистуючими респіраторними симптомами й обмеженням повітряного потоку, що виникають унаслідок аномалій дихальних шляхів та/або альвеол, зазвичай спричинених значним впливом шкідливих часточок і газів. Ланками патогенезу ХОЗЛ виступають хронічне запалення, деструкція легеневої паренхіми, втрата прикріплення альвеол до дрібних бронхів, зменшення еластичної тяги легень. Унаслідок цих змін зменшується здатність дихальних шляхів залишатися розкритими під час видиху.

У 1990 р. ХОЗЛ посідало шосте місце серед причин смерті у світі й, за прогнозами, у 2030 р. підніметься на четверте. Дослідження PALATINO виявило, що найбільша розповсюдженість ХОЗЛ спостерігалася серед хворих віком понад 60 років (7,8-19,7%). Хоча одним із провідних чинників ризику ХОЗЛ виступає куріння, в дослідженні BOLD ХОЗЛ фіксувалося в 3-11% учасників, які ніколи не курили. Згідно зі статистичними даними Євросоюзу, прямі витрати на лікування хвороб органів дихання становлять 6% бюджету охорони здоров'я, а витрати на лікування ХОЗЛ – 56% цих ресурсів. Найбільших економічних збитків завдає терапія загострень ХОЗЛ.

Клінічний діагноз ХОЗЛ слід розглядати в будь-якого пацієнта зі скаргами на задишку, хронічний кашель або виділення мокротиння й анамнезом впливу факторів ризику ХОЗЛ. Спірометрія потрібна для підтвердження діагнозу в клінічному контексті. Зменшення співвідношення об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду до функціональної життєвої ємності легень (ОФВ₁/ФЖЄЛ) до <0,7 після прийому бронхолітика підтверджує наявність стійкого обмеження прохідності дихальних шляхів, а отже, й ХОЗЛ.

Мета діагностичної оцінки ХОЗЛ передбачає визначення тяжкості захворювання, в т. ч. вираженості обмеження прохідності дихальних шляхів, порушення стану здоров'я пацієнта, ризику майбутніх несприятливих подій (загострення, госпіталізація, смерть). У пацієнтів із ХОЗЛ часто наявні супутні патологічні стани, зокрема серцево-судинні захворювання, дисфункція скелетних м'язів, метаболічний синдром, депресія, рак легень. ХОЗЛ потребує диференційної діагностики з БА, серцевою недостатністю, бронхоектастичною хворобою, туберкульозом, облітерувальним бронхіолітом, дифузним панбронхіолітом.

Для визначення перебігу ХОЗЛ використовуються COPD Assessment Test (CAT), за яким оцінка ≥ 10 балів свідчить про вираженість симптоматики, а також модифікована шкала для оцінки тяжкості задишки (mMRC). Визначення клінічної групи хворих на ХОЗЛ ґрунтується на двох критеріях: вираженість симптомів і ризик виникнення загострень (група А – мало симптомів, низький ризик; група В – багато симптомів, низький ризик; група С – мало симптомів, високий ризик; група D – багато симптомів, високий ризик). Цілями лікування хворого на ХОЗЛ є зменшення симптомів, збільшення толерантності до фізичних навантажень і зменшення ризиків (запобігання прогресуванню захворювання, профілактика та лікування загострень, зменшення смертності).

Нефармакологічна терапія передбачає підвищення рівня обізнаності пацієнта щодо його захворювання, самоконтроль і легенеvu реабілітацію. Пацієнтам із ХОЗЛ рекомендовано вакцинацію проти грипу; хворим віком понад 65 років або зі значними коморбідними захворюваннями – проти пневмококової інфекції. Фармакологічне лікування може включати бронходилататори короткої чи тривалої дії (група А); бронходилататори (β -агоністи чи холінолітики тривалої дії, група В); холінолітики тривалої дії в монотерапії чи в комплексі з β -агоністами тривалої дії, інгальційні кортикостероїди (КС) у комплексі з β -агоністами тривалої дії. Більшість препаратів призначаються в інгальційній формі.

Вітчизняні клінічні настанови з лікування БА відповідають міжнародним документам GINA (Global Initiative for Asthma). За визначенням, БА являє собою гетерогенне захворювання, що зазвичай характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів і рецидивними респіраторними симптомами (свистяче дихання, задишка, скутість у грудній клітці, кашель), які змінюються з часом за інтенсивністю, а також варіабельним обмеженням потоку повітря на видиху.

Характерною ознакою БА є запалення дихальних шляхів, яке зберігається навіть у безсимптомні періоди. Патолофізіологія БА включає звуження дихальних шляхів і їхню гіперреактивність. Виокремлюють кілька фенотипів БА: алергічна та неалергічна астма, астма з пізнім початком, астма з фіксованою бронхообструкцією, астма з ожирінням. У діагнозі слід також обов'язково зазначати ступінь тяжкості астми, оцінку якого слід проводити у хворого на стабільній терапії протягом кількох місяців.

Для лікування БА застосовуються контрольні препарати (інгальційні КС, β -агоністи тривалої дії, їх комбінація, модифікатори лейкотрієнів, системні КС й інші препарати: тіотропій, макролідні антибіотики – АБ), препарати для невідкладної допомоги (β -агоністи короткої дії, холінолітики короткої дії, теофіліни) та додаткова терапія (моноклональні антитіла). У терапії БА застосовується ступінчастий підхід з адаптацією потужності лікування до наявної клінічної симптоматики.

Професор Я.О. Дзюблик також представив учасникам заходу вітчизняні клінічні настанови з лікування НП (2019). Пневмонія – це гостре інфекційне захворювання

переважно бактеріальної етіології, що характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень і наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації. Під терміном НП слід розуміти гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах (або було діагностоване протягом перших 48 год після госпіталізації) та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка, кашель, виділення мокротиння (можливо, гнійного), біль у грудях, задишка) та рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи. Пневмонія – найчастіша причина смерті в країнах зі слабкою економікою та третя за частотою причина смерті серед населення світу. За даними ЮНІСЕФ, від пневмонії померло більше дітей, аніж від ВІЛ-інфекції, малярії та кору разом. В Україні станом на 2017 р. захворюваність на пневмонію становила 384 випадки на 100 тис. населення, а смертність (дані 2018 р.) – 15,3 випадку на 100 тис. населення.

Критеріями діагнозу НП є наявність інфільтрації легень на рентгенограмі та дві з наведених клінічних ознак: гострий початок і лихоманка, кашель із виділенням мокротиння, фізикальні симптоми, лейкоцитоз і зміни в лейкоцитарній формулі. Діагноз НП імовірний у разі сполучення відповідного анамнезу, скарг і симптомів.

Для полегшення лікарської тактики пацієнтів із НП поділяють на 4 клінічні групи: група I (НП легкого перебігу в осіб, які впродовж останніх 3 міс не приймали АБ); група II (НП легкого перебігу в осіб із супутньою патологією та/або осіб, які впродовж останніх 3 міс приймали АБ); група III (госпіталізовані до терапевтичного відділення із середньотяжким перебігом НП); група IV (госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії з тяжким перебігом НП).

Підбираючи оптимальний АБ для лікування НП, слід зважати на локальні дані чутливості основних респіраторних патогенів. За даними дослідження SOAR, в Україні чутливість гемофілій палички до амоксициліну/клавуланату становить 100%, а пневмококу – 100 та 97% у 2011-2013 рр. і 2014-2016 рр. відповідно. Натомість показники чутливості до макролідних АБ (кларитроміцину, азитроміцину) є нижчими.

До типових помилок у лікуванні НП належать вибір невідповідного АБ (гентаміцин, пероральний ампіцилін, цефазолін, ципрофлоксацин, респіраторні фторхінолони, β -лактами у вигляді монотерапії, карбапенеми, антисиньогніні цефалоспорины III покоління), відмова від ступінчастої терапії, внутрішньом'язове введення АБ за тяжкого перебігу пневмонії, пізній початок антибактеріальної терапії, часта зміна АБ, продовження антибіотикотерапії до повного зникнення всіх клініко-лабораторних проявів НП.

Доцент кафедри оториноларингології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук **Богдан Назарович Біль** присвятив доповідь алергічному риніту (АР) і ролі HMGB1-фактора. АР – це хронічне захворювання, в основі якого лежить IgE-залежна реакція, зумовлена потраплянням алергенів на слизову оболонку. На АР



страждають 3-5% населення України. Кожні 10 років поширеність АР подвоюється. Крім медичного навантаження, захворювання є причиною значних фінансових витрат.

АР поділяється на інтермітуючий (симптоми

<4 днів/тиж або <4 тиж) та персистуючий (симптоми >4 днів/тиж або >4 тиж), а також легкий (нормальний сон, нормальна активність протягом дня, нормальна працездатність, відсутність симптомів, які сильно непокоять) і середньої тяжкості / тяжкий (порушення сну, порушення нормальної активності протягом дня, знижена працездатність, наявність симптомів, які сильно непокоять).

Ядерний білок HMGB1 (high mobility group box 1 protein), найважливіший сигнальний протеїн в організмі, відіграє важливу роль при запаленні, в т. ч. при АР. Зростання HMGB1 у назальному секреті зафіксовано також при риносинуситі та поліпозі носової порожнини.

Гліциризинова кислота здатна змінювати структуру HMGB1, блокуючи його сигнальну активність. Нарівент (корпорація «Артеріум», виробник D.M.G., Італія) містить інгібітор HMGB1 гліциризин, який чинить таргетну протизапальну дію, специфічно зв'язуючи HMGB1 за допомогою сил Ван дер Ваальса, а також манітол – засіб із швидкою протинабряковою дією. Показаннями до застосування Нарівенту є назальна обструкція в пацієнтів із гіпертрофією носових раковин і специфічним (алергічним) або неспецифічним вазомоторним ринітом; набряк, пов'язаний із гострими та хронічними риносинуситами й аденоїдами; післяопераційні рецидиви носових поліпів; до- й післяопераційне лікування патологічних станів носа та приносних пазух. Дорослим і дітям віком від 1 року рекомендовано по 2 впрыскування 2 р/день у кожен носовий хід. Назальний спрей дозволений вагітним на будь-якому терміні та під час лактації.

Отже, Нарівент – це оригінальний назальний спрей, ефективний при риносинуситах, АР, вазомоторному риніті, поліпозі носа. Завдяки двокомпонентному складу Нарівенту властивий синергетичний механізм дії: протинабряковий і протизапальний.



Виступ завідувачки кафедри оториноларингології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора **Юлії Валеріївни Дєєвої** стосувався мікробіому верхніх дихальних шляхів і нового погляду на лікування та профілактику захворювань дихальної системи.

Відповідно до визначення, мікробіота – це сукупність мікроорганізмів, які співіснують з організмом людини в нормі та при патології.

Щороку у світі на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) хворіють 500 млн людей, 2 млн із них помирають. Загалом дорослі хворіють у середньому 1-2 рази на рік, а діти – 6-8. У 40-60% пацієнтів із ГРЗ виникають ускладнення. Основними патогенами ГРЗ виступають віруси, тому близько половини всіх призначень АБ були нецільними. Унаслідок неадекватної антибіотикотерапії кожна людина є носієм приблизно 25 антибіотикорезистентних штамів. Мікробіом після прийому АБ відновлюється протягом 1 року чи довше.

Назальний спрей Риножерміна (компанія «Артеріум») містить *Streptococcus salivarius* 24 SMBC, *Streptococcus oralis* 89a. Цим стрептококам властива висока адгезивність, колонізація в 95% випадків, персистенція на слизовій оболонці носа. Ці бактерії не мають системної дії та не є патогенними. Загалом механізм дії Риножерміна є потрійним і включає бар'єрний ефект (запобігає контакту патогенів з епітелієм), механічну конкуренцію (конкурентний антагонізм із патогенами за прикріплення до епітелію, використання поживних речовин і простору), відновлення мікріобіому.

Показання до призначення Риножерміни включають лікування та профілактику інфекцій верхніх дихальних шляхів (риносинусит, аденоїдит, отит), а також відновлення мікрофлори після лікування АБ (як системними, так і місцевими). Цілями лікування Риножерміною в таких випадках є зменшення частоти рецидивів захворювання, пришвидшення одужання й нормалізація мікробного складу порожнини носа. Препарат застосовується по 2 випускування в кожен носовий хід 2 р/день 7 днів поспіль щонайменше впродовж 3 міс. У дослідженні I. La Mantia та співавт. узяти участь 267 схильних до отиту дітей, розподілених до груп Риножерміни та контролю. У групі Риножерміни зменшення кількості епізодів захворювання було зафіксовано в 90,6% дітей, а в групі контролю – лише в 31,5% ($p<0,0001$). G. Ciprandi та співавт. також показали, що Риножерміна ефективна для зменшення потреби в аденомотомії в дітей.

У наступній доповіді **професор Ю.В. Деева** продовжила тему раціональної терапії захворювань верхніх дихальних шляхів і навела як приклад клінічні випадки. Пацієнт В., 35 років, звернувся зі скаргами на відчуття закладеності носа, дискомфорт, порушення носового дихання. Два тижні тому після переохолодження помітив підвищення температури, загальне нездужання, ясні прозорі виділення з носа, що через 4 дні стали густішими та набули зеленого кольору. Це супроводжувалося головним болем, відчуттям тиску в періорбітальній ділянці з правого боку. Пацієнт користувався судинозужувальними краплями. На момент огляду при риноскопії слизова оболонка порожнини носа гіперемована, набрякла, наявні незначні слизовогнійні виділення. При бактеріологічному дослідженні виділено *Staphylococcus aureus*. **Діагноз:** гострий правобічний поствірусний риносинусит.

На цьому етапі такий пацієнт не потребує антибактеріальної терапії; оптимальним лікуванням є призначення Риножерміни по 2 виприскування 2 р/день у кожний носовий хід упродовж 7 днів. Іншими варіантами доцільної топічної терапії є зрошення слизової оболонки носа сольовими розчинами, судинозвужувальні спреї, топічні КС.

Другий клінічний випадок, представлений професором Ю.В. Деевою, стосувався дитини віком 6 років. Її батьки скаржилися, що після початку навчання в школі дитина 4 рази перенесла ГРЗ, після чого з'явилися виділення з носа слизово-гнійного характеру, утруднення носового дихання, гугнявість, зниження слуху. Проводили промивання носа та фізіопроцедури, котрі не мали жодного ефекту. Об'єктивно: слизова оболонка носа гіперемована, набрякла. Діагноз: перенесений гострий аденоїдит, секреторний отит. У цьому випадку також буде ефективним призначення Риножерміни в стандартному режимі застосування.

Погляд клініциста на антибіотикотерапію негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів було охарактеризовано в ще одному виступі **професора Я.О. Дзюблика**.

Загалом інфекції дихальних шляхів є однією з найчастіших причин тимчасової непрацездатності, провідною причиною смерті в структурі летальності, зумовленої інфекційними захворюваннями, та найчастішим показанням до призначення АБ.

Професор Я.О. Дзюблик також проілюстрував свій виступ клінічним випадком. Чоловік, 74 роки, скаржиться на задишку при незначному фізичному навантаженні, кашель із виділенням мокротиння сіро-зеленого кольору, хрипи під час дихання, пітливість, підвищення температури тіла до 37,8 °С. Захворів 2 дні тому після переохолодження. Курить упродовж 40 років. Діагноз ХОЗЛ встановлено у 2015 р. Постійно приймає салметерол/флутиказон 50/500 мкг по 1 інгаляції 2 р/день, а також іpratропій/фенотерол за потреби. За останній рік подібний стан як на цей момент виник уперше. Супутні захворювання: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу; лікується амлодипіном і метформіном. Перкуторно – легеневий тон із коробковим відтінком. Аускультативно над легеньми – дифузно послаблене везикулярне дихання, розсіяні сухі хрипи, переважно на видиху. На рентгенограмі органів грудної клітки – дифузний пневмосклероз, явища емфіземи; вогнищевих та інфільтративних тіней не виявлено. Діагноз: ХОЗЛ (клінічна група В, GOLD II), фаза загострення.

Рекомендована GOLD (2020) тактика лікування передбачає застосування системних КС, АБ, муколітиків і бронхолітиків короткої дії. Цьому пацієнту було призначено метилпреднізолон 24 мг/добу вранці впродовж 7 днів, іпратропій/фенотерол по 20 крапель + 3 мл фізіологічного розчину 3 р/добу в небулайзері, ацетилцистеїн 600 мг/добу впродовж 7 днів, Амоксил-К (компанія «Артеріум») 1000 мг по 1 таблетці 2 р/добу впродовж 7 днів, а далі – базисну терапію (вілантерол/умеклідиній 1 інгаляція 1 р/добу).

Патогенні бактерії спричиняють 40-50% загострень ХОЗЛ, атипові бактерії – ще 5-10%. АБ при загостреннях ХОЗЛ скорочують час одужання, зменшують імовірність ранніх рецидивів і терапевтичних невдач. Рекомендована тривалість лікування становить 5-7 днів. АБ призначаються хворим за наявності 3 кардинальних симптомів: посилення задишки, збільшення об'єму мокротиння та його гнійності чи 2 симптомів, якщо одним із них є збільшення гнійності мокротиння. Крім того, антибіотикотерапія рекомендована пацієнтам, які потребують неінвазивної або інвазивної механічної вентиляції легень. З огляду на типовий спектр збудників, оптимальним препаратом для терапії загострень ХОЗЛ є амоксицилін/клавуланат (Амоксил-К). Амоксилу-К властиві доведена біоеквівалентність оригінальному препарату та суттєві фармакоекономічні переваги.

В іншому клінічному випадку йшлося про жінку віком 35 років, у якої захворювання мало гострий початок (лихоманка, кашель, виділення сіро-жовтого мокротиння, слабкість). Пацієнтка не курить і не має супутніх захворювань. При аускультатії наявні вологі дрібнопухирчасті хрипи нижче кута лопатки з правого боку. Лейкоцити – $12,4 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 32 мм/год. Діагноз: НП нижньої частки правої легені, нетяжкий перебіг, І клінічна група. Пацієнтці було призначено Амоксил у дозі 500 мг 3 р/день протягом 7 днів. Уже на 3-тю добу нормалізувалася температура тіла, на 5-ту добу мокротиння стало слизовим, а в аускультативній картині зникли хрипи. Покращилися також показники лабораторних аналізів: лейкоцити – $8,1 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 16 мм/год. Амоксицилін (Амоксил) є препаратом вибору для лікування пневмонії у пацієнтів І групи в амбулаторних умовах.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Лечение инфекций нижних дыхательных путей у амбулаторных пациентов: фокус на кларитромицин

Согласно данным исследования Global Burden of Disease (2015), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) занимают, соответственно, третье и четвертое места среди самых распространенных причин смерти после ишемической болезни сердца и цереброваскулярной патологии.

Термин ИНДП является достаточно обширным понятием, которое включает различные заболевания, в том числе острые бронхиты, пневмонию, обострения хронических пульмонологических заболеваний, таких как ХОЗЛ или бронхоэктатическая болезнь.

Ежегодная заболеваемость пневмонией, одной из наиболее распространенных ИНДП, составляет 24,8 случая на 10 тыс. взрослого населения. Значения данного показателя существенно варьируются в зависимости от возраста пациентов: высокий уровень заболеваемости наблюдается в возрастной группе 65-79 лет (63,0 случая на 10 тыс. населения) и >80 лет (164,3 случая на 10 тыс.). Пневмококковая пневмония признана основной причиной смертности, обусловленной ИНДП. Согласно данным исследования Global Burden of Disease (2015), наиболее распространенным этиологическим фактором воспаления легких считается пневмококк, именно он ответственен за >1,5 млн (95% ДИ 9,58-21,84) летальных исходов в 2015 г. во всем мире. Как правило, пневмонией часто страдают дети <5 лет, что делает эту патологию одной из самых распространенных причин смерти, ассоциированной с ИНДП в данной популяции. Внебольничная пневмония (ВБП) и обострение хронического бронхита (ХБ) представляют собой острые ИНДП, типичные для амбулаторной практики. Ежегодная распространенность ВБП составляет 5-11 случаев на 1000 человек в общей популяции, в категории пожилых лиц этот показатель еще выше. ВБП является основной причиной летального исхода, обусловленного инфекционной патологией в развитых странах, а также одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в развивающихся странах, которая ассоциируется с огромными медицинскими расходами (только в США они превышают 10 млрд долларов ежегодно). Показатель смертности от ВБП прогрессивно возрастает при увеличении тяжести заболевания: у амбулаторных, стационарных больных и пациентов отделений интенсивной терапии он составляет соответственно <5%, 10% и >30%. Курение, хронические сопутствующие заболевания, длительное пребывание в лежачем положении увеличивают вероятность летального исхода.

Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященный ИНДП и лечению данной патологии с акцентом на применении кларитромицина. При написании использованы материалы обзорных статей, клинических и экспериментальных исследований, практических руководств, опубликованных после 2000 г. Поиск информации в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и Google проводился с использованием ключевых слов «пневмония» и «макролиды».

Виды ИНДП

В рутинной клинической практике достаточно сложно дифференцировать разнообразные заболевания ИНДП (табл. 1) без проведения специальных диагностических исследований по причине значительной схожести клинической симптоматики. Учитывая сложности выполнения полного диагностического обследования каждого пациента, необходимо широко использовать эмпирический и практический подходы при ведении таких больных.

Таблица 1. Виды ИНДП	
ИНДП	Острое заболевание, длительность которого составляет ≤3 нед, протекающее, как правило, с кашлем (основной симптом) и наличием ≥1 иных симптомов со стороны ИНДП (мокрота, одышка, хрипы или дискомфорт/боль в грудной клетке) без альтернативного их объяснения
Острый бронхит	Острое заболевание при отсутствии хронической пульмонологической патологии, наличии разнообразных симптомов, включая кашель (± продуктивный) и другие признаки ИНДП без альтернативного их объяснения
ВБП	Острое заболевание с кашлем и ≥1 симптомом со стороны органов грудной клетки, лихорадкой, длящейся >4 дней, или диспноэ/тахипноэ без объективных причин их возникновения
Обострение ХОЗЛ	Острое ухудшение симптомов ХОЗЛ, требующее дополнительных назначений, помимо рутинной терапии

ВБП: этиология и клиническая картина

В зависимости от клинической картины, этиологии и течения заболевания, пневмонию классифицируют

как атипичную и типичную. Течение атипичного воспаления легких несколько отличается от такового при типичной пневмококковой пневмонии, хотя многие симптомы этих заболеваний очень похожи. Типичная пневмония протекает с острой лихорадкой, ознобом, плевральной болью в грудной клетке, продуктивным кашлем, тогда как течение атипичной ВБП характеризуется наличием миалгий, лихорадки без озноба, головной боли, непродуктивного кашля.

Необходимо отличать инфекционную патологию от неинфекционных заболеваний, таких как бронхиальная астма, ХОЗЛ, сердечная недостаточность, инфаркт легкого. Особенности естественного течения, продолжительная медикаментозная терапия делают возможным диагностирование этой хронической неинфекционной патологии по данным объективного осмотра и анализа анамнестических данных. Критерии из таблицы 1 также могут использоваться для проведения дифференциальной диагностики между ИНДП и другими неинфекционными заболеваниями.

Пневмонию необходимо отличать от других инфекционных пульмонологических заболеваний. Следует заподозрить пневмонию при обнаружении таких клинических симптомов: локализованные жалобы со стороны органов грудной клетки, диспноэ, тахипноэ, тахикардия (частота сердечных сокращений >100/мин) или лихорадка, длящаяся >4 дней.

Наиболее распространенными бактериальными патогенами, ответственными за возникновение типичной пневмонии, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, тогда как атипичную ВБП вызывают следующие микроорганизмы: *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*. Основным этиологическим фактором ВБП является *S. pneumoniae*. Ранее в США доминирующим бактериальным патогеном считался пневмококк, в настоящее время этот возбудитель выделяют только у 10-15% пациентов. Данные, полученные в западных странах, подтверждают обнаружение *S. pneumoniae* только у 24-25% больных ВБП с тяжелым течением пневмонии. В Индии этиология ВБП варьируется от географического региона; например, в Шимле преобладает *S. pneumoniae* (35,8%), тогда как в Сринагаре преимущественно выделяют *Pseudomonas aeruginosa*. Значительную роль в этиологии ВБП отводят другим патогенам, в том числе респираторным вирусам. Атипичные возбудители выявляют у 40% больных ВБП. Штаммы *Legionella* вызывают симптомы, подобные другим ВБП, но отличающиеся от бактериальной пневмонии наличием скудной мокроты. Гастроинтестинальные проявления, головная боль, спутанность сознания, кровохарканье, диспноэ, поражение опорно-двигательного аппарата в виде миалгий и артралгий являются характерными симптомами у таких больных. Пациенты с ослабленным иммунитетом, курящие и пожилые люди предрасположены к тяжелому течению инфекции, вызванной штаммами *Legionella*.

M. pneumoniae выделяют у 15% взрослых и 27-40% детей, страдающих ВБП. Характерными симптомами инфекции *M. pneumoniae* являются лихорадка, кашель, боль в горле, насморк. Буллезный миригит (воспаление барабанной перепонки) считается редким, но достаточно типичным проявлением инфекции *M. pneumoniae*. Течение ВБП, вызванной *S. pneumoniae*, сопровождается появлением боли в горле, непродуктивного кашля, охриплости голоса, головной боли, фарингита и одышки. Вовлечение в патологический процесс других органов, помимо легких, характерно для атипичной инфекции, что можно использовать при проведении дифференциальной диагностики между типичной и атипичной ВБП. Как правило, ВБП диагностируется на основании

характерных анамнестических жалоб и результатов объективного осмотра. Взвешенная балльная система оценки может использоваться для исключения иных видов пневмонии. Рентгенологическая визуализация и лабораторные исследования проводятся для подтверждения диагноза. В ряде случаев может потребоваться проведение дополнительных диагностических тестов. Информация об этиологии ВБП необходима для назначения терапии и профилактики.

Рентгенологическая диагностика ВБП

Рентгенологическое исследование грудной клетки является наиболее распространенным и целесообразным для подтверждения диагноза ВБП. Взрослым больным с подозрением на ВБП следует сделать два снимка (по возможности) в заднепередней и боковой проекциях. Как правило, в ходе рентгенографии при типичной бактериальной ВБП обнаруживают признаки сегментарной или лобулярной консолидации. При ВБП, вызванной *S. pneumoniae*, может иметь место одностороннее сегментарное затемнение. У пациентов с атипичной пневмонией часто диагностируют локальный/диффузный инфильтрат или затемнение по типу матового стекла. Диспропорциональные изменения, выявленные на рентгенограмме, должны натолкнуть на мысль об атипичной пневмонии.

Лабораторные исследования при подозрении на ВБП

Типичная пневмония протекает, как правило, с повышением общего количества лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка (СРБ). При атипичной пневмонии перечисленные лабораторные исследования могут иметь нормальные / незначительно повышенные значения.

Бактериологическая диагностика пневмонии

Бактериологическое исследование мокроты

Окрашивание и бактериологическое исследование мокроты являются сравнительно малочувствительными тестами, характеризующимися низкой специфичностью в отношении диагностики пневмококковой пневмонии. Диагностическая чувствительность бактериологического исследования мокроты варьируется от 29 до 94%. С одной стороны, в большинстве случаев бактериологическое исследование мокроты дает отрицательные результаты, но, с другой стороны, есть вероятность получения ложноположительных результатов, обусловленных назофарингеальным носительством. Исследование мокроты часто дает отрицательные результаты в отношении выявления микроорганизмов, но при атипичной пневмонии нередко обнаруживают лейкоциты.

Бактериологическое исследование крови и плеврального содержимого

Клиническая целесообразность бактериологического исследования крови и плеврального содержимого в рутинной клинической практике существенно ограничена в связи с низкой вероятностью получения положительных результатов, т. к. для ВБП характерно вовлечение в патологический процесс легких без развития бактериемии, аутолиза, а также вследствие приема антибактериальных препаратов (АБП) перед взятием образцов для проведения бактериологического исследования, получения недостаточного количества образцов. Согласно практическим рекомендациям NICE, пациентам с легким течением ВБП не следует рутинно назначать микробиологические исследования.

Лечение ВБП

Ранняя идентификация пациентов высокого риска важна для профилактики осложнений. Для этой цели используется прогностическая шкала CURB-65 (спутанность сознания, рост сывороточной концентрации азота мочевины и частоты дыхательных движений, низкое артериальное давление, возраст пациента >65 лет). Шкала CURB-65 валидизирована в проспективном исследовании, проведенном с участием стационарных больных. Индекс тяжести пневмонии и шкала SMART-COP являются альтернативными методиками оценки тяжести ВБП. Несмотря на отсутствие значимых различий между вышеупомянутыми методиками, некоторые исследователи отдают предпочтение индексу тяжести

пневмонии и шкале SMART-COP. Однако убедительные доказательные данные, сравнивающие эффективность перечисленных методик, немногочисленны.

Основные цели лечения ВБП заключаются в эрадикации возбудителей, вызвавших заболевание, облегчении состояния пациента, уменьшении риска госпитализации и реинфекции. Несмотря на наличие обширных диагностических возможностей, в большинстве случаев этиология ВБП не определяется. Поэтому значительную роль в лечении ВБП отводят эмпирической антибактериальной терапии (АБТ), при этом необходимо четко знать спектр потенциальных возбудителей. Бактерии, вызывающие типичную пневмонию, как правило, чувствительны к назначению β-лактамов АБП, в то время как атипичные патогены, будучи внутриклеточными микроорганизмами, не чувствительны к этим препаратам.

Практическое руководство NICE рекомендует рассмотреть целесообразность определения уровня СРБ у пациентов с симптоматической ИНДП, а также в тех случаях, когда диагноз не подтвержден после объективного осмотра или имеются сомнения в отношении целесообразности назначения АБТ. Решение об иницировании АБТ следует принимать исходя из уровня СРБ (табл. 2).

Таблица 2. Рекомендации по иницированию АБТ в зависимости от уровня СРБ	
Уровень СРБ (мг/л)	Рекомендации в отношении антибиотикотерапии
<20	Рутинно АБП не назначать
20-100	Рассмотреть возможность отсроченного назначения АБП
>100	Назначить АБП

Учитывая приведенные данные, эмпирическая АБТ предполагает назначение АБП широкого спектра действия, воздействующих как на типичные, так и на атипичные микроорганизмы, способные вызвать ВБП. При выборе эмпирической терапии следует учитывать различные факторы: фармакологический профиль лекарственного средства, профиль безопасности, вероятность межлекарственных взаимодействий, стоимость препарата и пациентозависимые факторы, такие как тяжесть заболевания, сопутствующая патология, клиническая симптоматика, резистентность микроорганизмов. В этом отношении макролиды представляются оптимальными препаратами для лечения ВБП, вызванной как типичными, так и атипичными бактериями.

Согласно различным исследованиям, макролиды доказали эффективность в лечении ИНДП, включая острый бронхит, обострение ХБ, ВБП.

Роль макролидов в лечении ВБП

Макролиды имеют несколько преимуществ в лечении инфекций дыхательных путей благодаря наличию у них дополнительных свойств наряду с первичной антимикробной активностью. Макролиды могут уменьшать интенсивность воспалительного ответа путем создания высоких тканевых концентраций благодаря наличию противовоспалительных свойств, активизации иммунной системы. Эффективность азитромицина и кларитромицина в лечении ВБП доказана у больных, нуждавшихся в госпитализации.

Кларитромицин обладает антибактериальной активностью широкого спектра действия, улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами, лучшей переносимостью по сравнению с эритромицином (табл. 3). Тканевые концентрации кларитромицина и содержание его в альвеолярных макрофагах соответственно в 2-20 и 400 раз превышают таковые в сыворотке крови.

Эффективность и безопасность кларитромицина продемонстрированы в различных клинических исследованиях у пациентов с различной пульмонологической патологией. Однако прямые сравнительные исследования кларитромицина и азитромицина немногочисленны. В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном Bonvehі и соавт., сравнивались эффективность и безопасность кларитромицина и амоксициллина/клавуланата у больных ВБП (n=327), вызванной пенициллин-резистентными и/или макролид-резистентными штаммами *S. pneumoniae*. Пациентам назначали кларитромицин (500 мг) или амоксициллин/клавуланат (875/125 мг) 2 р/сут на протяжении 7 дней. Частота клинического (92% vs 91%) и бактериологического (91% vs 93%) выздоровления оказалась сопоставимой в обеих группах.

Некоторые больные ВБП, особенно находящиеся на стационарном лечении, нуждаются в назначении комбинированной эмпирической АБТ. В одном исследовании сравнивалась эффективность комбинации β-лактамов АБП и макролида с монотерапией фторхинолоном в лечении тяжелой ВБП. Полученные результаты продемонстрировали, что применение комбинированной АБТ ассоциировано

с достижением наиболее благоприятных исходов. В группе больных ВБП V клинической группы уровень смертности к 14-му и 30-му дням болезни при применении комбинированной АБТ составил соответственно 8,2% и 18,4%. Значения соответствующих показателей в группе монотерапии фторхинолоном были равны 26,8% и 36,6%. Различия в уровне смертности на 14-й и 30-й дни при использовании комбинированной схемы лечения оказались достоверно меньше по сравнению с монотерапией фторхинолоном (p=0,02 и p=0,05 соответственно). Значимые межгрупповые различия в уровне смертности при более легком течении заболевания не зафиксированы.

Выбор и длительность эмпирической АБТ у амбулаторных больных ВБП

Амоксициллин является предпочтительным АБП для иницирования эмпирической АБТ у амбулаторных пациентов. Макролиды (кларитромицин и азитромицин) рекомендованы пациентам, гиперчувствительным к пенициллину. При выборе фармакологической терапии для лечения респираторной патологии в Индии следует учитывать возможность развития сопутствующего туберкулеза вследствие его высокой распространенности. Нерациональное использование АБП, таких как фторхинолоны, может увеличить риск появления *M. tuberculosis*, резистентных к фторхинолонам. Также следует учитывать вероятность наличия у больного скрытого активного туберкулеза. Учитывая эти нюансы, в индийском практическом руководстве отдается предпочтение макролидам (кларитромицину/азитромицину), а не хинолонам/доксикацину для проведения эмпирической АБТ у больных ВБП. Доксикацилин не рекомендован для лечения ВБП вследствие наличия большого количества патогенов, резистентных к этому АБП. При сопутствующей патологии предпочтительно назначение комбинированной АБТ с использованием респираторного фторхинолона/β-лактама в сочетании с макролидом или амоксициллином/клавуланатом. Обычная доза кларитромицина при ВБП у амбулаторных пациентов составляет 500 мг 2 р/сут.

Макролиды в лечении ХОЗЛ

ХОЗЛ является воспалительным заболеванием. Инфекционные агенты могут усилить интенсивность воспалительного ответа при обострении заболевания. Макролиды (кларитромицин/азитромицин) являются АБП выбора при лечении неосложненного ХОЗЛ. Макролиды могут рекомендоваться пациентам, не имеющим факторов риска, сердечно-сосудистых заболеваний, <65 лет, с прогнозируемым объемом форсированного выдоха за 1-ю минуту >50%, перенесшим <3 обострений заболевания на протяжении года.

Кларитромицин считается одним из стандартных препаратов для лечения обострения ХБ. Доза его составляет 500 мг 2 р/сут на протяжении 7 дней. Могут использоваться другие препараты (амоксициллин по 500 мг 3 р/сут, цефуроксим аксетил по 250 мг 2 р/сут в течение 7 дней). Эффективность респираторных фторхинолонов, таких как гатифлоксацин и гемифлоксацин, сопоставлялась со стандартными препаратами в различных клинических исследованиях. Кларитромицин подтвердил свою результативность и хорошую переносимость при лечении обострения ХБ у взрослых больных. В исследовании GLOBE частота клинического и бактериологического выздоровления при использовании кларитромицина составила 84,6% и 73,1% соответственно. В исследовании MOSAIC анализировалась эффективность моксифлоксацина и стандартной терапии (кларитромицин являлся одним из АБП, использовавшихся в качестве стандартного препарата). Метаанализ, сопоставлявший результативность макролидов, фторхинолонов, амоксициллина/клавуланата в лечении обострения ХБ, продемонстрировал, что прием амоксициллина/клавуланата ассоциирован с высоким риском развития диареи и других нежелательных явлений.

Всемирные руководства по применению АБП для лечения ВБП и обострения ХБ

Согласно рекомендациям Американского общества инфекционистов / Американского торакального общества (Infectious Diseases Society of America, IDSA / American Thoracic Society, ATS), макролиды являются препаратами выбора (сильная рекомендация, уровень доказательств I) для лечения ранее здоровых взрослых амбулаторных пациентов с ВБП, без факторов риска развития пневмонии, вызванной антибиотикорезистентными штаммами *S. pneumoniae* (APISp). При наличии сопутствующей патологии или других факторов риска возникновения пневмонии, спровоцированной APISp, следует использовать другие препараты – респираторный фторхинолон (моксифлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин) или комбинацию β-лактама с макролидом либо амоксициллин/

клавуланат. Пациентам с сопутствующей патологией, а также больным, принимавшим АБП в течение трех последних месяцев или имеющим факторы риска возникновения пневмонии, вызванной APISp, рекомендуется назначать комбинацию β-лактама и макролида (сильная рекомендация, уровень доказательств I).

Согласно руководству NICE, при легком течении ВБП предпочтение следует отдавать амоксициллину, а не макролиду/тетрациклину. Эксперты рекомендуют назначать макролид/тетрациклин при наличии аллергии к пенициллинам. Пациентам со среднетяжелым/тяжелым течением ВБП следует назначить двойную АБТ амоксициллином и макролидом. Аналогично при тяжелом течении ВБП показана двойная терапия β-лактамом и макролидом.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества / Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней, амоксициллин/тетрациклин являются препаратами выбора для проведения АБТ. Макролиды рекомендуются в качестве альтернативного АБП при гиперчувствительности к препаратам первой линии.

Таблица 3. Преимущества кларитромицина в лечении ИНДП
• Широкий антибактериальный спектр • Устойчивость в кислой среде • Высокая всасываемость • Накопление в различных тканях • Высокая биодоступность по сравнению с эритромицином и азитромицином • Высокая активность в отношении атипичных патогенов (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , штаммы <i>Legionella</i>) • Безопасность и эффективность в лечении ИНДП • Иммунологические преимущества

В отличие от большинства других препаратов, таких как β-лактамы и фторхинолоны, макролиды предупреждают выделение провоспалительных цитокинов и продуцирование бактериальных адгезинов/биопленок, т. е. структур, защищающих микробы от действия АБП, иммунных сил организма хозяина. Эти свойства определяют преимущества макролидов в виде меньшей вероятности иницирования неблагоприятного воспалительного ответа. Макролиды также уменьшают экспрессию молекул адгезии, что ассоциировано с уменьшением воспаления в дыхательных путях. К другим важным свойствам кларитромицина относятся стимуляцию движений ворсинок, улучшение мукоцилиарного клиренса, ингибирование хемотаксиса в дыхательных путях, супрессию продуцирования и выделения слизи. Продуцирование слизи подавляется за счет ингибирования экспрессии гена MUC5AC. Защита реснитчатого эпителия дыхательных путей и снижение провоспалительной активности эпителиальных клеток также считаются преимуществами кларитромицина. Кларитромицин увеличивает соотношение Th1/Th2 лимфоцитов посредством уменьшения продуцирования интерлейкина-4, -5. У пациентов с хронической пульмонологической патологией кларитромицин может индуцировать апоптоз в альвеолярных лимфоцитах. Синтез пневмолизина, важного фактора вирулентности *S. pneumoniae*, облегчающего внелегочное распространение патогена, ингибируется под воздействием кларитромицина.

Выводы

ИНДП являются распространенной патологией в повседневной практической деятельности, а АБТ – основной вид лечения этих нозологий. В ряде случаев врачи часто назначают эмпирическую АБТ. Учитывая рост резистентности к АБП, проведение эмпирической АБТ все больше затрудняется. Выбор АБП проводится с учетом состояния пациента, локальных данных об антибактериальной резистентности, доступности медикаментов и их стоимости. Макролиды являются эффективным средством лечения ИНДП, в том числе ВБП, вызванной типичной и атипичной микрофлорой, а также обострения ХБ. Кларитромицин имеет множество преимуществ в виде улучшенных фармакокинетических, фармакодинамических свойств, способности создавать высокие тканевые концентрации. Помимо основной антибактериальной активности, кларитромицин обладает иммуномодуляторными и противовоспалительными свойствами. Учитывая эти преимущества, кларитромицин представляется оптимальным АБП для проведения эмпирической АБТ ИНДП. В некоторых случаях, особенно при тяжелом течении заболевания, может потребоваться назначение комбинированной АБТ; в таком случае идеальным выбором является комбинация макролида и β-лактамов АБП.

Статья печатается в сокращении.

Mahashur A. Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin. Lung India. 2018 Mar-Apr; 35 (2): 143-149. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_262_17.

Перевела с англ. Лада Матвеева

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: окремі міждисциплінарні питання

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Організаційні та клінічні питання сімейної медицини в Україні», що відбулася 24-25 жовтня 2019 року в Києві, зібрала чималу аудиторію практичних лікарів первинної ланки, а також лікарів інших спеціальностей. Організаторами заходу виступили фахівці Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства».



Професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Володимир Чернявський

виступив окремі міждисциплінарні питання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

На сьогодні досить частими стали випадки скерування лікарями різних спеціальностей до гастроентеролога пацієнтів зі станами, котрі без достатніх підстав трактують як позастравохідні прояви ГЕРХ. Дійсно, така проблема існує, й ці хворі потребують обстеження з використанням спеціальних методів діагностики, здатних виявляти причинно-наслідковий зв'язок між позастравохідними симптомами ГЕРХ і рефлюксом, які, на жаль, недоступні в більшості спеціалізованих гастроцентрів України. Ще одним невирішеним питанням є недостатня ефективність сучасних схем лікування позастравохідних проявів ГЕРХ.

Згідно з Монреальським консенсусом (2005), прояви ГЕРХ поділяють на стравохідні й позастравохідні (рис.). Своєю чергою, позастравохідні прояви поділяють на синдроми, для котрих імовірність зв'язку з ГЕРХ встановлено (кашель, рефлюкс-ларингіт, астма, пошкодження зубної емалі), та синдроми, зв'язок із ГЕРХ для котрих не доведено (хронічний фарингіт, синусит, ідіопатичний фіброз легень, рецидивний середній отит).

Незважаючи на встановлену асоціацію ГЕРХ із позастравохідними проявами, причинно-наслідковий зв'язок між указаними станами досі невідомий. У Монреальському консенсусі визнано, що ГЕРХ є потенційним кофактором ризику розвитку астми, хронічного кашлю та ларингіту. Проте внаслідок багатфакторної природи походження цих станів шлунково-стравохідний рефлюкс не може бути єдиною причиною їх появи. Крім того, розвиток лише позастравохідних проявів, ізольовано від типової клінічної картини ГЕРХ, є сумнівним.

Надалі доповідач розглянув переваги та недоліки застосування добового імпеданс-рН-моніторингу пацієнтів, які страждають на ГЕРХ. Цей метод дає можливість виявити патологічний рефлюкс

і підтвердити його зв'язок із типовою клінічною симптоматикою захворювання. Утім, встановлення ГЕРХ як основної причини позастравохідних проявів із його допомогою неможливе. Тому задля виявлення взаємозв'язку між виникненням патологічного рефлюксу та нетиповою клінічною симптоматикою ГЕРХ використовують два методи оцінки – індекс симптомів і ймовірність поєднання симптомів. Зазначені методи передбачають точний і своєчасний запис пацієнтом симптомів у поєднанні з одночасним виявленням рефлюксу з допомогою рН-моніторингу. Такий аналіз дає змогу встановити часовий зв'язок між патологічним закиданням шлункового вмісту в стравохід і появою нападів кашлю або астми. Метод має обмежені чутливість і специфічність, адже на основі отриманих даних не можна судити про ефективність терапії. До того ж негативні результати імпеданс-рН-моніторингу вважаються не менш важливими, оскільки тоді лікарі можуть спрямувати свої діагностичні пошуки в бік інших причин захворювання, що не мають зв'язку з ГЕРХ.

Відповідно до клінічних рекомендацій Американського коледжу гастроентерології щодо діагностики та лікування ГЕРХ (2013), пацієнтам із позастравохідними проявами захворювання, в яких немає типових симптомів, проведення моніторингу патологічного рефлюксу рекомендовано здійснювати до початку терапії інгібіторами протонної помпи – ІПП (умовна рекомендація, низький рівень доказовості). У разі відсутності відповіді на лікування ІПП варто провести дообстеження (умовна рекомендація, низький рівень доказовості). За неефективності терапії ІПП хірургічні методи в пацієнтів із позастравохідними проявами ГЕРХ застосовувати не слід (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості).

Неабияку зацікавленість аудиторії викликало питання вибору ІПП з метою терапії ГЕРХ та асоційованих станів. Оптимальним представником цієї групи лікарських засобів є пантопразол, адже його використання не супроводжується ризиком побічного впливу та міжлікарських взаємодій. Завдяки цьому препарат широко застосовується в пацієнтів із ГЕРХ і супутньою коморбідною патологією. На українському фармацевтичному ринку доступним і водночас якісним представником пантопразолу є препарат Пульцет® представництва «Нобель Ілч», який містить у своєму складі 40 мг

пантопразолу в одній таблетці. Наявність у складі кишковорозчинної оболонки препарату Пульцет® емульсії симетикону забезпечує вдвічі швидше всмоктування пантопразолу. Ця особливість суттєво вирізняє Пульцет® серед аналогів пантопразолу. Варто зауважити, що цей препарат зручний у використанні, оскільки його прийом не має чіткої залежності від їди.

Езофагіт, розвиток якого не асоційований зі шлунково-стравохідним рефлюксом, є не менш важливою проблемою сучасної гастроентерології. Виокремлюють так звані не-ГЕРХ-езофагіти, до яких належать медикаментозний, еозинофільний та інфекційний, а також кандидозне ураження стравоходу. Особливого розгляду потребує питання менеджменту уражень стравоходу, індукованих прийомом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), у пацієнтів із хронічними захворюваннями суглобів і хребта. Лікування таких хворих передбачає застосування ІПП та заміну неселективних НПЗП на знеболювальний препарат із вищим гастроентерологічним профілем безпеки. Серед останніх варто відзначити ЦОГ-2-помірноселективний

НПЗП мелоксикам, який є одним із найоптимальніших протизапальних знеболювальних препаратів, оскільки характеризується мінімальним рівнем побічного впливу як на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ), печінку, так і на серцево-судинну систему, що особливо важливо в разі лікування хронічного суглобового болю в коморбідних пацієнтів із патологією ШКТ та остеохондрозом, остеоартритом. У великому дослідженні MELISSA мелоксикам продемонстрував нижчу частоту побічних ефектів із боку ШКТ порівняно з диклофенаком.

Серед представників мелоксикаму варто відзначити препарат Мелбек® («Нобель Ілч»). Значною перевагою препарату Мелбек® є доведена біоеквівалентність оригінальному лікарському засобу, що гарантує його високу ефективність і безпеку застосування. Ця перевага препарату Мелбек® також підтверджена багаторічним клінічним досвідом.

Отже, згідно із сучасними доказовими даними, розвиток позастравохідних симптомів ГЕРХ без наявності типової клінічної картини (печія, регургітація) є сумнівним. Тому такі пацієнти потребують проведення ретельної діагностики з метою виключення нерезлюксивих причин захворювання та призначення відповідної медикаментозної терапії.

Підготувала Лілія Нестеровська



Пульцет®

Пантопразол

Мелбек®

Мелоксикам

Симетикон у складі таблеток «Пульцет» прискорює всмоктування пантопразолу в 2 рази¹

Відпочинь від болю!

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Пульцет®. Склад: 1 таблетка містить пантопразолу натрію оксидату в перерахунок на пантопразол 40 мг. Допоміжні речовини: емульсія симетикону та ін. Фармакопералейна група: Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Показання: рефлюкс-езофагіт середнього та тяжкого ступеня, езофагіт Нейросекреторний, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка, при синдромі Золінгера-Елісона та інших патологіях гіперсекреції шлунка. Побічні реакції: біль та дискомфорт у животі, відсутність апетиту та розп'ятого живота, запор, нудота, сухість у роті та ін. Р.Л. № UA49970101. Термін дії р.Л. не обмежений з 28.07.2016. Матеріал не укладений з інформацією для пацієнта в (з інструкції Мелбек®) частини. Показання для застосування: Лікування захворювань, які супроводжуються більшими синдромами: остеоартрит, артрит, дегенеративні захворювання суглобів, ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт. Скорочена інструкція по застосуванню Мелбек®. 1 таблетка містить мелоксикаму 7.5 мг або 15 мг. Розчин для ін'єкцій, 1.5 мл, 15 мг, 15 мг. Мелбек®, має протизапальну, безпосередню та жарознижувальну дію. Побічні реакції: біль у животі, головний біль, та інші. Р.Л. МОЗ України № UA39330101 до 20.06.2020. Р.Л. МОЗ України № UA39330101 від 08.11.2017 № 1365. Література: 1. Сучасний погляд на терапію ГРП: можливість патогенетичної та симптоматичної терапії. І.Г. Павлова, Н.Д. Баранчикова. – РМЖ № 11, 2016, – С. 660-665. Повна інформація про застосування препарату Пульцет® та Мелбек® знаходиться в інструкції для застосування. Інформація для фахівців медицини та фармацевтів, а також для поширення на семінарі конференції з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Нобель в Україні: проспект Героїв Сталінграду, 53Б, Київ, Україна, 04213. Тел.: +38 044 585 20 64, www.nobel.com.ua

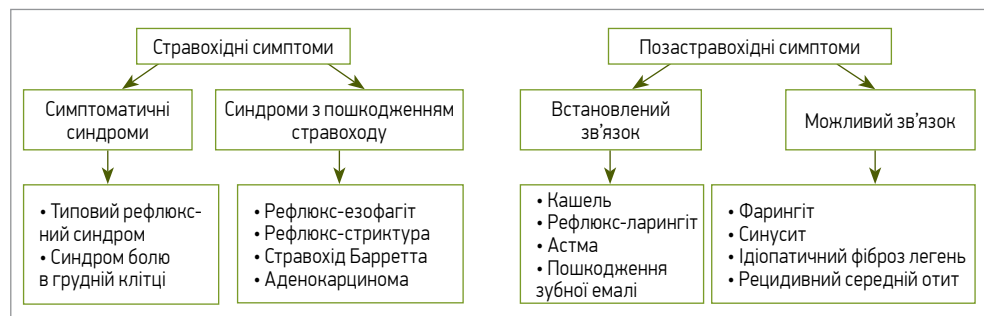


Рис. Класифікація проявів ГЕРХ (Монреальський консенсус, 2005)

Вплив інгібіторів протонної помпи на мікробіоту ШКТ

Інгібітори протонної помпи (ІПП) широко застосовуються для лікування кислотозалежних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Утім, результати великих клінічних спостережень щодо побічної дії препаратів групи ІПП викликають особливе занепокоєння. Так, дані останніх досліджень із використанням методів секвенування нового покоління (next generation sequencing – NGS) наводять на думку про ймовірний вплив цих лікарських засобів на склад кишкової мікробіоти.

Метою цього дослідження було вивчити вплив ІПП на кишковий мікробіом та обговорити можливі наслідки ІПП-індукованого дисбактеріозу для перебігу захворювань і здоров'я людини.

Методи. Систематичний огляд проводився згідно з рекомендаціями PRISMA («Бажані елементи звітності для систематичних оглядів та мета-аналізів»). У базі даних PubMed було знайдено 197 публікацій, 19 з яких відповідали заздалегідь визначеним критеріям включення.

Результати. Усього було включено 12 когортних обсерваційних досліджень (n=708) та 11 когортних інтервенційних досліджень (n=180). Усі учасники приймали препарати групи ІПП. У більшості досліджень виявлено, що застосування ІПП не впливало на багатство та різноманітність кишкової мікрофлори, проте було пов'язане з певними таксономічними змінами. Так, у верхніх відділах ШКТ на тлі прийому ІПП відзначався надмірний ріст бактерій порожнини рота, переважно *Streptococcaceae* (результати, засновані на аналізі 6 незалежних груп, що включали 126 пацієнтів, які отримували ІПП). Крім того, у фекальних зразках пацієнтів, лікованих ІПП, виявлено підвищене число бактерій роду *Bacillales* (а саме *Staphylococcaceae*), *Lactobacillales* (*Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae* та *Streptococcaceae*), *Actinomycetales* (*Actinomycetaceae* та *Micrococcaceae*), мікроорганізмів *Pasteurellaceae* та *Enterobacteriaceae*, а також бактерій роду *Veillonella*. Разом із тим у цих же пацієнтів мало місце зниження кількості бактерій родин *Bifidobacteriaceae*, *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* та мікроорганізмів класу *Mollicutes* (результати дослідження фекальних зразків засновані на аналізі 19 незалежних груп, що включали 790 пацієнтів, які приймали ІПП).

Висновки. Застосування ІПП пов'язане з помірними змінами мікробіоти верхніх і дистальних відділів ШКТ. Отже, наявні дані свідчать про те, що гіпохлоргідрія, індукована терапією ІПП, сприяє колонізації дистальних відділів кишечника мікрофлорою з верхніх відділів ШКТ.

Macke L. et al. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract: evidence from next-generation sequencing studies. Aliment. Pharmacol. Ther. 2020 Mar.

Фактори ризику ранніх форм колоректального раку

На сьогодні рівень захворюваності та смертності від колоректального раку (КРР) дедалі більше зростає серед людей віком до 50 років.

Метою цього дослідження було вивчити основні фактори ризику, пов'язані з ранніми формами КРР.

Методи. У дослідженні типу «випадок – контроль» узяли участь пацієнти віком від 18 до 49 років, які проходили колоноскопію з 1999 по 2014 рік. Учасники, в яких протягом 3 років спостереження, згідно з вихідними результатами колоноскопії, не було виявлено КРР, становили контрольну групу. Також зважали на такі фактори ризику, як вік, стать, расова/етнічна приналежність, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), цукровий діабет, статус куріння та застосування ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Крім того, для кожного фактора ризику розраховувалося скориговане відношення шансів (ВШ) КРР із раннім початком із відповідними обчисленнями 95% довірчого інтервалу (ДІ).

Результати. Остаточний аналіз включав 651 випадок КРР із раннім початком та 67 416 пацієнтів контрольної групи. Середній вік учасників дослідження становив 45,3 року, 82,3% включених – чоловіки. У більшості випадків ранній початок КРР спостерігався в старших чоловіків, які на момент включення були активними курцями, не приймали АСК і мали нижчий ІМТ порівняно з контролем (p<0,05). При скоригованому аналізі було виявлено суттєвий взаємозв'язок між збільшенням віку, чоловічою статтю та підвищеним ризиком раннього початку КРР, натомість застосування АСК, наявність надмірної маси тіла або ожиріння (ІМТ ≥ 25 кг/м²) значною мірою асоціювалися зі зниженням шансів раннього початку КРР. Встановлено, що зменшення маси тіла на ≥ 5 кг протягом 5-річного періоду, що передувало колоноскопії, було пов'язане з вищими шансами раннього початку КРР (ВШ 2,23; 95% ДІ 1,76-2,83).

Висновки. Згідно з результатами дослідження, певні фактори, як-от старший вік і чоловіча стать, значною мірою пов'язані з підвищеним ризиком раннього розвитку КРР. Натомість застосування АСК асоційоване зі зниженням такого ризику. До того ж зазначені фактори впливають на виникнення КРР у людей віком понад 50 років. Втрата маси тіла, можливо, є однією з перших клінічних ознак ранніх форм КРР. Отже, для виявлення провокувальних факторів та основних клінічних ознак ранніх форм КРР необхідно провести додаткові дослідження.

Low E.E. et al. Risk factors for early-onset colorectal cancer. Gastroenterology. 2020 Jan 9.

Ефективність і безпека застосування пробіотиків у пацієнтів із СПК

Синдром подразненого кишечника (СПК) є функціональним розладом ШКТ, одним із проявів якого може бути порушення кишкової мікробіоти.

Метою цього систематичного огляду та метааналізу було оцінити ефективність і безпеку терапії пробіотиками у хворих на СПК.

Методи. Пошук досліджень здійснювали в базах даних Cochrane Library, PubMed, EMBASE та Web of Science до 1 квітня 2019 р. До аналізу увійшли

рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), що включали пацієнтів із клінікою СПК, у яких призначення пробіотиків порівнювали з плацебо чи відсутністю лікування. Дані були проаналізовані з метою оцінки відносного ризику (ВР) (із 95% ДІ) збереження симптомів після проведеного лікування. Безперервні дані було оцінено у вигляді стандартизованої середньої різниці (ССР) із 95% ДІ. Двоє рецензентів незалежно один від одного оцінювали отримані дані та якість дослідження.

Результати. Проаналізовано дані 35 РКД (n=3452). Виявлено, що пацієнти, котрим було призначено пробіотики, мали нижчу частоту персистуючих симптомів захворювання порівняно з учасниками, котрі отримували плацебо (ВР 0,79; 95% ДІ 0,70-0,89; p<0,0001). Крім того, призначення пробіотиків демонструвало сприятливий вплив на загальні симптоми хвороби та показники інтенсивності абдомінального болю (ССР -0,25; 95% ДІ від -0,36 до -0,14; p<0,00001), вираженості метеоризму (ССР -0,15; 95% ДІ від -0,27 до -0,03; p=0,01) та надмірного газоутворення (ССР -0,20; 95% ДІ від -0,35 до -0,05; p=0,01). При цьому пацієнти, котрі приймали пробіотики, мали вищу частоту будь-яких побічних реакцій, пов'язаних із призначеною терапією (ВР 1,21; 95% ДІ 1,02-1,44).

Висновки. Додаткове застосування мультипробіотиків може покращити клінічний перебіг СПК. Задля остаточного включення цих препаратів у схеми лікування СПК необхідні подальші дослідження.

Niu H.L. et al. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. Int. J. Surg. 2020 Jan 31.

Оцінка активності запальних захворювань кишечника у дітей за допомогою визначення рівнів TFF3

Для діагностики й оцінки ефективності лікування запальних захворювань кишечника (ЗЗК) необхідне проведення ендоскопії, що в педіатричних пацієнтів може зумовлювати певні труднощі.

Метою дослідження було оцінити діагностичну цінність визначення рівня трейфойлового пептиду (TFF3) у сироватці крові як біомаркера ЗЗК.

Методи. Було проаналізовано такі показники, як проникність слизової оболонки кишки та вміст сироваткового TFF3. Окрім того, було зібрано зразки тканини товстої кишки мишей через 7 днів після індукції розвитку ЗЗК за допомогою тринітробензолсульфонової кислоти (ТНБСК). Поряд із цим проведено моніторинг TFF3 у дітей (n=51), які страждали на ЗЗК з активним перебігом або перебували в стані ремісії, та у 20 здорових дітей. Оцінку загоєння слизової оболонки кишки в пацієнтів із хворобою Крона (ХК) і неспецифічним виразковим колітом (НБК) здійснювали за допомогою простої шкали ендоскопічної тяжкості для ХК (SES-CD) і шкали Барона для ХК та НБК.

Результати. За допомогою гістологічного аналізу зразків тканин кишечника в моделях ЗЗК на мишах було виявлено трансмуральне запалення слизової товстої кишки. До того ж, порівняно з контрольною групою, група мишей, у яких застосовували ТНБСК, мала вищі показники проникності слизової оболонки кишечника та рівні TFF3 (p<0,05). Водночас у дітей з активним перебігом ЗЗК рівні TFF3 були вищими, ніж у здорових осіб і пацієнтів у стані ремісії (p<0,05). Рівень сироваткового TFF3 позитивно корелював з оцінкою за SES-CD (p<0,05), чого не спостерігалось з оцінкою за педіатричним індексом активності ХК (CDAI) чи рівнями С-реактивного білка. Чутливість моніторингу активності ХК шляхом дослідження рівнів TFF3 становила 100%, специфічність – 76,2%.

Висновки. Виявлено зростання рівнів TFF3 разом зі ступенем активності ХК, що має значення для діагностики й оцінки загоєння слизової оболонки кишки. Крім того, рівень сироваткового TFF3 може виступати як діагностичний маркер НБК у педіатричних пацієнтів, оскільки цей показник позитивно корелював з оцінкою за індексом активності НБК (UCAI).

Teng X. et al. Evaluation of inflammatory bowel disease activity in children using serum trefoil factor peptide. Pediatr. Res. 2020 Mar 2.

Мікробіота меконію після народження та функціональні кишкові кольки в немовлят

Методи. Це популяційне когортне випробовування за участю 212 новонароджених вивчало зв'язок між мікробіотою меконію та подальшим розвитком інфантильних кольок. У дослідженні проводили аналіз мікробіоти меконію за допомогою секвенування бактеріального гена 16S rRNA наступного покоління.

Результати. У меконії групи новонароджених, у яких надалі розвивалися функціональні кишкові кольки (n=19), було виявлено нижчу відносну чисельність бактерій роду *Lactobacillus* і типу *Firmicutes* порівняно з групою учасників, які надалі залишалися здоровими (n=139). Поряд із цим було відібрано всі наявні дані щодо меконіальної мікробіоти з використанням алгоритму gandom forest і здійснено класифікацію новонароджених на тих, хто надалі страждав на інфантильні кольки, та дітей, які залишалися здоровими. Так, значення площі під кривою становило 0,66 (стандартне відхилення – 0,03) порівняно зі значенням перемішаних проб (p<0,001).

Висновки. У цьому популяційному когортному дослідженні було виявлено зв'язок між певним складом меконіальної мікробіоти та подальшим розвитком функціональних кишкових кольок у немовлят. Зазначені результати свідчать про тісний зв'язок інфантильних кольок із мікробіомом кишечника при народженні.

Korpela K. et al. Microbiome of the first stool after birth and infantile colic. Pediatr. Res. 2020 Feb 13.

Підготувала Лілія Нестеровська

Клинические варианты пурпурозных высыпаний

В дерматологии, отличающейся большим количеством диагностических вариантов, причастностью к целому ряду синдромов, значительная доля изменений на коже относится к диагностическим признакам внутренних заболеваний. Отошло в далекое прошлое немедленное назначение топических средств без исключения возможной системной патологии. Более того, именно высыпания на коже нередко служат первым сигналом общего нездоровья.

В последнее время значительно участились случаи васкулитов кожи, в том числе и в виде пурпур. Пурпуры – это геморрагические высыпания на коже и слизистых оболочках, которые могут проявляться в виде петехий, пятнистой пурпуры, экхимозов, пальпируемых пурпур, невоспалительных и воспалительных сетчатых пурпур. Первые три формы отличаются между собой размером элементов. Причиной возникновения пурпур может быть как синдром закупорки мелких сосудов, так и васкулит. Выяснение факторов, способствующих возникновению пурпуры, позволяет выделить различные подходы к диагностике и лечению.

В основе синдрома микроваскулярной закупорки лежит невоспалительный фактор. На ранней стадии процесса изредка определяется эритема, а со временем появляется пурпура или некроз, которые охватывают приблизительно две трети пораженного участка. В случае пятнистых петехиальных высыпаний размером <4 мм в диаметре причиной может быть обусловленный тромбоцитопенией гемостаз (<50 тыс/мм³) или нарушенная функция тромбоцитов. Наряду с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой включают и медикаментозно обусловленные тромбоцитопении (например, при химиотерапии), а также при недостаточности костного мозга в виде инфильтрации, фиброза. Если в основе пурпур лежит измененная функция тромбоцитов, то вследствие этого может проявить себя врожденный или наследственный функциональный дефект тромбоцитов, а также приобретенный дефект, спровоцированный аспирином, почечной недостаточностью, моноклональной гаммапатией. Кроме того, возможен вторичный тромбоцитоз при миелолифоидных заболеваниях (часто >1 млн/мм³).

Между тем аналогичные высыпания могут возникнуть не только в связи с тромбоцитарной патологией. Причиной их появления может послужить резкий подъем внутрисосудистого давления, вызванный приступом пароксизмального кашля, повторяющейся рвотой, родами, апоплексическим ударом, «скачущим» кровяным давлением, лигатурой. Петехиальные высыпания также могут появиться при травме, дефиците витамина С, пигментной пурпуре, гипергаммаглобулинемической пурпуре. В дифференциальном диагнозе промежуточной пурпуры (диаметром 5-9 мм) могут быть установлены следующие этиологические факторы: гипергаммаглобулинемия, наличие инфекции или воспаления при тромбоцитопении, изредка – васкулит мелких сосудов. В случае экхимоза (>1 см в диаметре) следует предположить прокоагулянтный дефект совместно с мелкой травмой. Причиной могут также оказаться прием антикоагулянтов, печеночная недостаточность со сниженным прокоагулянтным синтезом, дефицит витамина К, изредка – внутрисосудистая диссеминированная коагуляция. Вместе с тем следует принимать во внимание возможную сниженную дермальную поддержку сосудов, что может себя проявить при ряде хронических дерматозов, особенно при дефекте соединительной ткани. Такие пурпурозные проявления могут быть выражены при актинической пурпуре (как солнечной, так и сенильной), топической и системной кортикостероидной терапии, дефиците витамина С, системном амилоидозе, синдроме Элерса-Данлоса.

Как правило, наиболее тяжелыми и в своем течении, и в прогнозе следует считать так называемые очевидные воспалительные пурпуры с ранними эритематозными проявлениями. Прежде всего сюда следует отнести лейкоцитокластические васкулиты, обусловленные заболеваниями иммунных комплексов. Они могут проявиться в виде изменения только мелких сосудов, включая спровоцированные инфекциями или медикаментами, IgA- или IgG- и IgM-комплексами. Лейкоцитокластический васкулит кожи характеризуется изначально проявлением

очевидной пурпуры, затем – уртикарий, геморрагических пятен или везикул. Излюбленная локализация – нижние конечности, особенно лодыжки, преимущественно поражены посткапиллярные вены. Сначала изменения напоминают многоформную эритему, нередко они локализованы в местах травмы или носки тесной одежды. Затем появляются признаки перехода в системность в виде потери веса, артралгии и миалгии, лихорадки. Почти у 90% больных заболевание разрешается через несколько недель или месяцев, у 10% принимает хроническое рецидивирующее течение. Если поражены и сосуды среднего калибра, может быть выявлена смешанная криоглобулинемия или ревматический васкулит (красная волчанка или ревматоидный артрит). К нейтрофилотокластическим васкулитам следует отнести возможные пурпурозные высыпания при многоформной эритеме, вариолиформный или лихеноидный пилитриаз, пигментные пурпуры, гипергаммаглобулинемическую пурпуру Вальденстрема.

Образование пятнистой пурпуры вызвано простой геморрагией с экстравазатом эритроцитов и минимальными признаками воспаления. Эволюция этих проявлений выражается в последовательном осветлении клеток и гемоглобина; клинически проявляется путем изменения цвета высыпаний: от красно-синего или пурпурного (через зеленый, желтый, коричневый) до полного исчезновения цвета.

При синдромах воспалительных геморрагий, таких как васкулит мелких сосудов или микроваскулярная закупорка, эволюция более сложная. Гемостаз определяется образованием пробки, которая может соответствовать просвету мелкого сосуда или увеличиваться до размера тромба. Размер сгустка определяет перспективу этого процесса; это может спровоцировать даже летальный исход путем тромбоза, эмболии и некроза. Контроль за образованием сгустка необычайно важен, поскольку формирование малого сгустка может привести к летальному исходу от кровотечения. Несоответствующий диаметру сосуда сгусток ведет к тромбозу, эмболии и некрозу, отсутствие контроля за ним – к фибринолизу, а затем – к тромбозу и кровотечению, внутрисосудистой коагуляции. Естественный антикоагулянтный контроль обеспечивается определенными комплексами, прежде всего ингибитором тканевого фактора и антитромбином. Другой существенной естественной антикоагулянтной системой являются тромбомодулин – протеин С – протеин S. Анти-тромбин III и протеин С причастны к функции крупных сосудов, а протеин С – и к нормальной функции микрососудов. Тромбин, происходящий из сгустка, может связывать тромбомодулин на поверхности эндотелиальной клетки. Связанный с тромбомодулином тромбин теряет способность активировать прокоагулянтные факторы, связывается и активирует протеин С и антикоагулянтный витамин К-зависимый протеин.

Следует особо остановиться на идиопатических пурпурах (прогрессирующая пигментная пурпура, избранные пурпурозные синдромы). Идиопатические пурпуры известны как прогрессирующие пигментные пурпуры. Этиология идиопатических пурпур неясна. Некоторые благоприятно протекающие локализованные пурпуры возникают в результате повышения внутрисосудистого давления, нарушения проницаемости сосудов. Кроме того, эти пурпуры рассматривают как предварительный процесс формирования лейкоцитарных воспалительных васкулитов. Выделяют отдельные пурпурозные синдромы, прежде всего это пигментные пурпурозные высыпания. При их обозначении нередко используются такие синонимы, как капиллярит, пурпура пигментная хроническая, пурпура простая, болезнь Шамберга-Майокки. Кроме того, в литературе возможны варианты синонимов, обозначающие тот же процесс: болезнь Шамберга, пурпура Шамберга, прогрессирующий пигментный

дерматоз Шамберга, пурпура пигментная прогрессирующая; пурпура кольцевидная телеангиэктатическая Майокки, болезнь Майокки; пурпурозный пигментный лихеноидный дерматит Гужеро-Блюма; экземаподобная пурпура Дукаса-Капетанакиса, зудящая пурпура; золотистый лихен, пурпурозный лихен. Различие этих пигментных пурпур состоит в основном всего лишь в локальных особенностях.

Так, болезнь Шамберга может встречаться у детей, людей среднего и старческого возраста. Поражение представлено овальными либо неопределенных очертаний пятнами желтовато-коричневого цвета с мелкими петехиями, схожими по цвету с кайенским перцем. Частая локализация – на нижних конечностях, особенно на лодыжках, но высыпания могут быть на ягодицах, туловище. Высыпания становятся коричневыми, затем исчезают, но в это же время появляются новые петехии.

Пурпура кольцевидная телеангиэктатическая Майокки чаще наблюдается у подростков, молодых людей, особенно у женщин – пятна 1-3 см в диаметре, часто кольцевидные с точечными телеангиэктазиями и петехиями цвета кайенского перца по периферии. Высыпания асимптомны, существуют длительно.

Пурпурозный пигментный лихеноидный дерматит Гужеро-Блюма представляет собой редкое заболевание, которое встречается в основном у мужчин среднего и пожилого возраста. Высыпания похожи на болезнь Шамберга, но они преимущественно состоят из красно-коричневых папул. Крайне редко процесс может сопровождаться зудом.

Экземаподобная пурпура Дукаса-Капетанакиса встречается в основном у мужчин на нижних конечностях, представлена пурпурными пятнами, папулами, бляшками с признаками шелушения и ощущением зуда.

Золотистый лишай – довольно редкое заболевание, обычно представлено единичными патологическими асимптомными участками на нижних конечностях, изредка могут быть линейные формы. Цвет элементов – пурпурно-коричневый с золотистым оттенком.

К очевидным промежуточным пятнистым пурпурам среднего размера относят гипергаммаглобулинемическую пурпуру Вальденстрема, синдром Гарднера-Даймонда и болезнь Мондора.

Гипергаммаглобулинемическая пурпура Вальденстрема встречается преимущественно у женщин, клинически проявляется рецидивирующими петехиальными крупными пурпурозными пятнами на нижних конечностях (часто с ощущением жжения и незначительного зуда). При обследовании – гипергаммаглобулинемия, высокие титры IgA и IgG ревматоидного фактора. Гипергаммаглобулинемия может быть как первичной, так и вторичной. У молодых больных процесс преимущественно первичный, но со временем появляются признаки аутоиммунного заболевания соединительной ткани, чаще синдрома Шегрена, также ревматоидного артрита и красной волчанки. Описана даже трансформация в лимфому или множественную миелому.

Синдром Гарднера-Даймонда (психогенная пурпура) встречается преимущественно у женщин, при этом пурпура связана с психиатрическими заболеваниями (депрессия, неуправляемая агрессивность и враждебность, тревожность, ипохондрия, мазохизм, сексуальные отклонения, истерическое и пограничное состояние, мания преследования). На любом участке тела возникают болезненные, припухшие участки различных размеров, исчезают через 2 нед, затем рецидивируют.

Болезнь Мондора характеризуется поверхностным тромбофлебитом подкожных вен, ассоциированным с эритемой, экхимозами, зудом, артралгией и даже лихорадкой. Процесс, как правило, односторонний, болеет в основном женщины.



Л.Д. Калюжная

Особого внимания заслуживают тромбоцитарные заболевания, к которым относят гепариновый некроз (рис.), тромбоцитоз вторичный миелопролиферативных заболеваний (сетчатая пурпура), тромбоцитарную тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитико-уремический синдром, заболевания криоагглютинации, заболевания, вызванные оппортунистическими организмами, пролиферирующими внутри сосудов (бактерии, грибы).

Следует отметить, что в последнее время участился гепариновый некроз. Гепариновый некроз (синдром гепарин-индуцированной тромбоцитопении – стадия активации тромбоцитов; гепарин-индуцированная тромбоцитопения встречается у больных с развитым тромбозом) является редким, но серьезным ятрогенным синдромом. Некроз может появиться после подкожного или внутривенного применения гепарина, включая последствия после незначительного использования гепарина для поддержания инфузионного процесса. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения встречается у 1-5% взрослых, получающих терапию гепарином, у 30-90% этих больных развивается тромбоз. Гепариновый некроз обусловлен антителами не только к гепарину, но и к комплексу гепарина с тромбоцитарным фактором 4, протеин же появляется на поверхности тромбоцитов, за этим следует агрегация клеток. Закупорка сосудов (вены, артерии либо кожные мелкие сосуды) приводит к осложнениям в виде инсульта, некроза пальцев и конечностей или некроза кожи. Гепариновый некроз проявляется от 5-го до 10-го дня терапии гепарином, однако может развиваться и значительно раньше у больных с гиперчувствительностью к гепарину. У большинства больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией не доказано развитие тромбоза, а гепариновый некроз может возникать и без тромбоцитопении. Очаги преимущественно слегка болезненные, четко отграниченные, невоспалительные, типично пурпурозные или некротические с сетчатым рисунком. Гистологически гепариновый некроз обычно проявляется невоспалительной закупоркой сосудов, включая микрососуды. Достаточно сложно даже патологоанатому отличать белый сгусток при тромбоцитарной пробке от красного сгустка при фибриновом тромбе.

Итак, гепариновый некроз относится к группе идиопатических прогрессирующих пурпур, когда при кожных проявлениях закупорки мелких сосудов формируются



Рис. Диагноз: гепариновый некроз

заболевания тромбоцитарного некроза. Прежде всего знание о возможности развития гепаринового некроза полезно как семейному врачу, так и терапевту – следует быть осторожными, не назначать длительно всем гепарин.

К системным коагулопатиям с кожными проявлениями относят расстройства протеина С и S (врожденные и приобретенные), врожденную острую пурпуру с врожденным расстройством в виде дефицита антитромбина III, варфаринный некроз, острую пурпуру при сепсисе или постинфекционную. Особого внимания заслуживает варфаринный некроз – приобретенная дисфункция протеина С, которая проявляется через 2-5 дней от начала назначения варфарина. Волчаночный антикоагулянтный синдром обусловлен антифосфолипидными антителами и в трети случаев ассоциирован с красной волчанкой. Кстати, именно это нередко выявляет ложноположительные реакции на сифилис при волчанке. Кожные проявления синдрома – ливедо ретикулярное, язвы голени, псевдоваскулит, гангрена пальцев, кожный некроз.

Наконец, необходимо остановиться на заболеваниях, вызванных эмболией. К ним относятся холестероловая и оксалатная эмболия. Холестероловая эмболия (синдром варфаринного синего пальца стопы) обычно возникает у атеросклеротических больных. Происходит фрагментация разрушенной атероматозной бляшки. Отмечают три причины эмболии: артериальная и коронарная катетеризация; длительное назначение антикоагулянтов; активная тромболитическая терапия. Кожные признаки у большинства больных с холестероловой эмболией выражаются

в ливедо ретикулярном, множественной периферической гангрене, цианозе, изъязвлении, узлах, пурпуре. Терапия в основном поддерживающая, возможны хирургическое вмешательство в виде эндалтерэктомии, прием аспирина, статинов, антитромбоцитарных препаратов, кортикостероидов. Варфаринный некроз должен учитываться своевременно интернистами. Оксалатная эмболия отличается существующим с детства рецидивирующим уролитиазом. Кожные признаки системного оксалоза – акроцианоз, феномен Рейно, периферическая гангрена, акральные некрозы, ливедо ретикулярное, эритематозные изъязвляющиеся узлы, мелкие кальцификаты.

Как уже было отмечено, различают следующие причины возникновения пурпур: синдром закупорки мелких сосудов и васкулиты. Следовательно, необходимо остановиться и на васкулитах мелких сосудов кожи, которые также сопровождаются высыпаниями в виде пурпур: лейкоцитокластическом васкулите кожи, пурпуре анафилактической, остром младенческом геморрагическом отеке.

Пурпура анафилактическая (пурпура Шенляйна-Геноха, ревматоидная пурпура) преимущественно встречается у детей в возрасте до 10 лет после предшествующей респираторной инфекции. Очевидная пурпура, расположенная на нижних конечностях и ягодицах, сопровождается артралгиями и артритом, абдоминальными болями, а у маленьких детей – меленой. Почечный васкулит чаще умеренный, но может переходить в хронический.

Острый младенческий геморрагический отек преимущественно наблюдается у детей в возрасте от 4 до 24 мес, проявляется пурпурными пятнами в виде колец, которые могут напоминать мишень. Излюбленная локализация – лицо, уши, нижние конечности. Этиология неизвестна, предполагается связь с инфекцией, излишней медикаментозной нагрузкой, иммунизацией.

Из приведенного материала следует сделать вывод касательно того, что любое появление пурпур является достаточно определенным сигналом для своевременной диагностики любого из перечисленных заболеваний. Безусловно, пурпуры требуют консультации ревматолога, нефролога, гематолога. Но, помимо значительности проблемы пурпурозных заболеваний, хотелось бы привлечь внимание к возможности медикаментозной провокации пурпур.

3y

ПРЕСРЕЛІЗ

«Варикозу – НІ!»: в Україні стартувала соціальна інформаційна кампанія

Всеукраїнський соціально-інформаційний проект «Варикозу – НІ!» оголошує про своє відкриття й запрошує до участі та партнерства. Мета проекту – змінити ставлення суспільства до венозних патологій, інформувати про ранні симптоми варикозної хвороби та венозної недостатності, можливі ускладнення захворювання. Відтак, кияни та гості столиці тепер можуть пройти безкоштовну діагностику (доплерографію судин ніг) й отримати консультацію флеболога.

У рамках соціальної інформаційної медіакампанії «Варикозу – НІ!» створена інформаційна платформа. Сайт проекту ставить собі за мету широке висвітлення проблематики венозних патологій. На сайті публікуватимуться матеріали про ранні симптоми, розвиток захворювання та його ускладнень, групи ризику, рекомендації щодо методів ранньої діагностики, профілактики та лікування; а також інтерв'ю з флебологами, судинними хірургами, реабілітологами, фізіотерапевтами, акушерами-гінекологами й іншими фахівцями, котрі у своїй повсякденній практиці стикаються з проблемою варикозної хвороби й наслідками її ігнорування.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та спостереженнями вітчизняних фахівців, на венозну патологію в тій чи іншій стадії страждає третина мешканців нашої країни, тобто близько 14 млн осіб. Низький рівень обізнаності про проблему варикозу в країні призвів до збільшення захворюваності, частоти критичних ускладнень і навіть асоційованої смертності. Варикоз перестав бути виключно віковим захворюванням і хворобою вагітних: у групі ризику молоді люди, в яких через проблеми зі здоров'ям, травми чи специфіку професійної зайнятості розвивається венозна недостатність.

Соціально-інформаційний проект «Варикозу – НІ!» закликає всіх замислитися про своє здоров'я. Зокрема, заплановано проведення пресконференції, низки тематичних вебінарів, онлайн-конференцій. Стати учасником цих заходів може кожен, хто має бажання. Наразі Міжнародним дослідницьким агентством 4Service Ukraine виконується всеукраїнське соціологічне опитування «Тренди здоров'я», результати якого невдовзі будуть оголошені.

Дізнатися більше про проект і долучитися до участі в ньому можна на сайті: <https://www.orto-line.com.ua/proekt-varikoza-net.html> або в соціальних мережах: <https://www.facebook.com/varikozuno> та https://www.instagram.com/varikozu_net_

Контакти

Світлана Євсєєва,
PR-менеджер проекту «Варикозу – НІ!»
Тел.: +380 (50) 697-35-75, +380 (97) 161-80-37
E-mail: svitlana.yevsieieva@gmail.com



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВОСТИ ВОЗ

ВОЗ намечает меры по предотвращению 7 млн смертей от онкологических заболеваний

4 февраля во Всемирный день борьбы против рака Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) особо отметила необходимость усиления служб онкологической помощи в странах с низким и средним уровнем дохода. ВОЗ предупреждает, что если сохранятся существующие тенденции, то в ближайшие 20 лет число случаев онкопатологии в мире возрастет на 60%. Наибольший рост числа новых случаев заболевания (примерно на 81%) произойдет в странах с низким и средним уровнем дохода, где показатели выживаемости больных раком в настоящее время находятся на самом низком уровне. Это связано главным образом с тем, что указанным странам приходится направлять ограниченные ресурсы здравоохранения на борьбу с инфекционными болезнями и усиление мер по охране материнства и детства, в то время как профильные медицинские службы не располагают оборудованием для профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний. Согласно имеющимся данным, в 2019 г. услуги по комплексному лечению онкопатологии предоставлялись более чем в 90% государствах с высоким уровнем дохода и менее чем в 15% стран с низким уровнем дохода.

Достижение прогресса в более бедных странах, безусловно, возможно. ВОЗ и Международное агентство по изучению рака (МАИР) 4 февраля опубликовали 2 доклада на эту тему в ответ на призыв правительств к расширению научных исследований для изучения масштабов данной проблемы и разработки возможных мер политики и программ в целях усиления борьбы с онкологическими заболеваниями. ВОЗ особо отмечает широкий круг мер, доказавших свою эффективность в предупреждении новых случаев рака. Это борьба с употреблением табака, которое является причиной 25% случаев смерти от онкологических заболеваний; вакцинация против гепатита В для профилактики рака печени; предотвращение рака шейки матки путем вакцинации против ВПЧ; скрининг и лечение, осуществление высокоэффективных мер ведения онкологических больных для рационального использования средств; предоставление доступа к паллиативной помощи, включая купирование боли.

Целью доклада «Установление приоритетов, рациональное инвестирование и оказание помощи для всех» является определение глобальной повестки дня по борьбе с онкологическими заболеваниями, мобилизация заинтересованных сторон и оказание содействия странам в установлении приоритетов для инвестиций в борьбу с раком и обеспечение всеобщего охвата услугами здравоохранения. В документе излагаются принципы, методы и основные меры борьбы с раком с учетом бремени онкологических заболеваний и возможностей борьбы с ними в настоящее время и в будущем.

В докладе о борьбе с раком «Научные исследования в области онкологии для профилактики онкологических заболеваний» основное внимание уделяется мерам профилактики и приводится всесторонний обзор имеющихся результатов научных исследований по данной проблематике в различных областях – от описательной этиологии, клеточной и молекулярной биологии, токсикологии и патологии до поведенческих и социальных наук. В основных разделах обсуждаются вопросы воздействия неравенств в отношении онкологических заболеваний, вакцинации и скрининга, индивидуальной восприимчивости к раку на геномном уровне и более точного выявления лиц из групп риска, что позволит проводить прицельную профилактику онкопатологии.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Подготовила **Ольга Татаренко**

Топічні кортикостероїди в клінічній практиці

Топічні кортикостероїди (ТКС) застосовуються в терапії багатьох дерматологічних захворювань (ДЗ), зокрема екземи, псоріазу, склерозуючого та плескатоного лишаю, вузлуватоного пруритиго, дискоїдного червоного вовчака, вітиліго [1-3]. При виборі ТКС необхідно враховувати низку факторів: відповідну потужність дії (залежно від тяжкості клінічних проявів), вікову когорту пацієнтів, уражену частину тіла та баланс між перевагами й побічними ефектами.

Ще більш важливими чинниками є встановлення точного клінічного діагнозу для правильного застосування ТКС за показаннями та необхідність виключення первинної чи вторинної інфекції шкіри до призначення цих засобів. Для виявлення поверхневої грибкової інфекції, за якої ТКС здатні погіршити стан шкіри, проводять мікроскопічне дослідження зскрібка зі шкіри з гідроксидом калію [4]. На ДЗ припадає приблизно 1/5 консультацій спеціалістів первинної ланки медичної допомоги, тому питання терапії цих станів є надзвичайно важливим. Ці рекомендації мають на меті допомогти лікарю у виборі кортикостероїда для лікування найчастіших уражень шкіри [5].

Вибір оптимальної потужності

ТКС можуть бути представлені у формі мазі (для сухих уражень або хвороб, які супроводжуються лущенням) або лосьйону чи крему (для вологих уражень). Форма мазі характеризується найвищою потужністю. Дію стероїдів підсилює накладання оклюзійної пов'язки, особливо на ділянках ушкодженої шкіри чи в анатомічних згинах (пахви, пах). Усмоктування ТКС шкірою є надзвичайно варіабельним і залежить від товщини шкіри на різних ділянках тіла. Так, доволі товста шкіра долонь і стоп потребує застосування найпотужніших ТКС через знижене всмоктування. І навпаки, посилене всмоктування в ділянках тонкої шкіри (повіки, обличчя, геніталії) підвищує ризик побічних ефектів навіть за умови застосування кортикостероїдів незначної та помірної потужності протягом тривалого часу [4]. У таблиці 1 представлено потужність різних ТКС, показання до їх використання та ділянки, де треба уникати застосування згаданих препаратів [6-8].

Загалом без рекомендації лікаря ТКС не можна застосовувати довше 2 тиж, аби мінімізувати ризик побічних ефектів.

Більшість рекомендацій радять використовувати в педіатричній популяції лише ТКС низької потужності внаслідок високого ризику небажаних явищ. Доцільним є застосування ступінчастого підходу, що передбачає поступове зниження інтенсивності терапії після зменшення запалення та свербіння чи, навпаки, підвищення інтенсивності терапії в разі відсутності ефекту. Тривалість терапії до її перегляду не має перевищувати 2 тиж. Треба також обирати ТКС відповідної потужності. Наприклад, гідрокортизону ацетат 1% безпечний для застосування на ділянці обличчя в дітей, на відміну від гідрокортизону бутирату 0,1%.

Більшість кортикостероїдних препаратів рекомендується застосовувати раз або двічі на день. Подальше збільшення частоти нанесення не дає додаткового сприятливого ефекту [4]. Для нанесення оптимальної кількості ТКС використовують метод кінчика пальця, тобто 1 умовна одиниця кількості мазі визначається як об'єм, нанесений від кінчика пальця до першого суглоба [4].

У таблиці 2 представлено кількість таких умовних одиниць, необхідних для нанесення на різні ділянки тіла [4]. Наприклад, для нанесення на кисть знадобиться 0,5 одиниці, або 0,25 г ТКС [4].

Баланс переваг і побічних ефектів застосування ТКС

У разі застосування препаратів відповідної потужності за показаннями переваги ТКС очевидні. Зазначені препарати забезпечують миттєвий сприятливий ефект при запальних дерматитах, швидко покращуючи стан пацієнта. Проте за умови невідповідного та тривалого застосування ТКС може розвинути низка побічних ефектів:

Таблиця 1. Потужність і основні показання до застосування ТКС			
Активність	Приклади	Основні показання	Ділянки, на яких слід уникати нанесення засобу
Надзвичайно висока	• Клобетазолу пропіонат, крем 0,05% • Дифлоразону діацетат, мазь 0,05%	• Полегшення тяжких запальних проявів і свербіння при запальних захворюваннях шкіри • Помірно тяжкі й тяжкі форми псоріазу (волосиста частина голови, бляшки)	Обличчя, пахви, пах, будь-які ділянки шкіри з атрофічними змінами або інфекційним процесом
Висока	• Бетаметазону дипропіонат, мазь 0,05% • Бетаметазону дипропіонат, крем 0,05% • Бетаметазону валерат, мазь 0,1% • Дифлоразону діацетат, крем 0,05% • Тріамцинолону ацетонід, мазь 0,1%	• Полегшення стероїдо-залежних дерматозів • Бляшковий псоріаз незначної та помірної тяжкості	Обличчя, пахви, пах, будь-які ділянки шкіри з інфекційним процесом
Помірна	• Гідрокортизону валерат, мазь 0,2% • Тріамцинолону ацетонід, крем 0,1% • Бетаметазону дипропіонат, лосьйон 0,02% • Бетаметазону валерат, крем 0,1% • Флуоциноніду ацетонід, крем 0,025% (Флуцинар®, ТОВ «Бауш Хелс») • Гідрокортизону бутират, крем 0,1% • Гідрокортизону валерат, крем 0,2%	• Полегшення стероїдо-залежних дерматозів	Уникати тривалого застосування на обличчі, пахвах, у паху, на будь-яких ділянках шкіри з інфекційним процесом
Низька	• Бетаметазону валерат, лосьйон 0,05% • Гідрокортизону ацетат, крем 1%	• Полегшення стероїдо-залежних дерматозів • Атопічний дерматит у дітей • Бляшковий псоріаз незначної та помірної тяжкості	Будь-які ділянки шкіри з інфекційним процесом. Безпечний для використання в дітей

Таблиця 2. Кількість крему/мазі, необхідна для нанесення на різні ділянки тіла			
Ділянка тіла	Кількість засобу для одного нанесення за методом кінчика пальця	Кількість засобу, необхідна для одного нанесення, г	Кількість засобу, необхідна для дорослої людини на тиждень лікування за умови нанесення двічі на день, г
Обличчя та шия	2,5*	1,25	17,5
Тулуб (груди чи спина)	7	3,5	49
Одна рука	3	1,5	21
Одна нога	6	3	42
Одна кисть (один бік)	0,5	0,25	3,5

Примітка: *одна умовна одиниця «на кінчику пальця» – приблизно 0,5 г.

Таблиця 3. Дерматологічна лінійка лікарських засобів і допоміжних засобів «Бауш Хелс»		
Назва	Діюча речовина / активний компонент	Показання / рекомендації до застосування
Аргосульфан®	Сульфатіазол срібла 2%	Аргосульфан® застосовують місцево для лікування інфекцій у таких випадках, як: • шкірні опіки всіх ступенів (у тому числі внаслідок опромінення); • пролежні; • трофічні виразки гомілки. Препарат ефективно захищає рану від інфікування, формує на її поверхні захисний шар, підтримує адекватну вологість і сприяє загоєванню рани
Бетадерм®	Бетаметазону дипропіонат, гентаміцину сульфат	Дерматози, що піддаються лікуванню кортикостероїдами при ускладненні чи за підозри на ускладнення вторинною інфекцією, зумовленою чутливими до гентаміцину мікроорганізмами: екзема (атопічна, дитяча, монетопоподібна), аногенітальний і старечий свербіж, контактний дерматит, себорейний дерматит, нейродерміт, інтертригінозний дерматит, сонячний дерматит, екзофіліативний дерматит, стаза-дерматит, псоріаз
Кловейт®	Клобетазолу пропіонат	Псоріаз (за винятком поширеного бляшкового псоріазу), стійкі екземи, червоний плесканий лишай, дискоїдний червоний вовчак та інші захворювання шкіри, що не піддаються лікуванню менш активними кортикостероїдами
Лоринден® А	Флуметазону півалат, саліцилова кислота	Запалення шкіри (без ексудації), не ускладнені бактеріальною інфекцією, в тому числі алергічної природи, що супроводжуються стійким свербіжем і гіперкератозом: себорейний дерматит, атопічний дерматит, вузликова кропив'янка (папулозна кропив'янка), алергічний контактний дерматит, багатформна еритема, червоний вовчак, псоріаз, червоний плесканий лишай
Лоринден® С	Флуметазону півалат, кліохінол	Для місцевого лікування уражень шкіри без ексудації, ускладнених бактеріальною інфекцією, що супроводжуються свербіжем і гіперкератозом: себорейний дерматит, атопічний дерматит, алергічний контактний дерматит, багатформна еритема, червоний вовчак, псоріаз, червоний плесканий лишай
Флуцинар® гель	Флуоцинолону ацетонід	Нетривале місцеве лікування гострих і тяжких неінфекційних запальних захворювань шкіри (сухі форми), що супроводжуються стійким свербіжем або гіперкератозом і реагують на лікування глюкокортикостероїдами: себорейного дерматиту, уртикарного лишаю, атопічного дерматиту, контактної алергічної екземи, мультиформної еритеми, червоного вовчака, псоріазу волоссяних ділянок шкіри, запущеного псоріазу, плескатоного лишаю
Флуцинар® N мазь	Флуоцинолону ацетонід, неоміцину сульфат	Лікування сухих дерматитів, особливо алергічного походження з ознаками вторинної інфекції, чутливої до неоміцину, перебіг яких супроводжується стійким свербіжем або гіперкератозом. Препарат показаний при себорейному дерматиті, уртикарному лишаї, атопічному дерматиті, алергічній контактній екземі, мультиформній еритемі, червоному вовчаку, запущеному псоріазі, плескатоному лишаї
Клобаза	Вазелін, ланолін (Меділан™), білий бджолиний віск	Крем призначено для щоденного догляду за сухою та чутливою шкірою. Зокрема, рекомендовано як допоміжний і підтримувальний засіб при лікуванні ТКС

1. Системні (особливо в разі тривалого застосування препаратів високої чи надзвичайно високої потужності):

• ендокринні (ятрогенний синдром Кушинга, супресія гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі);

• метаболічні (асептичний некроз голівки стегнової кістки, гіперглікемія, сповільнення росту);

• ниркові/електролітні (периферичні набряки, артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія);

2. Місцеві/шкірні:
• атрофічні зміни (пурпура, легке утворення синців, стрії, телеангіктазії, виразкування);
• інфекційні процеси (посилення наявної інфекції, вторинна інфекція, маскування прихованих грибкових інфекцій, фолікуліт);
• офтальмологічні розлади (катаракта, глаукома, офтальмогіпертензія) – за умови застосування очних крапель із кортикостероїдами;

• інші негативні ефекти (гіпо- чи гіперпигментація, гірсутизм, сповільнене загоєння ран, періоральний дерматит, стероїд-індуковане акне чи розацеа) [9, 10].

Комбінацію ТКС і протигрибкових препаратів з обережністю використовують при запалених грибкових інфекціях, оскільки тривале застосування (>2 тиж) може знижувати місцеву імунну відповідь і підвищувати активність мікозу [4].

Крім того, необхідно з обережністю призначати ТКС жінкам під час вагітності та лактації. Дослідження на тваринах показали, що в разі тривалого застосування чи нанесення великої кількості засобу під оклюзійну пов'язку в плода можуть виникати вроджені вади [4]. Наявність екскреції ТКС у грудне молоко точно не встановлена. За потреби застосування ТКС на ділянці грудей засіб наносять одразу після годування, щоби перерва між нанесенням і подальшим годуванням була якомога довшою [4].

Висновки

Призначення ТКС для лікування ДЗ має як переваги, так і недоліки. Чинні протоколи містять рекомендації щодо правильного застосування кортикостероїдів, де враховані потужність препарату, вік пацієнта, тяжкість дерматозу й особистий вибір хворого. Лікарі первинної ланки мають ознайомити пацієнта з показаннями до застосування ТКС, а також поінформувати щодо очікуваних переваг і ризиків.

ДОВІДКА «ЗУ»

Крім монопрепаратів ТКС для зручності лікаря та пацієнта розроблені фіксовані комбіновані препарати, що включають ТКС і антибактеріальний засіб, наприклад Флуцинар® N (флуоцинолону ацетонід + неоміцину сульфат), Лоринден® С (флуметазону півалат + кліохінол), Бетадерм® (бетаметазону дипропіонат + гентаміцин). Ці комбіновані препарати призначають у разі поєднання запального дерматиту, ускладненого бактеріальною інфекцією.

Лоринден® А поєднує у своєму складі флуметазону півалат і саліцилову кислоту, що чинить кератолітичний ефект і сприяє проникненню ТКС крізь зроговілий епідерміс.

Як допоміжний і підтримувальний засіб при лікуванні ТКС рекомендовано призначати жирний крем Клобаза, котрий містить вазелін, ланолін (Меділан™), білий бджолиний віск. Крем легко наноситься та всмоктується, зменшуючи відчуття стягненості надмірно сухої шкіри та шкіри, що лущиться.

Особливої уваги у виборі топічної форми потребують випадки, локалізовані на шкірі, вкритій волоссям. Анатомічні особливості накладають обмеження для застосування кремових і мазевих форм. Флуцинар® гель – форма ТКС для лікування дерматозів, локалізованих на волосистій частині голови.

Назви лікарських засобів і перелік показань до їх призначення представлено в таблиці 3.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



ПОВНА ГАМА ТОПІЧНИХ ГКС² ТА ДОПОМІЖНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ДЕРМАТОЛОГІЇ ВІД КОМПАНІЇ БАУШ ХЕЛС



1. Гуго Глязер (1881–1979). Австрійський публіцист, громадський діяч, професор. Закінчив медичний факультет Віденського університету. Автор книг «Драматична медицина. Досліди лікарів на собі», «Про мислення в медицині», «Дослідники людського тіла від Гіппократа до Павлова». 2. Глюкокортикостероїди.
Інформація про лікарський засіб ЛОРИНДЕН® А. ЛОРИНДЕН® А мазь Р.П. №UA/1717/01/01. Виробник: Фармзавод Єльфа А.Т., Польща. Інформація про лікарський засіб ЛОРИНДЕН® С. ЛОРИНДЕН® С мазь Р.П. №UA/1718/01/01. Виробник: Фармзавод Єльфа А.Т., Польща. Інформація про лікарський засіб БЕТАДЕРМ®. БЕТАДЕРМ® мазь Р.П. №UA/3511/02/01. Виробник: Фармзавод Єльфа А.Т., Польща. Інформація про лікарський засіб ФЛУЦИНАР®. ФЛУЦИНАР® мазь Р.П. №UA/1720/01/01; ФЛУЦИНАР® гель Р.П. №UA/2878/01/01; ФЛУЦИНАР® N мазь Р.П. №UA/2879/01/01. Виробник: Фармзавод Єльфа А.Т., Польща. Інформація про лікарський засіб МОМЕДЕРМ®. МОМЕДЕРМ® мазь Р.П. №UA/10968/01/01; МОМЕДЕРМ® крем Р.П. №UA/10968/02/01. Виробник: Фармзавод Єльфа А.Т., Польща. Інформація про лікарський засіб КЛОВЕЙТ®. КЛОВЕЙТ® мазь Р.П. №UA/3512/02/01. КЛОВЕЙТ® крем Р.П. №UA/3512/01/01. Виробник: Фармзавод Єльфа А.Т., Польща. Інформація про лікарський засіб АРГОСУЛЬФАН®. АРГОСУЛЬФАН® крем Р.П. №UA/1031/01/01. Виробник: Фармзавод Єльфа А.Т., Польща. Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препаратів ЛОРИНДЕН® А, ЛОРИНДЕН® С, ФЛУЦИНАР®, ФЛУЦИНАР® N, БЕТАДЕРМ®, МОМЕДЕРМ®, КЛОВЕЙТ®, АРГОСУЛЬФАН®. Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інструкціями для медичного застосування та проконсультуватися з лікарем. КЛОБАЗА. Листок-вкладиш. Інформація для споживача щодо застосування косметичного засобу КЛОБАЗА. Висновок ДСЄЕ: № 12.2-18-3/28764. ЗІНАЛФАТ. Листок-вкладиш. Інформація для споживача щодо застосування косметичного засобу ЗІНАЛФАТ. Висновок ДСЄЕ: № 05.12.2-18-3/18764. Повна інформація міститься в листках-вкладишах косметичних засобів КЛОБАЗА і ЗІНАЛФАТ. Інформація призначена для професіоналів сфери охорони здоров'я. ТОВ «БАУШ ХЕЛС» Україна, 01103, м. Київ, вул. Професора Підвисоцького, 6-В. Тел./факс +38 044 459 04 84 (74). Узгоджено до друку: лютий 2020. RAF DER-UA2002-035-01

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5 % гель



Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах¹



30, 50, 100 г гелю у тубі

1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України № 1772 від 12.08.2019. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників.

ФАСТУМ® ГЕЛЬ. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Застосування.** 1-3 рази на добу 3-5 см гелю наносити тонким шаром на шкіру. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально.

Особливості застосування. Для уникнення розвитку реакцій фотосенсибілізації шкіри рекомендується захищати одягом ті ділянки шкіри, на які наноситься препарат, під час його застосування та протягом 2 тижнів після припинення.

Протипоказання. Будь-які реакції фотосенсибілізації в анамнезі, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів або УФ-опромінення, гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату, III триместр вагітності та інші. **Побічні ефекти.** Іноді шкірні реакції, рідко – фотосенсибілізація, дуже рідко реакції гіперчутливості, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, пептична виразка, посилення ниркової дисфункції та інші.

Категорія відпуску. За рецептом.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 1772 від 12.08.2019.

Виробник: А. МЕНАРІНІ Мануфактурінг, Логістис енд Сервісес С.р.Л. Адреса. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх. Тел: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89.

UA_Fas_12-2019_V1_Press. Останній перегляд 19.08.2019.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**