



#ПідтримуюЛікарів

Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

№ 22 (491) листопад 2020 р.
Передплатний індекс 35272

health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Доктор медичних наук, професор
Оксана Вітовська



Ophthalmic HUB 2020:
сучасна наука на сторожі
безцінного дару бачити

Читайте в рубриці **Офтальмологія**
на сторінці **23**

Доктор медичних наук, професор
Василь Попович



EPOS 2020: нові погляди
на лікування гострого
та хронічного риносинуситу

Читайте на сторінці **12**

Доктор медичних наук, професор
Лідія Калюжна



Акне: сучасні
терапевтичні можливості

Читайте в рубриці **Дерматологія**
на сторінці **56**



німесулід
Німесил®

**НІМЕСУЛІД №1
В УКРАЇНІ¹
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг. **Показання.** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб. Для того щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі.

Протипоказання. Відома підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, тяжке порушення функції нирок або печінки та ін. **Побічні дії.** Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від 17.07.2019 р. №1625. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А./Laboratories Menarini S.A. Місцезнаходження. Альфонс XII, 587, Бадапона, Барселона, 08918 Іспанія. **Перед застосуванням уважно ознайомитись з повною інструкцією для застосування лікарського засобу Німесил®.**

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research».

2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил® №1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Код UA-NIM-04-2020-V1-press. Дату затвердження 01.06.2020.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил®

затверджена наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.П. №UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



В ТОЙ ЧАС, КОЛИ ВОНИ ДОСЛІДЖУЮТЬ СВІТ, МИ ЗАХИЩАЄМО ЇХ ВІД КПК

МСД МАЄ ДЕСЯТИРІЧЧЯ ДОСВІДУ
ДОПОМОГИ В ЗАХИСТІ МАЛЮКІВ
ВІД КПК

Ближче до свого першого дня народження діти починають активно вивчати світ та оточуючих людей. Водночас малюки втрачають материнські захисні антитіла. Вакцина для профілактики КПК від МСД вже 40 років допомагає захищати малюків від кору, паротиту та краснухи. Тому, коли настає час вакцинуватися, це час для М-М-РВАКСПРО®*.

М-М-РВАКСПРО®

М-М-РВАКСПРО® Вакцина для профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи жива.

Показання: М-М-РВАКСПРО® показана для одночасної вакцинації проти кору, епідемічного паротиту та краснухи осіб віком від 12 місяців. При особливих обставинах вакцину можна вводити немовлятам віком від 9 місяців. **Протипоказання:** наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої складової вакцини; вагітність; будь-яка хвороба з лихоманкою $>38,5^{\circ}\text{C}$; діти з активною формою туберкульозу, що не отримують лікування; поточна імуносупресивна терапія; важка форма гуморального або клітинного (спадкові або набуті) імунodefіциту; дискразія крові, лейкомія, лімфома будь-якого типу або інші злоякісні новоутворення, які впливають на гематопоетичну та лімфатичну системи. **Особливості застосування:** у випадку анафілактичної реакції, що зустрічається рідко, після введення вакцини потрібно забезпечити медичне спостереження та відповідне лікування. НЕ ВВОДИТИ ВНУТРІШНЬОСУДИННО. **Найбільш поширені побічні реакції:** Побічні реакції класифіковані за частотою появи, дуже часто ($>1/10$) і часто ($>1/100 - <1/10$): короподібний висип або інший висип – часто; лихоманка ($38,5^{\circ}\text{C}$ або вище), еритема в місці ін'єкції, біль в місці ін'єкції та набряк в місці ін'єкції – дуже часто; крововилив в місці ін'єкції – дуже часто.

* Зареєстрована торгова марка Мерк Шарп енд Доум Корп. Інструкція для медичного застосування М-М-РВАКСПРО® (РП UA/14950/01/01).

ТОВ «МСД Україна», Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, 3 пов., корп.1, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування.

Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com.

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: medinfo@merck.com.

Матеріал затверджено до розповсюдження: березень 2020. Матеріал придатний до: березень 2022. UA-MMR-0003.

© [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.



Вакцинація й імунітет: сучасні погляди щодо доцільності й безпечності вакцинації від кору, епідемічного паротиту та краснухи

12-13 листопада в м. Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекції та імунітет», організована кафедрою дитячих інфекційних хвороб і дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика та Всеукраїнською асоціацією дитячої імунології. Провідні спікери за допомогою відеозв'язку спілкувалися з учасниками конгресу та представили сучасні погляди на доцільність проведення імунопрофілактики – єдиного ефективного захисту від багатьох інфекційних хвороб. У межах заходу (за підтримки компанії MSD) проведено сателіт «Вакцинація й імунітет». Неабияку зацікавленість онлайн-слухачів мали доповіді, що розкривали можливість проведення вакцинації від кору, епідемічного паротиту та краснухи під час епідемії коронавірусу. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з основними положеннями презентацій відомих вітчизняних імунологів.



Дитячий імунолог Західно-українського спеціалізованого дитячого медичного центру (м. Львів) Ярина Юрїївна Романишин представила доповідь «Імунна відповідь, ефективність і тривалість захисту при вакцинації». Спікерка нагадала основні положення щодо функціонування імунної системи (ІС), яка являє

собою комплексну, добре організовану сукупність бар'єрів, клітин і розчинних факторів, які забезпечують захист організму від різноманітних чужорідних агентів, що потрапляють до нього. Виокремлюють декілька рівнів захисту організму від інфекцій: анатомічні та фізіологічні бар'єри, вроджений і адаптивний (набутий) імунітет. Вроджена ІС відповідає за неспецифічний захист, активність якого зумовлена дією фізіологічних бар'єрів, гуморальних і клітинних компонентів. Основними властивостями вродженої ІС є неспецифічність, швидкість формування імунної відповіді, відсутність імунної пам'яті. Другою лінією імунного захисту вважають адаптивний імунітет, дія котрого опосередкована гуморальним і клітинним імунітетом. Набутому імунітету притаманні такі характеристики, як антигеноспецифічність, повільність дії, формування імунної пам'яті.

ІС реагує на надходження в організм різноманітних антигенів, які мають ознаки генетичної відмінності та зумовлюють розвиток специфічної імунної відповіді завдяки взаємодії з імунними клітинами. Активність вродженої ІС зумовлена гранулоцитами, мастоцитами, моноцитами, дендритними клітинами, макрофагами, натуральними кілерами, тоді як адаптивна ІС працює завдяки CD4⁺, CD8⁺, В- і плазматичним клітинам. Моноцити, дендритні клітини та макрофаги є своєрідними посередниками, що забезпечують надходження інформації до Т- і В-клітин. Важливу роль у функціонуванні ІС мають гуморальні компоненти вродженого імунітету: гострофазні протеїни (С-реактивний білок), цитокіни (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини, інтерферони, система комплементу). Система комплементу бере участь у лізисі бактерій (C5b, C6, C7, C8, C9), процесах хемотаксису фагоцитів (C5a), опсонізації бактерій (C3b). Антигенопрезентувальні клітини мають велике значення у формуванні імунної відповіді та створюють місток між вродженою й адаптивною ІС.

Доповідачка навела основні характеристики адаптивної ІС і окремо приділила значну увагу такій властивості, як специфічність. Установлено, що рецептори на В- і Т-лімфоцитах є специфічними до певної антигенної детермінанти, завдяки чому ІС організму здатна одночасно відповідати на дію майже 10 тис. антигенів. На відміну від клітин вродженої ІС, які експресують декілька десятків патогеноспецифічних рецепторів, на поверхні лімфоцитів розташовані мільйони антигеноспецифічних рецепторів, причому їх кількість значно перевищує частку генів у геномі людини. Іншою важливою характеристикою

адаптивної ІС є пам'ять: повторний контакт з антигеном індукує швидку специфічну імунну відповідь через зростання рівнів специфічних IgG. Вроджена й адаптивна ІС працюють послідовно та забезпечують виявлення чужорідних агентів, формування оптимальної імунної відповіді.

Завдяки специфічній імунопрофілактиці створюється адаптивна імунна відповідь у неімунного індивіда після контакту з антигеном. Уведення вакцини ініціює формування імунної відповіді. Ад'ювант, який міститься у вакцині, починає стимулювати дендритні клітини, котрі захоплюють вакцинальний антиген і транспортують його в регіональний лімфатичний вузол для передання інформації лімфоцитам. Розпочинається процес генерації В-клітинної пам'яті на полісахаридні антигени. Полісахаридні антигени визнані Т-незалежними поліклональними активаторами В-лімфоцитів. Відповідь на Т-незалежні антигени є недостатньо ефективною; вона супроводжується синтезом лише IgM без формування імунної пам'яті. Інактивовані вакцини, що вводяться переважно внутрішньом'язово, сприяють активації моноцитів, макрофагів, дендритних клітин, які згодом мігрують у лімфатичні вузли чи селезінку. Живі атенуйовані вакцини після перорального/підшкірного введення поширюються через лімфатичну систему / кров і забезпечують формування багатфакторної імунної відповіді.

Тривалість поствакцинального імунітету є різною; вона залежить від багатьох факторів, насамперед від типу вакцини: живі атенуйовані вакцини створюють триваліший захист порівняно з інактивованими. Після первинного курсу вакцинації субодичними вакцинами необхідне введення бустерних доз, адже полісахаридні вакцини не можуть генерувати тривалу імунну пам'ять. Прогнозована тривалість поствакцинального захисту після введення всіх рекомендованих доз вакцин щодо кашлюку становить 4-6 років, дифтерії – близько 10 років, поліомієліту – 18 років, гепатиту В – до 20 років, кору – довічно.

Отже, формування імунітету досягається перенесенням натуральної інфекції чи вакцинацією. Метою активної імунізації є створення імунної пам'яті: в разі успішної вакцинації повторний контакт із патогеном зумовлює швидку вторинну імунну відповідь, яка елімінує патоген і запобігає розвитку захворювання. Вакцинація – найефективніший спосіб захисту від інфекційних хвороб, у т. ч. від кору, епідемічного паротиту, краснухи (КПК).

Професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук Ірина Миколаївна Волошина представила доповідь «Необхідна «необов'язкова» вакцинація». На початку свого виступу спікерка підкреслила, що нині батьки ставлять багато запитань щодо доцільності введення вакцин, які не входять до обов'язкового календаря щеплень. Цю т. зв. необов'язкову вакцинацію батьки в більшості випадків вважають непотрібною. Зазначена думка формується та підтримується в соціальних мережах,



поширюється через новинні канали: сучасні батьки відчувають себе експертами, читаючи багато книг і статей, деякі з них є блогерами, вони обмінюються досвідом, формують «рейтинг» лікаря, ставлять «незручні» запитання. Правильну відповідь стосовно доцільності «необов'язкової» вакцинації можна знайти, ґрунтуючись на сучасних

поглядах щодо імунопрофілактики.

Розпочинаючи підготовку до вакцинації, сімейний лікар повинен запитати батьків/пацієнта щодо наявності карти імунізації та вакцинації від гепатиту, пневмококу, вірусу папіломи людини, а також стосовно перенесених інфекційних захворювань (вітряна віспа, кір). Згодом лікарю необхідно підкреслити важливість «необов'язкової» вакцинації. Доповідачка навела приклад щодо «безпечної» (на перший погляд) вітряної віспи: ускладненнями цього захворювання є запалення легень, неврологічна патологія (енцефаліт), абсцеси, загибель плода. Ефективність вакцинації від вітряної віспи досить висока: завдяки імунопрофілактиці вдалося зменшити відсоток госпіталізацій щодо цього захворювання впродовж 2008-2014 рр. на 85,9% у загальній популяції, серед дітей віком <5 років – на 87,0%. Ірина Миколаївна продемонструвала календарі щеплень США, Польщі, Нової Зеландії, Філіппін, де кількість рекомендованих вакцинацій набагато перевищує аналогічний показник у нашій країні.

Т. зв. необов'язкову вакцинацію потрібно робити, незважаючи на те що вона не фінансується бюджетом країни. «Необов'язкова вакцинація є захистом від багатьох інфекційних захворювань», – резюмувала спікерка.



Медичний директор із педіатрії центру «Добробут» Олексій Аркадійович Риков представив до уваги слухачів доповідь «Кір, епідемічний паротит, краснуха: виклики громадському здоров'ю України». Спікер розпочав свій виступ із наведення сучасних статистичних даних щодо захворюваності на КПК, згідно з якими у 2019 р.

у багатьох країнах Європи стався спалах кору: станом на 1 січня – 5 листопада цього року в Україні зареєстровано 56802 випадки цього захворювання, в Казахстані – 10 126, у Грузії – 3904, у Російській Федерації – 3521, у Туреччині – 2666, Киргизстані – 2228. Незважаючи на таке зростання захворюваності, на початок липня цього року в нашій країні вакциновано лише 37% дітей віком до 1 року та 41% дітей віком 6 років.

Олексій Аркадійович нагадав важливі історичні відомості щодо перебігу кору: до введення вакцинації в 1963 р. кожні 2-3 роки розвивалися великі епідемії з надзвичайно високим щорічним рівнем летальності (2,6 млн випадків). Активне клінічне використання вакцини протягом 2000-2017 рр. дало змогу запобігти 21,1 млн смертей і знизити летальність від кору на 80%. Уперше у 2016 р. констатовано переривання ендемічної передачі хвороби в 42 із 53 країн Європейського регіону Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), при цьому в 33 країнах підтверджено повну елімінацію збудника. На жаль, протягом 2018-2019 рр. картина значно змінилася: згідно з даними ВООЗ (грудень 2019 р.), відмова від вакцинації спричинила зростання смертності від кору – за цей період у світі від зазначеного захворювання померли 140 тис. осіб. Нині Албанія, Чехія, Греція, Велика Британія вже не входять до переліку країн, де кір вважається елімінованим.

Продовження на стор. 8.

С1-ІНГІБІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)



С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹



С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²



1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп



можливість покращити якість життя³



лікування, яке добре переноситься²



НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ. Сінрайз 500 МО порошок і розчинник для приготування розчину для ін'єкції
ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД. Кожний одноразовий флакон порошку містить 500 міжнародних одиниць (МО) інгібітору С1 (людини), одержаного з плазми донорів. Після відновлення один флакон містить 500 МО інгібітору С1 (людини) на 5 мл, що відповідає концентрації 100 МО/мл. Одна МО еквівалентна кількості інгібітора С1, присутнього в 1 мл нормальної людської плазми. Загальний вміст білка у відновленому розчині становить 15 ± 5 мг/мл. **Терапевтичні показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури у дорослих, підлітків і дітей (від 2 років і старше) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих, підлітків та дітей (6 років та старше) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Спосіб застосування та дози.** Лікування препаратом Сінрайз слід починати під наглядом лікаря, який має досвід догляду за пацієнтами зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).
Дози. Дорослі. Лікування нападів ангіоневротичного набряку
• 1000 МО Сінрайз при перших ознаках початку нападу ангіоневротичного набряку.
• Другу дозу 1000 МО можна вводити, якщо пацієнт не відреагував адекватно через 60 хвилин.
• Для пацієнтів, які мають гортанні напади або якщо початок лікування затримується, другу дозу можна вводити раніше, ніж через 60 хвилин.
Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку
• Рекомендована початкова доза для рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку становить 1000 МО Сінрайз кожні 3 або 4 дні; інтервал дозування можна коригувати відповідно до індивідуальної реакції. Слід регулярно переглядати необхідність регулярної профілактики препаратом Сінрайз.
Профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедури
• 1000 МО препарату Сінрайз протягом 24 годин перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.
Пацієнти дитячого віку. Підлітки. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у підлітків віком від 12 до 17 років доза така ж, як і для дорослих. **Діти.** Безпека та ефективність препарату Сінрайз у дітей віком до 2 років не встановлена. Дані, що підтримують рекомендації з дозування у дітей молодше 6 років, дуже обмежені. **Пацієнти літнього віку.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у літніх пацієнтів віком 65 років і старше, доза така ж, як і для дорослих. **Пацієнти з порушенням функцій нирок або печінки.** Спеціальні дослідження не проводились. Для лікування, рутинної профілактики і профілактики перед проведенням процедури у пацієнтів з порушенням функцій нирок або печінки доза препарату така ж, як і для дорослих. **Спосіб застосування.** Для внутрішньовенного введення. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Побічні реакції на лікування препаратом Сінрайз класифікуються за системно-органічними класами MedDRA та абсолютною частотою. В кожній групі частоти побічних реакцій представлені в порядку зменшення серйозності. Частоти визначаються як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), не часто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і невідомо (не можуть бути оцінені за наявними даними). Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігаються після інфузії препарату Сінрайз, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та після реєстраційних звітах були: **Порушення з боку імунної системи:** реакція підвищеної чутливості, **Порушення з боку нервової системи:** головний біль, запаморочення, **Порушення з боку шлунково-кишкової системи:** нудота, блювання, **З боку шкіри та підшкірних тканин:** висип, еритема, свербіж. Загальні порушення та реакції у місці застосування: висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. **Термін придатності.** 2 роки. Препарат необхідно використати одразу після відновлення. Проте хімічна і фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 3 годин при кімнатній температурі ($15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$). **Особливі запобіжні заходи при зберіганні.** Зберігати при температурі не вище 25°C . Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. **Власник реєстраційного посвідчення.** Шайер Сервісез BVBA (ShireServices BVBA), Рю Монтойер 47, В - 1000 Брюссель, Бельгія. **НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ:** № UA/17978/01/01 від 17.03.2020

Спадковий ангіоневротичний набряк: клініка, лікування, коротко- та довгострокова профілактика

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) є рідкісним захворюванням, яке проявляється вираженими та болісними періодичними нападами набряку. Хворі на САН часто можуть зазнавати непотрібних медичних процедур, включаючи оперативні втручання, до встановлення правильного діагнозу. Утім, це не дивно, оскільки обізнаність лікарів із цією патологією є досить низькою. Змінити ситуацію на краще був покликаний цикл лекцій, присвячених особливостям діагностики та лікування САН, які були прочитані 13 листопада в межах програми науково-практичної конференції «Інфекції та імунітет». Учасники симпозиуму мали змогу почути найновішу інформацію щодо діагностики й особливостей терапії САН від провідних вітчизняних фахівців, які займаються зазначеною проблемою.



Першу доповідь представила кандидат медичних наук Людмила Валеріївна Забродська (ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ). Слід зазначити, що

має чи не найбільший досвід лікування САН в Україні, адже займається веденням таких хворих уже понад 15 років.

САН являє собою рідкісне захворювання (1:100 000-1:50 000), що потенційно загрожує життю; хвороба проявляється набряком підшкірних або підслизових тканин, який переважно локалізується в ділянці обличчя, губ, статевих органів, кінцівок, а також у дихальній і травній системах. Причиною САН є мутація гена SERPINC1, унаслідок чого спостерігається відсутній або дефектний інгібітор C1-естерази (C1-інгібітор).

У поле зору вузьких спеціалістів пацієнти із САН потрапляють досить пізно та зазвичай у тяжкому стані. Вважається, що на сьогодні діагностується лише 24% випадків САН, тобто, ймовірно, у світі є 81 тис. пацієнтів із недіагнованим САН.

Хворобі притаманний автосомно-домінантний тип успадкування, але 25% пацієнтів не мають сімейного анамнезу за САН (мутації de novo). Основні обстеження хворих на САН передбачають якісне та кількісне визначення C1-інгібітора, C4-компонента комплементу, генетичну діагностику.

До лікаря хворі на САН зазвичай звертаються зі скаргами на ангіонабряк на шкірі різної локалізації (переважно в ділянці кінцівок), напади болю в животі, набряк гортані або інших слизових оболонок. Частота та тривалість нападів значно варіюють як у різних пацієнтів, так і в одного хворого впродовж життя. Ці параметри залежать від рівня C1-інгібітора та (частково) від часу появи симптомів. Пацієнти відзначають, що спричинений САН біль у животі є надзвичайно інтенсивним і не відповідає на рутинні методи лікування. Крім болю, набряк стінки шлунково-кишкового тракту проявляється нудотою, блюванням, діареєю. За власними даними, в більшості хворих напади АС спостерігаються приблизно 1 р/міс; біль є найвираженішим через 5-12 год після початку нападу; напади провокуються їжею, стресом, фізичним навантаженням. Типовим є постійний або спазмувальний характер болю, деякі пацієнти відзначають іррадіацію в ділянку серця. У 95% опитаних хворих набряки розпочалися ще в дитинстві; 70% пацієнтів потребували стаціонарного лікування. Хворим з інтенсивним болем у животі часто встановлюють помилкові діагнози (апендицит, порушення

роботи жовчовивідних шляхів, гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба, виразкова хвороба шлунка) та проводять оперативні втручання (лапаротомія, холецистектомія). Наявність тимчасового асцит, виявленого під час ультразвукового дослідження чи комп'ютерної томографії, збільшує ймовірність помилкового діагнозу.

Доповідка під час свого виступу на вела клінічні випадки. Так, у хлопчика, 8 років, набряки кінцівок і стінки травного тракту спостерігалися з 3 років. Набряки стінки травного тракту супроводжувалися нападами сильного болю та блюванням, які тривали впродовж доби. Пацієнт був двічі прооперований щодо непрохідності кишечника. При обстеженні на САН концентрація C1-інгібітора становила 0,07 г/л (норма – 0,17-0,44 г/л), функція – 21% (норма – 70-130%).

Ще один клінічний випадок стосувався чоловіка, 30 років, який хворіє з 6-7 років. Протягом останніх 2 років набряки посилювалися, у 2018 р. хворий двічі переніс набряк гортані. У результаті вживання каптотрилу при підвищеному артеріальному тиску через 5-6 год розвинулися тяжкий набряк шлунково-кишкового тракту, зомління та кома. Слід зауважити, що пацієнтів необхідно навчати особливостям життя із САН, зокрема звертати їхню увагу на уникнення вживання інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, адже вони підвищують уміст брадикиніну, потенціюючи появу набряків при САН.

Наприкінці доповіді Л.В. Забродська підкреслила, що рання діагностика САН надзвичайно важлива, оскільки без правильного діагнозу відповідне лікування не є можливим.



Професор кафедри дитячих інфекційних хвороб і дитячої імунології Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук

Анастасія Валеріївна Бондаренко продовжила тему, розпочавши свою доповідь із характеристики потенційних мішеней для терапевтичного впливу при САН. Можливостями впливу на патогенез цього захворювання є заміщення функції C1-інгібітора, підвищення її або інгібування брадикиніну та його ефектів.

У веденні пацієнтів із САН доцільно керуватися міжнародними рекомендаціями, насамперед Міжнародним протоколом Всесвітньої асоціації алергії та Європейської асоціації алергії та клінічної імунології (2017). Препарати для патогенетичного лікування САН можна

розподілити на лікарські засоби для невідкладної терапії та для профілактики. Для невідкладної терапії використовуються препарати людського (Сінрайз, біофармацевтична компанія «Такеда») та рекомбінантного C1-інгібітора, інгібітор брадикиніну – ікатибант, інгібітор калікреїну плазми – екалантід. Для профілактики застосовують людський C1-інгібітор (Сінрайз), інгібітор калікреїну – ланаделумаб, атенуєвані андрогени. Зазначений вище Міжнародний протокол ведення хворих із САН передбачає розподіл профілактики на короткострокову та довгострокову. C1-інгібітор (Сінрайз) може застосовуватися і для профілактики, і для зняття гострого нападу; він також дозволений для використання в дітей і вагітних. Накази Міністерства охорони здоров'я України від 19.10.2020 № 2363 та № 2364 регламентують розподіл препарату Сінрайз для дорослих і дітей по медичних закладах України.

Показаннями до застосування лікарського засобу Сінрайз є лікування та профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням медичних процедур у дорослих, підлітків і дітей (віком від 2 років) із САН, а також рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку в дорослих, підлітків і дітей (віком від 6 років) із тяжкими та рецидивними нападами САН, які недостатньо захищені лікуванням «на вимогу». Переваги препарату Сінрайз – ефективність, можливість призначення практично всім категоріям хворих, економічна доцільність застосування.

В упаковці препарату Сінрайз – 2 флакони з порошком і 2 флакони з розчинником. Уміст 1 флакона – 500 МО діючої речовини є одноразовою дозою для лікування нападу САН у дітей вагою <25 кг. Дорослі, підлітки та діти вагою >25 кг для лікування нападу САН потребують введення вмісту 2 флаконів (1000 МО). Упаковка також містить 2 пристрої для перенесення з фільтром, 2 одноразові шприци об'ємом 10 мл, 2 набори для венепункції та 2 захисні килимки. Препарат слід використати відразу після розведення.

Лікування САН необхідно розпочати якомога раніше. За відсутності адекватної терапії частота виникнення набряків варіює від 1 нападу протягом 1-2 тиж до декількох протягом року, епізод триває 2-5 днів. У разі розвитку нападу дітям віком 2-11 років із масою тіла >25 кг необхідно якомога швидше ввести 1000 МО засобу Сінрайз, а за відсутності належної відповіді (через 60 хв) – іще 1000 МО. Для дітей із масою тіла <25 кг тактика є аналогічною, але доза становить 500 МО. Дорослим і підліткам віком >12 років також слід увести 1000 МО за появи перших симптомів, а за відсутності клінічної відповіді (через 60 хв) – іще 1000 МО. Другу дозу можна ввести раніше ніж через 60 хв, якщо пацієнт страждає від

тяжкого нападу (насамперед із набряком гортані), а також тоді, коли початок лікування відтермінується.

Короткотермінова профілактика нападу рекомендована всім хворим на САН перед очікуваним впливом стресового фактора (екзамен, співбесіда), проведенням медичних маніпуляцій, подорожами. Із цією метою дорослим, підліткам і дітям віком 2-11 років із масою тіла >25 кг вводять одну дозу 1000 МО за 24 год до впливу фактора, а дітям із масою тіла <25 кг – 500 МО.

У зв'язку з непередбачуваністю часу та місця появи набряку в пацієнта на руках завжди мають бути 2 дози препарату для самостійного введення чи (за можливості) введення медичним працівником.

Довгострокова профілактика показана тоді, коли частота загострень САН перевищує 1 р/міс, за наявності набряку гортані, інтубації трахеї чи в разі госпіталізації до відділення реанімації / інтенсивної терапії в анамнезі, при значному зниженні якості життя, малій ефективності терапії «на вимогу», низькій доступності медичної допомоги. Першою лінією препаратів для довгострокової профілактики є C1-інгібітори, препаратами другої лінії – андрогени. Довгострокова профілактика має бути індивідуально адаптованою до потреб кожного пацієнта.

Ефективність препарату Сінрайз в аспекті довгострокової профілактики підтверджена низкою рандомізованих контрольованих досліджень (LEVP 2005-1, LEVP 2006-4, 0624-400, 0624-301). Багатоцентрове рандомізоване просте сліпе перехресне дослідження з ранжуванням доз 0624-301, у якому брали участь діти віком 6-11 років, довело, що за умови профілактичного застосування лікарського засобу Сінрайз дозою 500 МО медіана скорочення частоти нападів (порівняно з вихідними даними) становила 76,2%, а за умови застосування дози 1000 МО – 87,4%. Режим рутинної профілактики в дітей віком 6-11 років передбачає застосування препарату C1-інгібітора 1 раз на 3-4 дні з подальшою корекцією інтервалу введення залежно від індивідуальних потреб пацієнта та регулярним переглядом потреби в довгостроковій профілактиці.

За даними дослідження CHANGE-3, профілактичне лікування плазмовим C1-інгібітором дало змогу знизити середню частоту нападів САН удесятеро: з 4,7 до 0,47 на місяць. Серед 146 учасників у 34,9% протягом терміну спостереження не було зафіксовано жодного нападу, у 87,7% частота нападів становила ≤1 на місяць. Основними побічними ефектами препарату Сінрайз є біль і висипання в місці ін'єкції, свербіж, утомлюваність, дратівливість.

Під час виробництва засобу Сінрайз дотримуються всі заходи протиінфекційної безпеки, проводяться РЕГ-осадження, пастеризація та нанофільтрація через фільтр із розміром пор 15 нм.

Важливий момент у веденні хворих на САН – їх освіта та навчання. Пацієнти повинні бути обізнаними щодо своєї хвороби та її наслідків, мають уникати травмувальних ситуацій, контактних видів спорту, виїздів до місць, де малодоступна медична допомога, при собі їм слід мати браслет із даними щодо себе та свого захворювання, а також необхідні ліки для зняття нападу.

Підготувала Лариса Стрільчук

ЗМІСТ



ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Оцінка кровотоку в центральній артерії й вені сітківки та їх динамічні зміни в рамках дослідження впливу антиоксиданту атаксантин у пацієнтів із віковою макулярною дегенерацією О.П. Вітовська, О.В. Басов.....	21
Хвороба сухого ока: простий алгоритм вибору замінника сльози й інші аспекти лікування.....	22
Ophthalmic HUB 2020: сучасна наука на сторожі безцінного дару бачити О.П. Вітовська, М.А. Знаменська, О.С. Авер'янова та ін.....	23-24
Хвороба сухого ока як ускладнення інвазивних процедур на передньому відрізу ока Г.В. Ситник.....	25
За матеріалами науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2020», 15-17 жовтня, м. Київ	
Бактеріальні кератити: чому важливо вчасно розпочати лікування Н.В. Малачкова.....	26
Огляд новин щорічної наукової зустрічі Американської академії офтальмології	27

АЛЕРГОЛОГІЯ

Спадковий ангіоневротичний набряк: клініка, лікування, коротко- та довгострокова профілактика Л.В. Забродська, А.В. Бондаренко.....	5
---	---

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Вакцинація й імунітет: сучасні погляди щодо доцільності й безпечності вакцинації від кору, епідемічного паротиту та краснухи Я.Ю. Романишин, І.М. Волошина, О.А. Риков та ін.....	3, 8
Інфекції та імунітет І.П. Колеснікова, С.О. Гапонова, О.В. Мазулов та ін.....	9-10

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Рациональне лікування гострого бронхіту за результатами міжнародного конгресу «Antibiotic resistance STOP!» Л. Мак-Гарві	11
---	----

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

EPOS 2020: нові погляди на лікування гострого та хронічного риносинуситу І.В. Кошель, В.І. Попович, С.М. Пухлік та ін.....	12-13
Сучасні підходи до лікування риносинуситів із позицій EPOS 2020 В.І. Попович	14-15

КАРДІОЛОГІЯ

Порівняння тикагрелору та клопидогрелю в пацієнтів старечого віку з гострим коронарним синдромом: інформація з реєстру SWEDEHEART K. Szummer, M. Montez-Rath, J. Alfredsson та ін.....	16-17
---	-------

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

Редакційна колегія

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

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

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

Представлена в базі даних «Наукова періодика України» й індексується Google Scholar
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Головний редактор Випусковий редактор Менеджер із реклами	В'ячеслав Килимчук Галина Теркун Зоя Маймескул	Літературне редагування / коректура: Анастасія Божко Ірина Колесник Юлія Фітисова Наталія Дехтяр-Дігузова
Контактні телефони	Адреса для листування	
Редакція	04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.	
Відділ маркетингу	E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com	
Відділ передплати.....	Газету віддруковано в ТОВ «Глянец», м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3. Підписано до друку 11.12.2020. Замовлення № 702779. 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).

ЗМІСТ



ДЕРМАТОЛОГІЯ

Акне: сучасні терапевтичні можливості
Л.Д. Калюжна, А.В. Петренко.....56-57

Ведення atopічного дерматиту в практиці сімейного лікаря..... 58-59

Віртуальний конгрес Європейської асоціації дерматології та венерології (2020): що нового?60

Застосування системного ізотретиноїну в лікуванні акне
Л.Я. Федорич.....61

Роль пробіотичної підтримки при лікуванні псоріазу й atopічного дерматиту
М.В. Хайтович62-63

НЕФРОЛОГІЯ

Kidney Week 2020: сучасні досягнення нефрології.....64

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Профілактика появи та прогресування діабетичної ретинопатії: погляд ендокринолога й офтальмолога
Б.М. Маньковський, О.П. Вітовська29-30

Obesity Week 2020: що нового в боротьбі з ожирінням?31

Оцінювання відмінностей в емоційних характеристиках і рівні задоволеності життям громадян залежно від участі у виборах
М.М. Орос, А.-Ю.Є. Жупан, О.О. Райчинець та ін41

Пацієнт із болем у спині під кутом 360 градусів: погляд невролога та гастроентеролога
М.М. Орос, О.А. Мартинчук43-44

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Досягнення компенсації ЦД 2 типу: як подолати терапевтичну інертність?
Б.М. Маньковський.....33-34

ГЕМАТОЛОГІЯ

Сучасні підходи в терапії пацієнтів із дефіцитом VII фактора згортання крові
І.Р. Гартовська.....35

НЕВРОЛОГІЯ

Діагностика та лікування болю в спині в практиці сімейного лікаря
М.М. Орос39-40

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Неалкогольна жирова хвороба печінки та кишковий мікробіом: чи є зв'язок?
О.Є. Гріднєв.....49

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки
І.І. Князькова50-52

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті та шляхи її корекції
І.М. Скрипник.....53

Застосування прокінетиків при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі та порушеннях моторики травного тракту
Г.В. Осьодло, Д. Васько-Чопник.....54-55

Здоров'я України^{С R}
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 150 грн
- на 3 місяці – 450 грн
- на 6 місяців – 900 грн
- на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 630 грн, на півріччя – 315 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

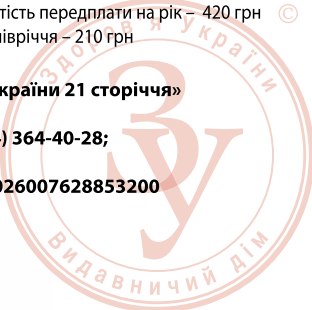
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28**;

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім «Здоров'я України», 04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати **+38(044) 364-40-28**,

e-mail: **podpiska@health-ua.com**,

www.health-ua.com



www.health-ua.com



Вакцинація й імунітет: сучасні погляди щодо доцільності й безпечності вакцинації від кору, епідемічного паротиту та краснухи

Продовження. Початок на стор. 3.

Застосування статусу «ліквідованого» захворювання в США пов'язують із загрозою спалахів кору в Нью-Йорку. Кір швидко поширюється в Європі, а також в Україні: протягом 2018-2019 рр. рівень захворюваності в нашій країні дорівнював 53-57 тис. випадків на 1 млн осіб. Загальна частота захворювання на кір у світі неухильно зростає: у 2017 р. вона становила 173 457 випадків, у 2018 р. – 359 921, у 2019 р. – 430 436.

Причинами спалахів кору вважають високу контагіозність захворювання, низький рівень охоплення вакцинацією, активний туризм і міграцію населення, сумніви батьків щодо безпечності проведення вакцинації в період пандемії COVID-19. Доповідач зазначив, що запровадження карантинних заходів від коронавірусу сприяє зменшенню захворюваності на кір, але саме вони дещо перешкоджають проведенню своєчасної вакцинації.

Значну увагу Олексій Аркадійович приділив клінічній значущості кору. Кір є особливо небезпечним для дітей віком <5 років, осіб віком >20 років, вагітних, імунокомпрометованих осіб. До найпоширеніших ускладнень цього захворювання належать інфекційне ураження вуха, повна втрата слуху, виражена діарея та дегідратація. Інколи кір супроводжується енцефалітом, підгострим склерозувальним паненцефалітом або спостерігаються летальні випадки внаслідок респіраторних і неврологічних ускладнень. Захворювання на кір вагітних (невакцинованих) може стати причиною народження недоношених дітей. Доведено, що вірус кору здатен зумовити «імунну амнезію» через властивість збудника впливати на популяцію В-лімфоцитів, зменшуючи їхню чисельність і активність. Через збереження значущих змін навіть після одужання існує ризик елімінації антитіл, які існували до захворювання, що значно зменшує опірність ІС і створює потенційну схильність до розвитку інфекційних уражень у майбутньому. Все це підкреслює важливість вакцинації від кору з метою контролю захворюваності, підтримки колективного імунітету до інших збудників.

Доповідач підкреслив, що появи такого небезпечного захворювання можна запобігти шляхом вакцинації, адже етіологічна терапія кору відсутня, а лікування базується на його ізоляції, а також проведенні підтримувальної терапії, призначенні вітаміну А й антибіотиків у разі виникнення ускладнень. Проте кір є вакциноконтрольованим захворюванням: ефективність однієї дози вакцини становить 93%, двох – 97%.

ВООЗ рекомендує підтримувати високий рівень охоплення вакцинацією від кору (95%) за допомогою двох доз кірумінських вакцин, а також активно пропонувати вакцинацію особам, які не мають документів щодо вакцинації/імунітету від кору, особам із групи високого ризику інфікування та передачі вірусу (медики, працівники сфери транспорту, туризму). Експерти ВООЗ наполягають на посиленні епідеміологічного нагляду за випадками «лихоманки з висипом» із метою своєчасного виявлення осіб із підозрою на кір у державних і приватних закладах охорони здоров'я. Усі країни мають швидко реагувати на привезені з-за кордону випадки кору, щоби запобігти встановленню та відновленню ендемічної передачі. Також у рекомендаціях ВООЗ передбачено введення добавки вітаміну А (2 дози по 50 000 МО для дитини віком до 6 міс, 100 000 МО для дітей віком 6-12 міс або 200 000 МО для дітей віком 12-59 міс одразу від встановлення діагнозу та наступної доби) всім дітям, у яких діагностовано кір, для зменшення ризику розвитку ускладнень і смертності.

Іншою цільовою інфекцією, появи котрої запобігає вакцина КПК, є краснуха. Саме це захворювання вважають провідною причиною формування вроджених дефектів: інфікування вагітної вірусом краснухи може спричинити загибель плода та появу множинних вад розвитку (т. зв. синдрому вродженої краснухи – СВК). Найвищий ризик виникнення СВК фіксують у країнах, де жінки репродуктивного віку не мають імунітету до захворювання ні внаслідок вакцинації, ні внаслідок перенесеного захворювання. Специфічними клінічними проявами СВК є глухота / зниження слуху, ураження зорового нерва (50-59%), вади розвитку серця (45%); відтермінованими ускладненнями вважають серйозні ураження різних органів і систем (70-79%), розвиток тяжких ендокринопатій (цукровий діабет, хвороба Аддісона, недостатність

гормону росту). СВК в Україні спостерігається досить рідко (0-4 випадки на рік), але кількість дітей із вродженими вадами розвитку, в т. ч. різноманітними дефектами серця, неухильно зростає. Нині елімінація СВК є одним із глобальних завдань всесвітньої системи охорони здоров'я, котрі визначені ВООЗ для Європейського регіону на найближчі роки. Спікер підкреслив, що недостатнє охоплення дітей вакцинацією від краснухи зумовлює зсув захворюваності в бік старшого віку з тяжчим перебігом, високим ризиком ускладнень і збільшенням відсотка вразливих до збудника жінок репродуктивного віку. Це спричиняє парадоксальний ефект: нині ризик появи СВК є вищим, аніж у довакцинальний період. Саме тому ВООЗ рекомендує проводити вакцинацію дітей, дівчат-підлітків, жінок репродуктивного віку від краснухи.

Вакцина КПК також запобігає розвитку епідемічного паротиту, висококонтагіозної генералізованої вірусної інфекції, що характеризується болісним опуханням однієї чи двох привушних залоз. З одного боку, епідемічний паротит вважають легким самообмежувальним захворюванням, з іншого боку, ця патологія здатна зумовити низку небажаних ускладнень: безсимптомний плеоцитоз, нейросенсорну приглухуватість, орхіт, мимовільний аборт, панкреатит. Нині від епідемічного паротиту страждають не діти молодшого віку, а підлітки та дорослі люди. Ураження представників старшої вікової групи асоціюється з тяжчим перебігом, можливими летальними випадками. Протівірусної терапії цього захворювання не існує, тому єдиним ефективним засобом боротьби з епідемічним паротитом є вакцинація, котра проводиться з 1960-х рр. У більшості країн річна захворюваність на епідемічний паротит за відсутності імунізації становить 100-1000 випадків на 100 тис. населення з піками епідемії кожні 2-5 років. Рутинну вакцинацію від епідемічного паротиту рекомендується проводити в країнах із добре розробленою програмою вакцинації, в яких можливо підтримувати високий рівень (>80%) вакцинації від кору, краснухи, а зниження захворюваності на епідемічний паротит є пріоритетом для системи охорони здоров'я. Відповідно до рекомендацій Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC), необхідно вакцинувати осіб, які народилися після 1957 р. і ніколи не хворіли на паротит, а також не були вакциновані. Вакцинації також підлягають підлітки та дорослі, котрі не мають інформації щодо проведення щеплення, студенти коледжів, які не мають імунітету, та представники групи високого ризику (мандрівники, медичні працівники). Недатне охоплення щепленням від паротиту може зумовити зсув захворюваності в бік старших вікових груп, що асоціюється зі зростанням тяжкості захворювання та високою ймовірністю розвитку ускладнень порівняно з проведенням широкомасштабної імунізації. Використання вакцинації від епідемічного паротиту як складової частини Національної програми імунізації дає змогу досягти високого рівня контролю над цією патологією. Вакцина від КПК є безпечною й ефективною: введення однієї дози дає змогу знизити ризик захворювання на епідемічний паротит на 78%, двох – на 88%.

Завершуючи доповідь, Олексій Аркадійович підкреслив, що 10 лютого в Центрі громадського здоров'я відбулася зустріч партнерів із розроблення Плану заходів щодо елімінації ендемічного кору та краснухи в Україні, де були визначені основні стратегії з елімінації захворювань на найближчі 5 років. Згідно з ухваленим планом, охоплення щепленням від кору та краснухи необхідно підтримувати на національному (не менш ніж 95%) і регіональному рівнях (90%). Застосування безпечної й ефективної вакцини від КПК дасть змогу реалізувати зазначений план, запобігти розвитку небезпечних ускладнень і СВК.

Доповідь «Навчання імунітету на прикладі вакцинації від кору, краснухи, паротиту», котру представив професор кафедри інфекційних хвороб ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук Віктор Володимирович Маврутенков, мала значний резонанс серед онлайн-слухачів. Свій виступ доповідач розпочав із фізіології функціонування ІС і стислих історичних відомостей щодо створення вакцини від КПК. Першими вакцину КПК отримали та почали використовувати американські лікарі: в 1966 р. CDC ініціювали національну



кампанію з викорінення кору, завдяки котрій протягом 2 наступних років захворюваність знизилася на 90% порівняно з довакцинальним періодом. У 1971 р. розпочався етап клінічного застосування комбінованої вакцини від КПК. Метою імунопрофілактики з використанням цієї вакцини є запобігання розвитку ускладнень кожного із захворювань: енцефаліту, орхіту/оофориту, СВК. Повний перелік можливих ускладнень не обмежується лише вищезазначеними патологіями; вакцинація дає змогу запобігти інфекційному ураженню нижніх дихальних шляхів, отиту, ретробульбарному неврити, міокардиту, судомам, склерозувальному паненцефаліту, панкреатиту, прогресивним нейродегенеративним розладам, сенсоневральній приглухуватості, міокардиту, артропатії, маститу, тиреоїдиту, нефритам, передчасній смерті. Введення всього однієї дози вакцини дозволяє запобігти розвитку кору в 93% випадків, паротиту – в 78%, краснухи – в 97%, тоді як застосування двох доз дає змогу підвищити ефективність профілактики кору до 97%, епідемічного паротиту – до 88%.

Наразі вакцинація від КПК у нашій країні проводиться з використанням двох вакцин: М-М-РВАКСПРО® і Пріорикс, у кожній з яких є три живі атенуйовані штами збудників КПК. Вакцина М-М-РВАКСПРО® містить ослаблені віруси кору (штам Enders' Edmonston B), епідемічного паротиту (штам Jeryl Lynn TM), краснухи (штам Wistar RA 27/3). Позбавлені вірулентності штами вірусів кору й епідемічного паротиту вирощували в культурі курячих ембріонів; атенуйований вірус краснухи отримували шляхом розмноження патогену в диплоїдних клітинах фібробластів легень людини. Спікер підкреслив, що схожість у складі цих двох вакцин дає змогу вважати їх взаємозамінними та вдало проводити імунопрофілактику від КПК за допомогою М-М-РВАКСПРО®.

Віктор Володимирович відзначив ефективність вакцини М-М-РВАКСПРО®, що була підтверджена в багатьох клінічних контрольованих дослідженнях. Завдяки проведенню 2-дозової імунопрофілактики вакциною КПК у США та Фінляндії вдалося зменшити захворюваність на кожну з трьох цільових інфекцій на 99%. М-М-РВАКСПРО® можна використовувати для постконтактної вакцинації: введення вакцини протягом 72 год від моменту контакту з хворим / імовірно хворим на кір забезпечує певний захист щодо розвитку зазначеної інфекції. Застосування М-М-РВАКСПРО® в дівчат-підлітків і дорослих невагітних вважається цілком безпечним і дає змогу надати індивідуальний захист від краснухи, а також запобігти розвитку СВК у плода.

Перелік протипоказань для введення вакцини КПК відносно невеликий: наявність гіперчутливості до будь-якої складової (основної чи допоміжної речовини) вакцини, вагітність, лихоманка вище 38,5 °С, активна форма туберкульозу, будь-яке злоякісне новоутворення, що впливає на гематопоетичну та лімфатичну системи, проведення імуносупресивної терапії. Водночас пероральний прийом низьких доз кортикостероїдів, місцеве використання гормональних препаратів не є протипоказанням для застосування М-М-РВАКСПРО®, тому введення цієї вакцини можна та необхідно рекомендувати хворим на бронхіальну астму, псоріаз, системні ревматологічні захворювання тощо. Під час використання будь-якої вакцини варто дотримуватися загальних принципів імунопрофілактики: не проводити вакцинацію хворим на СНІД, симптоматичну ВІЛ-інфекцію, пацієнтам із вродженим/набутих імунодефіцитом. Вакцини, отримані шляхом розмноження патогенів у культурі клітин курячих ембріонів, не застосовують в осіб з анафілактичними реакціями на вживання курячих яєць. Віктор Володимирович приділив багато уваги клінічним нюансам вакцинації та нагадав онлайн-слухачам про необхідність проведення обов'язкового спостереження за пацієнтами після вакцинації протягом щонайменше 30 хв із метою моніторингу перших ознак анафілактичних/анафілактоїдних реакцій.

Своєчасна імунопрофілактика з використанням вакцини М-М-РВАКСПРО® є запорукою збереження здоров'я.

Підготувала Тетяна Можина

Інфекції та імунітет

11-12 листопада в м. Києві відбулася науково-практична конференція «Інфекції та імунітет». У роботі заходу взяли участь відомі вітчизняні спікери, котрі докладно висвітлили найактуальніші питання щодо лікування, діагностики й імунопрофілактики інфекційних захворювань.



Завідувачка кафедри епідеміології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Павлівна Колеснікова присвятила доповідь питанням епідеміологічного нагляду за дифтерією в Україні. На початку виступу спікерка зазначила, що нещодавно опубліковано Наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 1510 від 03.07.2020, згідно з яким затверджено порядок епідеміологічного нагляду за дифтерією в Україні, а також унесено зміни до критеріїв визначення випадків дифтерії (відповідно до Наказу МОЗ України № 905 від 28.12.2015) і календаря профілактичних щеплень в Україні (відповідно до Наказу МОЗ України № 595 від 16.09.2011). Так, усі випадки дифтерії класифікуються за визначенням випадку відповідно до клінічних, лабораторних та епідеміологічних критеріїв. У рамках пасивного епідеміологічного нагляду використовують такі критерії підозрілого випадку дифтерії:

- клінічні критерії:
 - будь-яка людина із захворюванням верхніх дихальних шляхів із ларингітом, або назофарингітом, або тонзилітом із пливчастим нашаруванням, що щільно прилягає, або псевдопливчастим нашаруванням;
 - будь-яка людина із симптомами дифтерії іншої локалізації;
- епідеміологічні критерії випадку (хоча б один із них):
 - контакт із лабораторно підтвердженим випадком дифтерії в 14-денний термін до початку захворювання;
 - передача від тварини до людини (випадок у людини, котра перебувала в контакті з твариною з лабораторно підтвердженим зараженням);
- лабораторними критеріями для підтвердження випадку є:
 - ізоляція токсигенних штамів *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Corynebacterium pseudotuberculosis* із клінічного матеріалу;
 - підтвердження токсигенності тестом Елека (реакції імунопреципітації в гелі).

Кожен підозрілий випадок дифтерії слід обстежити лабораторно. Крім того, необхідно відзначити те, що проведене ПЛР-обстеження є додатковим критерієм, який підтверджує наявність/відсутність у збудника гена, відповідального за виділення токсину (токс-гена).

На сьогодні найефективніший метод профілактики дифтерії – імунізація населення. Охоплення плановою вакцинацією $\geq 95\%$ на національному рівні та $\geq 90\%$ на регіональних рівнях дає можливість забезпечити повноцінний захист населення від спалахів та епідемії дифтерії. Згідно з національним календарем щеплень України, вакцинація від дифтерії проводиться вакцинами, до складу котрих входить дифтерійний анатоксин. Загальне правило – введення первинного вакцинного комплексу, починаючи з віку 2 міс життя (3 дози вакцини з мінімальним інтервалом 4 тиж), та подальша ревакцинація у 18-місячному віці, але не раніше ніж через 12 міс після введення третьої дози вакцини. Ревакцинацію дорослих варто проводити кожні 10 років вакциною АДП-М. Окремо слід зазначити, що вагітність і лактація – не протипоказання до проведення щеплення від дифтерії. Саме тому імунізація цієї категорії осіб від дифтерії є рекомендованою задля запобігання розвитку ускладнень як у матері, так і в новонародженої дитини.



Завідувачка дитячої поліклініки медичної мережі «Добробут» (м. Київ), член правління ГС «Українська академія педіатричних спеціальностей», член правління ГО «Центральноукраїнська академія педіатрії» Станіслава Олександрівна Гапонова представила доповідь «Кашлюк протягом життя: особливості клініки, діагностика, ведення».

Кашлюк – інфекційне захворювання, спричинене збудником *B. pertussis*, що має надзвичайно високий рівень трансмісії; зокрема, встановлено, що 1 хворий потенційно може заразити близько 18 осіб, адже хвороба зазвичай поширюється крапельним шляхом при чханні чи кашлі. Збудник кашлюку є тропним до війчастого епітелію дихальних шляхів, що й пояснює виникнення типової клінічної картини цього захворювання.

У перебігу хвороби виокремлюють 3 стадії, кожна з яких має свої клінічні особливості. Зокрема, катаральна стадія, тривалість якої становить 1-2 тиж, характеризується появою нежитю, лихоманки та м'якого кашлю. Згодом відбувається перехід до пароксизмальної стадії, що може тривати від 1 до 6 тиж; характеризується появою нападів кашлю, котрі іноді супроводжуються блюванням і пароксизмальним шумним втягуванням повітря (репризою) наприкінці нападу. Варто зауважити, що в дітей раннього віку кашлюк може зумовлювати лише такі симптоми, як апное та ціаноз. Натомість у підлітків і дорослих єдиним проявом захворювання може бути нехарактерний стійкий кашель протягом понад 2 тиж. Зменшення нападів кашлю, зниження їх інтенсивності, поява нападів лише після специфічної стимуляції характеризує стадію одужання, що може тривати тижні, місяці, іноді роки.

Згідно з рекомендаціями Європейського центру з профілактики та контролю захворювань (2012), для визначення випадку кашлюку слід урахувати такі критерії:

- клінічні критерії:
 - будь-який пацієнт із кашлем, що триває не менш ніж 2 тиж, і хоча би з одним із зазначених симптомів: нападоподібний кашель; свистяче дихання під час вдиху (інспіраторна «реприза»); блювання після нападу кашлю,
- або
 - будь-який пацієнт зі встановленим (лікарем) діагнозом «кашлюк»,
- або
 - епізоди апное в новонароджених;
- лабораторні критерії:
 - виділення *B. pertussis*;
 - визначення ДНК збудника в біологічному матеріалі;
 - виявлення специфічних антитіл до збудника в сироватці крові.
- епідеміологічні критерії:
 - наявність епідеміологічного зв'язку.

Для встановлення діагнозу кашлюку клінічної картини часто буває достатньо, проте для остаточного підтвердження захворювання варто провести лабораторну діагностику культуральним методом у перші 2 тиж захворювання. Потрібно зазначити, що цей метод діагностики – складний для виконання, адже збудник погано росте на поживних середовищах. Саме тому на сьогодні стандартом діагностики кашлюку є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) зішкрібів із задньої стінки глотки в перші 4 тиж захворювання. Виконання серологічного методу (визначення рівнів IgM до *B. pertussis*) оптимальне в період із 2-го по 8-й тиждень хвороби.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті завдяки розпочатій у 1950-1960-ті рр. плановій імунізації дітей, кашлюк залишається однією з головних причин дитячої смертності. Основними гіпотезами щодо причин підвищення захворюваності на кашлюк у світі вважаються:

- низьке охоплення вакцинацією;
- нестійкий імунітет після вакцинації, що зберігається протягом 6-12 років після введення первинного вакцинального комплексу й однієї бустерної дози;
- мутації окремих епітопів *Bordetella* (антигенний дрейф);
- поширення кашлюку серед дорослих;
- демографічні зміни в популяції;
- покращення діагностики – доступність ПЛР;
- запобігання хворобі, але не запобігання безсимптомній циркуляції збудника (не можна запобігти навіть за допомогою введення ацелюлярної кашлюкової вакцини).

Варто наголосити, що близько половини дітей віком <1 року, котрі хворіють на кашлюк, потребують лікування в стаціонарі. Відповідно до даних Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC) 1 з 4 госпіталізованих дітей (23%) матиме пневмонію, 1 зі 100 (1,1%) – судоми, 3 з 5 (61%) – апное, 1 з 300 (0,3%) – енцефалопатію,

а 1 зі 100 (1%) помре. Підлітки та дорослі також можуть мати ускладнення від кашлюку, проте зазвичай вони не такі серйозні, як у молодшій віковій групі (особливо в тих, хто був вакцинований кашлюковою вакциною хоча б один раз).

Лікування кашлюку передбачає якнайшвидший початок етіотропної терапії. Якщо таке лікування розпочати в катаральному періоді, це значно полегшить перебіг хвороби. Натомість, якщо терапію буде розпочато в періоді пароксизмального кашлю, це ніяк не вплине на тяжкість захворювання, але зменшить розповсюдження збудника. Використання етіотропного лікування має сенс у дітей віком >1 року протягом 3 тиж від початку пароксизмального кашлю, в дітей віком <1 року й у вагітних – протягом 6 тиж від початку кашлю. Призначення етіотропної терапії після зазначених термінів не впливає на поширення кашлюку та на перебіг хвороби.

Етіотропне лікування проводиться за допомогою антибіотикотерапії, а саме протимікробних препаратів із групи макролідів, хоча в дітей віком >2 міс як альтернатива може використовуватися триметроприм/сульфаметоксазол. Окремо варто відзначити, що застосування більшості протикашльових засобів у разі кашлюку є малоефективним. У дітей старшого віку можливе вживання муколітиків для покращення бронхіальної прохідності. Надзвичайно важливими є часте провітрювання приміщення, вологе прибирання та прогулянки на свіжому повітрі.

Докладніше спікерка зупинилася на особливостях профілактики кашлюку серед контактних осіб. Насамперед потрібно зауважити, що хворий на кашлюк є заразним від початку катарального періоду та протягом 3 тиж від початку пароксизмального кашлю чи впродовж 5 днів після початку ефективної антибіотикотерапії. Постконтактну профілактику необхідно проводити всім, хто перебував у близькому контакті (незалежно від вакцинального статусу). Із цієї метою використовуються ті самі препарати, дозування та тривалість прийому, що й для лікування хворих на кашлюк. Контактним, які не вакцинувалися або яким не було проведено повний комплекс щеплень від кашлюку, слід якнайшвидше розпочати чи продовжити курс вакцинації.

Згідно з національним календарем щеплень, вакцинацію дітей від кашлюку потрібно проводити у 2, 4, 6 і 18 міс. Із цієї метою можуть використовуватися як цілюноклітинні, так і ацелюлярні вакцини. Імунізацію необхідно проводити до 6 років 11 міс 29 днів. Хоча в деяких країнах вакцинація від кашлюку передбачена й у дорослішому віці.

Одна з найактуальніших проблем на сьогодні – висока вразливість дітей віком до 2 міс до збудника кашлюку. Основними шляхами її вирішення є проведення антибіотикопрофілактики контактних осіб, стратегія «кокона» й вакцинація вагітних. Згідно з рекомендаціями Консультативного комітету щодо практики імунізації (ACIP), вакцинацію вагітних слід проводити однією дозою ацелюлярної кашлюкової вакцини (АКДП-М) у період із 27-го по 36-й тиждень гестації під час кожної вагітності, хоча введення вакцини є можливим у будь-якому терміні.



Доцент кафедри педіатрії № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук Олександр Васильович Мазулов висвітлив проблемні питання вакцинації проти кашлюку. Спікер зазначив, що на сьогодні спалахи цього захворювання залишаються та, зважаючи на високу контагіозність збудника, є численними серед невакцинованого населення. Слід наголосити, що ця інфекція – смертельно небезпечна для немовлят, саме тому питання вакцинації проти кашлюку в Україні та світі є надзвичайно важливим й актуальним.

Згідно з рекомендаціями CDC, задля досягнення стійкого імунітету від кашлюку (поряд із первинним комплексом щеплень) необхідним є введення двох бустерних доз кашлюкової вакцини. Натомість у національному календарі профілактичних щеплень України рекомендованим є введення лише однієї бустерної дози, що слід обов'язково врахувати в майбутньому перегляді документа.

Відповідно до деяких епідеміологічних даних, поширеність кашлюку серед підлітків і дорослого населення щороку зростає, причиною чого є насамперед незначна тривалість поствакцинального імунітету, що становить

Продовження на стор. 10.

Інфекції та імунітет

Продовження. Початок на стор. 9.

приблизно 5-10 років. Ця категорія осіб – основний розповсюджувач кашлюку, тоді як діти першого півріччя є особливо схильними до тяжкого перебігу хвороби.

На сьогодні у світі існують два типи вакцин проти кашлюку: цілюноклітинна (інактивована формаліном *B. pertussis*, wP) та ацелюлярна (очищені й інактивовані компоненти *B. pertussis*, aP). Згідно з позицією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), захист проти тяжкого перебігу кашлюку може бути досягнутий за допомогою обох типів вакцин, хоча відомим є той факт, що використання wP має свої переваги; зокрема, вона має значно нижчу ціну, а також з її допомогою можна досягти тривалішої імунної відповіді (порівняно з aP). Саме тому країнам, які проводять вакцинацію за допомогою wP, варто продовжувати її використання. Натомість у країнах, де перейшли на використання aP, необхідно подумати про розроблення додаткових стратегій захисту населення. Крім того, враховуючи зниження імунної відповіді з часом, а також зниження ефективності первинного комплексу вакцинації, починаючи з 2-річного віку, та його 50% ефективність у віці 4 років, існує гостра необхідність запровадження додаткових шляхів боротьби з поширеністю кашлюку.

На сьогодні основна мета вакцинації від кашлюку – зниження ризику розвитку тяжкого перебігу захворювання в немовлят. Слід наголосити, що всі діти у світі, включно з ВІЛ-позитивними, повинні обов'язково отримати щеплення від цього захворювання. Зокрема, варто намагатися ввести першу дозу не пізніше 8-го тижня життя та досягти максимального покриття щонайменше трьома дозами вакцини, до складу котрої входить компонент кашлюку.

На завершення виступу спікер назвав основні стратегії щодо вирішення проблеми розповсюженості кашлюку у світі та в Україні: вакцинація вагітних, стратегія «кокона», щеплення медичних працівників і новонароджених і стратегія рутинної ревакцинації дорослих. Основні проблеми, що перешкоджають реалізації, – відсутність чітких рекомендацій, дороговартісність і необхідність проведення масштабної інформаційної кампанії. Отже, на сьогодні в Україні існує нагальна потреба в розробленні нових настанов щодо імунопрофілактики кашлюку, що має передбачати насамперед захист немовлят, доцільність використання обох типів вакцин, збільшення охоплення щепленням населення, а також імплементацію додаткових стратегій захисту населення.



Дитячий імунолог Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру (м. Львів) Ярина Юрійівна Романиук представила доповідь «Вакциноконтрольовані інфекції у вагітних: небезпека для дитини». На початку свого виступу спікерка зазначила, що вагітність – особливий стан, за якого зростає ризик тяжкого перебігу інфекцій, виникнення ускладнень і смерті.

Саме тому вакцинація цієї категорії осіб є надзвичайно важливою, адже вона дає змогу захистити жінку та її майбутню дитину як від імовірності розвитку інфекційних захворювань, так і від їхніх ускладнень.

Нині у світі вагітним широко рекомендується проведення вакцинації від грипу та кашлюку. За додатковими показаннями дозволяється застосування щеплень від гепатиту В і пневмококової інфекції, а також інших інактивованих вакцин. Натомість вакцинація від кору, краснухи та кору не є рекомендованою, враховуючи теоретичний ризик для плода. Проте варто зазначити, що ризик застосування живих вакцин у вагітних є теоретичним.

Захист дітей віком до 1 року від кашлюку – одне з найактуальніших питань сьогодення. Згідно з позицією ВООЗ, вакцинація вагітних є найбільш економічно доцільною й ефективною додатковою стратегією для запобігання захворюванню в немовлят у перші 2 міс життя та, ймовірно, ефективнішою за стратегію «кокона». Варто відзначити, що така тактика виправдана та запроваджена в багатьох країнах світу. У жінки, котра отримала щонайменше три дози АКДП чи АДП-М, рекомендується введення однієї дози АаКДП-м у період із 27-го по 36-й тижень гестації. Крім того, АаКДП-м слід призначати під час кожної вагітності, навіть якщо жінка попередньо хворіла на кашлюк або була вакцинована. Вакцинація до вагітності чи в більш ранні її терміни може зумовити субоптимальний захист. Проте, якщо вакцину введено на початку вагітності, її не слід повторювати на більш пізніх термінах. Натомість за відсутності повного комплексу

щеплень або в разі невідомого анамнезу щодо вакцинації від кашлюку вагітним потрібно виконати чи закінчити серію з трьох щеплень, при цьому одна з них має бути з додатковим компонентом кашлюку (АаКДП-м).

Згідно з даними ВООЗ, вагітні залишаються найвищою пріоритетною групою для вакцинації проти грипу; це пов'язано насамперед із тим, що ця категорія пацієнтів належить до групи високого ризику тяжкого перебігу захворювання, ускладнень і смерті, при цьому такий ризик збільшується за наявності супутніх захворювань і в разі більш пізніх термінів вагітності. Варто зазначити, що інактивовані вакцини від грипу є ефективними в запобіганні материнської смертності від респіраторних захворювань і водночас безпечними для вагітних і плода незалежно від періоду гестації. Крім того, материнська імунізація може запобігти негативним наслідкам грипу (щодо розвитку плода в разі захворювання матері) та знизити частоту захворювань у немовлят аж до 6 міс життя.

Окремо варто зупинитися на важливості оцінки наявності імунітету до кору та краснухи, котра має бути рутинним елементом консультативної допомоги при плануванні вагітності; до такої належить задокументована вакцинація КПК або лабораторне підтвердження наявності імунітету чи перенесеного захворювання. Невагітна, в якій вакцинальний статус невідомий і котра є неімунною за серологічними дослідженнями щодо наявності антитіл до збудників кору та краснухи, повинна отримати одну чи дві дози вакцини КПК щонайменше за 1 міс до запланованого зачаття. Варто зазначити, що випадкова вакцинація КПК вагітної не є підставою для переривання вагітності, зважаючи на лише теоретичний ризик ураження плода. Крім того, враховуючи відсутність імовірності трансмісії вакцинних вірусів від отримувачів КПК, важливим є проведення вакцинації від кору та краснухи всім членам родини вагітної. Так, саме вакцинація КПК жінок до вагітності дає змогу запобігти смерті плода внаслідок захворювання на краснуху чи розвиток синдрому вродженої краснухи, а також знизити ризик серйозних ускладнень, пов'язаних із захворюваністю на кір. Проведення пасивної імунопрофілактики серед вагітних дозволяється та проводиться якомога раніше від моменту контакту з хворим на кір, оптимально – в перші 6 днів.

Захворювання на вітряну віспу також може зумовлювати певний ризик для вагітної. Летальність цього захворювання в цієї категорії пацієнтів становить близько 35% (Dornbusch H.J., 2019). У плода така інфекція призводить до розвитку синдрому вітряної віспи та неонатальної вітряної віспи, а відсутність її терапії спричиняє смерть у близько 20% випадків. Зважаючи на теоретичний ризик для матері чи плода, вакцинація вакциною проти вітряної віспи є непередбачуваною й не проводиться серед цієї категорії осіб. Утім, вакцинацію проти вітряної віспи слід проводити всім дітям та іншим особам, які перебувають у сімейному контакті з вагітною. Варто зауважити, що за появи везикулярного висипу після вакцинації проти вітряної віспи контакт реципієнта з вагітною слід розмежувати до припинення такого висипу. У разі контакту вагітної з хворим на вітряну віспу (за відсутності доказів щодо наявності імунітету проти збудника вітряної віспи та високого ризику ускладнень) необхідно провести постконтактну профілактику захворювання з допомогою імуноглобуліну проти вітряної віспи чи внутрішньовенного імуноглобуліну дозою 400 мг/кг до 10-го дня після контакту. Крім того, згідно з рекомендаціями Агенції охорони громадського здоров'я Англії (РНЕ) щодо постконтактної профілактики вітряної віспи, у вагітних, у яких термін вагітності становить 20 тиж, як альтернатива може бути використаний ацикловір або валацикловір.

Окремо було відзначено важливість вакцинації проти гепатиту В, зокрема серед вагітних, які проходять серію вакцинації, розпочату до вагітності, чи серед невакцинованих або неінфікованих вагітних, які мають високий ризик зараження вірусом гепатиту В. Відомо, що вакцина проти гепатиту В не завдає шкоди плоду чи новонародженому та може бути введена під час вагітності.

Імунізація дорослих проти поліомієліту не є рутинно рекомендованою, якщо серію щеплень було завершено в дитинстві. Проте, згідно з даними великої кількості досліджень, не було виявлено збільшення частоти несприятливих наслідків вагітності, незважаючи на те, що ОПВ теоретично може інфікувати плід. Утім, від використання вакцини ОПВ серед вагітних усе-таки слід відмовитися, зважаючи на теоретичний ризик негативних наслідків такої імунізації. За показаннями може проводитися вакцинація інактивованою вакциною від поліомієліту. Натомість діти, котрі проживають з вагітною, повинні бути вакциновані ОПВ згідно з тим графіком, що й діти, котрі не перебувають у такому контакті.

Отже, вагітним слід широко рекомендувати вакцинацію проти грипу й дифтерії, кашлюку та правця. Натомість питання доцільності введення інших вакцин розглядається за наявності до цього показань. Варто зауважити, що введення живих вакцин вагітним є протипоказаним, незважаючи на лише теоретичний ризик таких препаратів як для матері, так і для плода. Вакцинацію членів родини вагітної потрібно проводити без особливостей; у жодному разі її не потрібно відтерміновувати.



Дитячий хірург, магістр публічного управління, експерт із невідкладної допомоги, кандидат медичних наук Дмитро Олександрович Самофалов представив доповідь на тему «Правець і його профілактика».

На початку виступу спікер наголосив, що згідно з даними ВООЗ, правець є однією з головних причин смертності серед дітей у всьому світі. Відповідно до даних центру громадського здоров'я, від початку 2020 р. в Україні вже було зареєстровано 8 випадків правця станом на вересень.

Згідно з Наказом МОЗ № 198 від 05.08.1999, екстрена профілактика правця має включати ретельну хірургічну обробку рани й одночасну специфічну імунопрофілактику шляхом уведення правцевого анатоксину та протиправцевого імуноглобуліну людського чи протиправцевої сироватки. Важливим є визначення документального підтвердження попереднього курсу імунізації проти правця, від чого й залежатиме подальша тактика екстреної профілактики. Так, якщо від моменту останньої ревакцинації минуло від 2 до 5 років, рекомендовано провести одноразову вакцинацію протиправцевим анатоксином дозою 0,5 мл. Якщо з моменту останньої ревакцинації минуло <2 років, імунізація є недоцільною. Якщо з моменту останньої ревакцинації минуло >5 років, необхідним є поєднане введення протиправцевого анатоксину дозою 1,0 мл і протиправцевої сироватки дозою 3000 МО чи протиправцевого імуноглобуліну людського дозою 250 МО.

На завершення виступу спікер підкреслив, що єдиний дієвий спосіб профілактики правця – насамперед вакцинація. Згідно з національним календарем щеплень, загальним правилом є отримання первинного вакцинального комплексу, починаючи з 2 міс життя з дотриманням мінімального інтервалу в 4 тиж, а також подальші ревакцинації у 18-місячному віці, але не раніше ніж через 12 міс після введення третьої дози вакцини. Дорослим ревакцинацію варто проводити кожні 10 років.



Доцент кафедри дитячих хвороб післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кандидат медичних наук Віра Богданівна Сем'янчук представила актуальні питання вакцинації осіб з алергією. Спікерка підкреслила, що сьогодні до основних проблем, пов'язаних із вакцинацією дітей з алергічною патологією, належать:

- гіпердіагностика алергічної патології серед цієї вікової категорії;
- відсутність достатніх доказів, що може створювати деякі міфи щодо вакцинації дітей з atopією;
- страх медичних працівників і батьків дітей.

Протягом останніх 10 років було проведено велику кількість епідеміологічних, проспективних, когортних і багатоцентричних досліджень, які свідчать про те, що вакцинація в дитинстві не пов'язана з розвитком atopії, починаючи з 1-го року життя до середнього віку. Крім того, було виявлено, що щеплені діти мають помірно знижену схильність до atopічних захворювань, при цьому atopія може бути пригнічена за рахунок високого охоплення імунізацією. Перед вакцинацією дітей з алергічною патологією важливим є насамперед ретельний збір анамнезу щодо основних проявів алергії, тяжких алергічних реакцій чи анафілаксії на попередні вакцини або їх компоненти. Згідно з Наказом МОЗ України № 595 від 16.09.2011, основні протипоказання до вакцинації – тяжкі ускладнення від попередньої дози вакцини у вигляді анафілактичної реакції, або токсичної еритеми, або алергічної реакції на будь-який компонент вакцини чи анатоксину. За відсутності вищезазначених реакцій вакцинацію слід проводити згідно з національним календарем щеплень. Слід зауважити, що навіть якщо такі реакції будуть виявлені, вакцинація дитини може бути дозволена в умовах стаціонару в разі, якщо користь від неї переважатиме можливі ризики.

Підготувала **Лілія Нестеровська**

Рациональне лікування гострого бронхіту за результатами міжнародного конгресу «Antibiotic resistance STOP!»



У рамках традиційного Всесвітнього тижня оптимального призначення антибіотиків (АБ) відбувся міжнародний конгрес «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic resistance STOP!» (14-15 листопада). Провідні експерти з різних країн, представники різноманітних клінічних спеціальностей зустрілися в онлайн-форматі, щоб обмінятися думками щодо доцільності обмеження застосування АБ й обговорити сучасні можливості підвищення ефективності лікування за допомогою інших медикаментозних засобів.

Пропонуємо читачам ознайомитися з основними положеннями доповіді «Раціональний підхід до діагностики та лікування гострого бронхіту», котру представив **член Королівського терапевтичного коледжу професор** Центру експериментальної медицини Університету Квінс (м. Белфаст, Ірландія) **Лоркан Мак-Гарві**. Свою доповідь професор розпочав із розгляду типового клінічного випадку. На прийом до лікаря звернулася жінка 45 років зі скаргами на легку задишку, кашель із виділенням гнійного мокротиння протягом 7 діб. З епідеміологічного анамнезу відомо, що пацієнтка не мала нещодавніх контактів з інфікованими SARS-CoV-2. Під час об'єктивного обстеження стан пацієнтки оцінений як відносно задовільний, температура тіла не перевищує 37 °С, сатурація киснем відповідає нормативним значенням; але при цьому має місце незначне тахіпное, а над поверхню легень відзначаються розсіяні сухі хрипи. Найімовірнішим діагнозом у цьому випадку є гострий бронхіт (ГБ) вірусного генезу. Спікер запропонував розглянути алгоритм ведення цієї пацієнтки відповідно до положень чинних практичних настанов.

Професор Л. Мак-Гарві звернув увагу слухачів на дефініцію ГБ, яку запропонувала Американська колегія фахівців у галузі торакальної медицини (АССР). Згідно з визначенням АССР, ГБ є гострою інфекцією нижніх дихальних шляхів, яка проявляється переважно кашлем із виділенням мокротиння чи без цього, тривалістю ≤ 3 тиж, інколи не має клінічних проявів, але супроводжується появою рентгенологічних ознак захворювання. За наявності симптомів тривоги (частота серцевих скорочень >100 уд./хв, частота дихальних рухів >30 /хв, температура в ротовій порожнині $>37,8$ °C) необхідно провести диференційну діагностику з іншими захворюваннями: респіраторним дистрес-синдромом, гіпоксією, пневмонією, сепсисом.

Оцінюючи стан хворого, слід обов'язково зважати на його вік, наявність супутніх захворювань, імуносупресії, а також намагатися встановити можливий етіологічний чинник. Якщо ГБ спровокований вірусом грипу, то характерними ознаками будуть стрімкий початок захворювання з підвищенням температури тіла, ознобом, головним болем, кашлем. Грип-індукований ГБ часто супроводжується міалгією, міозитом, міоглобінурією

та підвищенням рівня м'язових ферментів у сироватці крові. Вірус парагрипу здатен спричинити епідемію, особливо серед осіб літнього віку, котрі перебувають у соціальних закладах. Інфікування респіраторно-синциціальним вірусом відбувається зазвичай узимку/навесні; однією з типових ознак захворювання є оталгія. Перебіг аденовірус-індукованого ГБ клінічно подібний до такого при грипі з раптовим початком і значним підвищенням температури тіла, натомість при інфікуванні риновірусом можна очікувати легкого перебігу інфекції.

Не слід виключати можливість інфікування SARS-CoV-2: цей збудник спричиняє виникнення тяжких респіраторних симптомів у пацієнтів літнього віку. Клінічний діапазон зумовленої цим вірусом патології значно варіює – від цілком безсимптомного перебігу до тяжкого респіраторного дистрес-синдрому з летальним наслідком. Спочатку найтипівішими симптомами інфікування SARS-CoV-2 вважали підвищення температури тіла, кашель, відчуття стиснення в грудній клітці, задишку, але тепер ранніми ознаками визнані втрата нюху та смакових відчуттів.

Встановлення діагнозу ГБ потребує виключення загострення хронічного бронхіту, бронхіальної астми, хронічного обструктивного захворювання легень, бронхоектатичної хвороби, злоякісного новоутворення. Тому пацієнтам із ГБ показані рентгенографія органів грудної клітки, спірометрія, вимірювання концентрації фракційного оксиду азоту у видихуваному повітрі (FeNO), виконання бронхопровокаційної проби. Доцільне проведення мікробіологічного аналізу спонтанного/індукованого мокротиння, змивів / промивання бронхів, а також ПЛР-дослідження мазків із носа/горла, клінічного аналізу крові та сечі.

Для лікування ГБ можуть застосовуватися АБ, кортикостероїди, бронходилататори, протикашльові засоби / муколітики, фітопрепарати. Професор Л. Мак-Гарві докладно розглянув переваги та недоліки застосування зазначених ліків для терапії ГБ. Згідно з чинними рекомендаціям АССР, АБ не є рутинними засобами для лікування осіб із гострим кашлем, спричиненим ГБ, за умови відсутності системних захворювань або високого ризику розвитку ускладнень. Нині не підтримується попередня рекомендація (2008) щодо доцільності відтермінованого призначення АБ. Доповідач підкреслив, що необхідно пояснити пацієнту відсутність потреби в застосуванні протимікробного засобу. Відповідно до практичних рекомендацій NICE (2019), слід негайно призначати АБ лише за наявності ознак пневмонії, мастоїдиту, паратонзиллярного абсцесу, інтраорбітальних/внутрішньочерепних ускладнень. Антибіотикотерапія може бути показана при тяжких супутніх захворюваннях (серцева, легенева, ниркова, печінкова чи нервово-м'язова патологія), імуносупресії, муковісцидозі та в старечому віці. Показаннями для призначення АБ є виникнення гострого кашлю в осіб похилого (>65 років) і старечого (>80 років) віку за наявності в анамнезі даних щодо стаціонарного лікування протягом року, коморбідного цукрового діабету, застійної серцевої недостатності, поточного застосування пероральних кортикостероїдів, значного ризику розвитку ускладнень. Доводом на користь

недоцільності рутинного призначення АБ при ГВ є відсутність впливу цих препаратів на швидкість одужання. Ще одним аргументом щодо обмеження використання АБ є швидке зростання антибіотикорезистентності. «Стіійкість до протимікробних засобів є однією з найсерйозніших загроз для нашого здоров'я», – наголосив спікер.

Іншою групою препаратів, які можуть застосовуватися при ГБ, є кортикостероїди. Утім, результати багатоцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження (РКД) не довели доцільності їх використання.

Систематичний огляд і метааналіз 6 РКД за участю дітей із гострими інфекціями верхніх і нижніх дихальних шляхів **не довів клінічної значущості призначення муколітиків ацетилцистеїну та карбоцистеїну**. Комітет із вивчення захворювань грудної клітки NICE (2020) ухвалив рішення, що муколітики не варто призначати дорослим і дітям із гострим кашлем.

Отже, сучасні погляди на лікування ГБ в імунокомпетентних дорослих в амбулаторних умовах полягають у **непризначенні АБ як рутинної практики, відмові від застосування противірусної терапії, протикашльових засобів, інгаляційних β_2 -агоністів, антихолінергічних препаратів і кортикостероїдів**. Альтернативними засобами для лікування ГБ є фітопрепарати. Згідно з клінічними настановами Німецького респіраторного товариства з діагностики та лікування дорослих із гострим, підгострим і хронічним кашлем (2020), доцільним є застосування комплексного фітопрепарату, що у формі сиропу містить рідкі екстракти трави чебрецю (BNO 1561), листя плюща (BNO 1511), а у вигляді таблеток – сухі екстракти трави чебрецю (BNO 1018) та кореня первоцвіту (BNO 1535). (На вітчизняному фармацевтичному ринку цей препарат відомий під торговою назвою Бронхипрет®.) Такий висновок ґрунтується на здатності зазначеного медикаменту посилювати місцеву протизапальну дію, поліпшувати діяльність слизової бронхів, нормалізувати відходження мокротиння та на наявності антибактеріальної активності. Зазначені властивості Бронхипрету підтверджено в ході низки досліджень *in vivo* й *in vitro*. Професор Л. Мак-Гарві представив результати клінічного дослідження, котре було виконано під його керівництвом. Встановлено, що застосування рідких і сухих екстрактів трави чебрецю, листя плюща чи коренів первоцвіту (Бронхипрет®) забезпечує достовірне зменшення частоти кашлю при ГБ: значення середньої стандартизованої частоти нападів кашлю при застосуванні цього фітопрепарату статистично відрізнялося від такого при використанні плацебо.

Професор Л. Мак-Гарві підкреслив, що вже з 5-ї доби лікування **Бронхипретом** кількість нападів кашлю достовірно зменшувалася на **34,5%**. Появу зазначеного позитивного ефекту доповідач пояснив комплексним впливом препарату, котрому притаманна секретолітична, протизапальна, протівірусна, антимікробна та бронхолітична активність. Комбінований фітопрепарат **Бронхипрет®** може сприяти одужанню та зникненню симптомів ГБ.

Підготувала **Тетяна Можина**

[illegible]

EPOS 2020: нові погляди на лікування гострого та хронічного риносинуситу



Незважаючи на пандемію коронавірусу, триває активна робота міжнародних наукових медичних товариств із розроблення й оновлення положень чинних рекомендацій щодо діагностики та лікування різноманітних захворювань. Нещодавно Європейське ринологічне товариство представило оновлену версію погоджувального документа стосовно діагностики й лікування гострого та хронічного риносинуситу (РС) і назальних поліпів (НП) (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS), яка стала відомою в медичному колі під назвою EPOS 2020.

Провідні вітчизняні фахівці у сфері оториноларингології переклали, проаналізували положення цих рекомендацій і з метою поширення сучасних поглядів на ведення гострого (ГРС) і хронічного РС (ХРС), заснованих на даних доказової медицини, провели спеціалізований форум у форматі онлайн «Конгрес EPOS: що нового?». Протягом двох діб (16-17 жовтня) відомі спікери презентували слухачам основні положення EPOS 2020. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з ключовими доповідями цієї інтерактивної конференції.



Сучасне ставлення щодо ГРС представила **доцент кафедри терапії і сімейної медицини Інституту післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук Іванна Василівна Кошель** у доповіді «ГРС із позицій EPOS 2020. Що нового?». Починаючи свою презентацію, Іванна Василівна підкреслила зростання поширеності

та захворюваності на гострі риніти, РС і ринофарингіти в Україні: ці показники досягли значень 489,9 випадку на 10000 населення та 5-15 випадків (залежно від пори року) на 1000 населення відповідно. Зазвичай дорослі переносять 2-5 епізодів ГРС на рік, діти – 7-10. За даними американських експертів, РС є одним із 10 найдорожчих захворювань: прямі й опосередковані витрати, пов'язані з ГРС і ХРС, складають 30 млрд дол. на рік. У 60-65% випадків хворі на ГРС лікуються амбулаторно й отримують ліки, звертаючись до провізорів; ГРС визнаний провідною причиною необґрунтованого призначення антибіотиків.

Згідно із сучасною дефініцією EPOS 2020, РС – запалення слизової оболонки носа та приносових пазух (при цьому ГРС триває до 12 тиж, тоді як ХРС спостерігається >12 тиж). Європейські експерти виокремлюють також рецидивний ГРС (рециГРС): у такому випадку протягом року фіксують ≥4 епізодів захворювання, тривалість яких становить не менш як 5-10 діб. У дорослих ГРС клінічно визначається раптовою появою ≥2 таких симптомів: закладеність носа / утруднене носове дихання чи виділення з носа (передня/задня ринорея) ± біль/тиск у ділянці обличчя, зниження/втрата нюху. У педіатричній популяції ГРС констатують за раптової появи ≥2 таких ознак: закладеність носа / утруднене носове дихання, виділення з носа чи кашель у денний/нічний час.

У рекомендаціях EPOS 2020 наведена класифікація ГРС, відповідно до котрої розрізняють гострий вірусний РС (ГВРС), гострий післявірусний РС (ГПВРС) і гострий бактеріальний РС (ГБРС). Згідно з критеріями EPOS 2020, симптоми ГРС зберігаються <12 тиж, тоді як при рециГРС можуть спостерігатися періоди без клінічних ознак захворювання. При рециГРС протягом року дорослі переносять 2-5 епізодів ГВРС, діти – 7-10. Експерти зауважують, що для підтвердження діагнозу рециГРС кожен епізод РС має відповідати критеріям ГПВРС/ГБРС. Керівна група радить принаймні одноразово перевірити діагноз ГПВРС ендоскопічно чи за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) до того, як буде встановлено діагноз рециГРС. Окрім того, з метою підтвердження ГРС необхідно зібрати анамнез під час опитування (батьків) щодо наявності алергії (чхання, водянисті виділення, свербіж, слюзотеча).

Основними збудниками вірусного РС є риновіруси, коронавіруси, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовіруси, віруси грипу та паратрипу. Розрізняють доведені фактори ризику виникнення ГРС (активне й пасивне куріння, анатомічні особливості порожнини носа та пазух) і ймовірні (алергічний риніт, ларингофарингеальний рефлюкс).

Згідно з діагностичними критеріями EPOS 2020, діагноз ГРС можна встановлювати на підставі виявлення великих (закладеність/обструкція носа та виділення з носа) й малих (біль та/або відчуття тиску в проекції приносових пазух, зниження/втрата нюху, в дітей – кашель) ознак захворювання. ГПВРС діагностують за умови посилення клінічних ознак після 5-ї доби захворювання чи стійкості симптомів після 10-ї доби від початку захворювання; цьому типу РС притаманні ті самі великі та малі симптоми. Діагноз ГБРС встановлюється за наявності щонайменше 3 із таких симптомів: виділення з порожнини носа (переважно з одного боку) й одночасне виявлення слизових/гнійних виділень із носової порожнини під час риноскопії. На користь ГБРС свідчить двофазність патологічного процесу: погіршення самопочуття після першої (легшої) фази захворювання. Додатковими критеріями визнано значний локальний біль (переважно односторонній), гарячка (≥38 °C), підвищення рівня С-реактивного білка. Нині діагностичну цінність рутинного виконання загального аналізу крові (лейкоцитоз, зсув формули вліво), загального аналізу сечі, бактеріологічного дослідження поставлено під сумнів. У положенні EPOS 2020 передбачено лише визначення ШОЕ та С-реактивного білка – СРБ (за використання методики кількісного визначення).

EPOS 2020, на відміну від інших версій документа, являє собою результат співпраці професійних організацій і спільнот, які представляють пацієнтів; саме тому в рекомендаціях уперше надано систему інтегрованого ведення хворих, орієнтовану на особистість, що передбачає наявність 3 обов'язкових компонентів: внесок фармацевта/провізора, участь пацієнта у форматі відповідального самолікування та консультації лікарів усіх рівнів медичної допомоги. У положеннях EPOS 2020 уперше набув практичного втілення сучасний підхід до лікування та профілактики захворювань верхніх дихальних шляхів: «надання правильного лікування людині, котра цього потребує, щоразу та в необхідний час». Автори EPOS 2020 запроваджують термін «відповідальне самолікування», коли відповідальність за результати самостійного прийому ліків пацієнт бере на себе. Відповідно до положень цього погоджувального документа припускається застосування безрецептурних лікарських засобів для усунення симптомів безпечних захворювань за умови їх використання при очевидних симптомах і станах, які не потребують спостереження фахівця та щодо котрих пацієнт уже отримав консультацію лікаря/провізора.

Ураховуючи відносно доброякісний перебіг ГРС, помірну вираженість клінічних ознак, здатність 98% пацієнтів дістатися до аптеки протягом 5-30 хв, інтегрований підхід до ведення хворих на ГВРС на етапі відповідального самолікування / консультації фармацевта передбачає використання деконгестантів (протягом 10 діб), нестероїдних протизапальних засобів / парацетамолу, препаратів цинку, вітаміну С, сольових назальних спреїв / крапель. На цьому етапі застосування антибіотиків протипоказане.

Наступний етап менеджменту ГВРС втілює лікар первинної ланки, котрий призначає лікування на засадах доказової медицини, рекомендує інтраназальні кортикостероїди, деконгестанти (>10 діб у дорослих пацієнтів), фітотерапію, сольовий назальний спрей / краплі. Положення EPOS 2020 не передбачають призначення антибіотиків на цьому етапі, тому що профілактичний прийом антибактеріальних засобів не має жодної переваги в запобіганні появи ГБРС. Додатково лікар первинної ланки повинен провести необхідне опитування щодо виявлення ознак алергії (чхання, ринорея, свербіж у носі, кон'юнктивіт, анамнестичні дані).

Третій етап ведення ГВРС забезпечують лікарі-спеціалісти вторинної та третинної ланки шляхом проведення диференційної діагностики з одонтогенною інфекцією, ураженням антибіотикорезистентними штамами / грибами, імунодефіцитним станом і подальшим призначенням відповідного лікування. Негайна консультація ЛОР-лікаря потрібна за наявності періорбітального набряку, зміщення очного яблука, двоїння в очах, зниження гостроти зору, вираженого головного болю, набряку в проекції лобних пазух, симптомів менінгіту, неврологічних ознак. Під час ендоскопічного огляду лікар оцінює наявність ознак носових поліпів, слизово-гнійних виділень (насамперед із середнього носового ходу), набряку/обструкції (переважно в середньому носовому ході), а також аналізує результати КТ щодо змін слизової оболонки в остіомеатальному комплексі та/або пазухах.

Отже, ГРС є одним із найпоширеніших захворювань, яке охоплює 6-15% здорового населення щороку. Прецизійне лікування цієї патології можливе тільки за умови чітко сформульованого діагнозу (ГВРС, ГПВРС, ГБРС). Наявність типових ознак ГПВРС – основна причина необґрунтованого призначення антибіотиків. Інтегроване ведення пацієнта забезпечує послідовність й адекватність лікування кожного пацієнта на всіх етапах захворювання, що є запорукою профілактики рециГРС.



Логічним продовженням конгресу стала доповідь «EPOS 2020. Сучасна парадигма ХРС», яку представив **голова експертної групи Міністерства охорони здоров'я України, професор Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук Василь Іванович Попович**. Відомий спікер нагадав стару дефініцію хронічного синуситу та його класифікацію

за МКХ-10 (моно-, полі-, гемі- й пансинусит). Перші революційні зміни в поглядах на класифікацію ХРС з'явилися в рекомендаціях EPOS 2012. Тоді вперше був використаний термін ХРС; на той час його трактували як клінічний синдром, який характеризується стійким запаленням слизової оболонки носа та приносових пазух протягом ≥12 тиж. Згідно з положеннями EPOS 2012, виокремлювали ХРС без НП і ХРС із НП. До ХРС без НП віднесли гіпертрофічний та ексудативний РС, тоді як ХРС із НП мав дещо більше форм (синдромальний, грибковий синусит, IgE-залежний, аспіринова триада).

Нині в рекомендації EPOS 2020 внесені концептуальні зміни в дефініцію ХРС: ця патологія визнана захворюванням, для котрого притаманне запалення слизової оболонки приносових пазух (вторинне як для інфекційних, так і алергічних механізмів). В основі цієї дефініції лежить багатфакторний етіопатогенез ХРС, у якому значна увага приділяється генетичним факторам. Визначено головні гени (мутації генів, які кодують білок конексин, функцію хлор-натрієвих насосів, циклооксигенази, інгібіторів протеаз) і полігени, що визначають генетичний фон, тобто схильність до ХРС. Згідно із сучасною теорією багатфакторного етіопатогенезу ХРС, розрізняють вплив факторів зовнішнього середовища (екологія, клімат, житлові та виробничі умови, інфекційне навантаження) та внутрішніх (місцеві зміни носа, якість і тип імунної запальної відповіді) чинників. Ураховують також вплив випадкових факторів: куріння, цукрового діабету, переохолодження, інтраназального введення ліків, які зумовлюють індивідуальний перебіг хвороби.

Уперше в EPOS 2020 представлена концепція ендотипу фенотипування ХРС. Під ендотипом розуміють підтип захворювання, що визначається конкретним патофізіологічним механізмом (підвищення рівня інтерферону, IgE, інтерлейкіну чи еозинофілів), тоді як фенотип являє собою клінічну маніфестацію ендотипу. Визначення фенотипу ХРС ґрунтується на характерних клінічних ознаках з урахуванням конкретного патофізіологічного механізму.

На підставі цих даних координаційна група EPOS 2020 класифікує ХРС на первинний (ідіопатичний) і вторинний. Первинний ХРС може бути локальним (однобічним) або дифузним (двобічним). З урахуванням анатомічного поширення первинний ХРС розподіляють на локальну та дифузну форми. Залежно від домінувального ендотипу проводять додатковий розподіл на тип 2 або «не тип 2»: первинний локальний ХРС типу 2 дістав назву алергічний грибовий РС, «не типу 2» – ізольований РС. Первинний дифузний ХРС типу 2 розподіляють на ХРС із назальним поліпозом / еозинофільний ХРС, алергічний грибовий РС, алергічне захворювання центральних компартментів, тоді як «не тип 2» має тільки один фенотип – неозинофільний ХРС. Вторинний ХРС спочатку розподіляють на місцевий (локальний) і дифузний, а потім розглядають за чотирма категоріями (залежно від місцевої патології, механічних, запальних та імунологічних факторів). Вторинний локальний ХРС місцевого ендотипу має декілька фенотипів: одонтогенний РС, грибові «кулі», пухлина. Вторинний дифузний ХРС механічного ендотипу фенотипово маніфестує у вигляді муковісцидозу, первинної мукоциліарної дискінезії. Фенотипово вторинний дифузний ХРС запального ендотипу проявляється гранульоматозом із поліангітом, еозинофільним гранульоматозом із поліангітом. Імунний ендотип вторинного дифузного ХРС клінічно маніфестує у вигляді селективного імунodefіциту.

Згідно з положеннями EPOS 2020, основною метою лікування ХРС є контроль симптомів. За ступенем контролю захворювання розрізняють контрольований (симптоми відсутні), частково контрольований (оцінка за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) <5 балів), неконтрольований (оцінка за ВАШ – 5-10 балів) перебіг захворювання. Експерти виокремлюють також ХРС, стійкий до лікування: зазначений різновид захворювання констатують у пацієнтів, які мають постійні ознаки РС, незважаючи на належне максимальне медикаментозне (інгаляційні кортикостероїди, проведення до двох коротких курсів антибіотиків / системних кортикостероїдів за останній рік) і хірургічне лікування.

Отже, розуміння сучасної парадигми ХРС дає змогу реалізувати на практиці систему персоналізованої медицини. Належна медична терапія, що реалізує принцип прецизійного (точного) лікування через систему персоналізованої медицини, забезпечує адекватність менеджменту кожного пацієнта, що є основною запорукою його ефективності.



Доповідь «Алгоритм діагностики фенотипів та ендотипів ХРС із позицій EPOS 2020», яку представив **доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Пухлік**, розкрила сучасні нюанси типування цієї патології. Сергій Михайлович підкреслив, що завданням лікаря первинної ланки при консультації хворого на ХРС є проведення диференційної діагностики між хронічним ринітом і ХРС за даними анамнезу, характерними скаргами (назальна обструкція, гіпо- й аносмія, виділення з носа, лицьовий біль).

На рівні вторинної/третинної ланки надання медичної допомоги ЛОР-хірурги можуть розрізнити фенотипи ХРС. Діагностика ХРС лікарем-спеціалістом потребує проведення ендоскопічного дослідження з метою об'єктивного підтвердження ознак запального процесу, виявлення поліпів, набряку, виділень у середньому носовому ході.

Експерти EPOS 2020 оцінили діагностичну значущість різних способів візуалізації в діагностиці ХРС: традиційної рентгенографії, КТ, конусно-променевої КТ і МРТ. Згодом спеціалісти дійшли висновку, що загальна КТ залишається золотим стандартом для радіологічної оцінки ринологічних захворювань, особливо ХРС.

Історично ХРС класифікували на 2 групи залежно від наявності/відсутності поліпів. Призначали відповідне лікування: кортикостероїди використовували для поліпшення стану хворих на ХРС із НП, а антибіотики призначали пацієнтам із ХРС без НП. Обґрунтування цих схем ґрунтувалося на давніх припущеннях: виникнення ХРС без НП є результатом не повністю вилікованої гострої бактеріальної інфекції, що потім стала «хронічною», тоді як ХРС із НП зумовлений локальною/системною

«алергією». Нині зрозуміло, що зазначене трактування було дуже спрощеним.

Спікер підкреслив, що (згідно з положеннями EPOS 2020) типування ХРС проводять за декількома показниками: на підставі визначення концентрації тканинних еозинофілів і вмісту імуноглобулінів класу Е. У великій кількості пацієнтів рівень тканинних еозинофілів варіює в широких межах. Згідно з даними літератури, еозинофільний фенотип трапляється в 76% випадків, 36% з яких становить змішане еозинофільно-нейтрофільне запалення. Клінічні фенотипи первинного дифузного ХРС представлені еозинофільною та неозинофільною формами. Переваги зазначеної методики зумовлюються кількісним гістологічним визначенням чисельності еозинофілів під великим збільшенням (×400), яке, згідно з положеннями EPOS 2020, становить ≥10 клітин.

Визначення IgE проводять із метою диференціальної діагностики аспірин-індукованих респіраторних захворювань від інших форм ХРС. Для аспірин-індукованих респіраторних захворювань характерні відсутність алергічного компонента, IgE-сенситизації до аероалергенів і нормальні значення загального IgE. Іншою потенційною можливістю IgE-ендотипування є персоналізація терапії через призначення моноклональних антитіл до IgE (омалізумаб), але їхня ефективність у терапії поліпозного РС може варіювати залежно від вмісту IgE в конкретному пацієнта.

Як діагностичні критерії ендотипування ХРС сьогодні використовують клінічні ознаки, біомаркери, гістологічні характеристики. Прикладне значення ендотипування полягає в можливій персоналізації терапії. Саме тому індивідуальний підхід до лікування, заснований на знанні патогенезу ХРС, у перспективі значно підвищить ефективність терапії, розширить знання про особливості перебігу захворювання, ризик розвитку коморбідних патологій.



Презентація **завідувача кафедри оториноларингології з офтальмологією Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава), професора Сергія Борисовича Безшапачного** «ГРС: коли потрібна консультація отоларинголога?» була присвячена ускладненням РС. Доповідач підкреслив, що неправильно обрана тактика лікування ГРС є однією з найчастіших причин призначення антибіотиків, тому адекватне ведення пацієнтів із ГРС є надзвичайно актуальним у контексті глобальної кризи внаслідок антибіотикорезистентності. На думку Сергія Борисовича, погляди EPOS 2020 щодо клінічних критеріїв ГБРС залишилися незмінними, проте ставлення до антибіотикотерапії зазнало кардинального перегляду. Також у цьому погоджувальному документі вперше визначено рекомендації щодо шляху пацієнта між лікувальними ланками та доцільності скерування хворого до ЛОР-лікаря.

EPOS 2020 чітко визначає вимоги щодо розподілу пацієнтів між лікувальними ланками для оптимізації ведення лікувального процесу. По-перше, лікар первинної ланки повинен розглянути доцільність скерування пацієнта на консультацію до ЛОР-лікаря за наявності тривожних симптомів: періорбітальний набряк / еритема, зміщення очного яблука, диплопія, офтальмоплегія, зниження гостроти зору, сильний головний біль, набряк у ділянці лоба, ознаки сепсису/менінгіту, неврологічні симптоми. Наявність будь-якого з них є показанням для негайної консультації спеціалістом вторинної/третинної ланки. Другим показанням для звернення до ЛОР-лікаря є підозра щодо розвитку ГБРС. Нині показання до проведення антибіотикотерапії значно обмежені; препарати цієї групи слід призначати лише в ситуаціях, які вказують на тяжкий перебіг захворювання: висока лихоманка (температура тіла >38 °C), сильний місцевий біль, підвищення/посилення нездування, однобічна локалізація скарг, підвищення ШОЕ/СРБ. Третім приводом для звернення до ЛОР-лікаря є неефективність антибіотиків (відсутність покращення стану хворого через 10 днів прийому). Згідно з даними EPOS 2020, ГБРС є досить рідкісним захворюванням із поширеністю 0,5-2% від ГВРС. Неефективність антибіотиків може бути зумовлена різними причинами: резистентністю мікрофлори, неправильно встановленим діагнозом, морфологічними порушеннями в порожнині носа, наявністю супутньої патології (алергія, онкопатологія тощо). Також необхідно звернути увагу на правильність призначення антибіотиків, відповідність терапії рекомендованим стандартам. Необхідно дуже обережно застосовувати антибіотикотерапію та використовувати антибіотики лише за прямими показаннями, уникаючи необґрунтованих рекомендацій при ГВРС.



У доповіді «Грізні симптоми ГРС: дії фахівців різного рівня» **завідувач кафедри оториноларингології ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», доктор медичних наук, професор Володимир Васильович Березнюк** навіс сучасні дані щодо можливих ускладнень ГРС. Незважаючи на відносно невелику частоту виникнення ускладнень (3 випадки на 1 млн хворих протягом року), вони перебігають дуже тяжко, вражаючи очі (60-80%), кістки (15-20%) та внутрішньочерепні структури (5%).

Згідно з інтегрованим веденням пацієнтів із ГРС, лікар первинної ланки повинен виявити загрозливі симптоми: періорбітальний набряк і гіперемія, значний набряк м'яких тканин обличчя, екзофтальм, двоїння в очах, зниження гостроти зору, сильний одно- чи двобічний головний біль, втрата свідомості (в разі їх виявлення необхідно підтвердити зв'язок симптомів із захворюванням на ГРС).

Відносно легко діагностувати орбітальні ускладнення ГРС, проявами котрих є періорбітальний набряк / гіперемія, зміщення очного яблука, екзофтальм, двоїння в очах, офтальмоплегія, зниження гостроти зору; вони можуть бути ознаками пресептальної флегмони, за якої розвивається запалення повік, кон'юнктиви й уражаються тканини, що розташовані перед очноюмковою перегородкою. Це ускладнення не потребує проведення КТ, добре реагує на призначення антибіотиків.

Симптомами орбітальної флегмони є проптоз (протрзузія ока), диплопія, набряк нижньої/верхньої повіки, хемоз (набряк кон'юнктиви), біль в очах, офтальмоплегія (обмежений рух очей). Орбітальна флегмона легко прогресує до інтраорбітального абсцесу. Субперіостальний абсцес формується між окістям очної ямки та пазухами з розташуванням за межами м'язів очної ямки. Клінічними ознаками є набряк, почерво-ніння шкіри, хемоз, пртоз, обмеження рухливості ока, зниження гостроти зору.

Орбітальний абсцес локалізується в просторі, що визначається очними м'язами й очним яблуком; зазвичай є результатом затримки діагностики, неадекватного лікування антибіотиками/імуносупресантами. Іноді розвивається тромбоз кавернозного синуса, його ознаками є проптоз, пртоз, диплопія, хемоз, залучення рухових нервів ока та порушення функції очних і верхньощелепних гілок очного нерва, папілоедема й ознаки мєнінгеального подразнення. Типовою характеристикою є відсутність венозного потоку в ураженому кавернозному синусі за даними МР-венограми, а при КТ високої роздільної здатності з контрастуванням констатують дефекти заповнення синуса. У деяких випадках може проводитися консервативне лікування, оперативна допомога необхідна за неефективності медикаментозних засобів. Показаннями для хірургічного втручання при очних ускладненнях ГРС є ознаки субперіостального/інтраорбітального абсцесу за даними КТ/МРТ, зниження гостроти зору / кольорового зору, порушення аферентного зінічного рефлексу / нездатність обстежити зір, прогресування / відсутність поліпшення очних ознак (диплопія, офтальмоплегія, проптоз, набряк, хемоз) протягом 48 год після внутрішньовенного введення антибіотиків. EPOS 2020 віддає перевагу ендоскопічному розтину паперової пластинки, дренажу абсцесу після повної етмоїдектомії; за потреби передбачається проведення латеральної та медіальної орбітотомії.

Типовими кістковими ускладненнями є остеомієліт / субперіостальний абсцес лобової кістки та верхньої щелепи. Лікування кісткових уражень ґрунтується на комбінації внутрішньовенного введення антибіотиків широкого спектра дії та хірургічного видалення секвестрованої кістки, встановлення дренажу.

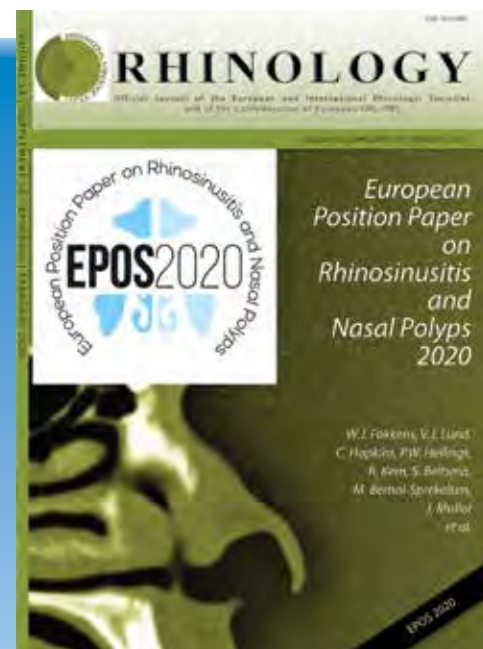
Мєнінгіт, епідуральна/субдуральна емпієма, абсцес головного мозку належать до групи риногенних внутрішньочерепних ускладнень. Типовими клінічними ознаками є набряк м'яких тканин (особливо верхньої повіки), висока температура, сильний головний біль, мєнінгеальне подразнення, нудота та блювання, диплопія, світлобоязнь, папілярний набряк, кома та вогнищеві неврологічні ознаки. Для підтвердження діагнозу необхідне проведення КТ із контрастуванням, МРТ; протипоказанням до виконання лямбальної пункції вважають підвищений внутрішньочерепний тиск. Лікування риногенних внутрішньочерепних ускладнень включає тривалу внутрішньочерепну високосинусову антибіотикотерапію з проведенням нейрохірургічних дренажних процедур, ендоскопічного дренажу приносних пазух.

Підготувала **Тетяна Можина**

Сучасні підходи до лікування риносинуситів із позицій EPOS 2020



Триває низка науково-практичних конференцій, присвячених актуальним питанням діагностики та лікування різноманітних захворювань. Нещодавно онлайн-естафету дистанційної післядипломної освіти продовжив конгрес EPOS 2020 – олімпійський факел із вогнем високо тримали оториноларингологи. Провідні вітчизняні фахівці презентували основні положення оновлених рекомендацій із лікування гострого та хронічного риносинуситу (РС) і назальних поліпів (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS), які в лютому цього року представило Європейське ринологічне товариство. Протягом двох діб (16-17 жовтня) тривала активна робота конгресу, під час якого виступили відомі спікери.



Плеяду іменитих лекторів очолив експерт МОЗ України за напрямом «Отоларингологія. Дитяча отоларингологія. Сурдологія», завідувач кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Василь Іванович Попович.

Його доповідь «Принципи фармако-терапії гострого риносинуситу (ГРС) згідно з положеннями EPOS 2020» привернула значну увагу слухачів. На початку свого виступу В.І. Попович підкреслив, що метою EPOS 2020 є надання актуальних і заснованих на даних доказової медицини рекомендацій із ведення пацієнтів із ГРС і хронічним РС (ХРС). Ключова відмінність оновлених рекомендацій EPOS, на думку спікера, полягає в розширенні кола задіяних сторін – представлена версія документа містить положення, орієнтовані не лише на лікарів; вони можуть бути використані фармацевтами, пацієнтами, середнім і молодшим медичним персоналом. Також EPOS передбачає «інтегроване ведення» пацієнта з РС, тобто надання правильного лікування людині, котра цього потребує, щоразу та в необхідний час. Цей принцип уперше реалізований в EPOS 2020 у системі інтегрованого ведення, що орієнтований на особистість пацієнта.

У рекомендаціях EPOS 2020 наведено алгоритм комплексного лікування хворих на ГРС, який охоплює декілька ланок: відповідальне самолікування, первинну, вторинну та третинну медичну допомогу. Однак основним компонентом цього підходу є лікар первинної ланки. Саме його участь передбачає консультацію пацієнта у вигляді співбесіди чи консультування з використанням технологій телемедицини. Лікар первинної ланки оцінює типові ознаки захворювання, виключає симптоми тривоги, проводить диференційну діагностику різних форм ГРС, призначає лікування залежно від форми ГРС, використовуючи ліки з доведеною ефективністю. Автори EPOS 2020 визнають значну роль фармацевтів і провізорів у лікуванні ГРС, тому що хворий протягом декількох хвилин може дістатися до аптеки, де має змогу купити необхідні ліки. Тому фармацевти та провізори також повинні бути обізнаними щодо визначення ГРС, основних проявів захворювання та можливостей фармацевтичної опіки.

ГРС являє собою запалення слизової оболонки носа та приносних пазух із тривалістю симптомів, які виникають на тлі повного здоров'я, менш ніж 12 тиж, що є наслідком гострої респіраторної вірусної інфекції чи звичайної застуди. Експерти виділяють три послідовні стадії перебігу ГРС: гострий вірусний РС (ГВРС; тривалість симптомів не перевищує 10 діб за умови відсутності їх погіршення

після 5-го дня), з позицій EPOS 2020 ГВРС є проявом гострої респіраторної вірусної інфекції чи звичайної застуди; гострий післявірусний РС (ГПВРС; вираженість симптомів посилюється через 5 днів або їх збереження понад 10 діб за умови відсутності їх погіршення після 5-го дня), з позицій EPOS 2020 ГВРС є проявом гострої респіраторної вірусної інфекції чи звичайної застуди; гострий післявірусний РС (ГПВРС; вираженість симптомів посилюється після 5-го дня чи їх збереження понад 10 діб) і субодиноч ГПВРС – і гострий бактеріальний РС (ГБРС; спричинений бактеріальною інфекцією).

Типовий перебіг ГВРС передбачає швидку появу та прогресування симптомів протягом 2-4 діб, потім вони так само швидко регресують, а на 7-8-му добу захворювання зазвичай завершується одужанням. Зазначений перебіг ГВРС притаманний майже 46% пацієнтів; тому ГВРС належить до захворювань із відносно доброякісним перебігом (self-limiting disease). Більшість пацієнтів лікується за принципом т. зв. відповідального самолікування та потребує призначення засобів із доведеною ефективністю при зверненні до провізора. Клінічні прояви ГВРС добре відомі, він діагностується за гострим початком типових симптомів, які включають закладеність носа, виділення з носа, біль або тиск у ділянці обличчя й погіршення нюху, кашель. Супутніми симптомами найчастіше є подразнення глотки, гортані та трахеї, котре зумовлює біль у горлі, дисфонію й кашель, а також загальні симптоми, включно із сонливістю, загальним нездужанням і лихоманкою. Є мало достовірних даних щодо відносної частоти різних симптомів у пацієнтів із ГРС, однак індивідуальних варіацій цих загальних симптомів досить багато. В умовах первинної ланки медичної допомоги клінічний діагноз ГРС визначається симптоматикою без детального обстеження ЛОР-органів (ендоскопії), візуалізації (комп'ютерна томографія – КТ) або лабораторного обстеження. Оториноларингологічними ознаками ГВРС є гіперемія, набряк слизової оболонки за умов адекватного функціонування співусть, що можна оцінити під час ендоскопічного огляду.

ГПВРС за своїми клінічними проявами подібний до ГВРС, але характеризується іншими часовими характеристиками (вираженість симптомів посилюється після 5-го дня чи симптоми зберігаються понад 10 діб) і порушенням функціонування співусть. Під час ендоскопічного обстеження можна знайти лише деякі візуальні ознаки співусть. Блокування відтоку з пазух зумовлює зміну клінічної картини: рясні водянисті виділення змінюються головним болем, закладеністю носа, зменшенням вираженості ринореї.

ГБРС розвивається на тлі ГПВРС, а основний етіопатогенетичний чинник – патогенезація сапрофітної флори. Умови для цього з'являються на тлі повної блокади співусть. Зазвичай збудниками ГБРС є сапрофітна мікрофлора, що в означених умовах стає патогенною. Запідозрити ГБРС

можна за появи ≥ 3 із нижченаведених симптомів: підвищення температури тіла $>38^\circ\text{C}$, посилення нездужання, переважно одностороння локалізація патологічних ознак, гострий біль. При лабораторному дослідженні оцінюють підвищення швидкості осідання еритроцитів і рівня С-реактивного білка за умови використання методики кількісного визначення. Проте керівна група EPOS 2020 констатує факт, що застосування тестування на реактивні білки не зменшило необхідності призначення антибіотиків. Отже, призначення антибіотиків доцільне тільки при одному типі ГРС – бактеріальному. При частому повторенні епізодів ГВРС (понад 3 протягом року), котрі потребували призначення антибіотиків, пацієнту слід рекомендувати звернутися до лікаря вторинної/третинної ланки.

Лектор підкреслив, що нині метою лікування ГРС є повне видужання, а не зменшення вираженості симптомів. Для досягнення цієї мети необхідно сприяти відновленню стану слизової оболонки пазух і нормалізації функціонування співусть. Цього можливо досягти за допомогою медикаментів або (за їх неефективності) малоінвазивного ендоскопічного хірургічного втручання (зондування пазухи через співусть чи пункція). Визначити правильний підхід до консервативної терапії можна за умов адекватного формулювання діагнозу, що передбачає врахування активності функціонування співусть.

Використання деконгестантів при ГПВРС чинить незначний позитивний вплив на суб'єктивні відчуття закладеності носа в дорослих. При короткотривалому (до 10 діб) застосуванні деконгестантів не підвищують ризику розвитку побічних явищ у цієї когорти хворих. Зважаючи на відсутність клінічно важливих даних, керівна група EPOS 2020 не може дати рекомендації щодо застосування деконгестантів при ГПВРС у дорослих і дітей.

Іригаційна терапія при ГРС надає певну користь: полегшує ознаки захворювання, переважно в дітей, завдяки чому керівна група EPOS 2020 вважає можливим призначення іригаційної терапії з метою лікування ГРС.

Використання парацетамолу при ГВРС сприяє зменшенню закладеності носа, ринореї, але не покращує інші симптоми запалення (біль у горлі, загальне нездужання, чихання, кашель). Призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) не асоціюється зі зниженням загальної вираженості симптомів або тривалості ГВРС. Якщо НПЗП призначати з метою знеболення при головному болю, болю у вухах, м'язах, суглобах, то вони добре справляються з поставленою задачею. НПЗП не впливають на вираженість кашлю, виділень із носа, але значно зменшують показник частоти чихання.

У рекомендаціях EPOS 2020 згадуються препарати цинку у формі пастилок і вітамін С, які можуть застосовуватися при ГВРС, а також деякі рослинні засоби (за винятком ехінацеї).



Рис. 1. Викривлення носової перегородки



Рис. 2. Поліпозно змінені середні носові раковини



Рис. 3. Гіпертрофія слизової оболонки задніх відділів носової порожнини



Рис. 4. Гіпертрофія задніх відділів носових раковин

Керівна група EPOS 2020 радить призначати топічні ендоназальні кортикостероїди у випадках, коли зменшення симптомів ГПВРС у дорослих вважається необхідним (тобто використання кортикостероїдів є додатковим заходом до базового лікування).

Експерти EPOS підкреслюють: «Є дані про те, що антибіотики спричиняють значні несприятливі наслідки в дорослих, коли їх призначають у разі застуди (ГВРС), та в будь-якому віці при ГПВРС. Використання антибіотиків при цих станах не рекомендується». Раннє застосування антибіотиків практично не впливає на розвиток ускладнень і не дає жодної переваги в профілактиці виникнення ГВРС.

Особливу увагу лектор звернув на нюанси терапії ГВРС, тому що в положеннях EPOS 2020 проводиться межа між «ГВРС» і «ГВРС, що потребує призначення антибіотиків». Отже, нині домінує стратегія відкладеного призначення антибіотиків. Головною умовою вибору стратегії відкладеного застосування антибіотика є неспостереження за пацієнтом, а призначення лікування з доведеною ефективністю відповідно до встановленого діагнозу.

Оцінку стану пацієнта необхідно проводити через 36-48 год від початку лікування. За наявності позитивної динаміки терапію продовжують; за відсутності позитивних змін або погіршення стану призначається антибіотик.

Отже, в умовах первинної медичної допомоги клінічний діагноз ГРС визначається симптоматикою без детального обстеження ЛОР-органів або візуалізації (КТ). Визначення «клінічний діагноз» передбачає, що це найвірогідніший діагноз. Керівна група EPOS 2020 усвідомлює, що на рівні первинної ланки діагностика, заснована на симптоматичності, без ЛОР-обстеження чи радіології, дасть надмірну діагностику. У рамках ГРС потрібно проводити диференціальний діагноз із рецидивним ГРС (РГРС). РГРС визначається як наявність ≥ 4 епізодів на рік з інтервалами без симптомів. РГРС можна вважати відмінним від ГРС і ХРС. При встановленні діагнозу РГРС необхідно враховувати, що кожен епізод має задовольняти критеріям гострого післявірусного (чи бактеріального) риносинуситу, тому діагноз встановлюється тільки лікарем-спеціалістом. Керівна група EPOS 2020 радить встановити принаймні один перевірений діагноз після вірусного/бактеріального ГРС з ендоскопією та/або КТ, перш ніж розглядати діагноз РГРС. Симптоми ГРС виникають раптово, без наявності в анамнезі недавніх назальних або синусових симптомів. Наявність в анамнезі раптового загострення наявних симптомів свідчить про загострення ХРС. Клінічний діагноз ХРС (із назальними поліпами чи без них) визначається за допомогою тих самих симптомів, що й ГРС, однак тривалістю протягом ≥ 12 тиж.

Наголосивши на необхідності активного застосування рекомендацій EPOS 2020, професор В.І. Попович представив клінічний випадок зі своєї практики.

Клінічний випадок

Пацієнт А., 34 роки, звернувся зі скаргами на стійке утруднення носового дихання, періодичну появу незначних виділень із носа, тяжкість у голові, відчуття тиску в середній зоні обличчя. З анамнезу відомо, що пацієнт захворів 12-14 років тому, коли вперше звернув увагу на утруднене носове дихання. Неодноразово консультувався з оториноларингологом, алергологом, було проведено рентгенологічне й алергологічне обстеження, на підставі чого встановлено діагноз викривлення носової перегородки, хронічного риніту. Періодично лікувався різними препаратами у вигляді спреїв без тривалого ефекту. Через загострення ХРС 3 міс тому оториноларингологом призначено амокцилін (1000 мг 2 р/добу), лоратадин (10 мг на ніч), Флікс (по 2 інстиляції 2 р/добу), Хьюмер (3-4 р/добу). Після лікування протягом 2 тиж спостерігалася позитивна динаміка, проте ефект виявився нетривалим. Хворому рекомендована резекція носової перегородки (рис. 1-4).

Під час об'єктивного обстеження оцінено оториноларингологічний статус пацієнта: виявлена незначна девіація носової перегородки вправо в передніх і середніх відділах. Слизова оболонка носа волога, набрякла, блідо-синюшна, виділення відсутні. Нижні носові раковини збільшені в об'ємі, передні відділи середніх носових раковин поліпозно змінені, середній носовий хід не візуалізований. Просвіт носових ходів у середніх і задніх відділах звужений, практично непрохідний для 4 мм ендоскопу. Виявлено поліпоподібні зміни слизової оболонки задніх відділів носової порожнини (включно з нижніми й середніми носовими раковинами); патологічних особливостей у носоглотці немає. Установлено попередній діагноз ХРС із назальним поліпозом, викривлення носової перегородки.

Пацієнту рекомендовано проведення конусної томографії приносинусових пазух і визначення загального IgE. На серії томограм отримано дані на користь викривлення носової перегородки, виявлено ознаки поліпозних змін із боку середніх носових раковин, гіпертрофії слизової оболонки задніх відділів носової порожнини, гіпертрофії задніх відділів нижніх носових раковин. Уміст загального IgE відповідав нормативним значенням. Сформульовано остаточний діагноз: ХРС без назального поліпозу, первинна дифузна форма, фенотип – алергічне захворювання центральних компартментів (CCAD);

викривлення носової перегородки. Припустили, що в цьому випадку алергічний процес перебігав зі зростанням рівня IgE у тканинах без зміни загальної концентрації IgE в крові.

Пацієнту рекомендовано Флікс (2 інстиляції 2 р/добу), Хьюмер (у кожному ніздрю 4 р/добу). Попередня оцінка ефективності, що була проведена через 2,5 тиж, показала позитивну динаміку, тому терапію продовжено до 2,5-3 міс.

Спікер зробив такі ключові висновки щодо наведеного клінічного випадку. По-перше, спостерігалися переоцінка ролі викривлення носової перегородки та встановлення некоректного діагнозу ХРС. Інструментально підтверджений уточнений діагноз, установлений на підставі оцінки клінічних даних і томографічного обстеження, по-іншому трактував стан пацієнта. Було враховано зміни слизової оболонки носової порожнини, відсутність схожих змін у пазухах. Призначення конусної КТ вплинуло на клінічне рішення, оскільки дало змогу змінити діагноз і визначити пріоритетність консервативного лікування. По-друге, спостерігалися тактичні помилки: неадекватне лікування короткими курсами не забезпечувало бажаного клінічного ефекту, що спричинило поліпрагмацію. Недоліки можна відзначити в тактичних рішеннях – питання щодо можливого хірургічного втручання доцільно розглядати тільки після оцінки результатів тривалого базового лікування, наприклад, із використанням препаратів Флікс, Хьюмер. За умов отримання достатнього клінічного ефекту питання про оперативне лікування, можливо, стане неактуальним. Якщо ремісія виявиться

нетривалою чи терапія не сприятиме нівелюванню патологічних симптомів, то буде показано хірургічне лікування. Необхідно припускати доцільність не тільки корекції носової перегородки, а й хірургічного впливу на слизову оболонку центральних компартментів (передню та нижню поверхню нижніх носових раковин, задні відділи носових раковин). Якщо зазначені морфологічні зміни залишаться після лікування в окреслені терміни, можливо, буде показано лазерний вплив на гіперплазовану слизову оболонку нижніх і середніх носових раковин. Отже, не завжди наявність викривленої носової перегородки є підставою для хірургічного лікування ХРС. Також навіть за наявності «очевидних» показань до хірургічного лікування доцільно проводити консервативне лікування у вигляді передопераційної підготовки та розуміти, що в післяопераційному періоді залишиться питання щодо медикаментозного запобігання рецидивам.

Дотримання оновлених рекомендацій EPOS 2020, правильна діагностика та використання сучасних фармакологічних засобів, які мають впевнену доказову базу, є запорукою одужання пацієнта та гарного реноме лікаря.

Підготувала **Тетяна Можина**

37

СУЧАСНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РИНОСИНУСИТУ ТА АЛЕРГІЧНОГО РИНІТУ

ВІД 1
МІСЯЦЯ

ХЬЮМЕР

ПРОМИВАТИ НІС ПРОСТО!



ВІД 2
РОКІВ

ФЛІКС

ПРОТИАЛЕРГІЙНИЙ ЕФЕКТ
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ



↑

- Очищення слизової оболонки носа від алергенів
- Посилення мукоциліарного кліренсу
- Покращення сприйняття інтраназальних лікарських засобів

↓

- Зменшення тривалості контакту з алергенами
- Зниження сухості слизової оболонки порожнини носа, її зволоження
- Зменшення потреби в антигістамінних препаратах та ендоназальних кортикостероїдах

< 12

ДІТЯМ ВІД 2 ДО 11 РОКІВ

- Терапевтична доза: по 1 впорскуванню в кожен ніздрю 1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)

> 12

ДОРΟΣЛИМ І ДІТЯМ ВІД 12 РОКІВ

- Початкова доза: по 2 впорскування в кожен ніздрю 1 раз на добу (всього 200 мкг/добу)
- Підтримуюча доза: по 1 впорскуванню в кожен ніздрю 1 раз на добу (всього 100 мкг/добу)

* «Хьюмер 150 для дітей», «Хьюмер 150 для дорослих» та «Хьюмер 050 Гіпертонічний» є переможцями міжнародного фестивалю-конкурсу «Вибір року» у 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 рр.
Реклама медичних виробів. «Хьюмер 050 Гіпертонічний», «Хьюмер 150 для дорослих», «Хьюмер 150 для дітей». Декларація відповідності РН2050-01/1А, РН150-01/1А. Виробник: «Лаботорія УПЦ», Франція. Перед застосуванням обов'язково проконсультуйтеся з лікарем та уважно ознайомтеся з інструкцією. Є протипоказання.
Інформація про лікарський засіб - Флікс - спреї назальні, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором №1 (70 доз або 140 доз) - Склад: дисперговий: метилглюкозамін фуроат, 1 доза містить 51,8 мкг метилглюкозаміну фуроату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг метилглюкозаміну фуроату, дозований речовина. Лікарська форма. Спреї назальні, суспензія 0,05% по 9 г або 18 г у поліетиленовому флаконі з насосом-дозатором. Фармакотерапевтична група. Протинайброві та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. Побічні реакції. Нюх, кровохаркання, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, подразнення в носі, головний біль, подразнення горла, біль у шлунку, діарея, нудота, тошнота. Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25°C у недоступному для дітей місці. Не заморозжувати. Термін придатності. Для флаконів місткістю 9 г - 2 роки, для флаконів місткістю 18 г - 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: АБДІ ІБІАХМ (Іван Саней та Підкорет А.В.), Туреччина. Завантаж. Делта Медікал Промоушнз АГ, Швейцарія. Р.П. МОЗ України: ІА/13463/01/01. Нказ МОЗ №1438 від 24.06.2019.
Повна інформація про застосування та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування або в листках-вкладках. Флікс/Флікс, SCHONER - зареєстровані торговельні знаки «Делта Медікал Промоушнз АГ». Представництво «Делта Медікал Промоушнз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Видишів, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 - DMUA.FLIX.20.09.02.

Порівняння тикагрелору та клопідогрелю в пацієнтів старечого віку з гострим коронарним синдромом: інформація з реєстру SWEDEHEART



Від моменту публікації у 2009 р. результатів дослідження PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [1] у чинних європейських [2, 3] й американських настановах [4, 5] із лікування інфаркту міокарда (ІМ) рекомендовано застосовувати замість клопідогрелю комбінацію ацетилсаліцилової кислоти (АСК) із тикагрелором (якщо він не протипоказаний). У дослідженні PLATO тикагрелор (порівняно з клопідогрелем), який використовувався в термін до 12 міс після гострого коронарного синдрому (ГКС), продемонстрував однозначну перевагу з позиції зниження частоти досягнення комбінованої кінцевої точки (смерть унаслідок судинних причин, ІМ або інсульт). Окрім того, на тлі лікування тикагрелором знижувалася смертність через будь-які причини (на 1,4%). Завдяки цим переконливим доказам та однозначним рекомендаціям тикагрелор почав широко застосовуватися після ІМ [6].

У дослідженні PLATO зменшення частоти ішемічних подій супроводжувалося підвищенням ризику значимої кровотечі, пов'язаної з проведенням аорто-коронарного шунтування (3,8% при застосуванні клопідогрелю порівняно з 4,5% при прийомі тикагрелору). Одним з найважливіших факторів, асоційованих з вищим ризиком кровотечі, є похилий вік [7-10]. У дослідженні PLATO медіана віку пацієнтів становила 62 роки, тобто вони були більше ніж на 10 років молодшими, ніж хворі цього профілю в повсякденній клінічній практиці [11, 12]. У реальності лікарям часто доводиться мати справу з пацієнтами похилого та старечого віку, які порівняно з молодшими хворими мають більшу кількість супутніх захворювань та часто – більше факторів ризику розвитку кровотечі (як-от знижена ниркова функція, анемія та запалення). Отже, в невідібраній популяції пацієнтів з ІМ ризик кровотечі на тлі потужнішої антитромбоцитарної терапії може бути набагато вищим. Протягом останніх років частота значимих кровотеч зростає. Так, упродовж першого року після виписки зі стаціонару вони з'являються у 4,8% хворих, тоді як смертність пацієнтів не знизилася [7]. Одна з можливих причин цього явища може полягати в тому, що «компроміс» між зниженням частоти ішемічних подій та підвищенням ризику виникнення кровотеч не дає користі пацієнтам похилого та старечого віку.

Мета цього дослідження – порівняння клінічних наслідків на тлі застосування тикагрелору чи клопідогрелю в пацієнтів віком ≥ 80 років, у яких було діагностовано ІМ.

Методи

Загальнонаціональна когорта з реєстру SWEDEHEART

Дані про всіх хворих було отримано із загальнонаціонального реєстру SWEDEHEART [13], до якого включають усіх послідовних пацієнтів, госпіталізованих до кардіологічних відділень із симптомами, що вказують на ГКС. Наразі інформацію до цього реєстру вносять фахівці всіх шведських лікарень (n=72), які надають медичну допомогу при гострій кардіологічній патології. У реєстрі зібрано відомості про >100 змінних, що стосуються вихідних характеристик хворих, медикаментозного лікування на момент госпіталізації, терапії в стаціонарі, ускладнень та лікарських препаратів, призначених при виписці (<http://www.ucr.uu.se/swedeheart>).

Наша мета полягала в тому, щоб змодельовати прагматичне цільове дослідження, покликане порівняти ефект тикагрелору та клопідогрелю (так само, як це було зроблено в дослідженні PLATO, але в популяції осіб старечого віку) [14].

Отже, до цього дослідження було залучено всіх послідовних пацієнтів віком ≥ 80 років, які були живі на момент виписки з лікарні та перенесли ІМ, уперше зареєстрований у реєстрі SWEDEHEART у період з 1 січня 2010 р. по 31 грудня 2017 р. Цей період охоплював час появи в розпорядженні лікарів тикагрелору, який став доступним у другій половині 2011 р. Хворих виключали з дослідження, якщо вони отримували лікування клопідогрелем або тикагрелором перед госпіталізацією щодо ІМ, мали потребу у призначенні прямих оральних антикоагулянтів чи антагоністів вітаміну К, попередню кровотечу в анамнезі, серйозну кровотечу під час перебування в стаціонарі (що потребувала проведення гемотрансфузії або операції) чи рівень гемоглобіну <100 г/л (<10 г/дл). Із цього випробування також були виключені пацієнти з діагнозами чи станами, що роблять менш імовірним призначення ім потужнішого антитромбоцитарного препарату (наприклад, деменція, діаліз тощо).

Вплив препаратів

Вважалося, що хворі приймали тикагрелор або клопідогрель, якщо дані про відпуск ім цих препаратів з аптеки були зафіксовані у Шведському реєстрі лікарських засобів протягом 2 тижнів після виписки зі стаціонару. Якщо ці дані були недоступні (n=553; 3,9%), але в реєстрі SWEDEHEART містився запис про призначення препарату на момент виписки, використовувалася остання інформація.

Визначення наслідків

Основні наслідки, які аналізувалися як окремо, так і в комбінації, включали смерть, повторну госпіталізацію щодо ІМ, інсульт і кровотечу, що з'явилися протягом 365 днів із дати виписки. Дані про ці кінцеві точки були отримані на підставі аналізу кодів МКХ із національного реєстру пацієнтів і життєвого статусу з популяційного реєстру. Новий ІМ у перші 4 тижні після виписки визначався як нова реєстрація у SWEDEHEART і як новий діагноз у реєстрі хворих. Остання дата спостереження – 31 грудня 2017 р.

Результати

Досліджувана популяція – віком ≥ 80 років

Загалом до випробування було залучено 14 005 пацієнтів віком ≥ 80 років, які залишилися живими після виписки зі стаціонару, де перебували щодо ІМ; з них у 4428 (31,6%) було діагностовано ІМ з елевацією сегмента ST (STEMI), в решті – ІМ без елевації сегмента ST (NSTEMI). Більшості хворих призначався клопідогрель (n=8434; 60,2%), меншій частині – тикагрелор (n=5571; 39,8%). У період із 2010 по 2017 р. частота застосування тикагрелору зросла від 0 до 72,5%. Пацієнти, котрим призначався тикагрелор, були молодші за віком і мали меншу кількість супутніх захворювань на момент обстеження, проте після корекції із застосуванням зважених показників зворотної імовірності лікування (inverse probability treatment weighting, IPTW) вихідні характеристики хворих виявилися збалансованими.

Результати дослідження в пацієнтів віком ≥ 80 років

За некоригованого аналізу хворі, котрі отримували лікування тикагрелором, мали достовірно меншу частоту розвитку комбінованих ішемічних подій або досягнення комбінованої кінцевої точки, що включала ішемічні події / кровотечу (табл.).

Серед хворих, які отримували лікування тикагрелором, показники частоти розвитку ІМ, інсульту та настання смерті були нижчими, проте частота повторної госпіталізації щодо кровотечі в них була вищою.

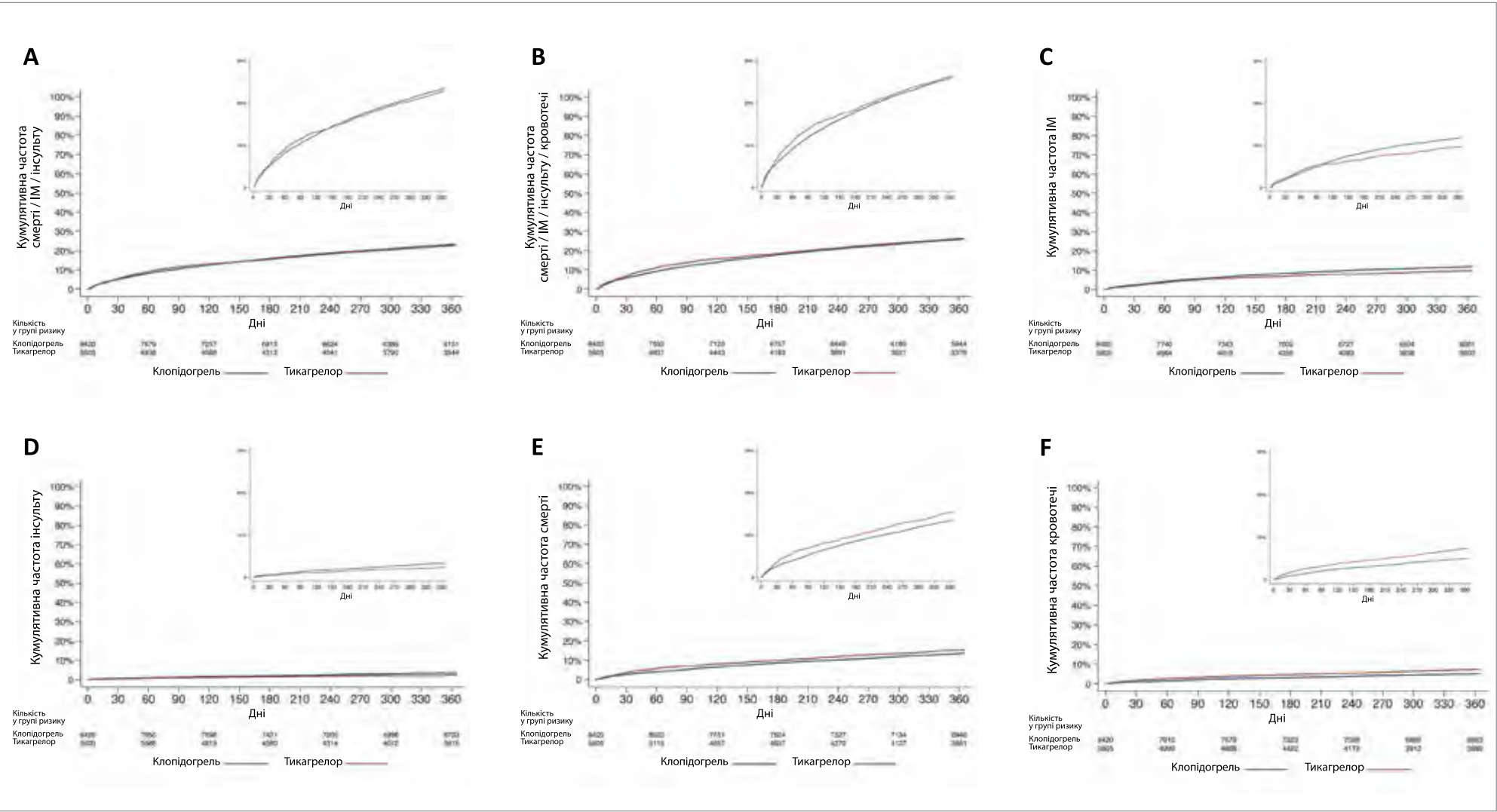
В основному аналізі, що проводився із застосуванням методу регресії Кокса (IPTW) із введеними пропущеними значеннями, на тлі застосування тикагрелору порівняно з терапією клопідогрелем не відзначалося значимого зниження частоти досягнення ні комбінованої кінцевої точки ішемічних подій, ні комбінованої кінцевої точки «ішемічні події / кровотеча» (рис.).

Протягом одного року пацієнти, котрих лікували тикагрелором, мали на 20% нижчий ризик появи нового ІМ (відношення шансів (ВШ) 0,80; 95% ДІ 0,70-0,92) та на 28% нижчий ризик розвитку інсульту (ВШ 0,72; 95% ДІ 0,56-0,93) порівняно із хворими, котрі отримували клопідогрель. Однак пацієнти, які приймали тикагрелор, мали на 17% вищий ризик смерті (ВШ 1,17; 95% ДІ 1,03-1,32) та на 48% вищий ризик повторної госпіталізації щодо кровотечі (ВШ 1,48; 95% ДІ 1,25-1,76), ніж ті хворі, котрі отримували клопідогрель.

Таблиця. Показники частоти подій і кориговані із застосуванням IPTW значення відношення шансів для 1-річних наслідків у пацієнтів віком ≥ 80 років із гострим ІМ, які отримували лікування клопідогрелем або тикагрелором (дані з реєстру SWEDEHEART за 2010-2017 рр.)

	Клопідогрель			Тикагрелор			Кориговані із застосуванням IPTW показники відношення шансів, специфічні для причини (95% ДІ)	Коригований із застосуванням IPTW показник конкуруючого ризику, відношення шансів (95% ДІ)
	Кількість подій	Середнє значення $\pm$ стандартне відхилення / медіана тривалості періоду подальшого спостереження	Показник частоти (на 100 пацієнто-років)	Кількість подій	Середнє значення $\pm$ стандартне відхилення / медіана тривалості періоду подальшого спостереження	Показник частоти (на 100 пацієнто-років)		
Інсульт, ІМ, смерть	2230	296 $\pm$ 121/365	32,8	844	297 $\pm$ 117/365	18,7	0,97 (0,88-1,06)	–
Інсульт, ІМ, смерть, повторна госпіталізація щодо кровотечі	2427	290 $\pm$ 125/365	37,4	1058	288 $\pm$ 123/365	24,2	1,03 (0,94-1,12)	–
ІМ	1048	300 $\pm$ 119/365	13,9	360	300 $\pm$ 115/365	7,5	0,80 (0,70-0,92)	0,78 (0,68-0,90)
Інсульт	277	318 $\pm$ 104/365	3,44	155	308 $\pm$ 108/365	2,32	0,72 (0,56-0,93)	0,70 (0,54-0,91)
Смерть	1344	322 $\pm$ 99/365	18,1	511	311 $\pm$ 105/365	10,8	1,17 (1,03-1,32)	–
Повторна госпіталізація щодо кровотечі	388	314 $\pm$ 107/365	4,86	333	300 $\pm$ 114/365	6,90	1,48 (1,25-1,76)	1,45 (1,23-1,72)

Примітка: ДІ – довірчий інтервал.



Порівняння ефектів лікування серед пацієнтів віком <80 років

У когорті хворих віком <80 років 38,2% осіб (n=22 415) отримували лікування клопідогрелем, а 61,8% (n=36 256) – тикагрелором.

Результати аналізу (IPTW) повних випадків продемонстрували зниження ризику ІМ на 18% (ВШ 0,82; 95% ДІ 0,75-0,91), зниження ризику інсульту на 18% (ВШ 0,82; 95% ДІ 0,60-0,98) та зниження ризику смерті на 15% (ВШ 0,85; 95% ДІ 0,76-0,96), але на 32% вищий ризик кровотеч (ВШ 1,32; 95% ДІ 1,18-1,47). Загалом відзначалося зниження на 17% імовірності досягнення комбінованої кінцевої точки ішемічних подій (ВШ 0,83; 95% ДІ 0,77-0,89), але щодо комбінованої кінцевої точки ішемічних подій і кровотечі значимої різниці між двома препаратами не спостерігалось (ВШ 0,95; 95% ДІ 0,89-1,01).

Обговорення

У цьому дослідженні встановлено, що в пацієнтів старечого віку (≥80 років) з ІМ, які отримували терапію тикагрелором, не відзначалося нижчого ризику досягнення комбінованої кінцевої точки (смерть, повторна госпіталізація щодо ІМ або інсульту). Хоча ризик тільки інсульту чи лише ІМ був нижчим, ризик кровотечі та смерті – вищим порівняно із хворими, які отримували терапію клопідогрелем. Ці результати вказують, що чинні рекомендації слід обережно застосовувати щодо пацієнтів старечого віку; в них не можна очікувати показників ефективності та безпеки, аналогічних тим, які були наявні у клінічних дослідженнях. Однак за понад 7 років періоду випробування відбулося значне збільшення частоти призначення тикагрелору; наприкінці 2017 р. ≈¼ хворим старечого віку під час виписки зі стаціонару після ІМ був призначений саме тикагрелор, а не клопідогрель. Отже, існує потреба у проведенні рандомізованого дослідження з оцінки ефектів потужнішої антитромбоцитарної терапії в популяції осіб старечого віку.

Ефективність і безпека тикагрелору та прасугрелю в пацієнтів старечого віку були предметом вивчення в інших випробуваннях. Це питання є важливим, оскільки приблизно 35% усіх хворих з ІМ мають вік ≥75 років [18], а в пацієнтів старечого віку спостерігається багато причин, які зумовлюють підвищений ризик кровотечі [7-10, 19], що може зменшити переваги терапії, наявні в молодших хворих. У двох невеликих дослідженнях (одному рандомізованому й одному нерандомізованому) порівнювали застосування потужних інгібіторів P2Y12 з використанням клопідогрелю в осіб похилого та старечого віку. Під час випробування POPular AGE [20], що проводилося в Нідерландах, 1003 пацієнти віком >70 років із ГКС без елевачії сегмента ST були рандомізовані для застосування клопідогрелю чи тикагрелору/прасугрелю (на вибір лікаря-дослідника) протягом 12 міс. У групі тикагрелору/прасугрелю більшість хворих отримували тикагрелор (95%). Ризик кровотечі був на 29% нижчим на тлі терапії клопідогрелем порівняно з терапією тикагрелором/прасугрелем (ВШ 0,71; 95% ДІ 0,54-0,94; p=0,03), тоді як лікування клопідогрелем не було менш ефективним з позиції зниження частоти досягнення комбінованої кінцевої точки, що об'єднувала ішемічні події та кровотечі. Те, що тикагрелор і прасугрель асоційовані

з вищим ризиком кровотечі, не є дивним: це було очевидним при порівнянні клопідогрелю з тикагрелором у дослідженні PLATO та з прасугрелем у випробуванні TRITON-TIMI-38. Ці результати очікувані, адже як тикагрелор, так і прасугрель характеризуються набагато швидшим і стабільним початком дії на тромбоцитарні рецептори аденозинтрифосфату P2Y12, що супроводжується негайним інгібуванням агрегації тромбоцитів. У виконаному в Німеччині нерандомізованому реєстровому дослідженні [21] ефект тикагрелору порівняно з клопідогрелем був оцінений в 1087 пацієнтів віком ≥75 років з ІМ з елевачією сегмента ST (вік 54% із них становив ≥80 років). Половина хворих отримувала тикагрелор, інша половина – клопідогрель. Підібрані за ступенем ризику аналізи продемонстрували, що порівняно з клопідогрелем тикагрелор був асоційований зі зниженням на 31% ризику досягнення комбінованих кінцевих точок ішемічних подій (ВШ 0,69; 95% ДІ 0,49-0,97) без різниці в частоті кровотечі чи смерті. Проте частота позагоспітальних кровотеч була надзвичайно низькою (0,4% у групі клопідогрелю порівняно з 1,8% – тикагрелору); це свідчить про те, що не всі епізоди кровотеч були зафіксовані. Це набагато нижче за показник річного ризику позагоспітальних кровотеч, що складає 4,8%, про який повідомлялося в інших реальних клінічних даних [22].

Наше випробування на сьогодні є найбільшим дослідженням, у якому порівнювали клінічні результати в осіб старечого віку, котрі отримували лікування тикагрелором і клопідогрелем. Кількість пацієнтів, дані про яких були зібрані протягом декількох років клінічної практики, дозволили виконати аналіз як в осіб похилого та старечого віку, так і в молодих людей. Отже, стало можливим оцінити та підтвердити перевагу тикагрелору серед осіб більш молодого віку, в яких на тлі його застосування відзначалося зниження ризику смерті на 15%, ІМ – на 18%, інсульту – на 18%, але водночас – підвищення ризику кровотеч на 32%. Ці результати отримані у хворих віком <80 років; отже, вони узгоджуються з результатами дослідження PLATO [1], медіана віку учасників якого складала 62 роки. Це також вказує, що наша методологія оцінки результатів у цих популяціях є адекватною.

Ми спробували розробити дизайн випробування, що максимально нагадував би клінічне дослідження, відібравши осіб з низьким ризиком кровотечі. За винятком віку, який є фактором ризику кровотеч, з нього були виключені пацієнти з анемією, попередньою кровотечею в анамнезі чи кровотечею, що з'явилася в період перебування в стаціонарі. Також на момент госпіталізації усі залучені до цього дослідження хворі не приймали тикагрелор або клопідогрель. Проте, незважаючи на ці жорсткі критерії відбору, ризик кровотечі був вищим серед пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором.

Наші результати дещо відрізняються від даних дослідження PLATO, в якому не було виявлено ознак впливу віку на лікування [23]. Важливо підкреслити, що хворі, яких залучають до клінічних досліджень, дуже відрізняються від пацієнтів у реальній світовій клінічній практиці [24]. Не всі люди старечого віку є однаковими; на ризик кровотечі впливає декілька інших факторів [25], але похилий та старечий вік асоціюються з високою реактивністю тромбоцитів і підвищеним ризиком тромботичних ускладнень [26, 27].

Саме тому перед отриманням більшої кількості доказів з рандомізованих досліджень у людей похилого та старечого віку може бути доречним використання індивідуалізованішого підходу до призначення антитромбоцитарної терапії [28].

Отже, це обсерваційне дослідження свідчить, що тикагрелор слід обережно застосовувати щодо пацієнтів старечого віку (≥80 років), оскільки це може бути асоційоване з підвищеним ризиком смерті та кровотеч. Існує потреба в проведенні рандомізованого випробування з адекватною потужністю, що оцінить ефекти потужних антитромбоцитарних препаратів саме в популяції осіб старечого віку.

КЛІНІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

Що нового?

- ◆ У цьому обсерваційному аналізі даних шведського загальнонаціонального реєстру ІМ (SWEDEHEART) ми встановили, що пацієнти віком ≥80 років можуть мати інше співвідношення користі та ризику при лікуванні тикагрелором порівняно з клопідогрелем після перенесеного ІМ.
- ◆ Зокрема, ми виявили, що хворі віком ≥80 років мали на 17% вищий ризик смерті та на 48% вищий ризик кровотечі, якщо під час виписки з лікарні після перенесеного ІМ їм призначався тикагрелор порівняно з клопідогрелем, тоді як ризик нового ІМ був нижчим на 20%, а ризик інсульту – нижчим на 28%.

Якими є клінічні наслідки?

- ◆ Вибір комбінації АСК з інгібітором P2Y12 (клопідогрелем або тикагрелором) слід здійснювати з обережністю в пацієнтів віком ≥80 років, які можуть мати співвідношення користі та ризику, що відрізняється від такого в осіб молодшого віку.
- ◆ Для підтвердження цих результатів необхідно провести рандомізоване клінічне дослідження за участю людей старечого віку.

Роботу було представлено у формі абстракту в рамках щорічного Конгресу Європейського товариства кардіологів (29 серпня – 1 вересня).

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Szumner K., Montez-Rath M., Alfredsson J. et al. Comparison between ticagrelor and clopidogrel in elderly patients with an acute coronary syndrome: insights from the SWEDEHEART registry. Circulation. 2020 Sep 1. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050645. Online ahead of print.

Переклала з англ. Інга Боброва

ОФТАКСАНТИН

АСТАКСАНТИН-4МГ, ТОКОФЕРОЛ,
АСКОРБІНОВА КИСЛОТА

- 👁️ ПОКРАЩЕННЯ КРОВООБІГУ
В ОРГАНІ ЗОРУ
- 👁️ ПРОФІЛАКТИКА ЗМІНИ
ПРОЗОРІСТІ КРИШТАЛИКА
ТА ВІКОВОЇ ДАЛЕКОЗОРОСТІ
- 👁️ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРОГРЕСУВАННЯ
УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ



Капсули Офтаксантин №60. Склад: 1 капсула містить: активний інгредієнт 10%-ий комплекс астаксантину – 40мг (астаксантин – 4 мг); антиоксиданти: α -токоферол, аскорбінову кислоту та інші допоміжні речовини. **Рекомендації щодо застосування:** Офтаксантин рекомендований як додаткове джерело природного антиоксиданту – астаксантину (каротиноїду) та вітаміну С і вітаміну Е з метою: запобігання втоми очей, відчуття сухості та стороннього тіла в очах; під час тривалої роботи за комп'ютером, перегляду телевізора, читанні, використанні контактних лінз; покращення кровообігу в органі зору; профілактики зміни прозорості кришталика; профілактики вікової далекозорості; попередження прогресування ускладнень у хворих на цукровий діабет; захисту організму від негативного впливу вільних радикалів; відновлення після офтальмологічних операцій. **Спосіб застосування та дози:** Дорослим – вживати по 1 капсулі 2 рази на добу після прийому жиророзчинної їжі, запиваючи 1/2 склянки чистої води. Тривалість застосування визначає лікар індивідуально. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до складових компонентів; вагітність та період лактації. Не є лікарським засобом! Висновок: ТУ У 10.8-38466809-004:2017 **Виробник:** ТОВ «ВАЛАРТИН ФАРМА», Україна, 08130, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, с. Чайки, вул. Грушевського, 60. Матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів та для друку в спеціалізованих медичних виданнях. Перед призначенням продукту, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом маркування від виробника.

Valartin
pharma

Valeo artis

Мистецтво творити здоров'я

www.valartin.com

О.П. Вітовська, д.м.н., професор кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;
О.В. Басов, ТОВ «Меддіагностика», м. Київ

Оцінка кровотоку в центральній артерії й вені сітківки та їх динамічні зміни в рамках дослідження впливу антиоксиданту астаксантин у пацієнтів із віковою макулярною дегенерацією

Астаксантин – речовина, що вперше була виділена в 1938 р. з омарів, спочатку набула популярності в рибній промисловості та тваринництві як харчова добавка, котра суттєво покращувала життєздатність риб і тварин. Докладний науковий аналіз показав, що позитивний вплив астаксантину пов'язаний із його антиоксидантними властивостями.

Антиоксидантний потенціал астаксантину в 100 разів вищий, аніж у токоферолу. Окислювальний стрес – стан, який супроводжує людину в нормі та патології. У фізіологічних умовах активні форми кисню, як-от супероксид, нітрооксид, убіхінон, беруть участь у базових фізіологічних процесах тканинного дихання, синтезу АТФ, простагландинів, нуклеїнових кислот, роботі ферментативних систем. У патологічних умовах ураження клітин організму людини активними формами кисню відбувається з різних причин: запалення будь-якої етіології, інтоксикації, аутоімунні та дефіцитні стани, вплив ультрафіолету й радіації, метаболізм ксенобіотиків. Саме тому неспецифічний (але потужний) антиоксидантний ефект видається таким перспективним механізмом впливу на патогенез широкого спектра захворювань і патологічних станів. Зменшення інтенсивності перекисного окиснення – важлива ланка впливу на агресивність перебігу хвороби.

Гіпотеза позитивного впливу астаксантину на кровопостачання очей полягає в непрямому та неспецифічному локальному впливі на сполучнотканинний периваскулярний матрикс і загальному впливі на організм, що може супроводжуватися зміною активності роботи регуляторних систем. Що стосується локальних ефектів, то розглядається зменшення запально-набрякових змін у периваскулярному сполучнотканинному матриксі. За рахунок цього має покращитися капілярний кровоток, що забезпечить зменшення периферичного судинного опору. Це має проявлятися підвищенням швидкісних показників кровотоку центральною артерією сітківки (ЦАС) і зниженням показників, які характеризують периферичний судинний опір в її басейні. Що стосується впливу на венозну систему, то слід попередньо зазначити, що центральна вена сітківки (ЦВС) розташована інтимно близько до ЦАС і знаходиться серед компактно розташованих волокон зорового нерва, котрий має тверду мозкову оболонку. У таких умовах характер кровотоку по ЦВС у нормі є хвилюподібним (відповідно до коливань тиску в ЦАС під час серцевих фаз систоли та діастолі). Що вищий тиск тканинної рідини ззовні вени, то меншу амплітуду псевдопульсації матиме кровоток нею, тобто що більше периваскулярний набряк або фіброз, то більший монофазний кровоток по ЦВС. У цьому випадку на рівні вени позитивний вплив має спостерігатися в зменшенні ступеня монофазності венозного кровотоку.

Серед способів, які дають змогу кількісно охарактеризувати кровоток, найоптимальнішим є метод ультразвукового сканування з використанням ефекту доплера в імпульсно-хвильовому режимі, котрий дає змогу визначити показники кровотоку в чітко заданій точці й окремо проводити аналіз артеріальної та венозної фаз. Ми вважаємо особливо актуальним зосередження уваги на показниках венозного кровотоку, оскільки цьому аспекту приділяється недостатньо уваги при оцінці гемодинаміки, а результати часто мають дискусійний характер у зв'язку з відсутністю чітко визначених кількісних нормативних показників.

Таблиця 1. Характеристики кровотоку в ЦАС і ЦВС у пацієнтів до початку вживання Офтаксантину			
Показники	Група I (ВМД) ± σ	Група II (контроль) ± σ	t-критерій, p
ЦАС, V _{ps}	9,6±1,79	10,57±1,68	0,19
ЦАС, V _{ed}	3,97±0,54	4,73±0,73	0,008
ЦАС, MeanV _{el}	6,15±1,03	7,28±1,15	0,02
ЦАС, RI	0,58±0,02	0,55±0,02	0,045
ЦВС, V _{max}	5,77±0,97	5,53±0,59	0,48
ЦВС, V _{min}	3,92±0,71	4,07±0,46	0,55
ЦВС, V _{max} /V _{min}	1,47±0,14	1,43±0,11	0,42

Таблиця 2. Порівняльна характеристика кровотоку в ЦАС і ЦВС у пацієнтів із ВМД до та після вживання Офтаксантину			
Показники	Вихідні показники	Кінцеві показники	t-критерій, p
ЦАС, V _{ps}	9,6±1,79	10,6±1,54	0,16
ЦАС, V _{ed}	3,97±0,54	4,32±0,51	0,047
ЦАС, MeanV _{el}	6,15±1,03	6,8±0,69	0,09
ЦАС, RI	0,58±0,02	0,55±0,02	0,042
ЦВС, V _{max}	5,77±0,97	6,4±0,86	0,11
ЦВС, V _{min}	3,92±0,71	4,3±0,57	0,16
ЦВС, V _{max} /V _{min}	1,47±0,14	1,49±0,18	0,33

Таблиця 3. Порівняльна характеристика кровотоку в ЦАС і ЦВС у пацієнтів групи контролю до та після вживання Офтаксантину			
Показники	Вихідні показники	Кінцеві показники	t-критерій, p
ЦАС, V _{ps}	10,57±1,68	12,1±1,58	0,035
ЦАС, V _{ed}	4,73±0,73	5,35±0,64	0,039
ЦАС, MeanV _{el}	7,28±1,15	8,3±1,04	0,035
ЦАС, RI	0,56±0,02	0,55±0,03	0,48
ЦВС, V _{max}	5,53±0,59	6,4±0,6	0,031
ЦВС, V _{min}	4,07±0,46	4,5±0,48	0,036
ЦВС, V _{max} /V _{min}	1,43±0,11	1,42±0,11	0,81

Матеріали та методи

Усім пацієнтам було проведено стандартне офтальмологічне обстеження, що включало визначення рефракції, гостроти зору, контрастної чутливості, тонометрію, біомікроскопію, офтальмоскопію, оптико-когерентну томографію. Також проводилася оцінка кровотоку зорового нерва. Після обстеження пацієнти як дослідні, так і контрольної групи вживали дієтичну добавку Офтаксантин (10% комплекс астаксантину).

До участі в постмаркетинговому комплексному дослідженні «випадок-контроль» було залучено 30 пацієнтів, які мали середній вік 70±6 років. Контрольну групу становили 30 осіб, середній вік яких – 67±5 років, без патології сітківки. Критерії включення: встановлений діагноз вікової макулярної дегенерації (ВМД), письмова інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: наявність у пацієнтів гіпертонічної хвороби II-III ступеня, декомпенсованого цукрового діабету, стенозуючого атеросклерозу, некомпенсованого соматичного захворювання, глаукоми, нездатність зрозуміти суть дослідження й інформованої згоди. Розподіл пацієнтів за статтю в групах не відбувався.

Дослідження проводили з використанням ультразвукового сканера Philips Affiniti 50G

з лінійним мультичастотним датчиком L12-4, виконуючи дуплексне сканування судин ретробульбарної зони й застосовуючи методи кольорового та спектрального імпульсно-хвильового сканування з дотриманням принципів безпеки відповідно до ALARA.

Для оцінки було взято показники швидкості кровотоку в ЦАС: V_{ps} – максимальна пікова систолічна швидкість, V_{ed} – максимальна кінцева діастолічна швидкість, MeanV_{el} – максимальна середня швидкість, а також показник тону ЦАС – індекс резистивності (RI). Для оцінки кровотоку в ЦВС сітківки



О.П. Вітовська



О.В. Басов

взято показники швидкості кровотоку: V_{max} – максимальна швидкість і V_{min} – мінімальна швидкість, індекс монофазності венозного потоку – V_{max}/V_{min}.

Первинне обстеження пацієнтів здійснювали перед початком уживання дієтичної добавки. Контрольне обстеження проводили через 3 міс (безпосередньо після вживання Офтаксантину). Дієтичну добавку вживали учасники обох груп в однаковій дозі (однаковий проміжок часу). У період спостереження пацієнти не отримували вазотропних лікарських засобів.

Результати й обговорення

Перед початком вживання Офтаксантину в пацієнтів із наявністю патологічних змін сітківки спостерігалися статистично достовірно вищі показники периферичного судинного опору та нижча діастолічна швидкість кровотоку по ЦАС, що також непрямо свідчить про вищий тонус артеріол. Інші показники кровотоку (як по ЦАС, так і по ЦВС) не мали статистично достовірних відмінностей (табл. 1).

Порівняльний аналіз показників кровотоку в ЦАС у пацієнтів із віковою макулодистрофією після 3 міс постійного вживання Офтаксантину показав достовірне підвищення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку по ЦАС і зниження RI. Показники пікової та середньої швидкостей кровотоку по ЦАС також були вищими, але відмінності не мали статистичної значимості. Швидкісні показники кровотоку в ЦВС у пацієнтів цієї групи підвищилися, а ступінь монофазності венозного потоку зменшився, хоча ці дані й не мали статистичної значимості (табл. 2).

Після 3 міс постійного вживання дієтичної добавки порівняльний аналіз показників кровотоку в ЦАС у пацієнтів із групи контролю показав достовірне зростання лінійних швидкостей кровотоку по ЦАС, при цьому показник, який характеризував RI, не змінився. Швидкісні показники кровотоку в ЦВС у пацієнтів контрольної групи також підвищилися; ці зміни мали статистичну достовірність, але ступінь монофазності венозного потоку не змінився (табл. 3). Відсутність коливань розрахункових показників, як-от індекс резистентності й індекс монофазності венозного потоку, є наслідком відносно рівномірного росту лінійних показників кровотоку. Це може характеризувати властивість периваскулярних тканин через відсутність грубих порушень краще реагувати на вживання антиоксидантів.

Висновки

- У хворих із ВМД спостерігалися статистично достовірно вищі показники периферичного судинного опору та нижча діастолічна швидкість кровотоку по ЦАС, що непрямо свідчить про вищий тонус артеріол порівняно з контрольною групою.
- Після 3 міс постійного вживання Офтаксантину порівняльний аналіз показників кровотоку в ЦАС у пацієнтів із віковою макулодистрофією показав достовірне підвищення кінцевої діастолічної швидкості кровотоку по ЦАС і зниження RI.
- Зміни після тривалого вживання астаксантину були вираженішими в пацієнтів без патології сітківки, що дає змогу зробити акцент на більшій доцільності саме профілактичного вживання.
- Не всі відхилення кількісних показників кровотоку мали статистично достовірні відмінності; є потреба в додатковому дослідженні в групах із більшою вибіркою.

Список літератури знаходиться в редакції.

3

22



Ophthalmic HUB 2020: сучасна наука на сторожі безцінного дару бачити

Незважаючи на пандемію коронавірусної хвороби, наукове життя медичної спільноти не вщухає. Традиційні конференції та симпозиуми, що наразі проводяться в онлайн-форматі, дають змогу широко залучати до участі не лише вітчизняних, а й провідних зарубіжних фахівців. Не стала винятком і традиційна щорічна конференція з міжнародною участю Ophthalmic Hub, яка відбулася 30-31 жовтня. Організатори забезпечили трансляцію з трьох віртуальних залів, а також уперше у вітчизняній офтальмології реалізували сучасний технологічний формат віртуальної виставки. Цього року Ophthalmic HUB зібрав понад 1500 учасників, упродовж заходу виступили 100 спікерів – найкращі українські експерти з офтальмології та 9 суміжних напрямів, а також 18 найвідоміших фахівців із 12 країн. Поряд із традиційними доповідями було організовано майстер-класи та розбори цікавих клінічних випадків. Окремі симпозиуми було присвячено сучасним підходам до лікування порушень рефракції, захворювань передньої поверхні ока, глаукоми, новітнім досягненням у вітреоретинальній хірургії, хірургії катаракти тощо. Зважаючи на спрямованість нашого видання на лікарів первинної та вторинної ланок, хірургічні секції не було включено в цей огляд.



Відкрила конференцію заслужений лікар України, професор кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Оксана Петрівна Вітовська. У своєму виступі спікер окреслила ключові проблеми світової та вітчизняної офтальмології. Доповідачка наголосила, що в сучасному суспільстві погіршення зору має значні економічні та соціальні наслідки.

У жовтні 2019 р. ВООЗ уперше опублікувала доповідь щодо стану зору у світі та впливу його погіршення на всі аспекти життя та економіку. Виявляється, понад 2,2 млрд осіб живуть із порушеннями зору, з них близько 1 млрд не отримують допомоги при таких захворюваннях, як коротко- та далекозорість, глаукома і катаракта. Близько 90% осіб, які страждають від порушень зору, живуть у країнах із низьким рівнем доходу. Відсутність адекватного лікування часто призводить до втрати зору (зворотної чи незворотної), особливо в людей старшого віку. Втім, установлено, що у 80% випадків сліпоти можна уникнути.

Однією з провідних причин втрати зору вважається катаракта. Крім того, це захворювання суттєво погіршує якість життя. Так, у людей похилого віку катаракта спричиняє зростання травматизму, призводить до зменшення загальної виживаності, погіршення ментального здоров'я.

Катаракта є досить розповсюдженим захворюванням сучасного суспільства. Загальна поширеність катаракти в США становить 17%. У європейських країнах цей показник варіює в межах від 6 до 21%. Катаракту діагностують приблизно в половині осіб віком 75-79 років.

Згідно з даними за 2017 р., поширеність катаракти в Україні дорівнювала лише 1% (430 тис. випадків), що в рази нижче показників світової статистики. У чому причина такої відмінності? Причин може бути декілька: недостовірність статистичних даних, застосування різних критеріїв діагностики, недостатній рівень знань первинної ланки, пізні звернення та коротка тривалість життя. Безперечно, певні труднощі сьогодні пов'язані також зі скринінгом офтальмологічних патологій, оскільки навантаження на сімейного лікаря значно зросло.

Варто зазначити, що в Україні проводиться занадто мала кількість оперативних втручань із приводу катаракти. Так, у 2017 р. було виконано лише 232 операції з розрахунку на 100 тис. населення, що є найнижчим показником серед європейських країн. Лідером є Португалія, де кількість таких оперативних втручань перевищує 1400 на 100 тис. населення.

При цьому вітчизняна офтальмологія має дуже потужні людські ресурси та технічний потенціал. В Україні понад 2500 офтальмологів, 75% з яких мають вищу та першу категорії. Тільки в Києві працюють 9 приватних офтальмологічних клінік, де надається повний цикл офтальмологічних діагностично-лікувальних процедур, і кількість подібних закладів постійно зростає. Аналогічна тенденція простежується й у регіонах. Практично всі новітні технології приходять в Україну одночасно з європейськими країнами. Проте вартість хірургічного

лікування офтальмологічної патології в приватних закладах є досить високою. Важливою проблемою виступає реімбурсація терапії катаракти, глаукоми та набрякових форм дегенерації сітківки, ретинопатії, адже лише вчасне лікування цих захворювань може зберегти людині зір. На часі створення Національної програми профілактики сліпоти в Україні.

Професор О.П. Вітовська закінчила свою доповідь словами генерального директора ВООЗ доктора Т.А. Гебрейесуса: «Хвороби очей і порушення зору – дуже поширене явище, й занадто часто вони залишаються без лікування. Люди, котрі потребують офтальмологічної допомоги, повинні мати можливості отримувати якісні послуги, не відчувачи при цьому фінансових труднощів. Включення офтальмологічної допомоги в національні плани та пакети базового медичного обслуговування є важливим елементом у роботі кожної країни з досягнення загального охоплення послугами охорони здоров'я».



Медичний директор компанії Altris, доктор медичних наук Марія Андріївна Знаменська привернула увагу до сучасних тенденцій в офтальмодіагностиці, що базуються на використанні можливостей штучного інтелекту (ШІ). Сьогодні технології ШІ стрімко вриваються в сучасну офтальмологію. Вони суттєво допомагають у діагностиці багатьох

офтальмологічних захворювань і станів, зменшують кількість діагностичних помилок, скорочують час контакту лікаря з пацієнтом. Наразі деякі з таких діагностичних пристроїв присутні й в Україні.

Так, із застосуванням портативного бінокулярного рефрактометра 2WIN ADAPTICA вимірювання відбувається за принципом фоторетиноскопії за допомогою інфрачервоного випромінювання. Лікар має змогу керувати діагностичним процесом дистанційно за допомогою планшета. Цей пристрій здатен виявляти кератоконус і катаракту за результатами інфрачервоного знімка переднього відрізка ока.

Фундус-камера NEXU дозволяє провести дистанційне обстеження пацієнта без безпосереднього контакту з ним. Лікар має змогу управляти процесом діагностики дистанційно. Вбудовані алгоритми ШІ дозволяють у автоматичному режимі встановлювати діагноз діабетичної ретинопатії. Наразі розробляється програмне забезпечення для діагностики глаукоми, ретинопатії недоношених, вікової макулодистрофії та низки спадкових захворювань сітківки.

Сьогодні ШІ починає дедалі ширше застосовуватися для інтерпретації результатів оптичної когерентної томографії (ОКТ). Використання ШІ для обробки даних дає змогу провести автоматичну сегментацію, визначити кількісну оцінку ураження, розпізнати біомаркери, спрогнозувати рецидиви та ризики прогресування захворювання, зіставити структуру та функції сітківки, причому патологічні зміни можуть бути встановлені на ранніх стадіях захворювання, що нерідко можуть не потрапляти в поле зору лікаря.



Наразі в багатьох розвинених країнах доступний домашній ОКТ з алгоритмами ШІ. Він дає змогу пацієнтам із ВМД самостійно з визначеною періодичністю проводити скринінг на появу інтраретинальної рідини, субретинальної рідини, відшарування пігментного епітелію сітківки. У разі виявлення тих чи інших відхилень результати дослідження автоматично відправляються лікарю, що дозволяє оперативніше вирішити питання щодо подальшої лікувальної тактики.



Директор медичного центру корекції зору «Айлаз», кандидат медичних наук Оксана Сергіївна Авер'янова торкнулася питань інновацій у контактній корекції зору. Багато користувачів контактних лінз часто відчують дискомфорт і згодом відмовляються від них. Ці явища можуть виникати внаслідок порушення конгруентності лінзи та рогівки

(має значення діаметр лінзи, її базова кривизна, дизайн), порушення оксигенації рогівки внаслідок низької кисневої проникності лінзи. Проникність стандартних гідрогелевих лінз для тривалого користування є досить низькою. Одним зі способів підвищення кисневої проникності лінзи є підвищення в ній вмісту силікону, проте це призводить до збільшення жорсткості самої лінзи й відповідного зниження комфорту користування нею. Наразі розроблено новий силікон-гідрогелевий матеріал за технологією Definitive SiHy, що має в 5 разів вищу проникність кисню порівняно з гідрогелевими лінзами. Новітні лінзи мають низький модуль пружності та характеризуються мінімальною дегідратацією в процесі носіння.

Сам матеріал лінзи складається з досить довгих полімерних ланцюгів, які обриваються в процесі шліфовки лінзи. Тому поверхня лінзи є досить шорсткою. Сучасні лінзи піддають додатковій полімеризації поверхні, що створює ідеально гладку поверхню, знижує контамінацію мікрофлори, забезпечує безпеку, комфорт і високі оптичні якості.

Підібрати лінзу для конкретного пацієнта є також непростю задачею, оскільки розміри та форма рогівки можуть значно відрізнятися. Вихід із цієї ситуації знайдено – виготовлення індивідуальної лінзи відповідно до розмірів рогівки пацієнта. Сучасне програмне забезпечення дає змогу створити об'ємну модель лінзи та передає цю інформацію на роботизовані точильні верстати.

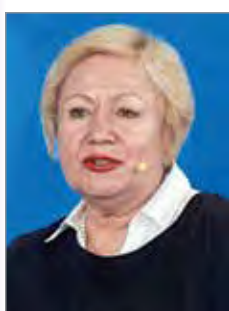
Лінзи, котрі виточуються точно для конкретного пацієнта, мають максимальну точність, комфорт і досконалий індивідуальний дизайн. Такі лінзи можна виготовити для найскладнішої рогівки тоді, коли інші варіанти лінз не підходять.

Дуже важливе значення має форма краю лінзи. При виготовленні якісних лінз шліфовка краю лінзи виконують за технологією змішаного скосу (blended bevel). Неякісна обробка краю лінзи є провідною причиною пошкодження епітелію повіки та розвитку так званої епітеліопатії склоочисника.

Продовження на стор. 24.

Ophthalmic HUB 2020: сучасна наука на сторожі безцінного дару бачити

Продовження. Початок на стор. 23.



Віце-президент Української асоціації лікарів дерматовенерологів і косметологів, доктор медичних наук, професор Тетяна Віталіївна Проценко розповіла про офтальмологічні та дерматологічні проблеми демодекозу. Кліщ *Demodex* є представником умовно-патогенної флори, що паразитує в сально-волоссяних фолікулах (*Demodex folliculorum*), сальних, мейбомієвих залозах і залозах Цейса (*Demodex brevis*).

У дітей цей паразит відсутній і з'являється переважно в пубертаті. З віком щільність заселення кліща постійно зростає. Посилене розмноження кліща відбувається при зниженні імунного захисту шкіри, гіперандрогенних станах, які спричиняють посилене вироблення шкірного сала.

Паразитуючи, кліщ зумовлює механічне пошкодження волоссяного фолікулу, сенсibiliзацію до продуктів своєї життєдіяльності (токсикоалергічні реакції), розвиток хронічного запалення, є переносником бактерій і вірусів. Якщо паразитарний антиген (хітинова оболонка кліща) потрапляє в дерму, розвивається гранулематозне запалення (гранулематозна розацеа).

Демодекс чинить на шкіру, кон'юнктиву, рогівку й інші оболонки ока токсико-алергічну дію, тому присутність кліща демодекс у віях завжди пов'язана зі зростанням ризику очних алергічних проявів. Демодекс виявляють у 39-88% випадків блефарокон'юнктивіту, в 66% – множинного халязіону, в 75% – епісклериту, в 63,6% – крайового кератиту. Ось чому лікування зазначених патологічних станів рекомендується узгоджувати з дерматологом.

Життєвий цикл кліща становить 25-30 днів, тому рекомендована тривалість акарицидної терапії при його виявленні на тлі запальних захворювань поверхні ока має становити не менш як 1 міс.



Доцент кафедри очних хвороб Вiнницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук Юлія Йосипівна Салдан поділилася досвідом використання циклоспорину А в Україні при патології поверхні ока. Офтальморозацеа є хронічним запальним захворюванням шкіри обличчя й очей, у патогенезі котрого провідну роль відіграє зміна тону периферичних артерій ангіоневротичного генезу та гіпертрофія сальних залоз. Проявами цього захворювання можуть бути ураження повік, кон'юнктиви, рогівки, склерит, епісклерит, іридоцикліт. Найтипovішими змінами при офтальморозацеа є блефарит і дисфункція мейбомієвих залоз. При дослідженні за допомогою щільної лампи майже в 90% випадків виявляють телеангіоектазії й еритему краю повік. У 92% пацієнтів з офтальморозацеа відзначається дисфункція мейбомієвих залоз, пов'язана з ущільненням і кератинізацією їхніх кінцевих протоків. Це призводить до збільшення в'язкості секрету, закупорці залоз і їх некрозу. Частим ускладненням цього захворювання є розвиток хвороби сухого ока (ХСО).

Лікування офтальморозацеа необхідно розпочинати з терапії блефариту та дисфункції мейбомієвих залоз (теплі компреси, масаж, спеціальні компреси та скраби для обробки краю повік). Багато наукових робіт указують на позитивний вплив тривалого застосування антибіотиків тетрациклінового ряду в терапії цього захворювання. Ефект досягається не лише за рахунок бактерицидної дії тетрациклінів, а й завдяки їхній здатності пригнічувати



металопротеїнази, пригнічувати міграцію лейкоцитів і синтез В-лімфоцитів. Найвираженіший ефект спостерігається в разі системного застосування доксицикліну в дозі 100 мг/добу. Утім, F. Mantelli та співавт. продемонстрували вищу ефективність і безпеку місцевого застосування очних крапель азитроміцину порівняно із системним застосуванням доксицикліну. Проте тривале застосування антибактеріальних препаратів усе ж є небажаним.

Сьогодні важливу роль у лікуванні офтальморозацеа відводять циклоспорину А (ліпофільний циклічний пептид, виділений із гриба *Hypocladium infatum gams*). Циклоспорин А (препарат Ікервіс®) інгібує експресію генів, які беруть участь у активації Т-клітин, і є потужним імунодепресантом, здатним ефективно пригнічувати асоційовані імунні реакції. Ікервіс® створює високі концентрації в рогівці та кон'юнктиві та майже не проникає до інших структур ока.

Рандомізоване дослідження III фази SANSIKA довело ефективність і безпеку катіонної емульсії циклоспорину А в лікуванні тяжкого кератиту в пацієнтів із ХСО. При цьому позитивні результати лікування зберігалися протягом року.



Всесвітньо відомий фахівець із вивчення глаукоми, професор Anastasios G. Konstas (Греція) розповів про можливості оптимізації медикаментозної терапії глаукоми. Сьогодні більшість пацієнтів із цим захворюванням (близько 80 млн у світі) отримують позитивну лікарську терапію глаукоми. При цьому для більшості з них монотерапії недостатньо. Вирішальними чинниками, що впливають на довгострокову ефективність лікування, є дотримання режиму застосування очних крапель і їх добра переносимість.

У багатьох пацієнтів, які тривалий час застосовують очні краплі з консервантами, часто розвиваються захворювання поверхні ока (ЗПО), котрі негативно впливають на успіх терапії. Близько 80% хворих, які отримують медикаментозне лікування глаукоми, страждають на ЗПО

різного ступеня вираженості – від безсимптомного запалення до випадків псевдопемфігоїду кон'юнктиви.

Зменшивши прояви ЗПО, можна покращити результати лікування глаукоми. Першим кроком у досягненні цього завдання є уникнення застосування очних крапель, які містять консервант безалконію хлорид. Важливим є застосування таргетної терапії, наприклад циклоспорину А 0,1%. Доповідач зазначив, що токсичний ефект у разі застосування консервантних крапель наростає поступово. Спочатку розвивається нестабільність слізної плівки, відбувається поступова втрата келихоподібних клітин, а надалі – кон'юнктивальна плоскоклітинна метаплазія, порушення епітеліального бар'єра рогівки й ураження глибших тканин ока (трабекулярної сітки).

У порівняльних дослідженнях безконсервантні краплі продемонстрували вищу прихильність до терапії та кращі результати лікування глаукоми. Проте широкому впровадженню безконсервантних форм заважає їх більша вартість і політика охорони здоров'я в багатьох країнах світу, що обмежує відшкодування вартості безконсервантних ліків. Це недалекоглядні рішення, адже в підсумку вартість лікування ускладнень є значно вищою.

Наступною стратегією покращення лікування глаукоми є корекція ХСО. Із цією метою застосовуються препарати штучної слюзи. Водночас вони малоефективні при помірних і тяжких проявах ХСО. Ефективніша модель терапії ґрунтується на пригніченні ключового запального фактора ХСО завдяки використанню місцевих кортикостероїдів або протизапального препарату – циклоспорину А.

Стероїди, незважаючи на їхню ефективність, не показані для тривалого призначення у зв'язку з ризиком підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) і розвитку катаракти. Лікарська форма катіонної емульсії, що містить 0,1% циклоспорин А, була схвалена в Європі у 2015 р. для місцевого лікування тяжких форм кератиту та ХСО, оскільки є безпечнішою при тривалому місцевому застосуванні. Експерти вважають, що 0,1% циклоспорин А може бути оптимальним препаратом для лікування всіх форм ХСО.

Нещодавнє дослідження, проведене професором А. Konstas і співавт., продемонструвало, що перехід від використання консервантних форм препаратів до застосування безконсервантних у пацієнтів із глаукомою полегшує симптоми ХСО та посилює добовий контроль ВОТ. Циклоспорин А 0,1% у разі прийому один раз увечері посилює переносимість терапії та може ефективно сприяти усуненню проявів ХСО, особливо помірного та тяжкого ступенів.

Доповідач підкреслив: покращення перебігу ХСО також дає змогу ефективніше контролювати ВОТ. У недавньому ретроспективному французькому дослідженні оптимізації лікування ЗПО забезпечила зменшення ВОТ на 36% (із 23,7 до 15,1 мм рт. ст.) при меншій кількості застосовуваних лікарських засобів (Dubrule et al., 2020).

Отже, застосування безконсервантних лікарських засобів у поєднанні з таргетними препаратами може успішно вирішити проблему прогресування ХСО та покращити контроль глаукоми.

Звісно, це лише невеличка частина доповідей, які прозвучали в рамках Ophthalmic HUB 2020. На жаль, у форматі однієї публікації ми не маємо змоги описати всі досягнення сучасної офтальмології за цей рік. Сподіваємося, що наступний Ophthalmic HUB буде не менш цікавим і насиченим, отож запрошуємо взяти в ньому безпосередню участь.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Хвороба сухого ока як ускладнення інвазивних процедур на передньому відрізку ока

За матеріалами науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2020», 15-17 жовтня, м. Київ



Г.В. Ситник

Протягом останнього десятиліття хірургічне лікування очних хвороб досягло вражаючих успіхів. Однак післяопераційні ускладнення можуть значно погіршити якість життя пацієнтів і навіть звести нанівець результати блискуче виконаних оперативних втручань. Одним із найрозповсюдженіших післяопераційних ускладнень в офтальмології є хвороба сухого ока (ХСО). Як запобігти розвитку цього захворювання після хірургічних втручань на передньому відрізку ока та зробити період реабілітації комфортнішим, розповіла доцент кафедри очних хвороб Білоруської медичної академії післядипломної освіти (м. Мінськ), кандидат медичних наук Галина Вікторівна Ситник.

На початку своєї доповіді спікер зазначила, що будь-які терапевтичні втручання можуть призводити до розвитку ятрогенних ускладнень. Не є винятком і лікування офтальмологічної патології, насамперед хірургічне. Хірургічна травма може включати не тільки безпосереднє пошкодження тканин у межах їх розсічення, а й шкідливий вплив таких несприятливих чинників, як яскраве світло, іригаційні розчини, супутній механічний вплив на тканини (наприклад, ушкодження краю повік при встановленні блефаростата) та ін. Хірургічна травма нерідко зумовлює порушення анатомії поверхні ока, ушкодження мейбомієвих залоз, зміни конгруентності повік і поверхні ока, зниження стабільності слізної плівки. Можуть мати місце розлади чутливої іннервації ока, що спричиняє порушення механізму мигального рефлексу, а також розвиток нейротрофічних розладів. Наслідком зазначених змін є розвиток запальних процесів поверхні ока та серйозніших ускладнень.

Далі Г.В. Ситник докладніше зупинилася на окремих видах офтальмологічних хірургічних втручань.

Операції на повіках

Практично всі оперативні втручання на повіках зумовлюють клінічну маніфестацію чи посилення ступеня тяжкості ХСО. Навіть після виконання косметичної блефаропластики у 26,5% пацієнтів розвиваються клінічно значимі прояви цього захворювання.

Після операції часто відбувається загострення блефариту чи захворювань шкіри: зазвичай мають місце незначні шкірні алергічні прояви, яким пацієнт не надає належного значення. Також виражене загострення ХСО в післяопераційному періоді часто виникає в разі прийому пацієнтом гормонозамісної терапії та деяких системних препаратів. Тому при плануванні операції на повіках рекомендується консультація дерматолога й ендокринолога.

Загалом при плануванні операції на повіках слід провести передопераційну діагностику ХСО, стану краю повік і мейбомієвих залоз й оцінити потенційні ризики ускладнень. Необхідно поінформувати пацієнта про можливість тривалого очного дискомфорту та посилення клінічних проявів ХСО. Велике значення має якісна передопераційна медикаментозна підготовка, що може включати заміники слюзи, кортикостероїди, антибіотики, цитостатики тощо. Бажано за 1,5-3 місяці до хірургічного втручання розпочати системний прийом макролідів (доксациклін 50 мг/добу). Макроліди покращують функцію мейбомієвих залоз, чинять виражену протизапальну дію, пригнічують ангіогенез (що особливо важливо при плануванні операцій на рогівці).

Післяопераційне лікування може включати:

- ✓ заміники слюзи (Окутиарз®, кратність інстиляцій – не менше 3-4 разів у денний час);
- ✓ нічне зволоження гелевими препаратами (Офлагель®, Катіонорм®);
- ✓ репаранти;
- ✓ obturatori слізних каналців.

Хірургічне лікування катаракти

Більшість пацієнтів, яким заплановане хірургічне лікування катаракти, мають ознаки ХСО, перебіг якої загострюється в післяопераційному періоді. Наприклад, за даними W.B. Trattler та співавт. (2017), у понад 60% осіб, яким планували хірургію катаракти, спостерігалось зниження часу розриву слізної плівки нижче норми (<5 с). Згідно з результатами іншого дослідження, в 54% пацієнтів із катарактою до операції була встановлена дисфункція мейбомієвих залоз різного ступеня вираженості, а в 56% мали місце ознаки атрофії мейбомієвих залоз (Cochener B. et al., 2018).

У пацієнтів із катарактою також часто діагностують дисфункцію очної поверхні (спектр захворювань, які призводять до появи клінічних ознак і значимих для пацієнта суб'єктивних очних симптомів). Р. Gupta та співавт. (2018) вказують, що в 39% осіб із запланованою хірургією катаракти спостерігаються дефекти епітелію рогівки, в 56% – порушення осмолярності слізної плівки, у 80% – хоча б один позитивний тест на ураження очної поверхні.

Ці зміни можуть призводити до незадоволеності пацієнтів результатами хірургії катаракти. Тому ще на етапі планування хірургічного втручання рекомендується виявлення ознак ХСО та їх адекватна корекція.

Доповідачка зазначила, що відновлення функції слюзоутворення після проведеного втручання відбувається дуже повільно. Наприклад, час розриву слізної плівки не повертається до нормальних значень навіть через 3 місяці після операції та становить у середньому 4,1-4,4 с. Компресійний тест також демонструє достовірне порушення функції мейбомієвих залоз (Ameen E.I. et al., 2018). Отже, вираженість ХСО після хірургії катаракти достовірно посилюється та не повертається до вихідного рівня протягом тривалого часу після операції, незважаючи на позитивну динаміку. Симптоми сухого ока істотно знижують якість життя пацієнтів і їхню задоволеність операцією та є причиною розвитку ускладнень.

У зв'язку з цим пацієнти після оперативного лікування катаракти потребують тривалої слюзозамісної терапії (протягом 3-6 місяців) безпечними й ефективними препаратами. Цим вимогам повною мірою відповідає засіб Катіонорм®.

У післяопераційному періоді рекомендується проводити регулярний контроль стану повік і, за необхідності, своєчасно розширювати стандартну терапію. Це може бути додаткове призначення нестероїдних протизапальних препаратів, кортикостероїдів як до, так і після операції (з перервою до 2 тижнів у ранньому післяопераційному періоді).

Вищезазначені заходи дадуть змогу скоротити тривалість очного дискомфорту після операції та швидше повернути пацієнта до активного життя.

Пересадка рогівки

При пересадці рогівки відбувається пересічення рогівкових нервів, що призводить до порушення дуги мигального рефлексу. Крім того, порушення рельєфу очної поверхні

та сферичності рогівки супроводжується погіршенням адгезії слізної плівки до рогівки. Ситуацію ускладнюють супутні патології повік і системні захворювання.

Поширеною причиною хірургічного втручання на рогівці є лікування кератоконусу. У більшості випадків це захворювання зустрічається в осіб молодого віку (30-40 років), які на перший погляд не повинні страждати на ХСО.

Насправді в пацієнтів із кератоконусом ХСО виявляють у 84,5% випадків, хронічний блефарит і дисфункцію мейбомієвих залоз – у 63,3% випадків іще до пересадки рогівки. Зазвичай стаж носіння жорстких контактних лінз у таких пацієнтів становить понад 7 років. Поряд із цим спостерігається значне порушення конгруентності повік й очної поверхні (Ситник В.Г., 2019). Тому за 1,5 місяці до запланованої операції важливо провести підготовче лікування заміниками слюзи.

Відновлення очної поверхні відбувається не раніше 18-24 місяців після операції. У післяопераційному періоді нерідко розвивається персистуюча ерозія трансплантата (13,6%), яка може погіршити прогноз щодо зору. Тому в цей часовий проміжок пацієнт повинен обов'язково застосовувати препарати штучної слюзи та перебувати під наглядом офтальмолога. Основна задача лікування ХСО після кератопластики полягає в створенні сприятливого фону для приживлення рогівкового трансплантата. Для забезпечення цих умов оптимальним вважається застосування комбінації рідких і гелевих препаратів (наприклад, комбінація препаратів Окутиарз® і Катіонорм®). Також у схему лікування повинні обов'язково входити репаранти та кортикостероїди у вигляді інстиляцій 0,1% розчину дексаметазону.

Отже, успіх хірургічних втручань на передній поверхні ока багато в чому залежить від ретельної передопераційної підготовки й адекватного післяопераційного ведення пацієнтів. Допомогти у вирішенні цих завдань дають змогу якісні та безпечні препарати офтальмологічної лінійки компанії Santen.

Підготував В'ячеслав Кулимчук



ANNIVERSARY

130th

ЕКСПЕРТ В ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ СУХОГО ОКА

Катіонорм®

Окутиарз®

ОФТАГЕЛЬ®

10 мл

Катіонорм®

М'яка емульсія для очей, емульсія, без консервантів, Катіонорм®

10 мл

Окутиарз®

Катіонорм®

ОФТАГЕЛЬ®

Офлагель®

Катіонна емульсія технології Novasorb

Гіалуронова кислота 0,15% надвисокої молекулярної маси

Карбомер 0,25%

Захищені краплі для очей, емульсія Катіонорм®, 10 мл

Катіонорм® – офтальмологічна стерильна емульсія для очей. Без консервантів. Склад: мінеральні масла, гіалурон, титановий діоксид, полісорбат 180, три-гідроксирети, триметилін, цетиловий спирт (як катіонне речовина), вода. Призначений для уникнення синдрому «сухого ока». Застосовується після операції на передньому відрізку ока. Протипоказання: Алергія на який-небудь із компонентів препарату. Інтервал між закапуваннями кожного наступного препарату повинен становити не менше 5 хвилин. Рекомендована закладка останньої. Сухоїм у вигляді контактного ліка. Режим дозування: По 1 краплі 1-4 рази на день. Не застосовувати більше 3 міс. після відкриття флакону. Після дії: В разі рідких випадків короткочасно – подразнення очей, біль в оці, відчуття стороннього тіла, почервоніння очей, посилення в оці, свербіж, відчуття печіння в оці, тимчасова нечіткість зору, запалення повік або набряк повік. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Коротка інструкція Окутиарз® краплі очей. Окутиарз®

Окутиарз® – офтальмологічна стерильна емульсія для очей. Без консервантів. Склад: мінеральні масла, гіалурон, титановий діоксид, полісорбат 180, три-гідроксирети, триметилін, цетиловий спирт (як катіонне речовина), вода. Призначений для уникнення синдрому «сухого ока». Застосовується після операції на передньому відрізку ока. Протипоказання: Алергія на який-небудь із компонентів препарату. Інтервал між закапуваннями кожного наступного препарату повинен становити не менше 5 хвилин. Рекомендована закладка останньої. Сухоїм у вигляді контактного ліка. Режим дозування: По 1 краплі 1-4 рази на день. Не застосовувати більше 3 міс. після відкриття флакону. Після дії: В разі рідких випадків короткочасно – подразнення очей, біль в оці, відчуття стороннього тіла, почервоніння очей, посилення в оці, свербіж, відчуття печіння в оці, тимчасова нечіткість зору, запалення повік або набряк повік. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ОФТАГЕЛЬ® (OFTAGEL®)

Офлагель® – офтальмологічна стерильна емульсія для очей. Без консервантів. Склад: мінеральні масла, гіалурон, титановий діоксид, полісорбат 180, три-гідроксирети, триметилін, цетиловий спирт (як катіонне речовина), вода. Призначений для уникнення синдрому «сухого ока». Застосовується після операції на передньому відрізку ока. Протипоказання: Алергія на який-небудь із компонентів препарату. Інтервал між закапуваннями кожного наступного препарату повинен становити не менше 5 хвилин. Рекомендована закладка останньої. Сухоїм у вигляді контактного ліка. Режим дозування: По 1 краплі 1-4 рази на день. Не застосовувати більше 3 міс. після відкриття флакону. Після дії: В разі рідких випадків короткочасно – подразнення очей, біль в оці, відчуття стороннього тіла, почервоніння очей, посилення в оці, свербіж, відчуття печіння в оці, тимчасова нечіткість зору, запалення повік або набряк повік. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Увага! Препарати, представлені виробником в Україні: Представителі – Сантен СІ – в Україні – 04050, м. Київ, вул. М. Пилипенка, 13, корпус 7, етаж 15; телефон 344 2008955; e-mail: ua.santen@oht.com. Інформація наведена у скороченому вигляді. Перед призначенням застосування препарату, будь ласка, ознайомитися з повним текстом Інструкції Катіонорм®, Окутиарз®, Офлагель®, Окутиарз®, Окутиарз®. Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну доповідь інформацію, призначений для розповсюдження в спеціалізованих виданнях і персонального використання спеціалістами охорони здоров'я. Поширення про необхідність виписки, що виникло в період лікування, або поширення на місти препаратів ви можете за адресою або телефон Представництва або на e-mail: ru@oht.com.ua. Дата виготовлення: червень 2020. Строк придатності: червень 2022.

Більш детально інформацію про синдром сухого ока ви можете отримати на сайті okzrenie.com.ua

Освітній портал для спеціалістів охорони здоров'я santen.chil.com.ua

Здоров'я України

25

Бактеріальні кератити: Чому важливо вчасно розпочати лікування

15-17 жовтня відбулася науково-практична онлайн-конференція з міжнародною участю «Рефракційний пленер 2020». Традиційно велику увагу було приділено запальним захворюванням ока. Завідувачка кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук Наталя Валентинівна Малачкова розповіла про сучасні аспекти лікування бактеріальних кератитів.



Н.В. Малачкова

Доповідачка зазначила, що до факторів ризику бактеріальних кератитів належать носіння контактних лінз, травма рогівки, ерозії рогівки та рецидивуючі ерозії, імунокомпрометуючі стани, автоімунні захворювання.

Грамнегативна флора є вірулентнішою та може спричинити серйозні інфекційні ураження рогівки та перфорацію ока. Найчастіше грамнегативні бактеріальні кератити розвиваються в користувачів контактних лінз. За даними світової статистики, в 70% випадків грамнегативні кератити зумовлює *Pseudomonas aeruginosa*. Цей збудник характеризується високою спорідненістю до полімерних матеріалів і здатністю підвищеної адгезії до контактних лінз. *P. aeruginosa* стійка до УФ-випромінювання, може розмножуватися в анаеробних умовах і має низьку чутливість до більшості антибактеріальних препаратів.

Фахівці, котрі займаються лікуванням захворювань поверхні ока, акцентують увагу на тому, що останніми десятиліттями частота очних інфекцій, зумовлених синьогнійною паличкою, зросла більш ніж у 100 разів. Псевдомонадні кератити мають тяжкий перебіг, вони більш резистентні до протимікробної терапії; високим є ризик розвитку ускладнень.

Після загибелі синьогнійна паличка виділяє ендотоксин, який характеризується високою патогенністю до тканин рогівки; він здатен спричинити ускладнений перебіг кератиту та перфорацію рогівки. *P. aeruginosa* досить швидко набуває резистентності до протимікробних препаратів та утворює плівкові форми на поверхнях із синтетичних матеріалів.

Зростання частоти псевдомонадних кератитів потребує застосування для емпіричної терапії антибіотиків із доведеною активністю щодо синьогнійної палички (левофлоксацин, ципрофлоксацин тощо). У лікуванні кератитів добре себе зарекомендував топічний препарат Левоксимед, який містить у своєму складі 0,5% розчин левофлоксацину (фторхінолон III покоління з антисиньогнійною активністю). Саме левофлоксацин схвалений FDA як препарат вибору в лікуванні бактеріальних кератитів, оскільки забезпечує ширше охоплення грампозитивних мікроорганізмів порівняно з іншими фторхінолонами. Загалом антибактеріальна активність левофлоксацину охоплює майже весь спектр потенційних збудників, включно з грампозитивними, грамнегативними патогенами й атипичними мікроорганізмами.



Зручним інструментом для вивчення патогенетичних механізмів ураження рогівки, розроблення нових і корекції наявних схем терапії тощо є експериментальні моделі бактеріальних кератитів. Наталя Валентинівна з колегами провели дослідження, метою котрого було створити експериментальну модель псевдомонадного кератиту на кролях із застосуванням різних методик інфікування рогівки, в тому числі асоційованого з контактною лінзою. Псевдомонадний кератит відтворювали шляхом нанесення на деепітелізовану поверхню рогівки кроля культури *P. aeruginosa* з покриттям рогівки м'якою контактною лінзою та без цього.

При застосуванні контактних лінз під час відтворення моделі експериментального кератиту середня кількість мікроорганізмів у матеріалі була в 10^6 - 10^7 разів вищою через 24 год після зараження, ніж у групах тварин, у яких кератит спричиняли лише інфікуванням рогівки. Кількість бактерій зменшувалася майже в 36 тисяч разів через 24-48 год після видалення лінзи в цих групах, натомість у першій групі через 72 год після інфікування *P. aeruginosa* не виявлялася. Негативні результати культури з поверхні ураження з одночасним бактеріологічним виявленням *P. aeruginosa* в стромі рогівки можна пояснити поглибленням процесу за рахунок дії факторів вірулентності збудника, внаслідок чого бактерії уникають місцевих факторів захисту та вимивання сльозою, перебуваючи в аваскулярній тканині рогівки.

Для лікування експериментального кератиту застосовували препарат Флоксимед, який виявився ефективним стосовно 90% штамів патогенних мікроорганізмів. Поряд з антибіотиком застосовували розчин антисептика декаметоксину, що крім безпосередньої протимікробної дії здатен сприяти руйнуванню бактеріальної плівки та забезпечує механічне вимивання гнійних мас. Із застосуванням такої схеми терапії вдалося вилікувати навіть найтяжчі випадки кератиту та запобігти розвитку перфорації рогівки.

Результати дослідження дали змогу зробити такі висновки:

- режим активної частоті інстиляції особливо важливий у першу добу лікування;
 - для швидкого знищення збудника необхідно створити максимально високу та тривалу концентрацію антибіотика у вогнищі інфекції;
 - очні інфекції необхідно лікувати швидко й настійно, що є одним з основних шляхів зниження ризику бактеріальної резистентності та перешкоджає мутаціям бактеріальної ДНК.
- У другій частині своєї доповіді Наталя Валентинівна розповіла про основні підходи до лікування бактеріальних кератитів з урахуванням результатів вищевказаного дослідження.
- Загальні підходи до лікування кератитів включають:
- етіотропну терапію: антибіотики (фторхінолон або тобраміцин), протівірусну терапію, антисептики, протигрибкові препарати (ітраконазол, вориконазол);
 - симптоматичну протизапальну терапію: нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП), можливим є застосування кортикостероїдів;
 - знеболення.

Емпірична антибактеріальна терапія до отримання результатів культури залежить від ризику ускладненого перебігу захворювання.

Низький ризик – визначення непрофарбованого інфільтрату на периферії <1 мм у діаметрі, пацієнт не користується контактними лінзами – призначення антибіотика з антисептиком.

Середній ризик – визначення профарбованого інфільтрату (порушення цілісності епітелію) на периферії <2 мм у діаметрі, незначна реакція передньої камери ока, незначні виділення. До схеми лікування варто додати фторхінолони.

Високий ризик – стромальні інфільтрати >2 мм, середня чи виражена реакція в передній камері ока, гнійні виділення. Необхідно закапувати антибіотик щогодини; при цьому рекомендується поєднання відразу двох антибіотиків: гентаміцин/тобраміцин + фторхінолон. Результат лікування бажано оцінити через 2 дні. У разі покращення через 4 дні кратність закапування антибіотика слід зменшити. Загальний термін лікування має становити не менше 14 днів.

Дуже тяжкий перебіг кератиту – рекомендується застосовувати тобраміцин (1,5%) кожні 30-60 хв (4-10 днів), левофлоксацин/офлоксацин (0,3%) кожні 1-6 год.

За перфорації рогівки показана системна антибіотикотерапія фторхінолонами, а також циклоплегіки (циклопентолат 1% 4 р/день). У разі вираженого больового синдрому та запальних проявів рекомендовано пероральний прийом парацетамолу 500-1000 мг через 4-6 год (максимальна доза – 4000 мг/добу), або ібупрофену по 400-800 мг через 4-6 год (максимальна доза – 2400 мг/добу), або напроксену 500 мг одноразово, надалі – по 250 мг кожні 6-8 год (максимальна доза – 1250 мг/добу).

Контроль ефективності лікування здійснюють через 24-48 год від початку застосування антибіотика. За відсутності результату необхідно замінити антибіотик на цефуроксим (10%) або гентаміцин (1,5%). На старті рекомендується застосовувати антибіотик у навантажувальній дозі – закапування кожні 5 хв протягом 30 хв; надалі – 2 р/год. Часте закапування дає змогу досягти високої концентрації антибіотика в передній камері ока, що дозволяє уникнути застосування субкон'юнктивальних ін'єкцій антибіотика. Оцінку відповіді на зміну антибіотика рекомендується провести через добу.

Також можна розглянути додаткове призначення хлоргексидину (0,02%) чи гексамідину (0,1%) щогодини протягом 48 год.

У разі запальних проявів (склерит, лімбіт) можна розглянути місцеве застосування НПЗП (Клодифен) або кортикостероїдів (Медексол). За наявності вираженого больового синдрому рекомендується інстиляція Медролгіну (препарат, який містить кеторолак). Необхідно враховувати, що застосування неефективного чи недостатньо ефективного антибіотика може спричинити хронічну бактеріальну колонізацію поверхні ока та повік.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



Медролгін

Кеторолак

краплі очні,
розчин

5 мг/мл
5 мл

Максимальна протизапальна, анальгезуюча дія та швидкий клінічний ефект досягається при 2-кратних інстиляціях на день

Протизапальна
Анальгезуюча
Протинабрякова
Антипроліферативна дія

- Дозволяє зменшити запалення та біль
- Зменшує інтенсивність проліферативних процесів у тканинах пошкодженого ока
- Сприяє здатності підтримувати мідріаз, що перешкоджає зрощенню зіниць
- Має високу проникаючу здатність
- Низьку системну абсорбцію

МЕДРОЛГІН. Показання. Біль та запалення після хірургічного лікування катаракти. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними ефектами, що спостерігалися у 1-6% пацієнтів, були підвищений внутрішньоочний тиск, кон'юнктивальна гіперемія та/або крововилив, набряк рогівки, очний біль, головний біль, свербіж та запалення зір. Дені з цих ефектів можуть бути наслідком хірургічних процедур з приводу лікування катаракти. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Завис.** УОПІД МЕДИЦИН ПТД. **Виробник.** К.О. Ромфарм Компані С.РЛ, Румунія. ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №553 від 14.12.2015 р. РП №УА/14770/01/02. 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.

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

AMERICAN ACADEMY
OF OPHTHALMOLOGY*

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Огляд новин щорічної наукової зустрічі Американської академії офтальмології

Американська академія офтальмології (American Academy of Ophthalmology, AAO) – найбільша у світі асоціація фахівців у галузі офтальмології, що бере початок з Американської академії офтальмології та отоларингології, заснованої ще в далекому 1896 році. У 1979 році асоціація розділилася; було створено дві окремі академії для кожної спеціальності. Щороку AAO для обміну досвідом проводить наукові зустрічі, котрі об'єднують тисячі офтальмологів з усього світу. 124-та зустріч AAO через пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19) відбулася у віртуальному форматі, але мала неймовірний успіх: майже 9 тис. учасників зі 101 країни, 215 повноцінних сесій, 118 стендів на онлайн-виставці. З деякими цікавими новинами з презентованих на цій конференції пропонуємо ознайомитися нашим читачам.

COVID-19 і патологія очей: невже є зв'язок?

Уже відомо, що низка захворювань і патологічних станів здатні підвищувати ризик розвитку й тяжкого перебігу COVID-19. Своєю чергою, коронавірусна інфекція вражає не тільки легені, а й чимало інших органів і систем із розвитком різноманітних ускладнень. Та невже є зв'язок між патологією ока та COVID-19?

Дійсно, є. Ще в березні AAO розіслала своїм членам попередження про те, що COVID-19 може зумовлювати кон'юнктивіт. Описано випадки, коли кон'юнктивіт узагалі був єдиним проявом інфекції SARS-CoV-2. За новими даними, що обговорювалися на AAO 2020, COVID-19 потенційно може бути пов'язаний із серйознішими наслідками з боку очей.

Зокрема, за повідомленням Amilia Schrier, усього за 2 міс у трьох пацієнтів нью-йоркської лікарні Northwell Health із позитивним результатом на COVID-19 діагностували кератит, який швидко спричинив ендотальміт і значну втрату зору. Око одного пацієнта взагалі довелося видалити. Бактеріологічний аналіз показав три різні збудники в цих пацієнтів – *Streptococcus pneumoniae*, *Serratia marcescens* і *Candida parapsilosis*.

Експерти зазначають, що кератит дуже рідко зумовлює ендотальміт; зазвичай це відбувається після хірургічних втручань або травм. За словами Amilia Schrier, хоча доказів того, що саме вірус SARS-CoV-2 спричинив руйнівну очну інфекцію, немає, відразу три випадки швидкого прогресування кератиту до ендотальміту на тлі COVID-19 потребують подальшого розслідування.

Тяжкий синдром сонного апное є незалежним предиктором діабетичного макулярного набряку

Такі результати отримали J.F. Chiang і співавт. у великому ретроспективному дослідженні. Вони встановили, що пацієнти з цукровим діабетом 2 типу мають значно більшу ймовірність розвитку діабетичного макулярного набряку (ДМН) за наявності в них тяжкого синдрому сонного апное.

Зокрема, поширеність тяжкого синдрому апное сну була майже вдвічі вищою в пацієнтів із ДМН порівняно з хворими без нього (80,6 проти 45,5%; $p=0,014$). Своєю чергою, в пацієнтів із тяжкою формою сонного апное було значно більше потовщення жовтої плями порівняно з тими, хто мав менш серйозний синдром сонного апное чи не мав його взагалі (448,7 проти 319,2 мкм; $p<0,001$). У багатофакторному аналізі тяжкий синдром сонного апное був незалежним фактором ризику розвитку ДМН (відносний ризик 9,87; $p=0,004$) поряд з артеріальною гіпертензією ($p=0,043$) та рівнем глікованого гемоглобіну ($p=0,040$). Теоретичним поясненням такого зв'язку, на думку дослідників, є стимулювання експресії фактора росту ендотелію судин гіпоксією на тлі сонного апное.

На сьогодні вже достеменно відомо, що тяжкий синдром сонного апное має зв'язок із безліччю розладів/захворювань, включаючи серцево-судинну, нервово-психічну, легенево-патологію та цукровий діабет 2 типу. Крім того, синдром сонного апное асоціюється з численними офтальмологічними проблемами, зокрема блефароптозом, центральною серозною хоріоретинопатією, оклюзією вен сітківки, глаукомою, ішемічною оптичною нейропатією тощо. Як підкреслюють експерти, цей стан потребує обов'язкового виявлення та лікування.

Анти-VEGF-терапія може впливати на ризик розвитку глаукоми

Sahar Bedrood і співавт. вивчали вплив анти-VEGF-препаратів (блокатори ендотеліального фактора росту судин) на поширеність очної гіпертензії та первинної



Рис. Інтраокулярний імплант із флуоцинолоном та інжектор для його введення

відкритокутової глаукоми. До спостережного дослідження вони залучили 624 пацієнтів (927 очей, у які виконувалися інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF-засобів – бевацизумабу, ранібізумабу та їх комбінації). Анти-VEGF-препарати було призначено хворим із приводу вікової макулярної дегенерації чи діабетичної макулопатії.

Дослідники виявили, що в таких пацієнтів спостерігалось значне збільшення рівня частоти очної гіпертензії та первинної відкритокутової глаукоми порівняно зі здоровою контрольною групою ($p<0,00001$ та $p<0,0001$ відповідно). Що більшою була кількість виконаних ін'єкцій, то більшим був ризик.

Пілокарпін – перспективний препарат для корекції пресбіопії

Більшість людей працездатного віку вибиває з колії поява пресбіопії. Ще вчора вони добре бачили вдаль та поблизу, а вже сьогодні для користування смартфоном або читання друкованого тексту змушені використовувати окуляри. Задля допомоги таким пацієнтам фармацевтичні компанії не зупиняються в пошуку медикаментозних засобів, які могли би корегувати вікову пресбіопію. Щонайменше півтора десятка компаній сьогодні працюють над розробленням таких очних крапель; одна з них максимально наблизилася до реєстрації свого продукту.

На зустрічі AAO 2020 було представлено результати двох рандомізованих клінічних досліджень III фази Gemini 1 та 2, в яких вивчали ефективність нової лікарської форми 1,25% пілокарпіну (AGN-190584) в лікуванні пресбіопії. Офтальмологи давно знають, що міотики можуть покращувати зір поблизу, зменшуючи розмір зіниці та створюючи ефект камери-обскуру. Деякі з них, зокрема пілокарпін, можуть також збільшувати акомодацию за рахунок легкого скорочення цилиарного м'яза. Проте, на жаль, звичайні лікарські форми пілокарпіну через кисле середовище характеризуються не найкращою переносимістю, зокрема спричиняють виражені неприємні відчуття під час введення та розмитість зору після закапування. При створенні AGN-190584 науковці намагалися мінімізувати ці побічні ефекти.

У зазначених вище дослідженнях узяли участь 750 пацієнтів із пресбіопією, котрих рандомізували в групи застосування AGN-190584 або транспортного засобу як плацебо 1 р/день протягом 30 днів. У результаті значна кількість пацієнтів із групи пілокарпіну отримали принаймні три додаткові лінії некорегованої гостроти зору поблизу. Також хворі основної групи значно частіше повідомляли про те, що пресбіопія стала менше впливати на їхнє повсякденне життя (порівняно з групою плацебо).

Жодних серйозних побічних явищ не було пов'язано із застосуванням AGN-190584. Близько 3% осіб скаржилися на головний біль, гіперемію кон'юнктиви, затуманення зору чи біль в очах при закапуванні.

Виробник препарату AGN-190584 планує подати заявку на реєстрацію до Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) в першій половині 2021 р.

Тривалий контроль внутрішньоочного тиску за допомогою інтраокулярного імпланта

Незважаючи на, здавалося би, хороший контроль внутрішньоочного тиску (ВОТ), у деяких пацієнтів глаукома продовжує прогресувати. Серед потенційних причин такого явища експерти називають коливання ВОТ і низьку прихильність хворих до лікування. Дійсно, на прийомі в лікаря ВОТ може бути нормальним. Але постає запитання: чи впевнені ви в щоденному контролі ВОТ вашими пацієнтами?

Для вирішення проблеми поганого комплаєнсу було розроблено біодеградувальний внутрішньоочний імплант із повільним вивільненням аналога простагландину – біматопросту. Такі імпланти з дексаметазоном уже широко використовують у клінічній практиці. Спосіб їх введення схожий на інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF-препаратів. Дослідження *in vitro* показали, що імплант із біматопростом вивільняє діючу речовину протягом приблизно 3 міс, а випробування *in vivo* встановили, що препарат визначається в оці в достатній концентрації принаймні протягом 4 міс. Імплант із біматопростом схвалено FDA з березня 2020 р.

У новому масштабному рандомізованому клінічному дослідженні, презентованому на AAO 2020, очний імплант із біматопростом не поступався за ефективністю очним краплям тимололу 2 р/день щодо контролю ВОТ у 1122 пацієнтів із відкритокутовою глаукомою або очною гіпертензією (Craven E.R. et al). У 80% учасників основної групи вдалося досягти стабільного контролю ВОТ завдяки трьом введенням імпланта протягом року, а в $>1/3$ – завдяки лише одному введенню. Варто зазначити, що пацієнти мали 80% шанс утримувати контроль ВОТ протягом 12 міс після останнього введення імпланта, а в $1/4$ хворих ВОТ залишався в безпечному діапазоні протягом 2 років. Серед можливих причин такого тривалого збереження ефекту дослідники називають сприятливе ремоделювання позаклітинного матриксу трабекулярної сітки.

Цей метод лікування добре переносився й супроводжувався тільки такими побічними явищами, що спостерігаються за використання очних крапель аналогів простагландину. На відміну від тимололу біматопрост SR не мав негативного впливу на поля зору.

Понад 80% пацієнтів заявили, що віддали би перевагу імпланту, а не щоденному застосуванню очних крапель. Єдиною проблемою є вартість такого лікування (1000 дол. за один імплант у США) та небажання страхових компаній покривати такі витрати. Водночас, на думку експертів, імплант може бути незамінним для багатьох пацієнтів, зокрема з ранньою деменцією, шизофренією, посттравматичним стресовим розладом чи іншими психічними вадами, а також для тих, хто має серйозні проблеми з переносимістю очних крапель.

Реальний досвід застосування імпланта з флуоцинолоном відповідає результатам клінічних випробувань

Як ми зазначали вище, імпланти з кортикостероїдами вже достатньо широко використовують у клінічній практиці для лікування пацієнтів із ДМН, які не отримали користі від інтравітреальних ін'єкцій анти-VEGF-препаратів.

Ramin Khoramnia доповів на науковій зустрічі AAO 2020, що в умовах реальної клінічної практики внутрішньоочний імплант із флуоцинолоном ацетоніду забезпечує значуще покращення зору та його підтримку протягом 3 років (рис.). Отримані результати не поступаються тим, які було продемонстровано в клінічних випробуваннях. Ramin Khoramnia підкреслив, що це є важливою інформацією, адже реальні дослідження анти-VEGF-препаратів демонструють гірші результати, ніж клінічні випробування.

Проте лікарям важливо пам'ятати про небажані наслідки такого лікування, зокрема катаракту та підвищення ВОТ. Ramin Khoramnia попередив про те, що лікарі можуть бути майже впевнені в тому, що рано чи пізно в їхніх пацієнтів з імплантом кортикостероїду розвинеться катаракта. Саме тому їх рекомендують застосовувати як другу лінію лікування, коли ін'єкції анти-VEGF не дають результатів.

Підготувала **Наталія Александрук**

ТРАЙКОР® 145 МГ

Фенофібрат

Достовірне зниження прогресування діабетичної ретинопатії^{#1,2}

- **Зниження ретинальної експресії фактора росту ендотелію судин (VEGF)¹⁻³ і неоваскуляризації сітківки^{*3,5,6}**
- **Зменшення апоптозу пігментного епітелію сітківки, проникності судин^{*1,5} і розвитку макулярного набряку²**

[#] При цукровому діабеті 2 типу та існуючій діабетичній ретинопатії ^{*} Експериментальні дані
Nanocrystal – нанокристалл

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Трайкор® 145 мг.
2. Keech AC et al. Lancet. 2007;370:1687-97.
3. Abcouwer S.F. et al. DIABETES, 2013, VOL. 62: 36-38.
4. Pathak K. et al. Clin Pharmacokinet (2015) 54:325-357.
5. Simo R. et al. Curr Diab Rep (2015) 15: 24.
6. Royle P, Mistry H, Auguste P, Shyangdan D, Freeman K, Lois N, et al. Health Technol Assess 2015;19(51).

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ТРАЙКОР® 145 МГ. Реєстраційне посвідчення №UA/7921/01/01, дійсне безстроково.

Склад: діюча речовина: фенофібрат; 1 таблетка містить 145 мг фенофібрату; допоміжні речовини: сахароза, натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Препарати, що знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові. Фібрати. Код АТХ C10A B05. **Показання.** Трайкор® 145 мг показаний як доповнення до дієти та інших немедикаментозних методів лікування (наприклад фізичних вправ, зниження маси тіла) при таких станах: тяжка гіпертригліцеридемія з низьким рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності або без нього; змішана гіперліпідемія у випадках, коли застосування статинів протипоказане або є непереносимість статинів; змішана гіперліпідемія у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, на додаток до терапії статинами, коли рівень тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності адекватно не контролюється. **Діабетична ретинопатія:** Трайкор® 145 мг показаний для зменшення прогресування діабетичної ретинопатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та існуючою діабетичною ретинопатією. **Протипоказання.** Печінкова недостатність (включаючи білярний цироз печінки та нез'ясовані персистуючі порушення функції печінки). Встановлені захворювання жовчного міхура. Тяжкі хронічні захворювання нирок. Хронічний або гострий панкреатит, крім випадків гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією. Встановлена фотоалергія або фототоксичні реакції у період лікування фібратами або кетопрофеном. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, зазначеної у розділі «Склад». Також Трайкор® 145 мг не слід застосовувати пацієнтам з алергією на арахіс, арахісову олію або соєвий лецитин, або подібні продукти через ризик виникнення реакцій гіперчутливості. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Фенофібрат посилює дію пероральних антикоагулянтів та може підвищувати ризик кровотечі. Рекомендується зменшити дозу антикоагулянтів приблизно на 1/3 на початку лікування і в подальшому поступово корегувати її відповідно до МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення). Ризик серйозного токсичного впливу на м'язи підвищується при одночасному застосуванні фібрату з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази або іншими фібратами. При супутньому застосуванні фенофібрату та глітазонів відзначалися випадки зворотного парадоксального зниження рівня холестерину ЛПВЩ. Тому рекомендується контролювати рівні холестерину ЛПВЩ при застосуванні комбінації цих препаратів та припинити їх застосування, якщо рівень холестерину ЛПВЩ стає заниженим. За пацієнтами, які одночасно застосовують фенофібрат та препарати, що метаболізуються CYP2C19, CYP2A6 та особливо CYP2C9 і мають вузький терапевтичний індекс, слід ретельно наглядати та у разі потреби відкоригувати дозу цих препаратів. **Особливості застосування.** Перед початком терапії фенофібратом потрібно провести необхідне лікування відповідних станів, які є причиною вторинної гіперхолестеринемії, таких як неконтрольований цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, нефротичний синдром, диспротеїнемія, обструктивна хвороба печінки або алкоголізм. Як і при застосуванні інших ліпідознижувальних препаратів, у деяких пацієнтів зареєстровано підвищення рівнів трансаміназ. У більшості випадків це зростання було тимчасовим, незначним та безсимптомним. Рекомендується перевіряти рівні трансаміназ кожні 3 місяці протягом перших 12 місяців терапії та періодично у подальшому. Слід приділяти увагу пацієнтам, у яких зростають рівні трансаміназ, та припинити лікування, якщо рівні АСТ та АЛТ більш ніж в 3 рази перевищують верхню межу норми. У разі появи симптомів гепатиту (наприклад жовтяниці, свербіжу) та підтвердження діагнозу результатами лабораторних аналізів застосування фенофібрату слід припинити. У пацієнтів, які приймали фенофібрат, повідомлялося про виникнення панкреатиту. Це може бути наслідком недостатньої ефективності лікування пацієнтів із тяжкою гіпертригліцеридемією, прямим впливом препарату або вторинним явищем, опосередкованим каменями у жовчних шляхах або формуванням складу з обструкцією загальної жовчної протоки. Токсичний вплив на м'язи слід запідозрити у пацієнтів із дифузною міалгією, міозитом, м'язовими судомами та слабкістю та/або вираженим підвищенням рівня КФК (у 5 разів вище верхньої межі норми). У таких випадках лікування фенофібратом слід припинити. Ризик токсичного впливу на м'язи може підвищуватися, якщо препарат застосовувати разом з іншим фібратом або інгібітором ГМГ-КоА-редуктази, особливо у разі наявного захворювання м'язів. Якщо рівень креатиніну підвищується більш ніж на 50 % ВМН (верхньої межі норми), лікування фенофібратом слід припинити. Рекомендується перевіряти рівні креатиніну протягом перших 3 місяців після початку лікування та періодично в подальшому. Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази або мальабсорбція глюкози-галактози, не слід приймати цей препарат. Лікарський засіб містить сахарозу, тому пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість фруктози, мальабсорбція глюкози-галактози або недостатність сахарози-ізомальтази, не слід приймати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Трайкор® 145 мг у період вагітності слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків. Невідомо, чи фенофібрат та/або його метаболіти проникають у грудне молоко людини. Не можна виключати наявність ризику для грудних дітей, тому фенофібрат не слід застосовувати у період годування груддю. Клінічних даних щодо впливу на фертильність при застосуванні препарату Трайкор® 145 мг немає. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Трайкор® 145 мг не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Трайкор® 145 мг можна приймати у будь-який час протягом доби незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Дієтотерапію, розпочату до призначення препарату, необхідно продовжити. Під час лікування гіперліпідемії ефективність лікування потрібно контролювати шляхом визначення рівнів ліпідів у сироватці крові. Якщо через кілька місяців (наприклад через 3 місяці) не досягається адекватна відповідь на лікування, слід розглядати додаткові або інші терапевтичні заходи. Дорослим. Рекомендована доза становить 1 таблетку, що містить 145 мг фенофібрату, 1 раз на добу. Якщо пацієнту потрібно застосовувати фенофібрат при двох показаннях (гіперліпідемія та діабетична ретинопатія), слід приймати лише одну таблетку препарату Трайкор® 145 мг на добу. Пацієнтам літнього віку без порушення функції нирок рекомендується звичайна доза для дорослих. Пацієнтам із порушенням функції нирок необхідно зменшити дозу. При хронічних захворюваннях нирок середньої тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв) застосування фенофібрату в наявному дозуванні 145 мг не рекомендоване. Трайкор® 145 мг не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки через відсутність даних. Безпека та ефективність застосування фенофібрату дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені і відповідні дані відсутні. Тому фенофібрат не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Найчастіше відзначені небажані реакції протягом терапії фенофібратом – це розлади травлення, порушення з боку шлунка або кишечника. Наведені далі небажані явища спостерігалися у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (n=2344) із вказаною частотою: Часто ≥ 1/100; Ознаки та симптоми з боку органів травлення (біль у животі, нудота, блювання, діарея, метеоризм), підвищення рівня трансаміназ, підвищений рівень гомоцистеїну в крові***. *** Середнє підвищення рівня гомоцистеїну в крові у пацієнтів, які приймали фенофібрат, становило 6,5 мкмоль/л та було оборотним після припинення терапії фенофібратом. Підвищений ризик появи венозних тромботичних явищ може бути пов'язаний із підвищеним рівнем гомоцистеїну. Клінічна значущість цього не з'ясована. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Трайкор® 145 МГ (TRICOR® 145 MG) від 29.05.2019.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних закладів.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися у ТОВ «Абботт Україна»:

01010, м. Київ, вул.Московська 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2162036



Профілактика появи та прогресування діабетичної ретинопатії: погляд ендокринолога й офтальмолога

Масштаб цього захворювання оцінюють як глобальну пандемію. За останні три десятиліття кількість дорослих людей у світі, котрі страждають на цукровий діабет (ЦД), збільшилася вдвічі, досягнувши у 2017 році показника 460 млн. В Україні офіційно зафіксовано 1 млн 300 тис. пацієнтів із ЦД. Проте, на думку експертів, з огляду на недостатнє виявлення реальна кількість хворих є щонайменше у 2-3 рази більшою.

ЦД (як 1, так і 2 типу) зумовлює ураження судин дрібного та крупного калібру (очей, нирок тощо), спричиняючи мікро- й макроангіопатії: діабетичну ретинопатію (ДР), діабетичну нефропатію та діабетичну нейропатію. ДР є найчастішим ускладненням ЦД і в багатьох країнах залишається основною причиною сліпоти в дорослих людей працездатного віку.

Як часто слід відвідувати офтальмолога хворому на ЦД? Фактори ризику ДР: на що звертати особливу увагу? Як можна запобігти появі цього ускладнення? Хто має призначати терапію – ендокринолог, офтальмолог, сімейний лікар? Чому не варто зволікати з призначенням ліків, зокрема фенотифрату, коли йдеться про ДР? Відповіді на ці й інші запитання 31 жовтня в рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю ORPHTHALMIC HUB 2020 спільними зусиллями шукали фахівці різних спеціальностей.

ДР у фокусі ендокринолога



Новим терапевтичним можливостям профілактики та лікування ДР присвятив свою доповідь **член-кореспондент НАМН України, головний науковий співробітник відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій» НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Борис Микитович Маньковський.**

– ДР – мікросудинне ускладнення ЦД, в основі розвитку котрого лежить ураження судин сітківки з подальшими змінами очного дна у вигляді мікроаневризм, крововиливів, твердих і м'яких ексудативних вогнищ, появи новоутворених судин, відшарування сітківки й розвитку вторинної глаукоми, втрати зору.

У 20% пацієнтів ДР виявляється вже на момент діагностики ЦД 2 типу. Серед людей, які понад 15 років страждають на діабет, ДР мають ⅓.

До факторів ризику ДР належать:

- гіперглікемія;
- тривалість ЦД (прямо корелює з ризиком ДР);
- відсутність / недостатній глікемічний контроль.

Інтенсивна терапія артеріальної гіпертензії, нормалізація ліпідного профілю, навпаки, зменшують

імовірність появи та прогресування ДР. Стосовно віку, типу ЦД, факторів згортання крові, захворювань нирок, малорухливого способу життя, біомаркерів запалення й застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту серед учених поки що немає одностайної думки.

Раннє виявлення ДР (однієї з основних причин сліпоти) та настороженість щодо неї є першочерговим завданням спеціаліста в разі ведення хворого на ЦД, адже на ранніх етапах ДР пацієнти не помічають зниження зору. Скарги з'являються здебільшого на пізніх стадіях, коли уражена макулярна ділянка чи спостерігається значний преретинальний крововилив у склоподібне тіло з вираженими чи навіть грубими проліферативними змінами.

ДР потребує активного скринінгу. Щоб запобігти сліпоті у хворих на ЦД, слід скеровувати їх на огляд до офтальмолога з обов'язковим обстеженням очного дна: пацієнтів із ЦД 1 типу – через 5 років від початку захворювання, а потім щороку; тих, хто страждає на ЦД 2 типу, – відразу після діагностики ЦД, а потім щороку.

Під час ведення хворих на ЦД варто пам'ятати про макроангіопатії, зокрема серцево-судинні захворювання (ССЗ), частка котрих у структурі смертності пацієнтів із ЦД сягає 65-75%. Фактори ризику ССЗ – дисліпідемія, високий артеріальний тиск (АТ) і гіперглікемія – значиміші та небезпечніші за наявності ЦД порівняно з такими у хворих, які не мають порушення обміну глюкози. Наприклад, викурювання пачки сигарет щодня особами без ЦД тотожне за шкідливістю викурюванню 3-4 пачок щодня хворими на ЦД.

Мета лікування ЦД – максимально знизити сумарний ризик появи мікро- й макросудинних ускладнень, що передбачає досягнення цільових рівнів і контроль багатьох показників, модифікацію факторів ризику та лікування супутніх станів. Якщо ж, припустимо, рівні глікованого гемоглобіну та глюкози не перевищують рекомендованих значень, але АТ у пацієнта з ЦД не контролюється, це означає, що призначена терапія не є ефективною.

На які ж показники АТ, ліпідного профілю слід орієнтуватися? Відповідно до настанови Європейського товариства кардіологів щодо ведення пацієнтів із предіабетом, діабетом і ССЗ, розробленої спільно з Європейською асоціацією з вивчення діабету (ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, 2019):

Таблиця. Рекомендації з лікування дисліпідемії за допомогою гіполіпідемічних препаратів (ESC/EASD, 2019)		
Рекомендації	Клас рекомендації	Рівень доказовості
Статини рекомендують як перший оптимальний препарат для зниження ризику ССЗ у пацієнтів із групи високого ризику з гіпертригліцеридемією (ТГ >2,3 ммоль/л або >200 мг/дл)	I	B
Для пацієнтів із високим (або дуже високим) ризиком ССЗ і рівнем ТГ (1,5-5,6 ммоль/л або 135-499 мг/дл) на тлі лікування статинами слід розглядати ω ₃ -ПНЖК (ікосапент етил по 2 г 2 р/день) у поєднанні зі статинами	IIa	B
При первинній профілактиці в пацієнтів, які досягли цільових значень ХС ЛПНЩ, а ТГ >2,3 ммоль/л (або >200 мг/дл), можна розглядати фенотифрат або безафібрат у поєднанні зі статинами	IIb	B
У пацієнтів із високим ризиком, які досягли цільових значень ХС ЛПНЩ, а ТГ >2,3 ммоль/л (або >200 мг/дл), можна розглядати фенотифрат або безафібрат у поєднанні зі статинами	IIb	C

- цільовий рівень АТ: якщо лікування добре переноситься, систолічний АТ (САТ) 130 мм рт. ст., але не менше 120 мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) 80 мм рт. ст., але не менше 70 мм рт. ст.; для пацієнтів віком >65 років САТ 130-139 мм рт. ст., ДАТ <80 мм рт. ст., але не менше 70 мм рт. ст.;
- для хворих із високим ризиком цереброваскулярних подій або діабетичної нефропатії САТ на тлі лікування до <130 мм рт. ст.;
- цільовий рівень ліпідів: при ЦД 2 типу та помірному ризику ССЗ рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл); при ЦД 2 типу та високому ризику ССЗ ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) і зниження ХС ЛПНЩ не менш ніж на 50%; при ЦД і дуже високому ризику ССЗ ХС ЛПНЩ <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) і зниження ХС ЛПНЩ не менш ніж на 50%.

Мені імпонує підхід американських фахівців, які рекомендують призначати статини всім пацієнтам із ЦД віком >40 років для зниження ризику ССЗ.

У хворих на ЦД 2 типу часто відзначається т. зв. атерогенна дисліпідемія, тобто рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) знижується, а тригліцеридів (ТГ) і ХС ЛПНЩ – зростає. Атерогенна дисліпідемія може виявлятися, в т. ч., на тлі нормальних показників загального ХС, підтримує як мікросудинний, так і макросудинний залишковий ризик навіть у разі використання адекватної дози статинів.

Сучасні рекомендації щодо нормалізації ліпідного профілю в пацієнтів із ЦД наведено в таблиці.

Деякі гіполіпідемічні препарати, а саме фенотифрат (Трайкор®, Abbott), здатні зменшувати частоту як мікро-, так і макросудинних ускладнень ЦД за рахунок зменшення рівня ТГ на 40-55%, ХС ЛПНЩ – на 51%, підвищення значень ХС ЛПВЩ на 10-30%. Дуже важливою є здатність фенотифрату збільшувати рівень саме ХС ЛПВЩ, адже арсенал фармакологічних засобів, які впливають на цей показник ліпідного профілю, досить обмежений.

Для профілактики прогресування ДР слід контролювати рівні глікемії, АТ, нормалізувати ліпідний профіль, а також додавати до схеми лікування фенотифрат. Ефективність фенотифрату в лікуванні та сповільненні прогресування ДР була підтверджена в двох масштабних тривалих клінічних випробуваннях за участю пацієнтів із діабетом – FIELD (2007) і субдослідженні ACCORD Eye (2010), гілці ACCORD Lipid.

У дослідженні FIELD порівнювали потребу в лазерній фотокоагуляції на тлі застосування фенотифрату та плацебо, в ACCORD Eye – частоту прогресування ДР у групах прийому симвастатину й фенотифрату та монотерапії симвастатином.

Висновки дослідження ACCORD Eye виявилися доволі цікавими: жорсткий контроль глікемії знижував темпи прогресування ДР на 33%, але збільшував смертність, а жорсткий контроль АТ (САТ <120 мм рт. ст.) корелював зі зростанням частоти прогресування ДР.

У дослідженні FIELD простежувалися позитивні ефекти фенотифрату щодо мікроеваскулярних ускладнень у хворих на ЦД (зокрема, діабетичної нефропатії): частіше спостерігався регрес до нормальбумінурії, рідше з'являлася потреба в діалізі,

Продовження на стор. 30.

Профілактика появи та прогресування діабетичної ретинопатії: погляд ендокринолога й офтальмолога

Продовження. Початок на стор. 29.

зменшувалося співвідношення альбумін/креатинін, рідше фіксувалися прогресування альбумінурії та зниження швидкості клубочкової фільтрації. Також фенотібрам продемонстрував здатність впливати на діабетичну нейропатію: на 37% зменшився ризик будь-яких ампутацій, а також суттєво знизилася ймовірність першої нетравматичної ампутації, т. зв. малих ампутацій (навіть у пацієнтів без захворювання великих судин).

З огляду на дані, отримані у FIELD і ACCORD Eye стосовно ДР, науковці зробили висновок про суттєве зменшення (на 60%) ризику прогресування ДР. Переваги лікування фенотібрам фіксувалися вже через 8 міс від початку терапії та не залежали від наявності в пацієнта дисліпідемії.

! Фенотібрам зменшує ризик розвитку в пацієнтів із ЦД мікроангіопатій загалом і прогресування ДР зокрема. Терапевтичний вплив препарат реалізує завдяки ліпідозалежним і ліпідонезалежним властивостям.

Призначення таблетованого препарату Трайкор® (Abbott) хворим на ЦД для запобігання мікро- та макросудинним ускладненням, сповільнення прогресування ДР є доцільним і ефективним.

ДР у фокусі офтальмолога



Із доповіддю «ДР – грізне ускладнення ЦД: стан проблеми в Україні, сучасні підходи до діагностики та лікування» виступила **професор кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Оксана Петрівна Вітовська.**

– У 2019 році Всесвітня організація охорони здоров'я оцінила поширеність хвороб органа зору та їхню роль в інвалідизації населення. Четверте місце за поширеністю в структурі офтальмологічних захворювань посідає ДР. Виявилось, що кожен 3-й пацієнт із ЦД страждає на ДР (145 млн осіб), а в 45 млн хворих ДР загрожує втратою зору.

В Україні, крім тенденції до збільшення поширеності ЦД і ДР, відзначаються суттєві прогалини в діагностиці зазначених патологій. За експертними оцінками, кожен 2-й випадок ДР залишається невиявленим. На жаль, далеко не всі хворі на ЦД, які потребують консультації офтальмолога, звертаються до спеціаліста: таких лише 50%. І навіть серед пацієнтів, які пройшли офтальмологічне обстеження, адекватне лікування отримують менше половини.

Наскільки небезпечною є ситуація? Наведу кілька фактів.

! Ризик осліпнути в пацієнтів із ЦД є у 29 разів вищим, аніж у їхніх ровесників без ЦД. Серед причин, які зумовлюють втрату зору, одне з провідних місць посідає ДР.

Саме тому важливість співпраці ендокринологів, офтальмологів і сімейних лікарів у веденні хворих на ЦД є беззаперечною.

Хочу зауважити, що рекомендовані методи офтальмодіагностики за наявності ЦД досить прості та доступні:

- тест Амслера (оптимальний метод для скринінгу макулярного набряку);
- оптична когерентна томографія;
- фото + флуоресцентна ангіографія;
- офтальмоскопія;
- периметрія.

Очікується, що невдовзі арсенал фахівців поповнять мобільні додатки для діагностики змін очного дна, котрі наразі на стадії розроблення.

Проте, на жаль, навіть адекватний контроль факторів ризику не гарантує профілактики ДР. Згідно з результатами дослідження Steno-2, через 4 роки ДР розвивалася в 1 з 4 хворих, протягом 8 років – у кожного 2-го. У 30% хворих, які не мали ДР на момент залучення до випробування, спостерігалася її поява; у 82% осіб зі встановленим діагнозом ДР – прогресування.

Вилікувати ДР неможливо, адже це патологія, що постійно прогресує (існують гіпотези, що швидкість процесу корелює з підвищеним рівнем VEGF), тому основна мета лікування – сповільнити розвиток діабетичних уражень сітківки.

Рекомендації щодо частоти спостереження при веденні хворих на ЦД

◀ Непроліферативна ДР (легкого ступеня) – огляди 1 раз на 6-12 міс (імовірність прогресії до проліферативної стадії протягом року – близько 5%).

◀ Непроліферативна ДР (середнього ступеня) – огляди 1 раз на 4-8 міс (імовірність прогресії до проліферативної стадії протягом року – близько 27%).

◀ Непроліферативна ДР (тяжкого ступеня) – огляди 1 раз на 2-3 міс (імовірність прогресії до проліферативної стадії протягом року – близько 50%).

◀ Діабетичний макулярний набряк – огляди кожні 1-2 міс (до стабілізації процесу за допомогою лазерної чи фармакотерапії; надалі частота спостереження залежить від того, який препарат використовується; в середньому 1 раз на 3 міс).

У розрізі сучасних можливостей лікування хочу акцентувати увагу на препараті фенотібрам і на двох випробуваннях, про котрі вже йшлося (ACCORD Eye, FIELD), проаналізувавши їх результати з позиції офтальмолога.

У дослідженні ACCORD Eye оцінювали вплив фенотібрам на прогресування ДР у майже 1600 пацієнтів із ЦД 2 типу. Їх розподілили на групи прийому симвастатину + фенотібрам (Трайкор®, Abbott) і симвастатину + плацебо. Повне офтальмологічне обстеження здійснювали на початку спостереження та через 4 роки. На момент залучення до випробування ДР відзначалася в кожного 2-го пацієнта (в 99% випадків – непроліферативна форма).

Фенотібрам знижував ризик прогресування ДР у пацієнтів із ЦД 2 типу (в загальній популяції обстежуваних – на 40%, серед хворих із діагностованою ДР – на 57%). Профіль безпеки препарату оцінили як хороший: серйозні побічні ефекти траплялися рідко, а їх частота в обох групах виявилася зіставною. Фенотібрам продемонстрував ефективність незалежно від того, які рівні ТГ і ХС ЛПВЩ фіксували в пацієнтів.

! Важливо й те, що прийом препарату не потребує додаткового біохімічного контролю, що спрощує роботу лікаря та зменшує фінансове навантаження на хворих.

У дослідженні FIELD науковці вивчали серцево-судинні наслідки в пацієнтів із ЦД 2 типу (n=9795) і перевіряли, чи може тривала терапія фенотібрам зменшити ризик мікро- та макросудинних ускладнень ЦД. Офтальмологічне субдослідження FIELD (n=1012) мало на меті встановити, чи зменшує тривале лікування фенотібрам імовірність прогресування ДР і потребу в лазерному втручанні в пацієнтів із ЦД 2 типу порівняно з групою плацебо. Аналізували кількість проведених сеансів лазерної терапії; те, як часто у хворих з'являлася в ній потреба, та частку випадків прогресування ДР.

Фенотібрам достовірно (на 31%) знижував потребу проведення першої лазерної терапії при ДР (тобто відтерміновував необхідність лазерного втручання, сповільнював прогресування ДР). Лікування фенотібрам допомогло знизити загальну кількість курсів лазерної хірургії ДР на 37%.

Результати, отримані в офтальмологічному субдослідженні FIELD, свідчать: фенотібрам ефективно (на 79%) зменшує ризик прогресування ДР у пацієнтів, які мають таку патологію; знижує ймовірність появи серйозної патології сітківки на 34%. Ці дані узгоджуються з висновками ACCORD Eye, де профілактичний вплив фенотібрам щодо прогресування ДР був значимішим у хворих, які вже мали таке захворювання.

! Узагальнюючи висновки FIELD та ACCORD Eye, дослідники наголосили на загальному (60%) зниженні частоти прогресування ДР на тлі застосування фенотібрам.

Фенотібрам не впливає на частоту нових випадків ДР, але, як припускають науковці, зменшує ризик появи макулярного набряку (0,8 vs 2,2% у групі плацебо). Останні дані вказують на позитивні ефекти фенотібрам в разі ексудативної форми вікової макулярної дегенерації завдяки дії на VEGF.

Механізм дії фенотібрам в терапії ДР іще вивчається; його терапевтичний потенціал реалізується за рахунок впливу на ліпідний профіль і завдяки ліпідонезалежним ефектам, як-от здатність сповільнювати неоваскуляризацію сітківки, запобігати апоптозу ендотеліальних клітин сітківки, сприяти нейропротекції, чинити антиоксидантну та протизапальну дію, забезпечувати захист гемато-ретинального бар'єра.

Фенотібрам є чудовою додатковою терапевтичною опцією в лікуванні пацієнтів не тільки з непроліферативною ДР, а й серед хворих, які мають проліферативну ДР або діабетичний макулярний набряк; його внесено до протоколів лікування ДР у багатьох країнах, зокрема The Royal College of Ophthalmologists (UK, 2012), Canadian Ophthalmological Society (2017).

Дані досліджень переконливі: фенотібрам (Трайкор®) ефективно сповільнює прогресування ДР. Окрім того, це єдиний таблетований препарат, який має анти-VEGF активність. Фенотібрам підходить для лікування ДР будь-якої стадії, має простий і зручний режим використання – по 1 таблетці 1 р/день.

Підсумовуючи сказане експертами, варто виокремити кілька тез. ЦД – міждисциплінарна проблема, до вирішення котрої слід залучати ендокринологів, офтальмологів, кардіологів, сімейних лікарів, нефрологів тощо. Варто зберігати настороженість і розглядати кожного пацієнта як потенційного хворого на ЦД (а також ДР); чітко дотримуватися рекомендацій зі скринінгу ДР; не відтерміновувати призначення терапії, коли патологію вже діагностовано, навіть якщо скарги в пацієнта відсутні, адже ціною за вагання та зволікання може бути втрата зору.

Підготувала **Олександра Марченко**

Obesity Week 2020: що нового в боротьбі з ожирінням?



«У кожній товстій людині сидить ув'язнена худа та дико голосить, щоб її випустили» – цьому афоризму британського літературного критика Сіріла Конноллі вже близько півстоліття, але він із неймовірною точністю передає весь відчай, пов'язаний із проблемою ожиріння. Усі ми знаємо, якої величезної шкоди здоров'ю людини завдає надмірна вага, але й досі ніхто не запропонував універсального рішення. Втішає одне – науковий пошук триває. Із найцікавішими дослідженнями, презентованими на віртуальній міжнародній науковій зустрічі Obesity Week 2020, пропонуємо ознайомитися нашим читачам.

Ожиріння – потужний фактор ризику розвитку тяжкої пневмонії, асоційованої з COVID-19

Чимало захворювань так чи інакше пов'язані з ожирінням; не є винятком і коронавірусна хвороба (COVID-19). Із весни, за результатами значної кількості досліджень, було відомо, що люди з ожирінням мають більшу ймовірність госпіталізації, інвазивної вентиляції легень і смерті в разі розвитку COVID-19. Але донедавна не було ясно, чи є індекс маси тіла (ІМТ) незалежним фактором ризику несприятливих наслідків COVID-19.

На Obesity Week 2020 було представлено результати масштабного міжнародного когортного дослідження M. Chetboun і співавт., під час якого вивчали фактори ризику розвитку тяжкої пневмонії, асоційованої з COVID-19. Автори проаналізували медичні картки 1461 пацієнта, котрі були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) із підтвердженням діагнозом COVID-19 (позитивний ПЛР-тест мазка з носа чи глотки). Участь у випробуванні взяли медичні центри Франції, Італії, США, Ізраїлю, Бельгії та Іспанії. Первинною кінцевою точкою була частота тяжкої пневмонії COVID-19, що визначається потребою в інвазивній механічній вентиляції легень, вторинною – 28-денна смертність від усіх причин.

Близько ¾ учасників дослідження – чоловіки (73%), що відповідає результатам інших досліджень. Середній вік становив 64 роки, середній ІМТ – 28,1 кг/м². Половина хворих мала артеріальну гіпертензію (52%), 29% – цукровий діабет, 29% – гіперліпідемію, 6,5% – курці. Майже ¾ пацієнтів (74%) потребували інвазивної механічної вентиляції легень, а 36% померли протягом 28 днів після госпіталізації до ВІТ.

З'ясувалося, що найбільш значущими незалежними предикторами тяжкої пневмонії були вік, чоловіча стать й ожиріння. Що більший ІМТ, то вищим був ризик пневмонії. Така лінійна кореляція спостерігалася після поправки на інші можливі фактори ризику, як-от вік, стать, діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та куріння. Найвираженіший негативний вплив ожиріння був у жінок віком <50 років. Кожне збільшення ІМТ на 5 кг/м² асоціювалося з підвищенням ризику інвазивної механічної вентиляції легень на 27% у загальній когорті та на 65% серед жінок віком <50 років.

У цьому випробуванні було отримано й дещо несподівані результати. Зокрема, автори підтвердили т. зв. парадокс ожиріння, про котрий багато говорять останніми роками; він полягає в тому, що смертність є найнижчою в осіб із надмірною масою тіла та помірним ожирінням порівняно з нормальною масою тіла й морбідним ожирінням. Зокрема, в цьому спостережному дослідженні ризик смерті протягом 28 днів після надходження до ВІТ із приводу COVID-19 був найменшим за ІМТ 25-35 кг/м². Але в осіб із морбідним ожирінням ризик смерті все-таки був значно вищим. Так, після поправки на інші можливі фактори ризику ІМТ ≥40 кг/м² асоціювався зі збільшенням смертності на 68% порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла.

Ще однією несподіванкою дослідження стала відсутність достовірного зв'язку між ризиком тяжкої пневмонії, асоційованої з COVID-19, і такими патологічними станами, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія та куріння.

Отже, надмірна маса тіла є чітко встановленим фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, а морбідне ожиріння – предиктором летального наслідку. Як наголошують автори дослідження, саме тому такі пацієнти мають особливо ретельно дотримуватися соціальної дистанції для мінімізації ризиків зараження. Постає

питання щодо того, чи зможе зниження маси тіла в осіб з ожирінням зменшити ризик тяжкого перебігу COVID-19 у майбутньому. Наразі відповіді немає.

Пандемія COVID-19 поглиблює проблему ожиріння

J. Almandoz і співавт. вивчають вплив пандемії COVID-19 на поведінку та психічне здоров'я людей, у т. ч. осіб з ожирінням. У цьому дослідженні взяли участь 123 пацієнти, котрі спостерігаються в клініці лікування ожиріння та бариатричної хірургії (87% жінок, середній вік – 51,2 року, середній ІМТ – 40,2 кг/м²). Третина учасників раніше перенесла бариатричне втручання, решта брали участь в інших програмах лікування ожиріння чи ще готувалися до операції.

Проведене онлайн-опитування показало, що через карантин близько половини пацієнтів зменшили тривалість та інтенсивність фізичних вправ, почали робити запаси їжі й більше їсти внаслідок стресу. Приблизно ¾ респондентів спостерігали збільшення депресії та тривожності після початку пандемії COVID-19. Усе це суттєво заважає контролювати вагу (на думку більшості з опитаних пацієнтів).

Модифікація способу життя часто не може протидіяти обезоженному ефекту деяких лікарських засобів

Низка препаратів має такий побічний ефект, як збільшення маси тіла. Найвідомішими обезоженними лікарськими засобами є антидепресанти, похідні сульфонілсечовини й інсулін.

На Obesity Week 2020 було презентовано результати нового post-hoc-аналізу дослідження Look AHEAD, під час якого вивчали ефективність інтенсивної модифікації способу життя щодо зниження маси тіла в пацієнтів з ожирінням і цукровим діабетом 2 типу, котрі приймають обезоженні препарати.

Автори встановили, що такі люди мали на 32% менший шанс знизити масу тіла на ≥5% порівняно з тими, хто не приймав обезоженні препарати (відношення шансів (ВШ) 0,68; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,58-0,80). У тих, хто застосовував ≥2 обезоженні препарати, шанс був іще меншим (ВШ 0,58; 95% ДІ 0,47-0,71).

Аналіз за окремими препаратами продемонстрував такі показники ВШ зниження маси тіла на ≥5%: похідні сульфонілсечовини – 0,77 (95% ДІ 0,66-0,89), препарати інсуліну – 0,69 (95% ДІ 0,57-0,85), антидепресанти – 0,82 (95% ДІ 0,68-0,98). Антидепресанти дуже суттєво скорочували шанси щодо зниження маси тіла на ≥10% від початкової маси тіла (ВШ 0,59; 95% ДІ 0,48-0,74). Антидепресанти були об'єднані в одну загальну категорію; дані про окремі препарати цієї групи не аналізувалися.

Отже, в разі призначення лікування пацієнтам із надмірною масою тіла й ожирінням дуже важливо враховувати обезоженні ефекти препаратів, оскільки навіть з інтенсивною модифікацією способу життя таким хворим буде значно складніше зменшувати масу тіла.

Додавання семаглутиду допомагає значно краще знижувати масу тіла пацієнтам з ожирінням без діабету

Значну увагу учасників Obesity Week 2020 привернуло дослідження STEP 3, що було присвячене вивченню ефективності додавання агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) семаглутиду до інтенсивної поведінкової терапії (ІПТ). Участь у ньому взяли 611 дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла чи ожирінням, яких рандомізували для отримання 2,4 мг семаглутиду 1 р/тиж підшкірно чи плацебо (в поєднанні з ІПТ).

Початкова середня маса тіла учасників становила 106 кг, ІМТ – 38 кг/м², більшість – жінки. Для включення до випробування пацієнти повинні були мати надмірну масу тіла (ІМТ ≥27 кг/м²), а також хоча б одну супутню патологію чи ожиріння (ІМТ ≥30 кг/м²). У всіх учасників не було діабету на початку дослідження (рівень HbA_{1c} <6,5%), але в частини з них діагностували предіабет. Варто зазначити, що доза семаглутиду (2,4 мг), використана в цьому дослідженні, була значно вищою за дозу, затверджену для лікування цукрового діабету 2 типу (1,0 мг). Учасники обох груп пройшли 30 сеансів ІПТ, спрямованих на посилення фізичної активності та зменшення споживання калорій. Через 68 тиж лікування пацієнти групи семаглутиду значно зменшили масу тіла порівняно з особами, котрі отримували лише поведінкову терапію (16 vs 5,7%; різниця -10,3%, 95% ДІ від -12,0 до -8,6; p<0,0001). Слід зауважити, що в групі семаглутиду 75% пацієнтів утратили принаймні 10% від початкової маси тіла, 55% – ≥15%, а 36% – ≥20%. Як підкреслюють експерти, це дуже суттєве зниження маси тіла, котрим більшість пацієнтів будуть реально задоволені. За більшого зниження маси тіла в групі семаглутиду очікувано спостерігалася суттєвіше зниження інших факторів ризику серцево-судинних захворювань порівняно з групою лише ІПТ, у т. ч. окружності талії, рівнів артеріального тиску, ліпідів, HbA_{1c}, С-реактивного білка. Наприкінці дослідження частка учасників із предіабетом зменшилася із 48 до 7% у групі семаглутиду та з 53 до 26% у групі плацебо. Як очікувалося, в групі семаглутиду спостерігалася вища частота побічних реакцій із боку шлунково-кишкового тракту – здебільшого нудота, блювання, діарея та закрепи (83 vs 63%). Але цими побічними ефектами можна керувати, дуже повільно збільшуючи дозу. Був вищим і рівень серйозних побічних явищ у групі семаглутиду (9 vs 3%) – переважно розвиток жовчнокам'яної хвороби з необхідністю холецистектомії. Також у групі семаглутиду спостерігалася певне збільшення частоти серцевих скорочень (особливо протягом перших 16 тиж лікування). Проте різниця повільно зменшувалася впродовж дослідження й наприкінці 68-го тижня вже не була суттєвою.

Семаглутид – це не перший засіб у класі агоністів ГПП-1, який демонструє ефект зниження маси тіла. Попереднє дослідження тих самих авторів виявило, що 3,0 мг ліраглутиду, доданого до ІПТ, забезпечило значніше зменшення маси тіла, ніж лише ІПТ. Але ефект семаглутиду виявився ще більш вражаючим. Навіть якщо від отриманого в групі семаглутиду показника відняти ефект ІПТ, то все одно зменшення маси тіла більш ніж на 10% буде на сьогодні найкращим результатом серед усіх сучасних поведінкових і фармакологічних підходів до лікування ожиріння (налтрексон/бупропіон, фентермін/топірамат тощо). Саме тому семаглутид можна вважати реальним проривом у боротьбі з ожирінням.

Компанія Novo Nordisk уже завершила 4 випробування ІІ фази в рамках глобальної програми STEP і планує найближчим часом подати заявки до Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) та Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) на реєстрацію семаглутиду для підшкірного введення як препарату для зниження маси тіла.

Новий препарат для лікування рідкісних спадкових форм ожиріння

На засіданні Obesity Week також обговорювали результати застосування інноваційного препарату сетмеланотиду, що був розроблений для лікування двох рідкісних генетичних захворювань, які супроводжуються ненаситним голодом (гіперфагією). Йдеться про дефіцит проопіомеланокортину та рецепторів лептину, за яких розвивається стійке тяжке ожиріння згодом після народження.

За даними D.H. Ryan і співавт., сетмеланотид продемонстрував дуже обнадійливі результати в разі дефіциту проопіомеланокортину, а також непогані результати за дефіциту рецепторів лептину. Наразі компанія очікує рішення FDA про схвалення сетмеланотиду за цим «нішевим» показанням, а експерти наголошують на необхідності генетичного скринінгу при ранніх тяжких формах ожиріння.

Підготувала **Наталія Александрук**

СТАРТ

ТРЕСІБА® БЕЗПЕКА МАЄ ЗНАЧЕННЯ

ПОДБАЙ ПРО БЕЗПЕКУ ЗІ СТАРТУ ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ

* згідно рекомендацій ADA 2019¹

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАН® (TRESIBA® FLEXTOUCH®):***

Регістраційне посвідчення № UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №577 від 27.02.2020

Склад: діюча речовина: інсулін дегludec; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну дегludec, вироблений за технологією rDNA в *Baculovirus cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну дегludec); 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл розчину, що еквівалентно 300 ОД інсуліну дегludec; допоміжні речовини: гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. **Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті:** Інсуліни та аналоги для ін'єкцій тривалої дії. **Код АТХ:** A10A F06. **Показання:** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. **Протипоказання:** Підвищене чутливість до інсуліну дегludec або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози:** Дозування Тресіба® Флекстан® – препарат безлінійного інсуліну, узагальненого дії, для підсиленого введення один раз на добу протягом дня, базисно-болюсний. Для пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з базисним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. Дозування препарату Тресіба® Флекстан®

визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендується оптимізувати контроль над глікемією шляхом корекції дози базального інсуліну залежно від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба® Флекстан® 100 ОД/мл дає змогу вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. **Гнучкість у виборі часу введення препарату:** У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення – один раз на добу. **Побічні реакції.** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. Побічні реакції класифіковано за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA. За частотою виникнення ці реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($> 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості, крапивниця. З боку харчування та обміну речовинами: дуже часто – гіпоглікемія. З боку шкіри і підшкірної клітковини: нечасто – ліпідострофія, гіпералізовані пошкодження і проривання в місцях ін'єкцій; часто – реакції в місці введення: нечасто – периферичний набряк. **Термін придатності:** 2,5 року. **Умови зберігання:** Зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °C (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковальчком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30 °C. Можливе зберігання у холодильнику

при температурі температури 2-8 °C. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Категорія відпуску. За рецептом. Дата останнього перегляду: 27.02.2020

Посилання:
1. Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019

* Ново Нордск®

** Тресіба® – інсулін дегludec (технологія rDNA) для підсиленого введення

*** Інформація подана скорочено. Будь-якою, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.

Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

ТОВ «Ново Нордск Україна», Україна, 01014, м. Київ, вул. Болсуновська, 13-15.
Телефон: (044) 389 44 00, факс: (044) 389 44 01.
www.novonordisk.ua, www.novonordisk.com, www.diabet.org.ua

Б.М. Маньковський, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Досягнення компенсації ЦД 2 типу: як подолати терапевтичну інертність?

До діабетологічних стаціонарів часто надходять пацієнти з тривалим анамнезом цукрового діабету (ЦД) 2 типу та високими рівнями глюкози крові. Цікаво, що багато з них знають про погані показники глікемії та впевнені, що такий стан є абсолютно нормальним, адже вони мають діабет. Загалом ситуація з контролем ЦД 2 типу у світі та в Україні невтішна, незважаючи на широкий арсенал сучасних цукрознижувальних препаратів. Чому лікарі не інтенсифікують своєчасно цукрознижувальну терапію в таких хворих? Спробуємо розібратися в причинах терапевтичної інертності при ЦД 2 типу та визначити основні шляхи подолання цієї проблеми.

Глікемічний контроль при ЦД 2 типу: цілі та реальність

Згідно із сучасними рекомендаціями, лікування пацієнтів із ЦД 2 типу обов'язково передбачає встановлення індивідуальних цільових показників глікемічного контролю. Так, для більшості хворих цільовим є рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\leq 7\%$. Але не всі хворі можуть безпечно досягти такої мети, тому з урахуванням очікуваної тривалості життя, супутніх захворювань, тривалості діабету та ризику гіпоглікемії індивідуальний цільовий рівень може бути дещо вищим ($\leq 7,5-8\%$). У деяких випадках, навпаки, доцільно розглянути більш жорстку мету ($\leq 6,5\%$).

Дуже важливо розуміти, що підтримка контролю діабету – перманентний активний процес. ЦД 2 типу – хронічне та постійно прогресуюче захворювання, що характеризується поступовим зниженням функції β -клітин підшлункової залози. Саме тому контроль глікемії має відбуватися регулярно (кожні 3-6 міс) з інтенсифікацією терапії в разі його втрати. Такий вигляд має все в ідеальному світі. А що ж відбувається в реальному?

За даними епідеміологічних досліджень, в економічно розвинених країнах приблизно половина пацієнтів із ЦД 2 типу не досягають цільових рівнів глюкози в крові (Hoerger T.J. et al., 2008; Braga M. et al., 2008; Stone M.A. et al., 2013). На жаль, зазначений показник не демонструє тенденції до зменшення.

Ще гіршою є ситуація в країнах, які розвиваються. Нещодавно було опубліковано результати міжнародного епідеміологічного дослідження IDMPs (International Diabetes Management Practices Study), в якому вивчали динаміку контролю глікемії протягом 12 років у 49 країнах Азії, Африки, Південної Америки (Aschner P. et al., 2020). За даними цього випробування, частка хворих із рівнем $HbA_{1c} < 7\%$ зменшилася з 36% у 2005 році до 30,1% у 2017 році ($p < 0,0001$). Цікаво, що застосування інсуліну зросло з 32,8 до 41,2%, але середній час від діагнозу «діабет» і до початку інсулінотерапії не змінився; наприкінці дослідження перевищував 8 років.

В Україні ситуація з контролем ЦД 2 типу не є кращою та потребує ретельного дослідження. Маємо надію, що більшість українських лікарів сьогодні розуміють важливість досягнення глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД 2 типу, але не зайвим буде нагадати про це ще раз.

Глікемічний контроль – наріжний камінь лікування ЦД 2 типу

Низка масштабних епідеміологічних досліджень довела, що відсутність належного контролю глікемії пов'язана із суттєво вищим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу.

Перші переконливі докази ефективності ранньої інтенсивної цукрознижувальної терапії в зменшенні ризику мікро- та макросудинних ускладнень ЦД 2 типу (порівняно з модифікацією способу життя) було отримано ще 20 років тому в дослідженні UKPDS. Важливо зазначити, що переваги інтенсивного контролю залишалися очевидними й через 10 років після закінчення рандомізованого дослідження. Тоді вже не було відмінностей між групами за рівнем HbA_{1c} , але в групі інтенсивного лікування все ще були достовірно нижчими ризик інфаркту міокарда та загальна

смертність (на 15 і 13% відповідно). Так з'явилася теорія метаболічної пам'яті, згідно з якою порушення, що виникають на клітинному та тканинному рівнях унаслідок тривалої декомпенсації вуглеводного обміну, є частково незворотними. Ця теорія підкреслює важливість раннього та досить агресивного лікування ЦД 2 типу.

Пізніше ще одне відоме випробування ADVANCE, в якому взяли участь понад 11 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу, підтвердило ефективність раннього інтенсивного контролю глікемії, спрямованого на рівень $HbA_{1c} \leq 6,5\%$. На відміну від UKPDS контрольна група в цьому дослідженні вже отримувала адекватну фармакотерапію. Проте через 5 років спостереження було відзначено достовірне зменшення частоти макро- та мікросудинних ускладнень у групі інтенсивного контролю порівняно з контрольною групою (18,1 vs 20,0%, відносний ризик (BP) 0,90; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,82-0,98).

Дослідження VADT так само продемонструвало суттєве зниження ризику макро- та мікросудинних ускладнень у групі інтенсивного глікемічного контролю порівняно з групою стандартної терапії (BP 0,83; 95% ДІ 0,70-0,99).

Метааналіз чотирьох досліджень (ACCORD, UKPDS, ADVANCE та VADT) підтвердив переваги раннього жорсткого контролю глікемії, продемонструвавши зниження ризику інфаркту міокарда на 15% (BP 0,85; 95% ДІ 0,76-0,94) і серйозних серцево-судинних подій на 9% (BP 0,91; 95% ДІ 0,84-0,99).

Терапевтична інертність у лікуванні ЦД 2 типу: масштаби проблеми

Основною причиною незадовільного контролю ЦД 2 типу є т. зв. терапевтична інертність – відсутність своєчасного корегування терапії, коли цілі лікування не досягнуті. Масштаби проблеми терапевтичної інертності при ЦД 2 типу просто вражають.

Зокрема, ретроспективне дослідження I.M. el-Kebbi та співавт. (2005) довело, що лише на половині візитів, під час яких було виявлено незадовільні показники глікемічного контролю, лікарі інтенсифікували фармакотерапію ЦД 2 типу.

S.B. Harris і співавт. (2005) провели опитування лікарів первинної ланки щодо подальшого ведення пацієнтів, які не досягли цільових рівнів HbA_{1c} . З'ясувалося, що 56% респондентів мали наміри інтенсифікувати медикаментозну терапію, 39% збиралися активізувати модифікацію способу життя, а 5% узагалі не планували жодних додаткових утручань.

Проспективне когортне випробування R. Grant і співавт. (2007) продемонструвало, що інтенсифікація лікування відтерміновувалася в середньому на 2 роки після того, як було вперше зафіксовано підвищення HbA_{1c} .

K. Khunti та співавт. (2013) проаналізували рівень HbA_{1c} на момент інтенсифікації терапії та встановили, що у хворих, які раніше приймали один препарат, він у середньому становив 8,7%, два – 9,1%, три – 9,7%. Такі самі невтішні дані отримано ще багатьма авторами (Shah B.R. et al., 2005; Fu A.Z. et al., 2011; Stone M.A. et al., 2013; Meneghini L. et al., 2017; Mata-Cases M. et al., 2018).

Нещодавній систематичний огляд об'єднав 53 дослідження та продемонстрував, що середній час до інтенсифікації лікування при незадовільному глікемічному контролі становить понад 1 рік. Також було виявлено, що ступінь терапевтичної інертності зростає зі збільшенням кількості препаратів, які приймає пацієнт (Khunti K. et al., 2018).



Б.М. Маньковський

Як зазначалося вище, ранній інтенсивний контроль глікемії знижує ризик ускладнень ЦД 2 типу, але додатково впливає на ймовірність утримання контролю в довготривалій перспективі. У ретроспективному аналізі U. Desai та співавт. (2018) хворих на ЦД 2 типу розподілили на три когорти залежно від затримки в інтенсифікації терапії після погіршення контролю HbA_{1c} – <12 міс (рання інтенсифікація), від 12 до 24 міс (проміжна), від 24 до 26 міс (пізня). Після поправки на вихідні відмінності ймовірність досягнення глікемічного контролю була на 22 та 28% нижчою для пацієнтів у групах проміжної та пізньої інтенсифікації лікування порівняно з когортою раннього посилення терапії ($p < 0,0001$). Отже, терапевтична інертність зумовлює зниження ймовірності досягнення цільових рівнів глікемії у майбутньому.

Причини терапевтичної інертності в лікуванні ЦД 2 типу: три складові

Причини терапевтичної інертності в лікуванні ЦД 2 типу зазвичай розподіляють на три групи: недоліки в системі охорони здоров'я, проблеми з прихильністю пацієнтів до лікування та безпосередньо клінічна інертність лікарів. До першої групи т. зв. системних причин терапевтичної інертності слід віднести незадовільне забезпечення пацієнтів із ЦД 2 типу базовими препаратами та засобами самоконтролю, низьку доступність дослідження рівня HbA_{1c} , інноваційних препаратів і правильних продуктів харчування, недостатнє фінансування шкіл самоконтролю тощо. На прихильність пацієнтів до лікування (друга група причин терапевтичної інертності) впливають побоювання хворих стосовно можливих побічних ефектів препаратів (гіпоглікемії, збільшення маси тіла тощо), страх ін'єкцій, складність схем лікування, недостатня мотивація, психологічні проблеми (депресія, тривога, когнітивні розлади). Третя група причин пов'язана з недостатньою обізнаністю лікарів (особливо первинної ланки) щодо важливості глікемічного контролю та можливостей його безпечного досягнення.

За оцінкою R. Chou та співавт. (2018), приблизно 20% випадків терапевтичної інертності можна віднести на рахунок першої групи причин, 30% – другої, 50% – третьої. У нашій країні на частку першої групи причин, імовірно, припадає дещо більша частка відповідальності, особливо в період COVID-19. Але це є темою окремого обговорення. Найбільша відповідальність за несвоечасну інтенсифікацію лікування хворих на ЦД 2 типу лежить на лікарях.

Що необхідно для подолання клінічної інертності лікарів у лікуванні пацієнтів із ЦД 2 типу? По-перше, слід розуміти важливість глікемічного контролю, встановлення для кожного пацієнта індивідуальних і реально досяжних терапевтичних цілей, інтенсифікації терапії відразу після втрати контролю. Цей аспект ми вже розглянули вище. По-друге, лікарі мають знати, як досягти контролю глікемії з найменшими ризиками. Нарешті, вони повинні вміти подолати психологічний опір хворого щодо інтенсифікації лікування. На цих моментах зупинимось докладніше.

Як досягти й утримати контроль ЦД 2 типу з мінімальними ризиками?

Страх побічних ефектів цукрознижувальної терапії (насамперед гіпоглікемії та збільшення маси тіла) спостерігається як у пацієнтів, так і в лікарів; саме тому вона особливо заважає своєчасній інтенсифікації терапії.

Чи є страх гіпоглікемії виправданим? Страх – ні, а настороженість, безумовно, має бути. Гіпоглікемія чинить

Продовження на стор. 34.

Б.М. Маньковський, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Досягнення компенсації ЦД 2 типу: як подолати терапевтичну інертність?

Продовження. Початок на стор. 33.

значний негативний вплив на якість життя хворих і в окремих випадках може загрожувати безпосередньо життю. Саме тому вкрай важливо вживати заходів для зменшення ризику гіпоглікемії, але без шкоди контролю діабету.

Слід визнати, що всі цукрознижувальні препарати мають певний ризик гіпоглікемії, але ступінь цього ризику суттєво відрізняється. Лікарські засоби, що підвищують рівень інсуліну незалежно від концентрації глюкози в крові, зокрема похідні сульфонілсечовини й інсулін, пов'язані з більшим ризиком гіпоглікемії. Препарати, котрі підвищують чутливість до інсуліну (метформін), збільшують його секрецію залежно від рівня глюкози в крові (інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 – ГПП-1) або знижують глікемію іншими шляхами (інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2 – НЗКТГ-2), характеризуються значно меншим ризиком гіпоглікемії. Ширше використання другої групи препаратів й обережне застосування першої допомагає досягти цілей лікування з меншим ризиком гіпоглікемії. Крім того, дуже важливо інформувати пацієнтів про фактори ризику гіпоглікемії, як-от пропущений прийом їжі чи фізичні вправи, навчати розпізнаванню симптомів і вживанню відповідних заходів.

Ще один бар'єр на шляху досягнення контролю глікемії – страх збільшення маси тіла. Це побоювання є обґрунтованим, адже більшість хворих на ЦД 2 типу вже мають надмірну масу тіла чи ожиріння, що негативно впливає на загальний прогноз. Але цей страх не має перешкоджати ефективному лікуванню. Як і в разі гіпоглікемії перевагу потрібно віддавати препаратам, які характеризуються нейтральним ефектом щодо ваги чи навіть сприяють її зниженню (наприклад, агоністи рецепторів ГПП-1 або інгібітори НЗКТГ-2).

Американська програма Why WAIT була розроблена для оцінки можливості зниження маси тіла в пацієнтів із ЦД 2 типу з одночасним досягненням глікемічного контролю. У рамках цієї програми мінімізували застосування препаратів, які спричиняють збільшення маси тіла, та віддавали перевагу нейтральним цукрознижувальним засобам або тим, які сприяють зниженню маси тіла (weight-friendly). Через 12 тиж спостереження середня втрата маси тіла становила 11,2 кг, при цьому 82% досягли контролю глікемії (Hamdy O. et al., 2008).

Крім того, weight-friendly цукрознижувальна терапія покращує якість життя пацієнтів та їхній емоційний стан, адже зменшує тривожність, пов'язану з потенційним або реальним збільшенням маси тіла (Bode B.W. et al., 2010).

Нарешті, ще одним побічним ефектом цукрознижувальної терапії, що непокоїть хворих, є шлунково-кишкові розлади (діарея, нудота тощо); зокрема, вони характерні для метформіну, акарбози й агоністів рецепторів ГПП-1 і можуть негативно впливати на прихильність до лікування. Важливим правилом на початку застосування цих препаратів є поступове збільшення дози. Для тих пацієнтів, які дуже погано переносять ці небажані явища, період титрування дози має бути подовженим. Окрім того, поради щодо харчування можуть сприяти кращій переносимості агоністів рецепторів ГПП-1, оскільки ці препарати пришвидшують настання ситості. Серед обов'язкових рекомендацій після призначення агоніста рецепторів ГПП-1 має бути зменшення порції й обмеження кількості жирної їжі.

Як подолати психологічний опір пацієнта інтенсифікації терапії?

Нерідко пацієнти пов'язують необхідність посилення терапії ЦД 2 типу з власною невдачею в боротьбі зі своїм захворюванням, зокрема через недостатнє дотримання дієти чи рекомендацій щодо фізичної активності. Почуття провини підсвідомо зумовлює негативне ставлення до інтенсифікації терапії. Ключем до подолання цього бар'єра є навчання хворих, адже дуже важливо, щоби вони з першого дня після встановлення діагнозу розуміли, що діабет є прогресуючим захворюванням із поступовим зниженням функцій β-клітин підшлункової залози. Відразу пояснюйте пацієнтам: посилення лікування, що може знадобитися

в майбутньому (особливо призначення інсуліну), не слід розглядати як неуспіх з їхнього боку. У жодному разі не кажіть хворим, що вони зможуть уникнути надалі інсулінотерапії, якщо дотримуватимуться рекомендацій із модифікації способу життя чи щодо пероральної цукрознижувальної терапії.

Значною проблемою є також страх ін'єкцій. Клінічна інертність особливо помітна при переході від пероральної терапії до ін'єкційної. Для подолання цього бар'єра вже зроблено чимало; є зручні портативні шприц-ручки та тоненькі голки, що роблять ін'єкцію майже невідчутною.

Варто враховувати, що не всі пацієнти бояться ін'єкцій. Лікарі часто припускають, що хворий однозначно віддасть перевагу пероральному лікуванню, тому уникають ін'єкційної терапії якомога довше. Не варто переносити свої страхи на пацієнта, навіть не дізнавшись про його ставлення до цього аспекту лікування. Чимало хворих можуть позитивно сприймати ін'єкційну терапію (особливо неінсулінову), якщо їм пояснити її переваги. Зокрема, можливість зниження маси тіла на тлі агоністів рецепторів ГПП-1 є сильним мотиватором для деяких пацієнтів. За даними M. Davies і співавт. (2010), задоволеність лікуванням ін'єкційним ліраглутидом може бути суттєво вищою, ніж пероральним інгібітором ДПП-4 ситагліптіном. Отже, хворі можуть бути прихильнішими до ін'єкційних методів лікування, ніж вважають їхні лікарі.

Наступним бар'єром є складні схеми лікування, що можуть значно погіршувати прихильність пацієнтів. Для вирішення цієї проблеми віддавайте перевагу препаратам з однократним прийомом на добу та за можливості обирайте фіксовані комбінації; це може покращити прихильність до лікування на 10-13% (Hutchins V. et al., 2011).

Розробіть для хворого чи разом із ним письмовий план дій, який включатиме індивідуальну глікемічну ціль, схему застосування препаратів, частоту самоконтролю, дії в разі гіпоглікемії тощо. Багатьом пацієнтам значно допомагають у контролі їхнього захворювання спеціальні мобільні застосунки з контролем харчування, прийому ліків тощо.

Скеровуйте всіх хворих на навчання в школах самоконтролю принаймні один раз на рік, а в ідеалі частіше (за потреби).

І нарешті, звертайте увагу на психологічний стан пацієнтів, що суттєво впливає на їхню мотивацію. Своєчасне виявлення та лікування депресивних і тривожних розладів позитивно впливатиме на контроль діабету.

Чому багато хворих, які отримують інсулін, все одно залишаються декомпенсованими?

На особливу увагу заслуговує підгрупа пацієнтів, які вже отримують інсулінотерапію. Здавалося би, страхи щодо інсуліну й ін'єкцій позаду, хворий отримує препарат із практично необмеженою цукрознижувальною ефективністю, але все одно залишається декомпенсованим. На жаль, рівень контролю глікемії в пацієнтів на інсулінотерапії не є кращим, а нерідко ще й може бути гіршим (Cramer J.A., Pugh M.J., 2005; Harris S.B. et al., 2010). Зокрема, в Канаді, за даними S.B. Harris і співавт., після одного року інсулінотерапії приблизно 20% хворих усе ще мали дуже поганий глікемічний контроль ($HbA_{1c} > 9,0\%$), а більш ніж у 70% пацієнтів HbA_{1c} перевищував 7,0%. У чому причина?

Нерідко йдеться лише про базальний інсулін, а отже, ще є потенціал для інтенсифікації лікування, котра чомусь не проводиться. У дослідженні INTERDIA (Roussel R., Gourdy P., 2016) проаналізували лікування хворих із поганим контролем ЦД 2 типу на тлі базальної інсулінотерапії

із застосуванням або без пероральних цукрознижувальних препаратів. За рік спостереження зміна схеми лікування була здійснена в 16,3% випадків у когорті пацієнтів із рівнем $HbA_{1c} > 7\%$ й у 24% випадків у когорті хворих із рівнем $HbA_{1c} > 8\%$.

На жаль, поганий глікемічний контроль не є рідкістю й для пацієнтів, які отримують базально-болюсну інсулінотерапію. За даними I. Vinagre та співавт. (2013), переведення на базально-болюсну схему інсулінотерапії забезпечило збільшення частки хворих із рівнем $HbA_{1c} \leq 7\%$ із 5,4 до 18,9%. Але ж 80% хворих так і не досягли контролю глікемії, а більш ніж у половини рівень HbA_{1c} перевищував 8%.

W.T. Tong і співавт. (2014) проаналізували причини, що заважають контролю глікемії в пацієнтів на ЦД 2 типу, котрі отримують інсулінотерапію. Виявлені причини вони розподілили на 4 групи:

- побічні ефекти інсулінотерапії;
- складність підлаштувати спосіб життя, зокрема дієту, до інсулінотерапії;
- психосоціальні й емоційні перешкоди, зокрема втрата мотивації;
- недостатні знання про самоконтроль при ЦД.

Що стосується побічних ефектів, то проблема гіпоглікемії в разі початку інсулінотерапії постає особливо гостро. Через страх цього небажаного наслідку хворі чи зменшують дози інсуліну, чи переїдають, у зв'язку з чим глікемічний контроль погіршується. Пацієнтів, які перебувають на терапії інсуліном, слід наполегливо заохочувати до частого моніторингу глюкози в крові та керованого корегування дози інсуліну. Варто пам'ятати, що точніше дозування інсуліну забезпечують шприц-ручки, а нижчим ризиком гіпоглікемії характеризуються аналоги інсуліну. У разі призначення інсулінотерапії не потрібно відмінити інші цукрознижувальні препарати, особливо ті, що характеризуються низьким ризиком гіпоглікемії. Комбінована терапія, спрямована на різні ланки патогенезу, дає кращі результати щодо контролю глікемії з нижчим ризиком небажаних явищ.

Проблема підвищення маси тіла також поглиблюється в разі початку інсулінотерапії. Це пояснюється анаболічними ефектами інсуліну в поєднанні зі згаданими вище «захисними» перекусами. У цьому контексті перевагу знову мають базальні аналоги інсуліну, що асоціюються з меншим ризиком підвищення маси тіла, ніж НПХ-інсулін. Наприклад, інсулін детемир стабільно демонструє нейтральний ефект на масу тіла в рандомізованих контрольованих дослідженнях (Hermansen K., Davies M., 2007). З огляду на проблему підвищення ваги важливо продовжувати терапію метформіном і розглядати включення до схеми лікування агоністів рецепторів ГПП-1.

Узагалі інсулінотерапія (особливо базально-болюсна) стає значним викликом для пацієнта. Навіть лікарям загальної практики непросто розраховувати дози інсуліну, хлібні одиниці тощо. Що вже говорити про людей без медичної освіти (особливо похилого віку), коли когнітивні функції погіршені. І навіть якщо хворому все зрозуміло, скоординувати прийоми їжі зі введенням болюсного інсуліну при активному способі життя дуже непросто. Коли пацієнти занадто зайняті роботою, вони пропускають прийоми їжі, а отже, й введення інсуліну. Саме тому (за можливості) схема лікування для пацієнтів із ЦД 2 типу має бути максимально простою.

У сучасних рекомендаціях перевага віддається не базально-болюсній схемі інсулінотерапії, а додаванню агоніста рецепторів ГПП-1 до базального інсуліну. Ця схема лікування може бути дуже простою та зручною при застосуванні фіксованої ін'єкційної комбінації. Зокрема, фіксована комбінація базального інсуліну тривалої дії деглюдек й аналога ГПП-1 ліраглутиду була затверджена в Європейському Союзі ще у 2014 році, а в США – у 2016 році. Сподіваємося, що невдовзі вона з'явиться й на вітчизняному фармацевтичному ринку.

Крім того, фіксована комбінація допомагає з проблемою страху ін'єкцій, який може не зникати після початку інсулінотерапії (Tong W.T. et al., 2014). Менша кількість ін'єкцій при застосуванні фіксованої комбінації, а також нижчий ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла завдяки аналогу ГПП-1 забезпечують більшу задоволеність пацієнта лікуванням, а отже, вищу прихильність.

Висновки

Належний глікемічний контроль є наріжним каменем лікування ЦД 2 типу, оскільки запобігає розвитку ускладнень цього захворювання. Ситуація з контролем глікемії продовжує залишатися незадовільною в усьому світі, адже майже половина пацієнтів із ЦД 2 типу не досягають рекомендованих глікемічних цілей. Основна причина – терапевтична інертність, яка спостерігається на всіх етапах лікування ЦД 2 типу, включаючи інсулінотерапію. Причини терапевтичної інертності добре відомі, а шляхи подолання цієї проблеми цілком зрозумілі. Зокрема, вже сьогодні маємо у своєму арсеналі препарати, котрі мінімізують ризики гіпоглікемії, не зумовлюють збільшення маси тіла та спрощують схеми лікування.

А яка частка ваших пацієнтів дійсно контролює діабет?

Сучасні підходи в терапії пацієнтів із дефіцитом VII фактора згортання крові

Вроджені порушення згортання крові є рідкісними захворюваннями, з якими лікарю майже ніколи не доводиться стикатися. Тому зустріч із таким пацієнтом, особливо на первинному етапі медичної допомоги, може стати цілковитою несподіванкою. Щоби підвищити обізнаність лікарів щодо цієї патології, компанія «Ново Нордіск» продовжує цикл онлайн-вебінарів, присвячених проблемам діагностики та лікування рідкісних порушень системи гемостазу. Цього разу про стан, пов'язаний із дефіцитом VII фактора згортання крові, розповіла голова Асоціації гематологів України, завідувачка центру гематології та трансплантації кісткового мозку КНП КОР «Київський обласний онкологічний диспансер», кандидат медичних наук Ірина Радомирівна Гартовська.



І.Р. Гартовська

Етіологія вродженого дефіциту VII фактора

Вроджений дефіцит VII фактора (FVII) – це рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, котре супроводжується порушенням згортання крові. Чоловіки та жінки хворіють з однаковою частотою, оскільки успадкування цієї патології не пов'язане з X-хромосою. Вроджений дефіцит FVII вважається одним із найчастіших у переліку рідкісних вроджених порушень згортання крові. Залежно від особливостей змін у гені FVII може мати місце як зниження функції FVII, так і його дисфункція.

У зв'язку з наявністю великої кількості генетичних аномалій FVII захворювання може мати широкий спектр клінічних фенотипів, які різняться за ступенем тяжкості (від епізодів серйозної геморагії до безсимптомного перебігу). Особливістю вродженого дефіциту FVII (на відміну, наприклад, від гемофілії) є відсутність чіткої кореляції між вираженістю клінічних симптомів і рівнем активності FVII у плазмі.

Відповідно до даних звіту World Federation of Hemophilia, the Annual Global Survey of Bleeding Disorders за 2012 рік, поширеність захворювання в країнах Північної Америки та Європейському регіоні становить приблизно 1 випадок на 500 тис. населення. В інших країнах захворюваність нижча, але це, найімовірніше, пов'язано з якістю діагностики.

Ген FVII розташований на 13 хромосомі. Оскільки це аутосомно-рецесивна ознака, у хворих присутня мутація в обох копіях гена. Пацієнти

можуть бути гомозиготами (дві копії однієї мутації) чи гетерозиготами (по одній копії двох різних мутацій). Особи, гомозиготні за мутацією зазначеного гена, мають виражений фенотип захворювання, натомість у гетерозиготів прояви хвороби незначні чи взагалі відсутні.

Клінічна картина

Клінічна картина вродженого дефіциту FVII практично не відрізняється від такої геморагічного синдрому при інших спадкових порушеннях згортання крові. У більшості випадків це кровотечі зі слизових оболонок (носові кровотечі, менорагії, кровотечі з ясен). Гемартрози та м'язові гематоми трапляються набагато рідше в порівнянні з іншими спадковими захворюваннями системи згортання крові, наприклад гемофіліями.

При середньотяжкому та легкому перебігу захворювання найчастіше відзначаються носові кровотечі (38,1%), менорагії (10,2%) і кровотечі з ясен (6,8%). У разі тяжкого перебігу передусім мають місце внутрішньочерепні (11%) і шлунково-кишкові (5,6%) кровотечі.

Діагностика

У разі виявлення кровотеч незрозумілого походження насамперед необхідно виконати коагулографічний скринінг. Він має включати визначення протромбінового часу, активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ) та рівня фібриногену. Для дефіциту FVII

характерним є збільшення протромбінового часу, тоді як інші показники (АЧТЧ, ТЧ і рівень фібриногену) залишаються в межах нормальних значень.

У подальшому для верифікації наявності дефіциту FVII виконують кількісний метод визначення активності FVII із використанням спеціальних діагностичних наборів.

Лікування

Метою терапії є зупинка кровотечі та запобігання повторним кровотечам. Для зупинки кровотечі рекомендується проводити замісну терапію, спрямовану на корекцію дефіциту FVII. Для цього можна використовувати рекомбінантний активований FVII, плазмозамісний FVII, концентрат протромбінового комплексу. Головною відмінністю цих препаратів є їхній профіль безпеки.

Так, лікування рекомбінантним активованим FVII характеризується низьким ризиком розвитку тромбозів і низькою можливістю утворення інгібіторів до VII фактора. Плазмозамісний FVII у нашій країні не зареєстрований.

Концентрат протромбінового комплексу містить кілька факторів згортання, тому при його використанні ризики передозування та розвитку тромботичних ускладнень досить високі. Оскільки цей препарат виготовляється з людської плазми, існує також ризик передачі гемотрансмисивних вірусних інфекцій.

Отже, зважаючи на співвідношення «користь/безпека», доцільно використовувати саме рекомбінантний активований FVII. Цей препарат вважається на сьогодні оптимальним засобом замісної терапії для лікування та профілактики кровотеч, зумовлених дефіцитом FVII.

Замісна терапія рекомбінантним активованим FVII показана для зупинки кровотеч і їх профілактики в пацієнтів, яким планується виконання хірургічного втручання або інвазивної процедури. Відповідно до інструкції з медичного застосування препарату НовоСевен®, діюча речовина – рекомбінантний FVII активований, при дефіциті FVII рекомендована доза становить 15-30 мг/кг кожні 4-6 годин до повної зупинки кровотечі.

Дозу та частоту ін'єкційного введення для кожного пацієнта необхідно підбирати індивідуально. Наприклад, у разі сильної кровотечі перші кілька доз препарату можна вводити з проміжком 2 години з подальшим збільшенням інтервалу до 4 годин до досягнення гемостатичного ефекту.

Із профілактичною метою рекомбінантний активований FVII вводять до початку операції. Можуть знадобитися й повторні введення в післяопераційному періоді.

Безпека лікування рекомбінантним активованим FVII

У 1999 році дослідницькою групою був створений міжнародний реєстр вродженого дефіциту FVII – IF7. У 2004 році у межах цього проекту було розпочато новий реєстр – STER, у який до 2012 року було відібрано 626 пацієнтів. Мета створення реєстру STER полягала у фармакологічному

моніторингу використання рекомбінантного активованого FVII у пацієнтів із вродженим дефіцитом FVII. Було вивчено й описано лікувальні підходи та їхня ефективність при кровотечах, оперативних втручаннях, профілактичних призначеннях. Окрім того, оцінювали наявність та/або синтез інгібуючих антитіл до FVII та/або тромботичних ускладнень, спричинених проведеною терапією.

У разі використання рекомбінантного активованого FVII при виконанні хірургічних операцій кровотечі були відсутні в 38 із 41 втручання. Усі три випадки кровотечі були пов'язані з виконанням великих операцій у пацієнтів травматологічного профілю. Дві кровотечі мали місце в одного й того ж пацієнта з ознаками кровотеч в анамнезі та тяжким дефіцитом FVII. Третій випадок кровотечі розвинувся в пацієнта з легким дефіцитом FVII і наявністю кровотеч в анамнезі.

Введення малих доз рекомбінантного активованого FVII було ефективним і не супроводжувалося розвитком тромбозів.

Ефективність і безпеку рекомбінантного активованого FVII оцінювали також у ході 29 малих оперативних втручань й інвазивних процедур. При малих оперативних втручаннях не виникло жодної кровотечі, а несприятлива подія (поjava інгібіторних антитіл із максимальним титром 28 од.) мала місце лише в одному випадку.

У більшості пацієнтів для зупинки післяопераційної кровотечі достатньо було одноразового введення рекомбінантного активованого FVII.

Отже, за 8 років спостереження зі 163 випадків застосування рекомбінантного активованого FVII у режимі «на вимогу», а також його профілактичного використання при виконанні хірургічних втручань й інвазивних процедур було виявлено тільки 3 випадки тромбозу та 2 випадки утворення інгібіторних антитіл до FVII.

Інші гемостатичні препарати

Крім специфічної гемостатичної та замісної терапії, в лікуванні пацієнтів із дефіцитом FVII можна використовувати додаткові лікарські засоби – транексамову кислоту, естроген/прогестерон, фібриновий клей.

Антифібринолітик транексамова кислота показана для короткострокового використання за наявності кровотечі чи ризику кровотечі. Вона може застосовуватися при тяжких післяпологових кровотечах, а також може бути ефективною в разі кровотеч зі слизових оболонок чи оперативних втручань на органах ротової порожнини. Для запобігання хірургічним або акушерським кровотечам транексамова кислота має бути призначена не пізніше ніж за 2 години до операції чи пологів для досягнення пікових значень у плазмі під час проведення маніпуляції.

Гормональну терапію доцільно застосовувати в жінок із тяжкими рецидивуючими матковими кровотечами, а також із метою зменшення менструальних кровотеч.

Фібриновий клей може бути ефективний для забезпечення місцевого гемостазу.

НовоСевен® – швидкий контроль кровотеч зі сприятливим профілем безпеки¹



Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®)***

Реєстраційне посвідчення № UA/5178/01/04, № UA/5178/01/05. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1225 від 10.11.2016

Склад: діюча речовина: ертасог альфа (activated) (rFVIIa); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ептакогу альфа (активованого); допоміжні речовини: натрію хлорид; кальцію хлорид; дигідрат; гліцилліцин; полісорбат 80; метонін; сахароза; маніт (E421). Після розчинення продукт містить 1 мг/мл ептакогу альфа (активованого) після відновлення з розчинником. Розчинник: гістидин, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізований порошок білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ B02B D08. **Показання.** Лікування кровотеч і їх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнтів з такими захворюваннями: уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU (одиниці Бетesda); уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VII фактора; тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa і/або HLA і резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому або у даний час. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків мишей, хом'яків або корів. **Спосіб застосування та дози.** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч.

Побічні реакції. Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади з боку імунної системи. Лабораторні дослідження. Розлади з боку нервової системи. Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини. Розлади з боку судинної системи.

Термін придатності. 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник. А/Т Ново Нордіск/ Novo Nordisk A/S.

Дата останнього перегляду: 17.02.2020.

Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®). 2. Huth-Kuhne A. et al. Haematologica 2009;94(4):566-575. 3. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161. 4. Hedner U. Blood Rev 2015;29(5):54-58.

*Ново Нордіск

***НовоСевен® – ептакогу альфа

***Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики

UKR NS 02.12.2020



ДОВІДКА «ЗУ»

На українському фармацевтичному ринку рекомбінантний активований FVII представлений препаратом НовоСевен®, який на сьогодні вважається засобом для лікування кровотеч і їх профілактики при хірургічних втручаннях або інших інвазивних процедурах у пацієнтів із такими захворюваннями:

- уроджена гемофілія з рівнем інгібіторів до факторів коагуляції VIII або IX > 5 BU;
- уроджена гемофілія з вираженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі;
- набута гемофілія;
- уроджений дефіцит VII фактора;
- тромбастенія Гланцмана з антитілами до GP IIb-IIIa та/або HLA й резистентністю до переливання тромбоцитів у минулому чи тепер.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Сирдалуд®

тизанідин



ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ В ЛІКУВАННІ БОЛІСНОГО М'ЯЗОВОГО СПАЗМУ^{1, 2, 3}

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сирдалуд® (Тизанідин). **Склад. Діюча речовина:** тизанідин; 1 таблетка містить 2,288 мг або 4,576 мг тизанідину гідрохлориду, що відповідає 2 мг або 4 мг тизанідину відповідно. Для детальної інформації див. повну інструкцію для медичного застосування. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Міорелаксанти центральної дії. Код АТХ М03В Х02. **Клінічні характеристики. Показання.** Болісний м'язовий спазм, спастичність внаслідок розсіяного склерозу, спастичність внаслідок ушкоджень спинного мозку, спастичність внаслідок ушкоджень головного мозку. **Категорія відпуску. За рецептом.** РП № UA/1655/01/01 та UA/1655/01/02.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Сирдалуд®. **2.** European Guidelines for the management of acute nonspecific lowback pain in primary care? Eur Spine J (2006) 15 (Suppl. 2): 169 - 197. **3.** Melange GA et al. Tizanidine is Effective in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome Pain Physical 2002; 5 (4): 422 - 432.

i Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або допомогою сайту: +380 44 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28А (літ-Г).

М.М. Орос, д.м.н., завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії,
Н.І. Фістер, асистент кафедри шкірних і венеричних хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Діагностика та лікування болю в спині в практиці сімейного лікаря

Біль у спині – одне з найдавніших захворювань людини, що з'явилося тоді, коли людина почала ходити. Біль у спині, або дорсалгія, – клінічний синдром, зумовлений безліччю причин. Больовий синдром спини – важлива ланка неврологічної патології й одна з найчастіших скарг у загальномедичній практиці.

Класифікація та фактори ризику

Больовий синдром у спині характеризується надзвичайним поліморфізмом. Синдрому властиві значна етіологічна та прогностична гетерогенність, а також відсутність загальноприйнятої класифікації. Виділяють вісцерогенні, васкулярні, психогенні, нейрогенні, спондилогенні болі й міофасціальний больовий синдром (МФБС). Окрім того, розрізняють вертеброгенний і невертеброгенний біль у спині. Кожен вид патологічного болю має свої клінічні особливості, що дає можливість розпізнати його причини, механізми й локалізацію. Визначення провідного механізму розвитку болю відіграє значну роль у виборі адекватної терапії. Передусім необхідно виділити можливі фактори ризику болю в спині:

- професійні (тяжка фізична праця, статичні навантаження на хребет, підняття важких предметів; монотонна фізична праця, котра включає часті нахили вперед і повороти тіла; праця, що супроводжується вібраційними діями);
- психосоціальні фактори (в підлітків мають навіть більше значення, ніж механічні, особливо при затягнутому – підгострому перебігу);
- неповноцінне харчування, куріння, нерегулярні фізичні тренування;
- індивідуальні фізичні фактори (значні фізичні навантаження / перенавантаження та ін.); заняття конкурвальними видами спорту, єдиноборствами;
- недостатні/відсутні фізичні навантаження, адинамія [1-3].

Оцінка факторів ризику є важливою для запобігання прогресуванню, хронізації хвороби та ранній інвалідизації.

За причинами виникнення дорсалгії диференціюються на первинну та вторинну, механічну та запальну, специфічну та неспецифічну. За тривалістю: гострий (до 3 тиж), підгострий (3-12 тиж) і хронічний (понад 12 тиж або понад 25 епізодів на рік) біль [6].

Біль у спині може бути спричинений змінами хребетного стовпа, захворюваннями м'язів, ураженням нервових корінців і периферичних нервів, патологією грудних, черевних і малих тазових органів, психогенними порушеннями. Розлади опорно-рухового апарату – найпоширеніші причини болю в спині. Механізми розвитку болю в спині нині є предметом активних досліджень. Вони можуть бути рефлекторними та міоадаптивним (адаптація м'язів до зміненої пози тіла – постуральні, або вікарні). Виникають саногенетичні реакції: змінюється біомеханічний стереотип і формується новий. Серед м'язовотонічних реакцій, зумовлених остеохондрозом хребта, розрізняють регіонарні вертебральні синдроми (цервікалія, торакалія, люмбаго) й екстравертебральні прояви в разі залучення м'язових груп або м'язів (брахіалгія, міофасціальний синдром тазового дна тощо). Спазм сегментарних м'язів призводить до іммобілізації ураженого сегмента, що з часом стає чинником, який підтримує біль [4, 9]. Улюблені ділянки локалізації м'язово-тонічних синдромів – трапецієподібні, драбинчасті, ромбоподібні, грушоподібні, середній сідничний і паравертебральні м'язи. Біль у спині неминуче є багатодисциплінарною проблемою; це підтверджується тим, що існують різні підходи до виявлення джерела болю та велика кількість методів лікування цього стану [5, 6].

Патогенез

Оскільки наявність болю є основною причиною звернення хворих по медичну допомогу, з метою повноцінного усунення больового синдрому необхідно розуміти патогенетичні механізми його виникнення.

Існує декілька типів болю:

- 1 Ноцицептивний: пошкоджувальний подразник (екзогенний – механічний або термічний фактор та ендогенний – запалення чи м'язовий спазм) діє на периферичні больові рецептори – ноцицептори, котрі є в шкірі, м'язах, зв'язках, суглобах, капсулах внутрішніх органів (наприклад, біль при опіку, травмі, запаленні, інфаркті міокарда).
- 2 Нейропатичний: виникає при органічному ураженні різних відділів нервової системи, що відповідають за контроль і проведення болю. Причина цього варіанта болю – пошкодження аферентної соматосенсорної системи від периферичних чутливих нервів до кори, а також порушення в антиноцицептивних системах (опіатній, серотонінергічній, норадренергічній). Приклади: діабетична полінейропатія, постгерпетична невралгія, тригемінальна невралгія, постінсультний біль.
- 3 Змішані варіанти болю – наприклад, радикулопатія, тунельний синдром, онкологічний біль, комплексний регіонарний больовий синдром.
- 4 Психогенний біль, провідну роль у механізмі розвитку котрого відводять психологічним факторам, що ініціюють біль за відсутності серйозних соматичних розладів. Часто такий біль виникає внаслідок м'язового перенапруження, провокується емоціями, конфліктами та психосоціальними проблемами [7].

Найчастіше дорсопатії мають вертеброгенний характер. А.Я. Попелянський поділяє вертеброгенні захворювання на вертебральні й екстравертебральні. Вертебральний синдром включає п'ять симптомів: больовий (больючість під час пальпації), міофіксаційний (напруження м'язів, м'язово-тонічний дисбаланс), вертебральні деформації (сплюснення, кіфосколіоз), обмеження рухів у певному відділі хребта та морфологічний (зумовлений виникненням вертебрального синдрому).

Екстравертебральні синдроми поділяють на:

- невральні (нейрональні, що проявляються патологією центральної нервової системи: гостре порушення мозкового кровообігу у вертебробазиллярному басейні, енцефалопатії, мієлопатії, спінальні інсульти; чи периферичної – радикулопатії, невропатії;
- нейросудинні (стосується радше кінцівок і проявляється вазоконстрикцією та вазодилатацією);
- м'язові (нейродистрофічна та м'язово-тонічна форми люмбоішіалгії, корінцеві гіпер- або гіпестезії, поява міофіброзів – алгічна та тригерна стадії) [6].

Діагностика

При об'єктивному обстеженні хворого лікарем загальної практики – сімейної медицини необхідно визначити локалізацію та можливу іррадіацію болю.

Відомі 4 види болю в спині:

- локальний біль – обмежений ділянкою ураження хребта, є постійним, але характер його змінюється залежно від положення тіла;



М.М. Орос

– проєкційний біль – дифузний, «поверхнево» поширюється від хребта до поперекової та крижової ділянок, а також до внутрішніх органів;

– корінцевий біль – має «стріляючий» характер і навіть у разі тупих, ниючих фонових відчуттів руху спричиняє гострий, ріжучий біль (майже завжди іррадіює в кінцівку, частіше в колінні суглоби; нахил тулуба вперед, піднімання випрямлених у колінах ніг, кашель, чхання, натужування призводять до зміщення, здавлення корінців і посилення болю: обов'язковими компонентами вертеброгенного болю, зумовленого радикулопатією, є зони гіпестезії та зниження (випадіння) рефлексів відповідно до ураженого корінця);

– міофасціальний біль [4, 7].

Слід зауважити, що МФБС і остеохондроз хребта є найчастішими причинами хронічного неспецифічного больового синдрому, за котрого дія протизапальних лікарських засобів може бути незначною, тоді як за умови правильно проведеного діагностичного пошуку, призначення регулярних фізичних вправ ці препарати значно ефективніші.

На відміну від механічних, запальні дорсалгії характеризуються:

- тривалим анамнезом;
- поступовим початком у віці від 15-20 до 40 років;
- ранковою скутістю;
- посиленням болю під час відпочинку й ослабленням при фізичному навантаженні;
- дифузною іррадіацією болю;
- обмеженням рухів у хребті в кількох площинах;
- залученням інших органів і систем у запальний процес.

Гостре виникнення болю в спині, а саме в поперековій ділянці, характерно для таких вторинних станів:

- травматичні ушкодження хребців і міжхребцевих дисків;
- остеопорозні переломи хребців;
- розрив або розшарування черевного відділу аорти;
- напад ниркової кольки [8].

У кожному випадку «гострого болю» слід переконатися, що не йдеться про загострення хронічного болю. Цілісне обстеження спини може дати важливу інформацію про причини й діапазон болю в ній. До нього входить огляд, пальпація, оцінка мобільності та за необхідності ретельне неврологічне дослідження.

Під час огляду звертають увагу на ходу й поставу хворого (положення голови, нахил тулуба), здатність самостійно роздягтися. Пацієнта оглядають з усіх боків спочатку в положенні стоячи, потім – лежачи. Виявляють викривлення хребта (функціональний або конституційний сколіоз), збільшення чи сплюснення нормальних передньозадніх вигинів, асиметрія рівнів надпліччя, лопаток, гребнів клубової кістки, шкірних складок сідничної ділянки, підколінних ямок, спазмовані м'язи, що мають окреслені контури порівняно зі здоровим боком.

Визначають наявність больючості або обмеження рухів голови, шиї, тулуба й кінцівок по осях (згинання-розгинання, бічні нахили, повороти, відведення-приведення). Виявляють порушення нормальної послідовності рухового акту, зменшення

Продовження на стор. 40.

Діагностика та лікування болю в спині в практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 39.

амплітуди згинання голови, шиї й тулуба, амплітуди нахилів і поворотів голови й тулуба в обидва боки; зіставлення із середньою нормою обсягу рухів дає уявлення про ступінь рухових порушень, рівні локалізації ураження. Це робить подальше дослідження більш цілеспрямованим [6, 8].

Неврологічне обстеження болю в спині включає оцінку тону м'язів, їхньої сили, дослідження вібраційної, пропріоцептивної й больової чутливості, перевірку ахіллового та колінного рефлексів, патологічного рефлексу Бабінського та клонусів. Окрім того, перевіряють наявність больовості при симптомі Ласега та схрещенні випрямлених ніг у положенні лежачи на спині. Проба на розтягнення стегна (симптом Вассермана) зазвичай позитивна при грижах диска верхньопоперкових відділів. Вона проводиться шляхом заднього згинання в кульшовому суглобі ноги пацієнта, котрий лежить на животі; при патологічних станах виникає біль передньої поверхні стегна.

Для виключення болю, зумовленого запальними, судинними захворюваннями, а також захворюваннями внутрішніх органів, проводять обов'язковий діагностичний скринінг: вимірювання температури тіла, артеріального тиску верхніх і нижніх кінцівок з обох боків, аускультацию серцевих тонів, легень, підключичних і клубових артерій, дослідження пульсації артерій верхніх і нижніх кінцівок; пальпацію органів черевної порожнини тощо.

Поряд із клінічною оцінкою больового синдрому використовують такі функціональні й інструментальні методи обстеження:

- рентгенографію хребта в прямій, бічній і косій проєкціях; у низці випадків необхідно використовувати функціональні рентгенологічні тести (в стані максимального згинання та розгинання), котрі дають змогу виявити нестабільність хребцево-рухового сегмента, а також ранні ознаки дегенеративного ураження хребта;
- електроміографія виконується за наявності симптомів радикулопатії та неясному діагнозі; необхідності визначити тяжкість ураження нервів або анатомічне місцезнаходження дисків; перед хірургічним втручанням;
- радіоізотопна остеосцинтиграфія кісток і хребта проводиться за підозри на пухлинний або метастатичний процес, деформувальний остейт та ін.;
- денситометрія;
- комп'ютерна томографія (КТ) виявляє патологію кісткової тканини, дає змогу діагностувати грижі диска, стеноз хребтового каналу;
- магнітно-резонансна томографія (МРТ) на відміну від КТ дає можливість отримати зображення в будь-якій проєкції, характеризується вищими чутливістю (93%) та специфічністю (92%). МРТ показана для дослідження не тільки хребта, а й спинного мозку, особливо за підозри на пухлини, грижі диска, стеноз хребтового каналу, патологію оболонок спинного мозку. Абсолютними протипоказаннями до використання МРТ є наявність імплантованого штучного водія ритму, підозра на металеві осколки в життєво важливих органах (наслідки поранень);
- мієлографія використовується за підозри на стиснення спинного мозку чи кінського хвоста (якщо КТ або МРТ недоступні), а також у разі планування оперативного втручання [4, 7].

Варто пам'ятати, що призначення МРТ- або КТ-дослідження хребта при гострому болю в нижній частині спини в більшості випадків не впливає на прогноз, перебіг і тактику лікування таких хворих і водночас збільшує вартість ведення таких пацієнтів. Окрім того, в пацієнтів старших вікових груп досить значно збільшується кількість хибнопозитивних результатів таких досліджень. КТ використовують зазвичай у разі недоступності чи наявних протипоказань до застосування МРТ.

При гострому больовому синдромі визначають лабораторні показники: гематологічні, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ). Це має значення за підозри на інфекційне ураження, але досить часто ці показники можуть бути нормальними при нейроінфекціях, тому найінформативнішим методом обстеження є проведення МРТ, за необхідності – з контрастуванням.

При хронічному больовому синдромі за відсутності показань до термінової госпіталізації призначають лабораторні й інструментальні обстеження з урахуванням результатів фізикального обстеження та даних анамнезу:

- загальний аналіз крові (ЗАК) із визначенням кількості тромбоцитів і ШОЕ;
- рівень СРБ;
- загальний аналіз сечі;
- біохімічні дослідження (визначення лужної фосфатази, кальцію, фосфору сироватки крові – за підозри на порушення метаболізму кісток (хвороба Педжета, метастази);
- тести на виявлення збудників реактивного артрити (урогенітальна інфекція, ентероколітична інфекція): *Chlamydia trachomatis* (L2b серовар), *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enterica* (серовари *Typhimurium*, *Enteritidis*, *Hadar*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Clostridium difficile*, *Streptococcus viridans* [8].

Лікування

Лікування дорсопатій має бути комплексним, впливати на основні етіологічні чинники, патогенетичні механізми. Лікування хворих із синдромом болю в спині здійснюють за таким алгоритмом: фіксувальний пояс, фізичні вправи, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). В європейських рекомендаціях із лікування дорсалгії (2006) зазначено, що хворий повинен уникати перенапруження та великих навантажень на хребет і м'язи. Для зменшення болю рекомендовано застосовувати аналгетики, НПЗП, комплекси вітамінів групи В. У комплексі лікування при вираженому стійкому больовому синдромі за участі МФБС застосовують також міорелаксанти. Лікування порушеного біомеханічного стереотипу полягає в адекватному застосуванні мануальної терапії, рефлексотерапії, фізіотерапії, різних видів масажу та лікувальної фізкультури. Ефективність цих методів максимально проявляється при розробленні індивідуальної програми застосування для кожного пацієнта [6].

Стандартною є комбінація НПЗП та міорелаксантів для лікування МФБС, що дає змогу скоротити терміни лікування. Крім того, одночасне застосування міорелаксантів і НПЗП дозволяє зменшити дозу НПЗП, а отже, їхні побічні ефекти. Незважаючи на широкий спектр наявних нині НПЗП і створення за останні роки нових селективних інгібіторів

циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), найпопулярнішим препаратом, золотим стандартом як і раніше залишається диклофенак. Одним із препаратів диклофенаку, що добре зарекомендували себе в клінічній практиці, є Диклак® (Sandoz). Диклофенак – один із найпотужніших інгібіторів синтезу простагландину E2, а його здатність пригнічувати активність ЦОГ перевищує таку в решті НПЗП у 3-1000 разів. Концентрація диклофенаку в плазмі крові корелює зі ступенем інгібування PGE2 [10].

Диклак® гель має у своєму складі спирт ізопропіловий. Ця молекула є гідрофільно-ліпофільною, сприяє створенню ефективніших терапевтичних концентрацій у місцях запалення, особливо в навколосуглобових і внутрішньосуглобових тканинах – такі висновки були отримані зарубіжними дослідниками у хворих з остеоартритом колінних суглобів.

На фармацевтичному ринку України є препарат Сирдалуд® (тизанідин), один із трьох найефективніших міорелаксантів, які затверджені в США для лікування периферичного спазму. У разі приєднання нейропатичного болю використовують антиконвульсанти другого покоління: прегабалін (Лінбаг) 300-450 мг на добу. Мета лікування – ефективне знеболення та швидка активізація пацієнта, що сприяє швидкому регресу симптоматики та зменшенню ризику хронізації болю.

У разі хронічного болю в спині велику роль відіграють методи немедикаментозного лікування. Доведено, що при хронічному болю в попереково-крижовій ділянці ефективною є лікувальна гімнастика, котра сприяє зменшенню інтенсивності больового синдрому та поліпшенню функціональних можливостей. Різні методи фізичних вправ (аеробна гімнастика, розтягнення м'язів та ін.) мають подібну клінічну ефективність. Лікувальна гімнастика включена як ефективний метод практично в усі клінічні рекомендації. Ставлення до масажу при хронічному болю в спині в різних клінічних рекомендаціях неоднозначне. Ефективність звичайного та традиційного тайського масажу однакова. Користь від масажу підвищується, якщо його комбінують із лікувальною гімнастикою, освітньою програмою й виконує кваліфікований фахівець. Ефект зберігається тривалий час (до року).

Пацієнтам із хронічним болем у спині не рекомендується призначення постільного режиму та витягнення (докази високого рівня). Також недоцільно носити бандажі й корсети. Показано, що мануальна терапія є ефективнішою, якщо її здійснює підготовлений фахівець – мануальний терапевт. У сучасних клінічних рекомендаціях фізіотерапевтичні впливи (лазеротерапія, діатермія, лікування ультразвуком, термотерапія, черезшкірна електрична стимуляція) не наводяться як методи лікування болю в спині. Проте всі ці методи широко використовуються при лікуванні хронічного болю в спині в повсякденній практиці, ймовірно, через виражений ефект плацебо. При цьому оцінка їхньої справжньої дії вкрай утруднена, оскільки відсутні якісні рандомізовані контрольовані дослідження [11].

Висновки

У статті ми намагалися акцентувати увагу передусім лікарів загальної практики – сімейної медицини на можливих факторах ризику, причинах виникнення, вікових аспектах, особливостях клінічної картини та діагностичного пошуку, коли провідним синдромом є біль у спині. Можна зробити такі висновки.

- Біль у спині може бути спричинений змінами хребетного стовпа, захворюваннями м'язів, ураженням корінців і периферичних нервів, патологією грудних, черевних і малих тазових органів, психогенними порушеннями.
- При об'єктивному обстеженні пацієнта лікарем загальної практики – сімейної медицини необхідно визначити локалізацію й можливу іррадіацію болю.
- Під час огляду звертають увагу на ходу й поставу хворого (положення голови, нахил тулуба), здатність самостійно роздязгтися.
- Лікування має бути комплексним, тривалим, виваженим, із застосуванням препаратів різних груп.

Список літератури знаходиться в редакції.

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

3-19-АНП-РЕЦ-1120

М.М. Орос, д.м.н., А.-Ю.Є. Жупан, О.О. Райчинець, Е.В. Воробніч,
кафедра неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету

Оцінювання відмінностей в емоційних характеристиках і рівні задоволеності життям громадян залежно від участі у виборах

В умовах сьогодення політична ситуація є як ніколи актуальною. Постійні поствиборні повстання в Білорусі, напружена ситуація в Нагірному Карабаху, обурення Франції на тлі зростання ісламофобії після вбивства вчителя Самюеля Паті та решта точкових і глобальних конфліктів, на нашу думку, регулюються політичними силами світу. Людина, котра цікавиться поведінкою та тими чи іншими вчинками влади, безумовно, є ерудованою та вимагає уваги. Проте чи може мати місце зворотне твердження, що однозначно буде провокативним? Це питання ми наважилися порушити у своєму дослідженні.

Варто також зазначити: інтерес до політики й управління прямо стосується задоволеності життям окремого індивіда, що, попри вищезазначене твердження, включає не тільки зовнішні чинники, але й стан ментального здоров'я та рівноваги. Саме тому наше дослідження базується на шкалі HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) та базових додаткових запитаннях, які дають змогу визначити рівень задоволеності життям у нашій країні.

Метою дослідження було виявити чи спростувати наявність відмінності між двома категоріями громадян стосовно питання регіональних і місцевих виборів щодо їхніх психічних емоційних особливостей, а саме депресивності та тривожності; визначити та зіставити рівень задоволеності життям і фактора, що на нього впливає, – наявність активного статевого життя, а також бажання еміграції між двома групами людей.

Матеріали та методи

Оскільки мету дослідження ми вбачаємо у виявленні рівня щастя та задоволеності життям громадян України, то анонімне опитування містило такі аспекти:

- шкала депресивності та тривожності HADS, яка включає 14 запитань і спрямована на оцінку емоційної рівноваги людини на момент опитування;
- запитання, що стосуються якісного критичного суб'єктивного оцінювання власної життєвої ситуації опитуваних, а саме:

- А. Чи задоволені ви життям?
- Б. Чи маєте бажання емігрувати?
- В. Чи був у вас статевий акт протягом останнього тижня?

Першу групу опитуваних становили 100 осіб, чоловіки та жінки (50:50) віком від 20 до 50 років, які проходили тестування 25.10.2020 на виборчій дільниці с. Дерцен Мукачівського району Закарпатської області. Друга група була сформована аналогічно зі 100 індивідів в еквівалентній кількості й досліджена 26.10.2020. Опитування проводилося анонімно із зазначенням статі та віку.

Результати

Після статистичного аналізу отриманих даних спостерігається нечітка картина кореляції депресивності та тривожності між двома вибірками.

Клінічно виражена форма тривожності та депресивності в групі «виборці» становить відповідно 33% і 17% випадків, що перевищує показники групи «не виборці» вдвічі (17% і 6% відповідно) (рис. 1).

Дещо схожа ситуація простежується і з відсутністю ознак тривожності та депресивності: у «виборців» кількість випадків «норми» є меншою за обома симптомами; 40% виборців і 44% «не виборців» показують відсутність симптомів тривожності.

Нормальні показники при оцінюванні рівня депресивності виявлено в 54% учасників першої групи та 70% – другої (рис. 2). Доцільним буде припущення, що опитувані першої групи – це люди соціально активніші. У зв'язку з цим учасники зазначеної групи більш схильні до надмірних хвилювань, стану тривоги в ситуаціях, які, на їхню



Рис. 1. Показники тривожності в досліджуваних групах



Рис. 2. Показники депресивності в досліджуваних групах

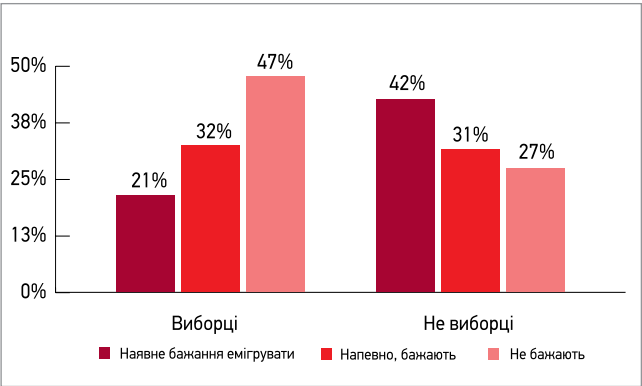


Рис. 3. Бажання емігрувати в учасників дослідження

думку, загрожують неприємністю чи фрустрацією, а також до розвитку депресивного синдрому через тенденцію до розладу емоційно-вольової сфери.

Протилежне враження може скласти результат опитування стосовно задоволеності. Зазначимо, що наявність статевого акту протягом останнього тижня в групі «виборців» дорівнює 71% на противагу 31% у групі «не виборці». Наважимося припустити, що конкретно цей фактор відіграв велику роль для показників задоволеності життям, котрі в першій групі становлять 85% (сумарна кількість, яка відображає відповіді «так, задоволений/-на» і «найімовірніше, так»), що переважає над 76% у другій групі.



М.М. Орос

При оцінюванні наміру еміграції отримано такі результати: практично половина опитуваних (49%) із групи «виборці» (зазначимо, що це ті громадяни України, котрі беруть активну участь у соціальному та політичному житті), є певними у своєму бажанні залишитися на власній землі й, відповідно, відмовляються емігрувати.

Якщо ж звернути увагу на протилежну їм вибірку, то можна чітко простежити різницю: тут кількість людей, які не виявили наміру емігрувати, знижується до 27% і, навпаки, частка громадян, які планують покинути Україну, становить 42% (рис. 3).

Нами було проведено опитування ще однієї групи осіб, на жаль, статистично не значуще, але результати цікаві. Попередньо майже спокійні та найщасливіші особи – це члени виборчої комісії (табл.). Дані наведено в абсолютних одиницях (тобто кількість осіб з опитаної групи).

Таблиця. Результати опитування членів виборчих комісій		
Категорія	Характеристика	n
Тривожність	клінічно виражена	1
	субклінічно виражена	6
	норма	7
Депресивність	клінічно виражена	0
	субклінічно виражена	2
	норма	12
Задоволеність життям	задоволені	10
	радіше задоволені	0
	радіше не задоволені	3
	не задоволені	1
Бажання емігрувати	наявне бажання	1
	напевно, бажають	5
	не бажають	8
Наявність статевого акту протягом останнього тижня	наявний	11
	відсутній	3

Висновки

Отримані результати опитувань «виборців» свідчать про переважну більшість клінічних форм тривожності та депресивності – 33% і 13% проти 17% і 6% відповідно в групі «не виборців». Водночас група «виборців» випереджає за показниками рівня задоволеності життям. Ці громадяни зазвичай мали статевий акт протягом останнього тижня та в більшості не мали намірів емігрувати за кордон.

Громадяни, котрі не виявили бажання взяти участь у виборах, мають менші показники ознак тривожності та депресивності, а крім цього – знижену частоту статевого акту протягом останнього тижня; 71% «виборців» мали секс протягом останнього тижня, натомість у групі «не виборців» – тільки 29%. Задоволеність життям у них є зниженою.

Отже, цілком можна стверджувати, що група «виборці» є щасливішою.

Психологічний стан членів виборчих комісій і кандидатів у депутати потребує подальшого вивчення.

Р.С. За висловлюванням Вінстона Черчилля, «розумна людина не робить сама всі помилки – вона дає шанс й іншим». Згідно з нашим дослідженням, ця людина не тільки розумна, а й щасливіша порівняно з іншими.

ПанГастро®

Пантопразол

Подвійна дія*
Тривалий ефект^{1,2}



*Пантопразол зв'язується з Цистеїном 822 і з Цистеїном 813 протонних pomp парієтальних клітин шлунка

Коротка інструкція для застосування лікарського засобу ПанГастро® (Пантопразол)

ПанГастро®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 40 мг пантопразолу (у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні. **Фармакотерапевтична група.** Препарат для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02. **Показання.** Рефлюкс-езофагіт. Для ерадикації *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у пацієнтів з виразками шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненими цим мікроорганізмом, у комбінації з певними антибіотиками. Виразка дванадцятипалої кишки. Виразка шлунка. Синдром Золлінгера–Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани. **Показання у дітей:** Рефлюкс-езофагіт. Не слід застосовувати дітям віком до 12 років. РП № UA/13512/01/02, видано МОЗ України.

ПанГастро®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 20 мг пантопразолу (у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату). **Лікарська форма.** Таблетки гастрорезистентні. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02. **Показання.** ПанГастро®, таблетки по 20 мг, застосовують для: лікування рефлюксної хвороби легкого ступеня тяжкості та її симптомів (таких як печія, закид кислоти, біль при ковтанні); тривалого лікування та профілактики рецидивів рефлюкс-езофагіту; профілактики утворення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої прийомом неселективних нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), у пацієнтів групи ризику, які повинні застосовувати НПЗЗ довгий час. **Діти.** Не слід застосовувати дітям віком до 12 років. РП № UA/13512/01/01, видано МОЗ України.

ПанГастро®

Діюча речовина: 1 флакон містить 40 мг пантопразолу (у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату). **Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ А02В С02. **Показання.** Виразка дванадцятипалої кишки. Виразка шлунка. Рефлюкс-езофагіт середнього та тяжкого ступеня. Синдром Золлінгера–Еллісона та інші патологічні гіперсекреторні стани. **Діти.** Дітям не застосовують. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП № UA/14142/01/01, видано МОЗ України.

1. Евсеев М.А. Профилактика стрессового эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной зоны у пациентов в критических состояниях // Русский Медицинский Журнал. – 2008. – том 16. – № 29. – с. 2012–2019.

2. Kennnet R DeVault. Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 1 (2), 197 - 205 (2007).

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

Пацієнт із болем у спині під кутом 360 градусів: погляд невролога та гастроентеролога

26 листопада відбувся вебінар «Пацієнт із болем у спині – погляд на 360 градусів: невролог і гастроентеролог», який відвідали терапевти, сімейні лікарі та неврологи. Під час заходу було розглянуто проблему болю в спині, не лише аспекти діагностики та терапії, а й профілактику ускладнень такого стану. Біль у спині, зокрема в нижній її частині, є надзвичайно частою проблемою в щоденній практиці лікарів багатьох спеціальностей, тому актуальність точної диференційної діагностики й оптимального лікування складно переоцінити.



Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос присвятив свій виступ неспецифічним сакралгіям.

Сакроілеальний суглоб (СІС) оточений однією з найбільших і найпотужніших груп м'язів тіла,

але жоден із них безпосередньо не впливає на рух цього суглоба. Втім, унаслідок скорочення цих м'язів може відбуватися рух на стику СІС. На рухи в цьому суглобі впливають 22 м'язи, починаючи від найширшого м'яза спини та закінчуючи кравецьким. Вісім із цих м'язів також прикріплені до крижів; деякі інші перетинають суглоб, але забезпечують ключову функцію в установленні та підтримці осей руху чи стабілізації суглоба. СІС бере участь у підтримці рівного вертикального положення тіла та ходьбі. За наявності запалення чи дегенеративних змін СІС з'являється кульгання, оскільки для уникнення болю пацієнт намагається розвантажити уражений суглоб. При дисфункції СІС біль є не лише в нозі, а й навіть у голові та шиї, що пояснюється передаванням патологічного натягу м'язами; для його зняття в таких випадках доцільно призначати міорелаксанти, зокрема тизанідин, включений до американських і європейських рекомендацій із лікування неспецифічного болю в спині. На противагу толперизону, що показаний лише для симптоматичного лікування м'язового спазму в дорослих пацієнтів, які перенесли інсульт, показаннями до застосування тизанідину є болісний м'язовий спазм, спастичність унаслідок розсіяного склерозу й ушкоджень спинного та головного мозку. До лікування тизанідином доцільно додавати диклофенак (Диклак®, фармацевтична компанія «Сандоз»). Така комплексна терапія дає можливість усунути не лише спастичний компонент болю, а й запальний. Застосування препарату Диклак® насамперед є ефективним у разі залучення суглобів до патологічного процесу в м'язах.

СІС властиві значні зміни з віком. Зокрема, в препубертаті СІС описують як плоскі поверхні, на котрих можуть відбуватися незначні ковзання в усіх напрямках. Після статевого дозрівання розвивається гребінь у формі півмісяця, що тягнеться всією поверхнею здухвинної кістки (з відповідним заглибленням на сакральному боці). Гребінь і паз існують для взаємної фіксації поверхонь і підвищення стабільності суглоба. Через подальші вікові зміни відбувається огрубіння суглоба внаслідок збільшення маси тіла та м'язових навантажень. За ненормальних умов навантаження в СІС створюється нове положення, за якого гребінь і паз більше не доповнюють один одного. Така аномальна позиція може розглядатись як блокований суглоб. Зміни здухвинної кістки послідовно проявляються зазвичай на третьому десятку життя в чоловіків і на четвертому-п'ятому – в жінок. До цього звуження суглобової щілини, склероз, кісти й ерозії суглобових поверхонь можна помітити на рентгеновських знімках і під час комп'ютерної томографії. На початкових стадіях ці зміни перебігають непомітно. Відсутність суглобової щілини на рентгеновських знімках є ознакою анкілозивного спондиліту, що переважно виявляють у молодих людей; якщо його виявлено в старшому віці, ймовірно, він є наслідком захворювання в молодому віці.

Зростання тону м. erector spinae та напруження між тораколюмбальною фасцією та здухвинною кісткою створює силу СІС, яка стабілізує таз. Унаслідок такого зв'язку будь-які проблеми з боку м'язів спричиняють дисфункцію суглобів (і навпаки). Аналіз причин болю в нижній частині спини (БНЧС) показав, що найчастішою з них є розлади з боку хребта (65%). Дисфункція СІС спричиняє БНЧС у 5%, а дисфункція кульшового суглоба – у 2,5%. На решту відсотків припадають комбіновані ураження, а в 10% випадків причину виявити не вдається.

Тактика сімейного лікаря при БНЧС передбачає насамперед рентген-діагностику, що дає змогу виявити запальні та дегенеративні зміни. За дегенеративних змін суглобова щілина зберігається, а при запальних – звужується. Причинами БНЧС можуть бути вагітність, інфекції, пухлини, переломи, запальна артропатія, травми, хірургічні втручання, проблеми зв'язок і сухожилків. Часто трапляється також ідіопатичний біль, який є наслідком адаптації рухового стереотипу при патології певної рухової ланки (СІС, лобкового симфізу, тазових органів) і при внутрішньо- та позасуглобових ураженнях кульшового суглоба. Під час збирання анамнезу необхідно звернути увагу на тривалість і перебіг вагітності, ураження поперека, кульшового суглоба й таза, гострі травми й активність, яка вимагає рухів у тазових суглобах. Симптоми зазвичай є односторонніми; біль зростає при прогулянковому темпі ходьби, а в разі бігу чи швидкої ходьби є меншим; сидіння частіше спричиняє біль, аніж стояння. Біль може локалізуватися в задній частині таза, стегні, паховій ділянці, нижніх кінцівках. У разі натискання на задню поверхню таза біль посилюється. Якщо він посилюється при флексії, екстензії, ротації та нахилах у боки, має люмбалгічний характер. Для виявлення дисфункції кульшового суглоба використовуються зовнішня та внутрішня ротація кінцівки, FABER-тест і феномен Патріка.

Вертлюжний бурсит також може спричинити біль, який іррадіює в СІС. У таких випадках біль зазвичай з'являється вночі, а при тендиніті сухожилля середнього сідничного м'яза – під час тривалої ходьби чи роботи в саду. В останніх двох випадках для лікування застосовуються ін'єкційні блокади, що є в цьому разі високобезпечними, оскільки поруч немає анатомічних структур, які легко ушкодити чи ушкодження котрих може бути критично небезпечним.

Окрім різного роду фізикальних проб, у діагностиці сакралгій широко застосовуються візуалізаційні методи дослідження: рентгенографія, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія.

При лікуванні пацієнтів із сакралгіями слід насамперед навчити цих хворих модифікувати своє фізичне навантаження. Крім усунення болю, лікування має бути спрямоване на ліквідацію тривоги та катастрофізації власного стану, порушень сну. Для цього може застосовуватися психотерапія. Що стосується болю, то важливим діагностично-лікувальним методом є блокади. Спочатку варто застосовувати звичайний анестетик (лідокан), оскільки включення до лікування бетаметазону може дати системний сприятливий ефект, який не дозволить зрозуміти справжньої причини болю.

Для зняття больового компонента хибного кола «біль – спазм – порушення функції – біль» доцільно

застосовувати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антиконвульсанти, антидепресанти, а при хронізації болю – блокади місцевими анестетиками, іноді – в комбінації з пролонгованими стероїдами. Пацієнтам із вираженим запальним синдромом при артритах, артрозах, остеохондрозі та гнійно-запальних захворюваннях призначається диклофенак (Диклак®, фармацевтична компанія «Сандоз»). У разі помірної вираженості болю рекомендується застосовувати 1 таблетку препарату Диклак® ID 75 мг/добу протягом 7 днів, а при сильному болю – ступеневу терапію лікарським засобом Диклак® (1-2 дні – ін'єкції 2 р/добу, з 3-го по 14-й день – препарат Диклак® ID 150 мг 1 таблетка 1 р/добу). Масштабний мета-аналіз, який включав 58 451 пацієнта в 76 дослідженнях, виявив, що диклофенак дозою 150 мг є найефективнішим НПЗП у лікуванні болю та відновленні функції колінного й кульшового суглобів при остеоартриті (Da Costa et al., 2017). Пацієнтам із переважанням больового синдрому (після великих і малих оперативних втручань, травм і при остеохондрозах і радикулітах за неефективності інших НПЗП) призначається кетопрофен (Кетонал®, фармацевтична компанія «Сандоз»). Для місцевого нанесення використовується гель кетопрофену – Кетонал® (фармацевтична компанія «Сандоз»), оскільки він характеризується хорошим проникненням крізь шкіру. Додаткові способи лікування – масажі та тейпування. За неефективності терапевтичних методів призначається хірургічне лікування.



Доцент кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Аркадійович Мартинчук у своєму виступі охарактеризував мінімізацію ризиків застосування НПЗП із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Щодня понад 30 млн осіб приймають НПЗП для знеболювання, а також як протизапальні засоби та дезагреганти. Упродовж року НПЗП застосовують понад 300 млн осіб, але лише 1/3 – за призначенням лікаря. Імовірність несприятливих явищ із боку ШКТ у пацієнтів, які приймають НПЗП, є вчетверо вищою, ніж загальнопопуляційний показник. Смертність серед осіб, які вживають НПЗП, унаслідок уражень ШКТ є у 2-3 рази вищою, ніж серед осіб, які їх не вживають. У 20-40% випадків хворі, котрі приймають НПЗП, скаржаться на диспепсію, а в 10% випадків пацієнти самовільно припиняють їх уживати у зв'язку з появою побічних явищ. Дуже часто при НПЗП-гастропатіях відсутні клінічні симптоми та скарги, а приблизно в 70% випадків з'являються т. зв. німі виразки, першою маніфестацією котрих є перфорація чи тяжка гастродуоденальна кровотеча. Завдання лікаря – передбачити НПЗП-гастропатію та запобігти її розвитку.

Аналіз даних 1996-2005 рр. демонструє, що за цей період частота кровотеч із верхніх відділів ШКТ поступово знижується, а показник частоти кровотеч із нижніх відділів зберігається сталим і навіть дещо підвищується (Губська О.Ю., Кузьмінець А.А., 2018). Вважається, що таке зменшення частоти кровотеч зі шлунка та дванадцятипалої кишки зумовлене широким застосуванням інгібіторів протонної помпи (ІПП). Що стосується зростання показника кровотеч із нижніх відділів ШКТ, імовірно, це є наслідком покращення діагностичних методів, зокрема застосування відеокапсульної ендоскопії та двобалонної ендоскопії. Поширення використання кишковорозчинних форм НПЗП має двозначний вплив: з одного боку, такі форми запобігають ураженню шлунка, з іншого – збільшують ризик ушкоджень тонкого кишечника.

Продовження на стор. 44.

Пацієнт із болем у спині під кутом 360 градусів: погляд невролога та гастроентеролога

Продовження. Початок на стор. 43.

Шлунково-кишковий ризик пацієнта, котрому планується призначення НПЗП, може бути високим (ускладнена пептична виразка в анамнезі, наявність ≥ 2 факторів ризику), помірним (вік >65 років, неускладнена пептична виразка в анамнезі, тривале (>7 днів) застосування високих доз НПЗП, одночасне вживання антикоагулянтів, кортикостероїдів, декількох НПЗП, у т. ч. низькодозових препаратів ацетилсаліцилової кислоти (НДАСК), супутні хронічні інвалідизувальні захворювання – серцева, печінкова та ниркова недостатність, цукровий діабет) і низьким (відсутність факторів ризику). Зазначені критерії ризику затверджено експертною групою Української гастроентерологічної асоціації (2017). Як окремі додаткові фактори ризику розглядаються наявність гелікобактерної інфекції, куріння, прийом селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну.

Шлунково-кишковий ризик впливає на тактику ведення пацієнта. Крім того, ризик залежить від того, який саме НПЗП буде обрано. Зокрема, ризик шлунково-кишкових ускладнень є найвищим на тлі застосування індометацину (відносний ризик (ВР) 2,25). Меншими показники ВР є для напроксену (1,83), диклофенаку (1,73), піроксикаму (1,66), теноксикаму (1,43), мелоксикаму (1,24) й ібупрофену (1,19). Ризик був пов'язаним із тривалістю лікування. Середня тривалість терапії до спостереження значного ризику побічних ефектів із боку ШКТ становила 84 дні, проте підвищений ризик спостерігався вже через 7 днів застосування індометацину (Richy F. et al., 2004). Необхідно також звертати увагу на дозу, оскільки негативний вплив НПЗП на ШКТ чітко залежить від дозування. Так, у разі застосування низьких доз ібупрофену ВР ураження ШКТ становить 1,16, високих – 4,2. Для напроксену аналогічні показники становлять 3,7 та 6,0, для індометацину – 3,0 та 7,0 (Richy F. et al., 2004).

Інфекція *Helicobacter pylori* (НР) асоціюється зі збільшенням ризику неускладнених або ускладнених виразок шлунка та дванадцятипалої кишки в пацієнтів, які приймають НПЗП або НДАСК. Ерадикація НР знижує цей ризик за умови проведення до початку застосування НПЗП, але не працює у хворих, які вже приймають НПЗП протягом тривалого часу. У цьому випадку, крім ерадикації, рекомендовано тривалий прийом ІПП. Ерадикація абсолютно показана хворим із виразковою хворобою в анамнезі. Пацієнтам із виразковою хворобою в анамнезі, котрі приймають НДАСК, рекомендовано проведення тестів на наявність НР. За результатами тривалого спостереження після ерадикації частота виразкових кровотеч у таких хворих є низькою (навіть за відсутності гастропротекторного лікування).

Після визначення шлунково-кишкового ризику слід перейти до первинної профілактики ушкоджень ШКТ. За умов застосування ІПП ВР появи симптоматичних виразок знижується до 0,09 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,02-0,47), мізопростолу – до 0,36 (95% ДІ 0,02-0,65). Заміна неселективних НПЗП на коксиби зменшує ризик до 0,49 (95% ДІ 0,38-0,65) (Raskin J.B. et al., 1995), але слід пам'ятати про вплив коксибів на тромбогенез. Під час обрання НПЗП необхідно зважувати шлунково-кишковий і серцево-судинний ризики (табл.).

Таблиця. Обрання тактики лікування НПЗП залежно від шлунково-кишкового та серцево-судинного ризиків			
Кардіоваскулярний ризик	Гастроінтестинальний ризик		
	Низький	Помірний	Високий
Низький	НПЗП у найменш ульцерогенних ефективних дозах	НПЗП у найменш ульцерогенних ефективних дозах + ІПП	Селективні НПЗП + ІПП або альтернативна терапія
Високий (пацієнти, котрі потребують прийому НДАСК)	Найменш кардіотоксичний препарат (напроксен) + ІПП	Найменш кардіотоксичний препарат (напроксен) + ІПП	Бажано уникати призначення будь-яких НПЗП, застосовувати альтернативну терапію

На тлі вживання мізопростолу дозою 200 мкг 4 р/добу в 15% пацієнтів з'являються ускладнення (діарея, дискомфорт у животі), а менші дози не є ефективними. Високі дози H_2 -гістаміноблокаторів призначаються в разі непереносимості ІПП і мізопростолу та забезпечують профілактику виразок дванадцятипалої кишки, але не шлунка.

Ключові рекомендації стосовно профілактики та лікування НПЗП-гастропатій, розроблені експертною групою Української гастроентерологічної асоціації (2017):

- 1 До призначення терапії НПЗП необхідно визначити ризик розвитку НПЗП-гастропатій.
- 2 Діагностика НПЗП-гастропатій має бути своєчасною з використанням сучасних діагностичних можливостей.
- 3 Пацієнтам, які приймають будь-які НПЗП, включаючи селективні препарати й безрецептурні форми традиційних НПЗП у невеликих дозах, додатково потрібно призначити гастропротекторні засоби (насамперед ІПП) залежно від ступеня шлунково-кишкового та серцево-судинного ризиків.
- 4 Хворим із високим ризиком, які тривалий час (>6 міс) отримують неселективні чи селективні НПЗП, рекомендована тривала (≥ 6 міс) гастропротекторна терапія.
- 5 Серед пацієнтів із вираженим ризиком НПЗП-гастропатій варто проводити просвітницьку роботу щодо зміни способу життя, зваженого прийому НПЗП, за можливості – переходу на селективні препарати.
- 6 У НР-інфікованих хворих, які вперше планують тривале застосування НПЗП, рекомендовані своєчасне виявлення й ерадикація НР.

Пацієнтам, у яких з'явилася симптоматична виразка шлунка чи дванадцятипалої кишки на тлі лікування НПЗП або НДАСК, рекомендовано спочатку призупинити прийом цих препаратів. Після цього призначається лікування ІПП терміном 4-8 тиж. Хворим, яким неможливо відмінити НПЗП або НДАСК, рекомендується розпочати тривалий прийом ІПП. Тривалість лікування залежить від розміру виразки та тяжкості первинних клінічних проявів. Зазвичай ІПП (омепразол 20-40 мг або еквівалентна доза іншого ІПП) призначають на 4-6 тиж у разі виразок розміром до 1 см; на 6-8 тиж – за наявності виразок розміром понад 1 см.

ІПП мають безперечну перевагу над іншими препаратами, що застосовуються з цією метою (ранітидином, мізопростолом, сукральфатом); це підтверджено в дослідженнях різноманітного дизайну, де тривалість лікування та характеристики пацієнтів також мали різні показники.

Призначаючи ІПП, слід зробити вибір між різними препаратами цього класу. Дослідження свідчать, що наприкінці лікування різноманітні ІПП демонструють практично однаковий результат за показником видужання. У випробуванні D. Otteau та співавт. (2000) наприкінці періоду спостереження частка осіб, які видужали, була однаковою в групах омепразолу 20 мг і пантопразолу 40 мг, але станом на 4-й тиждень спостерігалася перевага пантопразолу.

Під час обрання ІПП необхідно звертати увагу на міжлікарські взаємодії. Пантопразол характеризується найнижчою афінністю до печінкової системи цитохрому P450, не впливає на її активність і не має клінічно значимих перекресних реакцій із НПЗП (насамперед із диклофенаком – одним із найчастіше застосовуваних препаратів цієї групи). Саме тому за високого ризику розвитку НПЗП-гастропатій, коли існує потреба в додатковому превентивному призначенні ІПП або є необхідність у продовженні прийому диклофенаку (навіть за розвитку НПЗП-гастропатії), пантопразол – найоптимальніший ІПП (Bliesath et al., 1996). Пантопразол забезпечує швидкий, стабільний і тривалий контроль секреції

соляної кислоти, що гарантує ефективне спостереження за симптомами впродовж 24 год і мінімальну кількість рецидивів після проведеного лікування. Пантопразол також є найбезпечнішим ІПП.

Із тривалою кислотосупресивною терапією за допомогою ІПП асоціюються такі потенційні побічні ефекти, як хронічна хвороба нирок (0,1-0,3% пацієнтів на рік), деменція (0,07-1,5%), дефіцит мікронутрієнтів (0,3-0,4%), спонтанний бактеріальний перитоніт (3-16%). Асоціації з пухлинами ШКТ, інфарктом міокарда та пневмоніями не були підтверджені в рандомізованих клінічних дослідженнях.

У разі призначення НПЗП не слід забувати також про ентеропатії. Потрапляння до організму кишковорозчинних НПЗП завдає тонкому кишечнику особливий удар. По-перше, сама лікарська форма зумовлює розчинення фосфоліпідного шару клітин і руйнування міжклітинних зв'язків; по-друге, ентерогепатична циркуляція жовчних кислот спричиняє повторний вплив НПЗП на тонкий кишечник. Іншими потенційними механізмами несприятливої дії НПЗП на кишечник є інгібування циклооксигенази, зниження синтезу простагландинів, сприяння дисбіозу.

Із метою профілактики та лікування НПЗП-ентеропатій можуть застосовуватися різні стратегії та медикаменти. Інгібітори циклооксигенази-2 повністю не захищають від несприятливих подій на рівні нижніх відділів ШКТ і можуть мати такі самі переваги, як і стандартні неселективні представники цього класу. Основним способом лікування ушкоджень, спричинених застосуванням НПЗП, є припинення їх уживання. При ілеоцекальних ураженнях без стриктур припинення використання НПЗП зазвичай зумовлює швидке поліпшення. Для підтвердження часткового чи повного загоєння виразки та/або коліту через 6-8 тиж має бути виконана повторна колоноскопія. Персистенція дефекту чи погіршення стану є передумовами для появи підозри щодо хвороби Крона чи інших причин ураження. У разі утворення ендоскопічно доступних стриктур або діафрагм доцільно проводити їх балонну дилатацію. Діафрагмоподібні стриктури зазвичай є множинними, тому може знадобитися резекція та/або стриктуропластика ураженого відділу кишечника. Хірургічне лікування показане в разі значних кровотеч або перфорацій, а також за неможливості остаточно виключити карциному.

Наприкінці виступу доповідач виокремив такі висновки:

- 1 Ризик гастродуоденальної токсичності пов'язаний із наявними факторами ризику, НР-статусом і конкретним типом і дозою НПЗП.
- 2 Значна шлунково-кишкова токсичність зазвичай проявляється через кілька тижнів лікування, але при застосуванні деяких НПЗП (індометацин, кеторолак) може з'являтися й через тиждень.
- 3 Слід намагатися використовувати найменші ефективні дози та тривалість лікування НПЗП і пам'ятати, що всі НПЗП пов'язані з підвищеним ризиком для ШКТ.
- 4 Перед тривалою терапією НПЗП необхідно проводити ерадикацію НР.
- 5 За наявності кількох факторів ризику гастродуоденальної токсичності, пов'язаної з НПЗП, потрібно призначати коксиби чи неселективні НПЗП у поєднанні з ІПП (ПанГастро®, фармацевтична компанія «Сандоз») або мізопростолом.
- 6 Усі ІПП мають однакову ефективність, проте пантопразол (ПанГастро®) характеризується кращим профілем безпеки.
- 7 Будь-які переваги коксибів стосовно токсичного впливу на ШКТ елімінуються одночасним прийомом АСК.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

3-21-АНП-РЕЦ-1220



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Швидкий результат при
лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкість у дії – відчуття бадьорості

Гептрал® швидко нормалізує рівень
печінкових ферментів,
знижує симптоми втоми,
уповільнює прогресування
хронічного гепатиту^{*, 1-4}

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: № UA/6993/01/02 дійсне до 18.05.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: UA/6993/02/02 дійсне до 21.06.2021. **Склад.** 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециротичною або циротичною стадією гіперамонемії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметионіном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гомоцистеїну. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.**

Перорально (внутрішньо): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. **Внутрішньовенно або внутрішньом'язово:** рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). **Підтримуюча терапія.** Застосовувати внутрішньо 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно ділі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. Пацієнти літнього віку. Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астеною, головний біль, тривожність, безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметионін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність

застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 06.02.2020 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 17.02.2020.

Для публікації в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, медичних установ.

* у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки з ВПХ;
† ВПХ – внутрішньопечінковий холестаз.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Kharchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective, post-marketing observational study (PMOS). Contemporary Gastroenterology. 2013; 73: 60-68.



Неалкогольна жирова хвороба печінки та кишковий мікробіом: чи є зв'язок?

4-6 листопада в онлайн-форматі відбулася наукова конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», в рамках якої значну увагу було приділено ураженням печінки в пацієнтів із патологією кишечника. Цій тематиці була присвячена окрема наукова секція.

У доповіді старшого наукового співробітника ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), доктора медичних наук Олексія Євгеновича Гріднєва було висвітлено сучасні дані щодо взаємозв'язку між змінами кишкового мікробіому та розвитком такої дуже поширеної в популяції патології, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП).

– Згідно із сучасними уявленнями, провідне місце в патогенезі НАЖХП посідає модель двоетапного розвитку – з наявністю генетичної схильності та щонайменше двома «ударами» (Подымова С.Д., 2016; Богомолів О.П. і соавт., 2017):

- 1-й – накопичення тригліцеридів у тканині печінки на тлі блокування їх β-окислення й інсулінорезистентності;
- 2-й – оксидативний стрес із подальшою продукцією прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкіну-6), що спричиняє перехід стеатозу в стеатогепатит і формування фіброзу печінки.

Як третій «удар» у патогенезі НАЖХП часто розглядають порушення мікробіоти кишечника, оскільки дисбіоз кишечника зумовлює виникнення та прогресування цього захворювання. Як відомо, печінка отримує більшу частину крові з кишечника через воротну вену та, відповідно, є першим органом, який піддається впливу токсичних факторів із кишечника, в тому числі бактерій та їхніх метаболітів (так званих патоген-асоційованих молекулярних структур) (Miele et al., 2013). При цьому кишкова мікробіота може взаємодіяти з різноманітними авто- та паракринними сигнальними системами організму, що контролюють імунну систему, обмін речовин і функціональний гомеостаз жирової тканини (Vallianou N., 2019). Отже, власне кишкова мікрофлора наразі розглядається як метаболічно активний орган.

Мікрофлора забезпечує «кінцеві етапи травлення» за рахунок ферментації в кишечнику, й під час цього процесу утворюються коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК). Надлишок КЛЖК перетворюється на тригліцериди в печінці, накопичення котрих може призвести до жирової дистрофії гепатоцитів (Musso et al., 2010). Що стосується неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), то роль кишкової мікрофлори в його патогенезі також уже не викликає сумнівів. Насамперед це пов'язано з ендотоксемією, модуляцією метаболізму жовчних кислот (ЖК) у кишечнику та гіперпродукцією ендогенного етанолу (Zhou et al., 2019). Ендотоксин являє собою ліпополісахарид (ЛПС) грамнегативних бактерій, і на сьогодні відомо, що він є тригерним фактором системного запалення, що спричиняє продукцію прозапальних цитокінів. Хронічний системний запальний процес тісно пов'язаний із розвитком багатьох захворювань, найперше метаболічного синдрому. Отож «ендотоксикова агресія» може розглядатись як універсальний фактор патогенезу різних захворювань, що реалізується за рахунок гіперергічного імунного фону з індукцією аутоімунних реакцій (Creely et al., 2007).

В експериментах було показано, що дієта з високим вмістом жирів призводила до збільшення концентрації ЛПС у плазмі крові внаслідок дисбіозу кишечника (за рахунок переважання грамнегативних мікробів – *Proteobacteria*) (Miura K., Ohnishi H., 2014; Harte A. et al., 2012; Hilderbrandt M. et al., 2009). У дослідженні було продемонстровано позитивний зв'язок між ЛПС і вмістом у плазмі крові тригліцеридів, інсулінорезистентністю, збільшенням маси тіла та формуванням ЦД 2 типу (Wang F. et al., 2016). Виявлено значущу позитивну асоціацію між рівнем ЛПС і тяжкістю фіброзу (за даними біопсії) в пацієнтів із НАЖХП (n=237). Так само ендотоксинемія мала пряму кореляцію з індексом маси тіла (ІМТ) (Pang J. et al., 2017).

Що стосується впливу ЖК на розвиток НАСГ, то загалом відомо, що вони відіграють дуже важливу роль у підтриманні гомеостазу тригліцеридів, холестерину та глюкози в печінці, й дисрегуляція їхнього гомеостазу спричинятиме виникнення НАЖХП. ЖК мають цикл ентерогепатичної циркуляції, в якому бере участь мікробіота кишечника. У дослідженнях за участю добровольців виявлено позитивну кореляцію між ІМТ та загальною кількістю ЖК у сироватці крові (Fuchs C. et al., 2013). ЖК чинять свій вплив через фарнезодні Х-рецептори (FXR), які є центральними модуляторами обміну ЖК і ліпідів як у печінці, так і в кишечнику. Зокрема, некон'юговані ЖК зв'язуються із FXR і G-протеїн-зв'язаним рецептором жовчної кислоти (TGR5), модулюють процеси витрат енергії, чутливості до інсуліну та синтезу холестерину. Кишкова мікрофлора може змінювати активність FXR у кишечнику, відповідним чином опосередковано впливаючи на метаболізм ліпідів у печінці (Matsubara T. et al., 2013; Sayin S. et al., 2013; Li F. et al., 2013). В експерименті було

встановлено, що дієта з високим вмістом жирів і додаванням антибіотиків зменшує ймовірність розвитку НАЖХП у мишей за рахунок інгібування кишкової сигналізації FXR (Jiang C. et al., 2015). Рівень ЖК у сироватці крові в пацієнтів із НАСГ був підвищеним (у тому числі за рахунок цитотоксичних вторинних кислот), при цьому він асоціювався з високою активністю гепатиту та стеатозу: при стеатозі підвищувався рівень таурохолату, а в міру збільшення активності гепатиту та розвитку лобулярного та портального запалення – рівень глікохолату й тауролітохолату відповідно (Moran-Ramos S. et al., 2017; Prinz P. et al., 2015).

Важливим фактором, який пояснює взаємозв'язок між кишковою мікробіотою та НАЖХП, є продукція ендогенного етанолу, що може або провокувати розвиток змін у печінці, або спричиняти оксидативний стрес, який зумовлюватиме перехід від стеатозу до стеатогепатиту. Було показано, що надмірна кількість у кишечнику *Klebsiella pneumoniae*, котра продукує велику кількість етанолу, може прискорити розвиток НАЖХП, оскільки ендогенний синтез етанолу призводить до утворення вільних ЖК та оксидативного стресу (Yuan C. et al., 2010).

Найбільш узгоджені дані щодо змін мікробіому кишечника при НАСГ отримано в дослідженнях за участю пацієнтів з ожирінням. Зниження кількості представників типу *Firmicutes* при ожирінні та НАСГ переважно пояснюється зменшенням числа бактерій із родин *Lachnospiraceae* та *Ruminococcaceae* за найбільшим скороченням родів *Blautia* й *Faecalibacterium* (Gangarapu V. et al., 2014). Порівняно зі здоровими людьми в осіб з ожирінням та НАСГ відзначається прогресивне збільшення кількості протеобактерій, переважно за рахунок зростання числа представників роду *Enterobacteriaceae* (особливо ешерихій), кількість яких прогресивно збільшувалася від ожиріння до НАСГ (Liou A.P. et al., 2013). Збільшення кількості *Bacteroides* і *Ruminococcus* було незалежним предиктором НАСГ і тяжкого фіброзу печінки (Boursier J. et al., 2016).

На сьогодні одним із провідних мікроорганізмів, роль якого активно вивчається при метаболічних захворюваннях, є *Akkermansia muciniphila*: кількість цих бактерій знижується при ожирінні та зворотно корелює з масою тіла в гризунів і людини (Karlsson C.L. et al., 2012). Збільшення кількості *Akkermansia muciniphila* сприяє зниженню маси тіла, зменшенню сироваткового рівня ендотоксину, покращенню функції кишечного бар'єра, зменшує резистентність до інсуліну за рахунок збільшення синтезу кишкових канабіоїдів і пептидів (Everard A. et al., 2013). З'ясовано, що метформін забезпечує збільшення чисельності *Akkermansia muciniphila* (Shin N.R. et al., 2014). Також підвищенню рівня *Akkermansia muciniphila* сприяють баріатричні операції (Liou A.P. et al., 2013).

Отже, стеатоз печінки та стеатогепатит є захворюваннями, розвиток і прогресування котрих прямо залежать від стану мікробіому кишечника.

Основними завданнями в лікуванні стеатозу печінки є зменшення його ступеня, зниження інсулінорезистентності, протидія прогресуванню стеатозу та зменшення оксидативного стресу. Наріжним каменем лікування НАЖХП, безумовно, є зміна способу життя. При цьому дотримання дієти з обмеженням енергетичної цінності раціону та зменшення споживання продуктів і напоїв із високим вмістом фруктози поряд зі зниженням маси тіла та зменшенням стеатозу печінки досить швидко забезпечують зміни в мікробіомі кишечника. Метою дієтотерапії є поступове зниження маси тіла на 1,5-2 кг на місяць (до 7% і більше) – на тлі цього можливий зворотний розвиток стеатозу печінки. При НАСГ, однак, зниження маси тіла має становити ≥10% від початкової.

Згідно з рекомендаціями (Tsochtzis E.A., Newsome P.N., 2018), медикаментозне лікування НАСГ включає:

- вітамін Е (за відсутності цирозу та цукрового діабету);
- піоглітазон у пацієнтів із ЦД 2 типу;
- статини з метою корекції дисліпідемії та зниження серцево-судинного ризику.

Наразі в ході багатьох досліджень активно вивчаються нові можливості лікування НАСГ, зокрема за допомогою таких препаратів, як обетихолева кислота, ліраглутид, елафібранор, ценікривірок. Окрім того, враховуючи роль змін мікробіому в провокуванні оксидативного стресу, патогенетично обґрунтованим видається застосування в комплексному лікуванні НАСГ із ВПХ адеметіоніну (препарату ГепаТрал®), який здатен впливати

на цю ключову ланку патогенезу зазначеного захворювання. Адеметіонін – природна речовина, що ендогенно синтезується переважно в печінці та забезпечує її нормальну функцію, беручи участь у різноманітних клітинних реакціях.

Адеметіонін чинить такі позитивні ефекти (Mato J.M. et al., 2013; Nouredin M. et al., 2015):

- сприяє збільшенню вмісту відновленого глутатіону в мітосомах печінки й інгібує продукцію вільних радикалів та їхніх метаболітів, пригнічуючи реакцію перекисного окислення ліпідів і захищаючи гепатоцити (в тому числі від впливу ендотоксину);
- модулює баланс між про- та протизапальними цитокінами в печінці;
- регулює ріст і проліферацію клітин печінки;
- покращує відтік і продукцію жовчі.

Слід підкреслити, що дефіцит адеметіоніну відзначається при всіх хронічних захворюваннях печінки, в тому числі при НАЖХП. Це призводить до дефіциту глутатіону – основного антиоксидантного й антиоксидного агента в кровотоці та тканинах (у тому числі в печінці) – й порушення балансу про- та протизапальних цитокінів, що спричиняє виникнення та/або посилення запальних реакцій (Vendemia G. et al., 1989). Для повноцінного функціонування печінки та стримування структурних змін органа, зумовлених дефіцитом адеметіоніну, необхідно його екзогенне поповнення. Екзогенний адеметіонін – ГепаТрал® – поповнює нестачу та стимулює продукцію цієї речовини в організмі, нормалізуючи функцію печінки. При цьому важливо, що застосування препарату ГепаТрал® не пригнічує ендогенну продукцію адеметіоніну, а сприяє їй. Додатковими перевагами препарату ГепаТрал® є досить швидка дія, котра проявляється у вигляді позитивної динаміки біохімічних показників (рівнів печінкових ферментів) і зменшенні патологічної втоми, що покращує прихильність пацієнтів до лікування. Ефект терапії препаратом ГепаТрал® зберігається протягом 3-6 міс після закінчення курсу.

Ефективність адеметіоніну (ГепаТрал®) при НАЖХП вивчалася в ході низки клінічних досліджень. Зокрема, вона була продемонстрована в рандомізованому клінічному дослідженні за участю 62 хворих на НАЖХП із ВПХ (Booming L. et al., 2011), які протягом 8 тиж отримували або адеметіонін (n=31) перорально в дозі 500 мг 2 р/добу, або вітамін С (n=31) перорально в дозі 200 мг 3 р/добу. Отримані результати засвідчили достовірне зниження рівнів трансаміназ (АСТ та АЛТ) у сироватці крові в основній групі (адеметіонін 1000 мг/добу) порівняно з групою контролю. Крім того, терапія адеметіоніном сприяла достовірному покращенню показників ліпідного профілю крові в пацієнтів із НАЖХП: відзначалася позитивна динаміка рівнів загального холестерину та тригліцеридів. У рамках відкритого порівняльного постмаркетингового клінічного дослідження з оцінки ефективності та безпеки адеметіоніну при корекції функції печінки в пацієнтів зі стеатогепатитом, проведеного на базі ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (Фадеєнко Г.Д., Гріднєв А.Е., 2018), на тлі застосування препарату ГепаТрал® у 30 пацієнтів із НАСГ (400 мг/добу внутрішньовенно краплинно протягом 14 днів) було відзначено статистично значущу позитивну динаміку концентрації в сироватці крові ФНП, який є маркером запалення.

Застосування препарату ГепаТрал® у складі комплексної терапії в пацієнтів із НАЖХП і внутрішньопечінковим холестазом сприятиме зменшенню клінічних проявів захворювання, нормалізації рівнів прозапальних цитокінів, лабораторних маркерів холестазу та цитолізу, а також покращенню ліпідного профілю крові.

Наявні на сьогодні експериментальні та клінічні дані про застосування адеметіоніну при хронічних захворюваннях печінки дозволяють бачити перспективу його широкого застосування при НАЖХП. Зазвичай ГепаТрал® призначається за схемою ступінчастої терапії: спочатку препарат вводиться парентерально в дозі 500-1000 мг/добу протягом 14 днів, після чого переходять на пероральний прийом (2-3 таблетки на день) протягом 8 тиж.

Підготувала Інга Боброва

І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки

Виразкова хвороба (ВХ) – хронічне рецидивне захворювання, що протікає з чергуванням періодів загострення та ремісії, основною морфологічною ознакою котрого є утворення дефекту (виразки) в стінці шлунка та/або дванадцятипалої кишки (ДПК).



І.І. Князькова

Продовження. Початок у № 19.

Лікування

Дієтичні рекомендації:

- дотримання режиму харчування: часті прийоми їжі (5-6 р/добу), дробове харчування;
- повноцінне харчування з виключенням продуктів, які мають високу кислотність і підвищують секрецію шлункового соку (вживання алкоголю);
- варто віддавати перевагу продуктам, які характеризуються здатністю зв'язувати та нейтралізувати соляну кислоту.

Хворим на тлі загострення захворювання необхідно забезпечити охоронний режим з обмеженням фізичних і психоемоційних навантажень, відмовитися від куріння, змінити спосіб життя відповідно до наявних факторів ризику та супутніх захворювань, припинити прийом (на час лікування загострення ВХ) ульцерогенних препаратів, включаючи кишковорозчинні форми.

Виразкова хвороба, асоційована з *H. pylori*

Антисекреторна терапія. Метааналіз, проведений W. Burget і співавт., дав змогу встановити, що рубцювання виразок шлунка та ДПК відбувається майже в усіх випадках, якщо рН внутрішньошлункового вмісту був вищим за 3,0 протягом ≈ 18 год/добу («правило Бурже»).

Пацієнтам із ВХ із метою досягнення загоєння виразок рекомендується проведення антисекреторної терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП). Цей клас препаратів є невід'ємним компонентом усіх схем ерадикаційної терапії, оскільки багато в чому від адекватної кислотосупресії залежить ефективність ерадикації *H. pylori*.

Відомо, що *H. pylori* зазвичай перебуває в нереплікативному стані, коли рівень рН у шлунку є низьким. Із підвищенням рівня рН у шлунку бактерія переходить в активну (реплікативну) форму та стає чутливою для амоксициліну та кларитроміцину.

Встановлено, що в разі вищих значень рН знижуються мінімальні інгібувальні концентрації амоксициліну, кларитроміцину й метронідазолу, збільшуючи чутливість *H. pylori* до цих антибактеріальних препаратів. Окрім того, було показано, що при рівні внутрішньошлункового рН >6 од. збільшується стійкість антибактеріальних засобів (зокрема, амоксициліну, кларитроміцину), що підвищує ймовірність успішної ерадикації.

Відповідно до протоколу лікування ВХ ІПП застосовуються в стандартній дозі: омепразол – 20 мг, лансопразол – 30 мг, пантопразол – 40 мг, рабепразол – 20 мг, езомепразол – 20 мг. Також можливе збільшення дози препарату вдвічі на період проведення ерадикації *H. pylori*.

Швидкість метаболізму, а отже, й ефективність ІПП насамперед детермінована поліморфізмом гена, що кодує ізофермент CYP2C19. Залежно від типів мутацій CYP2C19 популяцію можна розподілити на 4 фенотипічні групи: швидкі, проміжні, повільні,

ультрашвидкі метаболізатори. Пацієнти з фенотипом швидких і ультрашвидких метаболізаторів здійснюють прискорений метаболізм ІПП, тож антисекреторний ефект від прийому ІПП у них має меншу вираженість, аніж у пацієнтів із фенотипами проміжних і повільних метаболізаторів. Установлено, що в країнах Європи та Північної Америки відзначається високий рівень поширеності фенотипу швидких метаболізаторів. Окрім того, при застосуванні ІПП, що метаболізуються системою цитохрому P450, можуть гостро поставати питання конкурентної лікарської взаємодії з препаратами, метаболізм яких також здійснюється за допомогою зазначеної системи.

Кліренс рабепразолу й езомепразолу значною мірою здійснюється неферментативно та мало залежить від функціонування системи P450 (CYP) 2C19, що робить актуальним використання цих ІПП у схемах ерадикації *H. pylori* й детермінує передбачуваність їхнього ефекту, а також безпеку для пацієнтів, які приймають декілька препаратів одночасно.

Тривалість антисекреторного лікування виразки шлунка в більшості країн Європи та в Японії становить до 8 тиж, виразки ДПК – 4 тиж у Європі та 6 тиж у Японії. Видається доцільним використовувати тривалість курсу застосування ІПП 4-6 тиж у разі дуоденальної виразки чи 8-10 тиж – у разі шлункової (або лікування потрібно продовжувати до загоєння виразки).

За неефективності ІПП або за наявності протипоказань до їх застосування пацієнтам із загостренням ВХ із метою досягнення загоєння виразок рекомендується призначення протягом 4-6 тиж блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів. Установлено, що блокатори H_2 -гістамінових рецепторів не здійснюють повного контролю над блокуванням вироблення соляної кислоти, оскільки впливають тільки на частину механізму, котрий бере участь у її продукції. Вони знижують секрецію, зумовлену гістаміном, але не впливають на такі стимулятори секреції, як гастрин й ацетилхолін. Ці препарати підтримують показники внутрішньошлункового рН >3 протягом доби 8-10 год. Саме тому H_2 -блокатори застосовуються рідко, здебільшого за неможливості застосування ІПП або в комбінації з ними для посилення антисекреторної дії.

При виявленні *H. pylori* обов'язковим є проведення **ерадикаційної терапії**.

Відповідно до положень V Маастрихтського та Кіотського консенсусів, ерадикація *H. pylori* є обов'язковою за наявності таких захворювань, як ВХ шлунка та ДПК, атрофічний гастрит, MALT-ома, стан після резекції шлунка з приводу раку, а також у близьких родичів, хворих на рак шлунка. Крім того, сьогодні є підстави вважати, що ерадикація *H. pylori*, в тому числі в безсимптомних осіб, є найефективнішим заходом профілактики раку шлунка.

Згідно з рекомендаціями консенсусу Маастрихт V, вибір тієї чи іншої схеми ерадикації залежить від частоти резистентності штамів *H. pylori* в певному регіоні до кларитроміцину.

Якщо показники резистентності *H. pylori* до кларитроміцину в популяції не перевищують 15%, то як схема першої лінії призначається стандартна потрійна терапія без попереднього тестування. Стандартна потрійна терапія включає ІПП (стандартною дозою 2 р/добу), кларитроміцин (по 500 мг 2 р/добу) й амоксицилін (по 1000 мг 2 р/добу). При застосуванні схем потрійної терапії ерадикації досягають у 70-85% випадків.

Для підвищення ефективності стандартної потрійної терапії рекомендується:

- призначення 2 р/день подвоєної дози ІПП (порівняно зі стандартною). Доведено, що зниження кислотопродукції шлунка (підвищення внутрішньошлункового рН) підвищує ефективність ерадикаційної терапії, особливо за використання амоксициліну та кларитроміцину;
- збільшення тривалості потрійної терапії з ІПП і кларитроміцином до 14 днів. На сьогодні відзначено, що тільки така тривалість забезпечує порівнянну ефективність стандартної потрійної терапії з ефективністю інших схем.

Зокрема, за даними Європейського реєстру ведення інфекції *H. pylori* Hp-EuReg (European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection), ефективність ерадикації за використання потрійної терапії (ІПП, амоксицилін, кларитроміцин) становила 67,6% при 7-денному курсі, 81,1% – при 10-денному та 86,7% – при 14-денному;

- докладний інструктаж пацієнта та контроль за точним дотриманням призначеного режиму прийому препаратів.

У разі непереносимості препаратів групи пеніциліну як варіант ерадикаційної терапії першої лінії може бути призначена стандартна квадротерапія, що містить вісмут: вісмут трикалій дидцитрат (120 мг 4 р/добу) в комбінації з ІПП (стандартною дозою 2 р/добу), тетрациклін (500 мг 4 р/добу), метронідазол (по 500 мг 3 р/добу) протягом 10-14 днів.

Відповідно до положень V Маастрихтського та Флорентійського консенсусів, у регіонах із високою ($>15\%$) резистентністю *H. pylori* до кларитроміцину чи в разі застосування макролідів в анамнезі, за відсутності даних щодо антибіотикорезистентності як терапія першої лінії рекомендується стандартна квадротерапія, що містить вісмут. У популяції з високою резистентністю *H. pylori* до кларитроміцину (15-40%), але низькою чи проміжною до метронідазолу ($<40\%$) невісмутова супутня квадротерапія тривалістю 14 днів може бути альтернативою, якщо поширеність штамів із подвійною резистентністю $<15\%$.

Найдокладніше вибір ерадикаційних протоколів представлено в Торонтському консенсусі (2016).

В Україні даних щодо резистентності *H. pylori* до кларитроміцину та метронідазолу недостатньо. Також варто зважати на дані низки досліджень, відповідно до яких резистентність до цих препаратів (навіть у межах однієї країни) може відрізнятися в різних регіонах. Що робити практичному лікарю за невідомого рівня резистентності штамів *H. pylori* до антибактеріальних лікарських засобів у регіоні

та невідомої індивідуальної чутливості мікроорганізму в конкретного пацієнта?

Торонтський консенсус включає обговорення ситуацій, коли невідома популяційна резистентність *H. pylori* до антибіотиків, які застосовуються при ерадикації. Алгоритм ерадикаційної терапії Торонтського консенсусу (рис.) передбачає в такому разі (як і в регіонах із відомою високою резистентністю до кларитроміцину) як першу лінію лікування використовувати безвісмутову квадротерапію (ІПП + амоксицилін + метронідазол + кларитроміцин) або стандартну вісмутову.

Основні ерадикаційні протоколи рекомендовано для використання в положеннях V Маастрихтського, Флорентійського (2016) та Торонтського (2016) консенсусів або в рекомендаціях Американської колегії гастроентерологів (табл.).

Друга лінія ерадикаційної терапії використовується за неефективності першої спроби лікування *H. pylori*. Якщо застосовувалася потрібна терапія з кларитроміцином, оптимальним варіантом другої лінії буде квадротерапія з препаратами вісмуту.

Вісмуту трикалій дигідроксид. Фармакодинаміка: в кислому середовищі шлунка осідають нерозчинні вісмуту оксихлорид і цитрат, утворюючи хелатні сполуки з білковим субстратом у вигляді захисної плівки на поверхні виразок і ерозій (виразка, ерозивний гастрит, трофічні розлади). Стимулює синтез простагландину Е (фактор захисту). Бере участь у «накопиченні», «осажденні» епідермального фактора росту в зоні ушкодження, стимулюючи регенерацію слизової оболонки.

Фармакокінетика:

- практично не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту;
- виводиться переважно з калом (використання при патології всіх відділів шлунково-кишкового тракту);
- незначна кількість потрапляє в плазму крові та виводиться нирками.

Як було зазначено вище, у хворих у зонах із високою резистентністю до кларитроміцину та нечутливістю до метронідазолу необхідно використовувати вісмутовмісну квадротерапію, котра в цій ситуації є терапією першої лінії. Це пов'язано з тим, що:

- вісмут у кислому середовищі утворює нерозчинні сполуки (оксихлорид і цитрат вісмуту);
- із білком утворює хелатні сполуки (захищають епітеліоцити від соляної кислоти та жовчних кислот);
- стимулює синтез простагландинів;
- збільшує секрецію бікарбонатів і слизу;
- акумулює фактор росту в зоні ушкодження слизової оболонки;
- покращує регенерацію епітелію, бере участь у відновленні кровоносних судин;
- вісмут діє як на вегетативні, так і кокові форми *H. pylori* (бактерицидна дія), посилюючи так ефективність терапії.

Інша схема терапії другої лінії включає ІПП (стандартною дозою 2 р/добу), левофлоксацин (дозою 500 мг 2 р/добу) й амоксицилін (дозою 1000 мг 2 р/добу). Потрібна терапія з левофлоксацином може бути призначена за зваженими показаннями.

Терапія третьої лінії ґрунтується на визначенні індивідуальної чутливості *H. pylori* до антибіотиків.

За неефективності вісмутовмісної квадротерапії можливе використання препаратів вісмуту з іншими антибіотиками (наприклад, рифабутин).

У рекомендаціях Маастрихт V підкреслюється, що ерадикація *H. pylori*:

- знижує ризик розвитку проксимального раку шлунка на 34%;
- запобігає прогресуванню передракових уражень;
- зводить нанівець атрофію шлунка (за відсутності кишкової метаплазії);
- є вигідним методом із клінічного й економічного погляду.

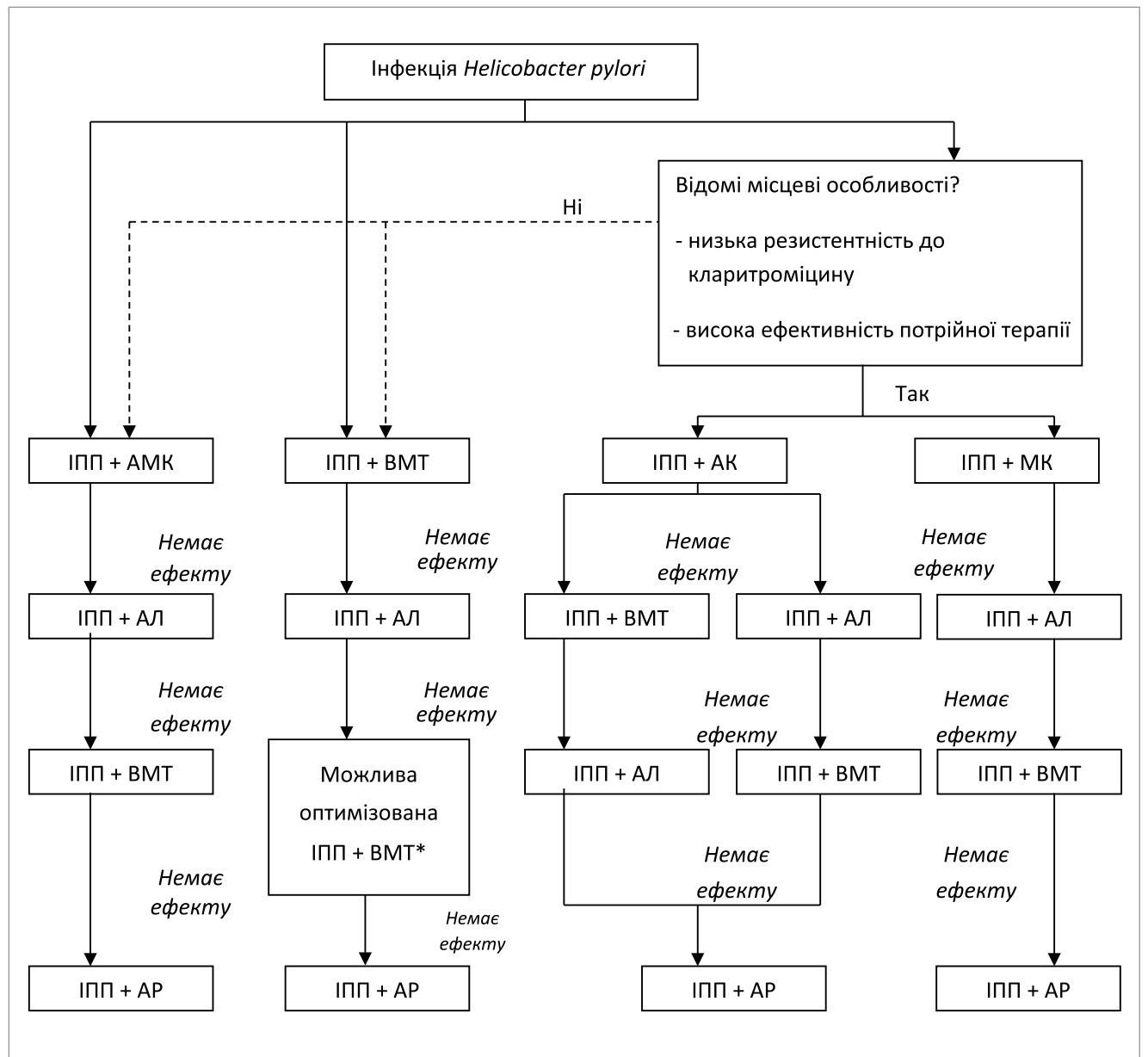


Рис. Алгоритм вибору ерадикаційної терапії відповідно до Торонтського консенсусу (2016)

Примітки: ІПП-АМК – інгібітор протонної помпи + амоксицилін + метронідазол + кларитроміцин; ІПП-ВМТ – ІПП + препарат вісмуту + метронідазол + тетрациклін; ІПП-АК – ІПП + амоксицилін + кларитроміцин; ІПП-МК – ІПП + метронідазол + кларитроміцин; ІПП-АЛ – ІПП + амоксицилін + левофлоксацин; ІПП-АР – ІПП + амоксицилін + рифабутин; * частка експертів вважають за краще використання протоколу з рифабутином.

Водночас ерадикаційна терапія характеризується негативними трендами, основними з яких є:

- зниження ефективності класичних схем ерадикації, що корелює зі зростанням поширеності резистентних штамів *H. pylori* в популяції;
- підвищення ризику розвитку побічних явищ на тлі ерадикації, зважаючи на тривалість класичних схем ерадикаційної терапії (14 днів).

Пробіотики. Експерти V Маастрихтського та Флорентійського консенсусів відзначили позитивний вплив окремих пробіотиків (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus*) на зниження побічних ефектів під час проведення ерадикаційної терапії. Показано, що пробіотики можуть секретувати антибактеріальні речовини, включаючи коротколанцюгові жирні кислоти, молочну кислоту, перекис водню й бактеріоцини. Пробіотики можуть перешкоджати колонізації *H. pylori* за рахунок конкурентного інгібування адгезії мікроорганізму до епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка. Окремо варто відзначити, що важливим є внесок пробіотиків у посилення протекторних властивостей слизового бар'єра шлунка. Пробіотики здатні збільшувати експресію MUC1, MUC2 та MUC3, а також відновлювати скомпрометовані білки щільних контактів клітин, стабілізуючи так структурно-функціональну цілісність слизового шару бар'єра шлунка. Пробіотики можуть модулювати імунну відповідь макроорганізму, знижуючи продукцію прозапальних цитокінів, які беруть участь у хемотаксисі й активації імуннокомпетентних клітин у слизовій оболонці шлунка. Метааналіз, проведений X. Shi та співавт. (2019), довів, що пробіотики достовірно підвищують ефективність ерадикації та сприяють зниженню частоти побічних явищ. Також відзначено підвищення прихильності до лікування внаслідок зниження частоти антибіотик-асоційованої діареї.

Виразкова хвороба, не асоційована з *H. pylori*

Метою лікування є купірування клінічних симптомів хвороби та рубцювання виразки. При підвищенні секреторної активності шлунка показано призначення антисекреторних препаратів; препаратами вибору є ІПП. У разі наявності протипоказань до призначення цього класу препаратів призначають блокатори H_2 -рецепторів гістаміну (за потреби – антациди, цитопротектори). Метою дії цитопротекторів є підвищення активності факторів захисту за допомогою стимуляції секреції місцевих простагландинів, відновлення порушеної моторики. До цитопротекторів належать похідні мізопростолу і сукральфату.

Мізопростол – синтетичний аналог простагландину E1; підвищує стійкість до ушкодження слизової оболонки, запобігаючи її некрозу, що пов'язано зі збільшенням продукції слизу в шлунку; підсилює секрецію бікарбонатів, сприяє стабілізації слизового бар'єра, покращує мікроциркуляцію, має незначний антисекреторний ефект (пригнічує базальну, нічну та стимульовану секрецію). Мізопростол добре зарекомендував себе як захисний засіб у разі прийому препаратів, які мають ульцерогенний ефект (НПЗП тощо). Показаннями до застосування є ерозії шлунково-кишкового тракту, виразкова хвороба шлунка та ДПК, НПЗП-гастропатія (профілактика й лікування).

Серед побічних ефектів мізопростолу відзначаються диспепсичні розлади, болі в животі, метеоризм, нудота, блювання, діарея (один із найчастіших побічних ефектів, трапляється в 11-33% хворих), зумовлена посиленням перистальтики кишечника. Зазвичай побічна дія є помірно вираженою та минає впродовж декількох днів. Також можуть спостерігатися болі нижче живота, пов'язані зі скороченнями

Продовження на стор. 52.

І.І. Князькова, д.м.н., професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету

Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки

Продовження. Початок на стор. 50.

міометрія, дисменорея, поліменорея, менорагія, метрорагія, шкірний висип, головний біль; украй рідко з’являються судоми.

Сукральфат – комплексний алюмінійумісний сульфатований дисахарид, якому властиві різні сприятливі ефекти, точний механізм дії котрих остаточно не є зрозумілим. Під дією часткового гідролізу та під впливом соляної кислоти в шлунку сукральфат перетворюється на в’язку клейку масу, що створює на поверхні слизової оболонки захисну плівку. За часткової дисоціації речовина втрачає катіони та набуває негативного заряду, утворюючи поліаніон сукральфату. За допомогою електростатичних взаємодій із позитивно зарядженими білками запального ексудату при низькому рН сукральфат вибірково фіксується на уражених ділянках слизової оболонки травного тракту (в тому числі на поверхні виразкових дефектів). Сукральфат досить слабо нейтралізує соляну кислоту, але захисна плівка ізолює й захищає уражені ділянки слизової оболонки, перешкоджаючи зворотній дифузії іонів водню соляної кислоти та пригнічуючи пептичну активність шляхом запобігання зв’язування пепсину із субстратом (наприклад, із білками в ділянці виразкового дефекту) та прямої адсорбції пепсину. Серед додаткових ефектів сукральфату – стимуляція синтезу простагландинів і бікарбонатів захисного слизу. Сукральфат пов’язує жовчні кислоти. Застосовується при виразковій хворобі шлунка та ДПК, для профілактики рецидивів виразкової хвороби; не всмоктується, тому системні побічні ефекти практично не спостерігаються. У 2% пацієнтів з’являється закріп через солі алюмінію. Оскільки невелика кількість алюмінію абсорбується, препарат не слід застосовувати в пацієнтів із хронічною хворобою нирок.

Ребаміпід є похідним хінолонів; його дія зумовлена посиленням синтезу простагландинів у слизовій оболонці та зв’язуванням активних форм кисню. За класифікацією MeSH ребаміпід належить до дериватів амінокислоти аланін.

Механізм дії ребаміпиду пов’язаний з індукцією синтезу простагландинів E2 та I2 у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту; це зумовлює поліпшення кровотоку, зниження проникності слизової, підвищення рівня простагландину E2 у слизовій оболонці шлунка, що сприяє її захисту від ушкоджувальних факторів.

Ребаміпід має цитопротекторний ефект, доведений у дослідженнях *in vitro*, покращує кровообіг у слизовій оболонці шлунка та стимулює проліферацію клітин. Завдяки підвищенню активності ферментів, які стимулюють біосинтез високомолекулярних глікопротеїнів, ребаміпід збільшує кількість поверхневого шлункового слизу, а також не впливає на базальну та стимульовану шлункову секрецію. Крім того, він має протизапальний потенціал, антигелікобактерну активність, сприяє виведенню активних радикалів кисню.

Показання для призначення ребаміпиду: виразкова хвороба шлунка, хронічний гастрит із підвищеною кислотоутворювальною функцією шлунка в стадії загострення, ерозивний гастрит, запобігання появі ушкоджень слизової оболонки на тлі прийому НПЗП. Може використовуватися в складі комбінованої терапії.

При застосуванні ребаміпиду в складі схем ерадикації *H. pylori* ефективність ерадикаційної терапії достовірно зростає.

Ефективність лікування при виразці шлунка контролюють ендоскопічним методом через 8 тиж, у разі дуоденальної виразки – через 4 тиж.

Таблиця. Основні ерадикаційні протоколи			
Назва протоколу	Зміст протоколу	Терміни лікування (дні)	Основні показання та характеристика
Оптимізована потрійна терапія	ІПП подвоєною дозою 2 р/день + кларитроміцин 500 мг 2 р/день + амоксицилін 1000 мг (або метронідазол 500 мг) 2 р/день ¹	14	Перша лінія лікування в регіонах із низькою (<15%) резистентністю <i>H. pylori</i> до кларитроміцину
Стандартна квадротерапія, що включає вісмут ⁷	ІПП стандартною дозою 2 р/день + колоїдний субцитрат вісмуту 120 мг 4 р/день + тетрациклін 500 мг 4 р/день + метронідазол 500 мг 3 р/день ²	10 або 14 ³	Друга лінія лікування в регіонах із низькою (<15%) резистентністю <i>H. pylori</i> до кларитроміцину чи один із варіантів першої лінії ерадикації в регіонах із високою резистентністю до кларитроміцину
Оптимізована квадротерапія, що включає вісмут	ІПП подвоєною дозою 2 р/день + колоїдний субцитрат вісмуту 120 мг 4 р/день + тетрациклін 500 мг 4 р/день + метронідазол 500 мг 4 р/день	14	Ті самі
Супутня терапія – квадротерапія без препаратів вісмуту	ІПП стандартною дозою 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день + кларитроміцин 500 мг 2 р/день + метронідазол 500 мг 2 р/день	10 ⁴	Один із варіантів першої лінії ерадикації чи другої-третьої лінії за неефективності попередніх схем. Не рекомендується Торонтським консенсусом (2016) як терапія «порятунку» в регіонах із високою резистентністю до кларитроміцину
Оптимізована супутня терапія	Езомепразол 40 мг 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день + кларитроміцин 500 мг 2 р/день + метронідазол 500 мг 2 р/день	14	Ті самі
Послідовна терапія – квадротерапія без препаратів вісмуту	1-й етап (5 днів): ІПП стандартною дозою 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день. 2-й етап (5 днів): ІПП стандартною дозою 2 р/день + кларитроміцин 500 мг 2 р/день + метронідазол 500 мг 2 р/день	5+5 ⁵	Може використовуватися як перша лінія ерадикації за низької резистентності до кларитроміцину та метронідазолу. Не рекомендується Торонтським консенсусом (2016) як перша лінія лікування та як терапія «порятунку»
Оптимізована послідовна терапія	1-й етап (7 днів): езомепразол 40 мг 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день. 2-й етап (7 днів): езомепразол 40 мг 2 р/день + кларитроміцин 500 мг 2 р/день + метронідазол 500 мг 2 р/день	7+7	Ті самі
Новий варіант послідовної терапії з левофлораксацином	1-й етап (5 днів): езомепразол 40 мг 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день. 2-й етап (5 днів): езомепразол 40 мг 2 р/день + левофлораксацин 500 мг 2 р/день + тинідазол 500 мг 2 р/день	5+5	Як друга чи третя лінія ерадикації
Гібридна терапія	1-й етап (7 днів): ІПП подвоєною дозою 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день (7 днів). 2-й етап (7 днів): ІПП подвоєною дозою 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день + кларитроміцин 500 мг 2 р/день + нітроїмідазол 500 мг 2 р/день (7 днів)	7+7	Як друга чи третя лінія ерадикації
Левофлораксацинумісна потрійна терапія	ІПП стандартною дозою 2 р/день + левофлораксацин 500 мг 1 або 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день ⁶	10-14	Як друга чи третя лінія ерадикації. У США пропонується як варіант першої лінії лікування
Квадротерапія з левофлораксацином	Езомепразол 40 мг 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день + левофлораксацин 500 мг 1 р/день (або 250 мг 2 р/день) + вісмуту субцитрат 240 мг 2 р/день	14	Показання відповідають протоколу з левофлораксацином (друга, третя лінія ерадикації)
Послідовна квадротерапія з левофлораксацином ⁷	1-й етап (5-7 днів): ІПП стандартною дозою чи подвоєною дозою 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день. 2-й етап (5-7 днів): ІПП + амоксицилін 2 р/день + левофлораксацин 500 мг 1 р/день + нітроїмідазол 500 мг 2 р/день	5-7 + 5-7	Розглядається американськими рекомендаціями як альтернатива стандартної потрійної терапії та можливий варіант першої лінії лікування
Вісмутумісна квадротерапія з фуразолідоном і амоксициліном	ІПП стандартною дозою 2 р/день + колоїдний субцитрат вісмуту 240 мг 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 2 р/день + фуразолідон 200 мг 2 р/день або ІПП стандартною дозою 2 р/день + вісмуту калію цитрат 220 мг 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 3 р/день + фуразолідон 100 мг 3 р/день	14	Як перша, друга чи третя лінія ерадикації
		14	
Вісмутумісна квадротерапія з фуразолідоном і тетрацикліном	ІПП стандартною дозою 2 р/день + препарат вісмуту стандартною дозою 2 р/день + тетрациклін 500 мг 4 р/день + фуразолідон 100 мг 4 р/день	14	Використана в одиничних дослідженнях
Вісмутумісна квадротерапія з амоксициліном і тетрацикліном	ІПП стандартною дозою 2 р/день + препарат вісмуту стандартною дозою 2 р/день + амоксицилін 1000 мг 3 р/день + тетрациклін 500 мг 4 р/день	14	Використана в одиничних дослідженнях
Потрійна терапія з рифабутином	ІПП стандартною чи подвоєною дозою + амоксицилін 1000 мг 2 р/день + рифабутин 300 мг 1 р/день (або рифабутин 150 мг 2 р/день)	10	Фінішний варіант у разі неуспішності попередніх ліній ерадикації (хоча би трьох)

Примітки: ¹ в американських рекомендаціях метронідазол у зазначеному дозуванні використовується 3 р/день; ² в американських рекомендаціях для вісмуткової квадротерапії передбачено призначення субцитрату вісмуту дозою 120-300 мг 4 р/день, метронідазолу – 250 мг 4 р/день, метронідазолу дозою 500 мг – 3 або 4 р/день. Прийом усіх препаратів, окрім метронідазолу та фуразолідону, традиційно здійснюється за 30-60 хв до вживання їжі. Метронідазол і фуразолідон приймають під час або після їжі. Рифабутин приймається незалежно від прийому їжі. Можлива заміна метронідазолу тинідазолом. Нітроїмідазоли – загальна назва групи, до якої входять метронідазол, тинідазол і орнідазол, тобто можна використовувати будь-який із цих препаратів; ³ в американських рекомендаціях передбачена тривалість вісмуткової квадротерапії становить 10-14 днів; ⁴ в американських рекомендаціях передбачена тривалість супутньої терапії становить 10-14 днів; ⁵ в американських рекомендаціях передбачена тривалість кожного етапу послідовної терапії становить 5-7 днів; ⁶ в американських рекомендаціях у разі потрібної терапії з левофлораксацином передбачене дозування левофлораксацину становить 500 мг 1 р/день; ⁷ наводиться в американських рекомендаціях.

Прогноз

Прогноз сприятливий за неускладненої ВХ. У разі успішної ерадикації рецидиви ВХ протягом першого року захворювання з’являються в 6-7% хворих. Прогноз погіршується в разі значної давності захворювання в поєднанні з частими, тривалими рецидивами, при ускладнених формах ВХ (особливо в разі малігнізації).

Список літератури знаходиться в редакції.

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті та шляхи її корекції

На сьогодні корекція зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ) у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної гастроентерології, незважаючи на достатній досвід її вивчення. Саме тому ведення таких хворих є непростим завданням навіть для досвідчених лікарів і потребує надзвичайно ретельного підходу.

У рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «ХІІ Український гастроентерологічний тиждень» президент Української гастроентерологічної асоціації, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник представив доповідь, під час якої докладно розглянув актуальні аспекти ведення пацієнтів із ЦД та екзокринною недостатністю ПЗ.

Загальновідомо, що у хворих на хронічний панкреатит розвивається особлива форма ЦД – 3 типу, спричинена запальним і фіброзним ушкодженням острівцевих клітин. На відміну від ЦД 1 типу, ЦД 3 типу супроводжується дифузним ураженням ендокринної частини ПЗ, що є наслідком ушкодження як β -клітин, так і α - й РР-клітин. Окрім того, ця форма ЦД характеризується вираженими порушеннями екзокринної функції, що проявляється розладами всмоктування поживних речовин зі шлунково-кишкового тракту, зниженням секреції інкретинів і зменшенням виділення інсуліну (Pisciucchi M. et al., 2015).

Варто зазначити, що недостатність екзокринної функції ПЗ нерідко розвивається й серед осіб, які страждають на ЦД 1 типу. Деякі дані свідчать про те, що розповсюдженість тяжкої та помірної зовнішньосекреторної недостатності ПЗ на ранніх стадіях ЦД 1 типу становить приблизно 10-45% (Laas M. et al., 2004; Canway S. et al., 2000). Окрім того, в деяких дослідженнях було встановлено безпосередній зв'язок зовнішньосекреторної недостатності з тривалістю діабету, раннім його початком і застосуванням інсуліну, а також чоловічою статтю та віком хворих (табл. 1). Такі порушення в цій категорії пацієнтів мають багатофакторний характер і проявляються:

- ✓ відсутністю трофічної дії інсуліну та, ймовірно, глюкагону й соматостатину на ацинарні клітини;
- ✓ безпосередньою участю екзокринної частини в аутоімунному руйнуванні острівцевих клітин;
- ✓ наявністю розладів ентеропанкреатичного рефлексу внаслідок вегетативної діабетичної нейропатії;
- ✓ гіпоксичною недостатністю екзокринної тканини внаслідок мікросудинного ушкодження.

Таблиця 1. Дослідження екзокринної недостатності ПЗ за фекальною еластазою у хворих на ЦД 1 типу			
Дослідження	Кількість учасників	Частота екзокринної недостатності ПЗ	Фактори, пов'язані з екзокринною недостатністю ПЗ
Hardt і спів-авт. (2003)	697	Еластаза <200 = 35,9% Еластаза <100 = 19,9%	• Зв'язок із тривалістю діабету, раннім його початком і використанням інсуліну • Немає зв'язку з віком і статтю
Ewald і спів-авт. (2007)	546	Еластаза <100 = 21,1%	Не досліджені
Rathmann і спів-авт. (2001)	544	Еластаза <200 = 30,3% Еластаза <100 = 11,9%	• Зв'язок із низьким індексом маси тіла й підвищеним HbA_{1c} • Відсутність зв'язку з тривалістю діабету, підвищеним індексом маси тіла, вживанням інсуліну, віком, статтю та курінням або вживанням алкоголю

Механізм розвитку екзокринної недостатності ПЗ в осіб із ЦД 2 типу є аналогічним такому, як при ЦД 1 типу. Зокрема, за відсутності аутоімунного ушкодження й недостатності вироблення інсуліну ключову роль в індукції атрофії ПЗ та її фіброзу відіграють нейропатія й ушкодження судин. Окрім того, безпосередньою причиною порушення зовнішньої панкреатичної функції у хворих на ЦД 2 типу є втрата десмосом і адгезивних з'єднань між острівцевими й ацинарними клітинами на тлі фібротичних змін і ремоделювання острівцево-ацинарної архітектури ПЗ.

Окремо варто відзначити дані деяких досліджень, які свідчать про те, що розвиток ендокринної недостатності ПЗ у цій категорії пацієнтів був безпосередньо пов'язаний із тривалістю діабету, раннім початком і використанням інсуліну, а також низьким індексом маси тіла й високими значеннями HbA_{1c} (табл. 2).

Таблиця 2. Дослідження екзокринної недостатності ПЗ за фекальною еластазою у хворих на ЦД 2 типу			
Дослідження	Кількість учасників	Частота екзокринної недостатності ПЗ	Фактори, пов'язані з екзокринною недостатністю ПЗ
Hardt і спів-авт. (2003)	697	Еластаза <200 = 35,9% Еластаза <100 = 19,9%	• Зв'язок із тривалістю діабету, раннім початком і використанням інсуліну • Немає зв'язку з віком і статтю
Ewald і спів-авт. (2007)	546	Еластаза <100 = 21,1%	Не досліджені
Rathmann і спів-авт. (2001)	544	Еластаза <200 = 30,3% Еластаза <100 = 11,9%	• Зв'язок із низьким індексом маси тіла й підвищеним HbA_{1c} • Відсутність зв'язку з тривалістю діабету, підвищеним індексом маси тіла, вживанням інсуліну, віком, статтю та курінням або вживанням алкоголю
Larger і спів-авт. (2012)	472	Еластаза <200 = 20% Еластаза <100 = 12%	• Зв'язок із низьким індексом маси тіла й використанням інсуліну • Немає зв'язку з тривалістю діабету та підвищеним HbA_{1c}

Зважаючи на зазначені дані, можна зробити висновок, що основними чинниками, котрі провокують розвиток екзокринної недостатності ПЗ серед хворих на ЦД, є:

- ✓ чимала тривалість захворювання;
- ✓ значна потреба в інсуліні та поганий контроль глікемії;
- ✓ тяжкий перебіг ЦД.

Для ЦД 2 типу тяжка форма зовнішньосекреторної недостатності пов'язана насамперед із розвитком системних уражень: вегетативної нейропатії й ушкодження мікросудин, розвитком фіброзу й атрофії ПЗ, втратою зв'язку по острівцево-ацинарної протокової осі та гастроентеропанкреатичній системі. Натомість тяжка екзокринна дисфункція ПЗ при ЦД 1 типу з'являється внаслідок аутоімунного ураження острівцевих клітин, що зумовлює зниження рівня інсуліну, а отже, зменшення трофічної дії останнього на екзокринні клітини. Ураховуючи комбінацію вищезазначених факторів, поширеність екзокринної недостатності ПЗ є вищою серед осіб із ЦД 1 типу порівняно з тими, хто страждає на ЦД 2 типу (приблизно 60 проти 30% випадків).



Європейські рекомендації з ведення хронічного панкреатиту (2017) є одними з настанов, яких широко дотримуються клініцисти при веденні пацієнтів із ЦД і супутньою екзокринною недостатністю ПЗ у всьому світі, згідно з якими призначення замісної терапії потребує обов'язкового дотримання певних вимог і врахування дослідження нутритивного статусу (рівень доказів 1А). Зокрема, під час призначення ферментних препаратів слід обов'язково враховувати такі фактори, як перемішування їх з їжею й евакуація зі шлунка, перемішування з дуоденальним умістом і швидке їх вивільнення у дванадцятипалій кишці. Крім того, прийом пероральних ферментних препаратів, які традиційно використовуються для корекції екзокринної недостатності ПЗ, слід обов'язково розподіляти між основними прийомами їжі та перекусами (рівень доказів 1А). Так, мінімальна доза ліпази має становити від 40 000 до 50 000 МО



І.М. Скрипник

на основний прийом і 50% від цієї дози – на перекус. Уживати такі ліки рекомендовано саме під час їди. Окремо варто підкреслити, що при обранні замісної ферментної терапії перше місце посідають капсульовані ферментні препарати, причому застосування мінітаблеток розміром 2,2-2,5 мм є таким же ефективним (рівень доказів 1В).

Замісна ферментна терапія зазвичай проводиться за допомогою та призначається у зв'язку з наявністю транзитного порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ нетривалим курсом терміном на 2 тиж. У деяких випадках курсове призначення ферментних препаратів використовують також із метою відновлення зовнішньосекреторної функції на тлі хронічного панкреатиту, при цьому термін такого лікування має становити 3 міс. У разі стійкої незворотної зовнішньосекреторної недостатності ПЗ серед пацієнтів із ЦД необхідним є використання замісної ферментної терапії на постійній основі (рівень доказів ІІВ).

Окремо варто також відзначити доведений позитивний вплив замісної ферментної терапії на компенсацію глікемії. Зокрема, в дослідженні Юзвенко та співавт. (2010) було виявлено, що корекція порушень екзокринної функції ПЗ у хворих на ЦД знижувала рівень глікованого гемоглобіну приблизно на 17%. Важливим є й те, що пероральна ферментозамісна терапія серед цієї категорії пацієнтів забезпечувала кращий контроль ЦД, що проявлялося достовірним зниженням рівня постпрандіальної глікемії в плазмі крові та концентрації глікованого гемоглобіну, зменшувала болі в животі, діарею, стеаторею й метеоризм, а також поліпшувала трофічну функцію та загальну якість життя.

На сьогодні одним із найкращих ферментних комплексів, які широко застосовуються з метою лікування станів, пов'язаних із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ, є препарат Мезим® капсули. Цей лікарський засіб виготовлений за інноваційною технологією Eurand Minitabs®, завдяки котрій досягається однаковий розмір мінітаблеток (2x2 мм) та їх покриття функціональною мембраною. Препарат дає змогу контролювати швидкість вивільнення ліпази, а також забезпечувати рівномірність переміщення ферментів із хімусом, покращуючи трофічну функцію (Kolodziejczyk M.K. et al.).

Призначення препарату Мезим® капсули у формі мінітаблеток забезпечує своєчасне вивільнення панкреатичних ферментів у потрібному місці гастроінтестинальної системи. Під дією рН шлунка відбувається розчинення капсули та швидке вивільнення монорозмірних мінітаблеток; їхній малий діаметр забезпечує рівномірне перемішування з їжею й одночасну евакуацію в наступні відділи шлунково-кишкового тракту, де надалі відбувається повне вивільнення панкреатичних ферментів. Окрім того, застосування ферментних препаратів у вигляді мінітаблеток Мезим® капсули покращує абсорбцію жирів і забезпечує цим краще засвоєння жиророзчинних вітамінів, преальбуміну та феритину.

Отже, серед хворих на ЦД ступінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ частіше характеризується легким або помірним ступенем тяжкості. Ця патологія вираженіша при ЦД 1 типу та супроводжується зниженням синтезу протеолітичних ферментів, атрофією тіла ПЗ і виробленням антитіл до клітин острівців за рахунок аутоімунних механізмів. Натомість при ЦД 2 типу частота зовнішньосекреторної недостатності є нижчою й характеризується зниженням синтезу амілази та гідрокарбонатів. Окрім того, саме ЦД 2 типу як самостійно, так і у складі метаболічного синдрому може брати безпосередню участь у розвитку недостатності екзокринної функції ПЗ не так через дисбаланс впливу інсуліну й ангіопатії, як через розвиток хронічного панкреатиту та ЦД 3 типу.

Застосування замісної ферментної терапії у вигляді препарату Мезим® капсули серед осіб із ЦД дає змогу забезпечити адекватну корекцію екзокринної недостатності ПЗ, що є важливою передумовою сприятливого перебігу захворювання та кращої якості життя таких хворих.

Підготувала Лілія Нестеровська

Застосування прокінетиків при застроезофагеальній рефлюксній хворобі та порушеннях моторики травного тракту

Під час науково-практичної конференції з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень», яка відбулася 24-25 вересня, значну увагу було приділено застроезофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ) і розладам моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ).



Начальник кафедри військової терапії Української військово-медичної академії Міністерства оборони України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Галина Василівна Осьодло у своєму виступі характеризувала

клініко-інструментальні паралелі в лікуванні та діагностиці ГЕРХ.

У XXI ст. ГЕРХ – одна з провідних гастроентерологічних хвороб. У власному дослідженні Галиною Василівною було виявлено вплив стресу як на частоту, так і на структуру ГЕРХ. Зокрема, серед учасників АТО переважає ерозивна форма ГЕРХ (94,2%). Іншим чинником, який спричиняє збільшення ймовірності ерозивних форм ГЕРХ, є підвищення симпатикотонічної активності.

Відповідно до Монреальської класифікації (2005), прояви ГЕРХ розподіляють на стравохідні (симптоматичні синдроми, типовий рефлюксний синдром) і позастравохідні (кашель, рефлюкс-ларингіт, бронхіальна астма, ураження емалі зубів). При оцінці ГЕРХ не можна орієнтуватися виключно на ендоскопічну картину, адже необхідно також ураховувати анамнез, клінічні дані та результати додаткових досліджень. До останніх, зокрема, належать рН-моніторинг і моніторинг рН-імпедансу, що дають змогу визначити часовий зв'язок між епізодами рефлюксу та клінічними симптомами ГЕРХ (болем у грудях, кашлем). Це особливо важливо за наявності респіраторних масок ГЕРХ. Часове вікно, що використовується для аналізу асоціації «рефлюкс – симптом», становить 2 хв. Під індексом симптому розуміють відсоток симптомів, які з'явилися після епізодів рефлюксу.

Нерідко спостерігаються й кардіальні маски ГЕРХ, при яких надзвичайно важливо відрізнити біль стравохідного походження від болю серцевого походження (табл.).

Лікування позастравохідних масок ГЕРХ нерідко має бути навіть тривалішим, ніж лікування ерозивної форми цієї хвороби. За власними дослідженнями, при кашлі, асоційованому з неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ), рівень оксиду азоту в тромбоцитах перевищував контрольні показники в 4,6 раза. Своєю чергою, при кардіалгіях, асоційованих із НЕРХ, рівень оксиду азоту в нейтрофілах перевищував контрольні показники в 4,9 раза. Це може свідчити про більший вплив конститутивної NO-синтази у хворих із респіраторними масками ГЕРХ та індукбельної NO-синтази – у хворих із кардіологічними масками цього захворювання.

Відповідно до рекомендацій Ліонського консенсусу, при діагностиці ГЕРХ, окрім ендоскопії, велике значення надається рН, рН-імпедансу та манометрії нижнього стравохідного сфінктера.

Для характеристики ГЕРХ та асоційованого з нею езофагіту використовується Лос-Анджелеська класифікація (1999), яка передбачає поділ на ступінь А (один або більше дефектів слизової оболонки завдовжки не більш ніж 5 мм, що не поширюються між верхівками двох складок слизової оболонки); ступінь В (один або більше дефектів слизової оболонки завдовжки >5 мм, які не поширюються між верхівками двох складок слизової оболонки); ступінь С (один або більше дефектів слизової оболонки, котрі поширюються між верхівками двох складок слизової оболонки, але уражають <75% обводу стравоходу); ступінь D (один або більше дефектів слизової оболонки з ураженням >75% обводу стравоходу). Ураження ступеня D

підлягають обов'язковій біопсії та повторній оцінці через 6-8 тиж після прийому інгібіторів протонної помпи (ІПП) з метою виключення малігнізації та стравоходу Барретта. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства гастроінтестинальної ендоскопії, при стравоході Барретта без дисплазії за розміру ураження («язика») ≥3 см повторну ендоскопію слід виконувати через 2-3 роки, а при ураженні розміром <3 см – через 3-5 років. Якщо стравохід Барретта в пацієнта характеризується низьким ступенем дисплазії, повторне ендоскопічне дослідження проводиться через 6 міс (бажано мати іншу експертну думку та морфологічне підтвердження діагнозу). При невизначеній дисплазії повторну ендоскопію також слід виконувати через 6 міс.

Основним методом лікування ГЕРХ є призначення ІПП. Тривалість кислото-супресивної терапії залежить від форми захворювання. Зокрема, при стравоході Барретта ІПП необхідно приймати практично постійно, оскільки вплив кислоти провокує непухлинні епітеліальні лінії Барретта продукувати активні форми кисню, здатні ушкоджувати ДНК. Якщо дисплазії відсутня, призначають стандартні дози ІПП, якщо ж наявна дисплазія будь-якого ступеня, – подвійні дози.

На жаль, для повноцінного лікування ГЕРХ не завжди достатньо кислотосупресивної терапії, тому (особливо за умов асоціації клінічних симптомів із біліарним рефлюксом) доцільне призначення прокінетиків.

Сьогодні дедалі частіше постає питання безпеки застосування прокінетичних засобів, адже досвід їх використання продемонстрував низку серйозних побічних ефектів із боку серцево-судинної системи (цизаприд, тегасерод, домперидон), екстрапірамідних розладів і гормональних порушень (метоклопрамід). Так, у декількох дослідженнях було зафіксовано домперидон-асоційоване подовження інтервалу QT у дітей. У разі призначення цих препаратів необхідно з'ясувати їхню клінічну гастроінтестинальну ефективність із несприятливим профілем безпеки й ймовірністю розвитку медикаментозно-індукованих аритмій.

Переважа ітоприду (Ітомед®, «ПРО.МЕД.ЦС Прага», Чехія) насамперед у тому, що за умови призначення терапевтичних доз йому не властиві проаритмічна дія та подовження інтервалу QT (Kakiuchi et al., 1997). Окрім того, він не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр (Yamada et al., 1994). Ітоприд може бути безпечною та доступною альтернативою іншим прокінетичним засобам у зв'язку з відсутністю впливу на CYP3A4.

У дослідженні B. J. Chun і D. S. Lee (2013) додавання ітоприду (50 мг 3 р/добу) до ІПП протягом 12 тиж лікування зумовлювало достовірно більше зниження загального індексу симптомів рефлюксу та відчуття клубка в горлі порівняно з групою монотерапії ІПП.

Випробування із застосуванням манометрії високої роздільної здатності показали, що ітоприд сприятливо впливає на перистальтику стравоходу й тиск у трьох сегментах стравоходу та нижньому стравохідному сфінктері, що може бути сприятливим для лікування ГЕРХ (Koshino et al., 2011).

Ітомед® – європейський препарат ітоприду, котрий працює на всій протяжності ШКТ, що особливо важливо при дуоденогастроєзофагеальному рефлюксі. Причинами останнього можуть бути функціональні й органічні захворювання жовчного міхура (хронічний холецистит, жовчнокам'яна хвороба), операції на жовчному міхурі, стани після оперативних втручань на шлунку (резекція шлунка, гастректомія, формування обхідного шлункового анастомозу з метою схуднення), пептичні виразки та їх наслідки (пілороспазм, пілоростеноз). Показано, що асоціація кислотного та біліарного рефлюксу особливо небезпечна, оскільки в такому випадку до патологічного процесу включаються такі додаткові складники рефлюкату, як жовчні кислоти, лізолецитин і трипсин. Доведено зв'язок рефлюксу жовчі з розвитком стравоходу Барретта та раку стравоходу.

Лікар-гастроентеролог, сертифікований консультант із питань харчування, професор Дорота Василь-Чопник (Клініка гастроентерології та гепатології, м. Вроцлав, Польща) присвятила свою доповідь застосуванню прокінетиків при розладах моторики ШКТ, докладно зупинившись на ефективності та безпеці ітоприду.

При функціональних розладах травної системи широко застосовуються різноманітні прокінетики та спазмолітики. Серед найчастіше призначуваних препаратів – ітоприд (показання: функціональна диспепсія, ГЕРХ, порушене випорожнення шлунка, гастропарез, дисфагія, порушення моторики стравоходу, закрепи), альверин (показання: синдром подразненого кишечника, спастичні розлади роботи жовчних протоків, дискінезія жовчних протоків і жовчного міхура, закрепи, здуття живота, синдром надмірного бактерійного росту), мебеверин (показання: синдром подразненого кишечника з діареєю та змішаного типу, здуття живота), тримебутин (показання: синдром подразненого кишечника із закрепом, ГЕРХ, функціональна диспепсія, здуття живота, синдром надмірного бактерійного росту), гіосцин (скополамін) + метамізол (показання: функціональний біль у животі, ГЕРХ, синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія, розлади моторики стравоходу, некоронарогенний біль за грудиною), цизаприд, метоклопрамід (наразі у зв'язку з вираженими побічними ефектами застосовуються рідко).

Професор Василь-Чопник зауважила, що найчастіше до лікаря-гастроентеролога звертаються пацієнти з ГЕРХ, а також хворі з т. зв. синдромом перехресу – сполучення ГЕРХ

і функціональної диспепсії чи синдрому подразненого кишечника. Такі перехресні синдроми спостерігаються в >40% пацієнтів із ГЕРХ (Chang W.C. et al., 2018). За умови сполучення ГЕРХ з іншими патологічними станами перебіг обох хвороб погіршується, зростає кількість супутніх депресивних розладів і порушень сну. Немає сумнівів, що ГЕРХ і НЕРХ негативно впливають на якість життя, а саме на такі її домени, як фізичне, психічне й емоційне благополуччя, соціальне функціонування, відчуття болю.

До етіопатогенетичних чинників ГЕРХ належать порушений кліренс стравоходу (розлади моторики стравоходу та тіла шлунка), слабка нейтралізаційна здатність слини у зв'язку з низькою концентрацією бікарбонатів, знижена секреція бікарбонатів і слизу залозами стравоходу, ураження слизової оболонки стравоходу, порушення роботи кардіального відділу шлунка (дисфункція чи мінущі розслаблення нижнього стравохідного сфінктера, дисфункція зовнішнього стравохідного сфінктера, кіла стравохідного отвору діафрагми), особливості секрету шлунка (наявність гелікобактерної інфекції, активність пепсину) та наявність інших складових рефлюкату.

Ідеальна схема лікування ГЕРХ має впливати на весь спектр етіопатогенетичних факторів: зокрема, для покращення моторики стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки доцільно призначати прокінетики, для зменшення виділення шлункової кислоти – ІПП і H₂-гістаміноблокатори, для захисту слизової оболонки стравоходу – альгінати тощо.

На жаль, деяким прокінетикам властивий тягар серйозних побічних ефектів. Наприклад, щодо метоклопрамід у 2013 року було отримано застереження від Європейської служби фармакологічного нагляду, адже його недоліками є можливість використання тільки за показаннями (нудота, блювання), невелика максимальна тривалість лікування (5 днів), значна кількість побічних ефектів (галакторея внаслідок гіпертрофії та гіперплазії пролактинопродукуючих клітин гіпофіза, розлади менструального циклу, гінекомастія), великий перелік препаратів, з якими з'являється міжлікарська взаємодія (кетоконазол, кларитроміцин). Щодо ще одного відомого прокінетика (домперидон; не зареєстрований у Польщі) було отримано застереження від Європейської служби фармакологічного нагляду 2014 року через аритмогенну дію та здатність подовжувати інтервал QT. Домперидону властивий обмежений перелік показань до застосування (нудота та блювання); цей препарат не рекомендовано використовувати при ГЕРХ або диспепсії. Максимальна тривалість лікування домперидоном часто є недостатньою для повного вилікування, оскільки становить лише 7 днів. Свого часу великі надії покладалися на прокінетик цизаприд, який, як виявилось, впливає на водія ритму та є аритмогенним, у зв'язку з чим щодо нього було отримано перше застереження від Європейської агенції з оцінки лікарських засобів іще 2003 року.

Своєю чергою, ітоприд є представником нового покоління прокінетиків; йому властивий подвійний механізм дії: цей препарат блокує вивільнення дофаміну, водночас інгібуючи секрецію холінергастери, що дає змогу підтримувати достатній для адекватного функціонування непосумованих м'язів травного тракту рівень ацетилхоліну. Показанням до застосування ітоприду є зняття симптоматики ГЕРХ і функціональної диспепсії (здуття, відчуття переповнення шлунка після їжі, біль в епігастрії, печія, нудота, блювання). Важливо, що препарат є безпечним; у нього відсутня будь-яка аритмогенна дія (Scarpellini E. et al., 2011), він не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр, тому не чинить жодного негативного впливу на центральну нервову систему. Максимальна концентрація ітоприду в крові досягається через 30 хв після застосування, тобто він працює дуже швидко (така висока

Таблиця. Диференційна діагностика болю стравохідного походження та болю серцевого походження

Ознака болю	Стравохідний біль	Серцевий біль
Зв'язок із прийомом їжі	З'являється під час їди чи одразу після їди, посилюється при ковтанні	–
Зв'язок із характером їжі	+++	–
Зв'язок із нахилами тулуба, горизонтальним положенням тіла	+++	–
Провокація болю фізичними й емоційними навантаженнями	+/-	+++
Асоціація з аритміями	Надшлункові екстрасистолі	Шлункові екстрасистолі
Засоби, що усувають біль	Пиття води, вживання соди, прийом антацидів, кислотосупресантів	Прийом нітрогліцерину

швидкість дії дає змогу успішно застосовувати препарат у лікуванні «на вимогу»). Важливим також є те, що ітоприд метаболізується монооксигеназою, а не цитохромом P450, оскільки внаслідок цього він не взаємодіє з іншими лікарськими засобами та може використовуватись як складова багатокomпонентної терапії. Ітоприд добре переноситься й не має серйозних побічних дій; рекомендований режим дозування передбачає застосування 50 мг 3 р/добу. На рівень всмоктування й ефективність дії не впливає рН шлунка та вживання їжі, тобто препарат не обов'язково застосовувати натщесерце. Зазначені характеристики вигідно відрізняють ітоприд від описаних вище інших прокінетиків.

Слід зауважити, що ітоприд не лише діє на кінетику верхньої частини ШКТ, а й регулює моторні функції нижніх відділів травної системи (за даними досліджень *in vitro* й *in vivo*); стимулює перистальтику та сегментарну активність через викликання тиску на просвіт шлунка та скоротливу активність ШКТ від шлунка до товстого кишечника. У зв'язку з таким стимулювальним впливом на товстий кишечник ітоприд може застосовуватись для лікування функціональних розладів нижніх відділів ШКТ (функціональний закреп, синдром подразненого кишечника із закрепом, перехресний синдром ГЕРХ / функціональна диспепсія / синдром подразненого кишечника). Первинні обсерваційні клінічні дослідження продемонстрували сприятливі ефекти ітоприду в лікуванні та профілактиці післяопіойдних закрепів, але для підтвердження цих результатів необхідні масштабні рандомізовані контрольовані дослідження (Dzierzanowski et al., 2019).

Додавання ітоприду до ІПП при комплексному лікуванні ГЕРХ покращує ефективність останніх, пришвидшує усунення симптоматики ГЕРХ, зменшує кількість рецидивів. В одному з досліджень, присвячених цьому питанню, комбінація ІПП з ітопридом забезпечувала повне усунення ларингеальних симптомів ГЕРХ у 48% учасників, а сполучення ІПП із плацебо – лише у 20%. Рецидиви після лікування спостерігалися в 5% пацієнтів групи ІПП + ітоприд і у 24% хворих групи ІПП + плацебо. Схожі результати було отримано для різних ІПП (пантопразол, езомепразол, рабепразол, оантопразол). Комбінація ітоприд + рабепразол ефективніше усувала симптоматику ГЕРХ і сприяла загоєнню виявлених ендоскопічно дефектів стравоходу, ніж комбінація домперидон + рабепразол. Загалом ітоприд покращує ефективність лікування ГЕРХ незалежно від призначеного ІПП.

У метааналізі Huang і співавт. (2012) було проаналізовано 10 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 2620 пацієнтів. Порівняно з контрольною групою, в якій застосовувалися домперидон або плацебо, ітоприд помітніше зменшував вираженість переповнення шлунка після прийому їжі та відчуття раннього насичення.

Ітоприд також продемонстрував кращий ефект (аніж домперидон) у пацієнтів із невиразковою диспепсією. Через 2 тиж терапії полегшення симптомів до повного їх зникнення відзначалося у 81% учасників групи ітоприду та в 70% пацієнтів групи домперидону ($p < 0,05$; Sawant et al., 2004).

У 2019 році Польська асоціація сімейної медицини видала рекомендації з лікування ГЕРХ для сімейних лікарів, відповідно до яких алгоритм лікування ГЕРХ передбачає застосування стандартних доз ІПП протягом 4-8 тиж, а в разі неуспішного стартового лікування – призначення подвійних доз ІПП або заміну ІПП на інший кислотознижувальний препарат у поєднанні з альгінатами та/або препаратами гіалуронової кислоти з хондроїтином, а також додавання прокінетиків (тривалість лікування – 8-12 тиж). За відсутності ефекту через 12 тиж необхідно скерувати пацієнта до вузького спеціаліста.

Загалом, щоби досягти терапевтичного ефекту при ГЕРХ, необхідно:

1) призначати адекватну кислотосупресію за допомогою ІПП;

2) за потреби додавати прокінетик, який впливатиме на розлади моторики травного тракту;

3) за неефективності вищезазначених способів додавати до лікування захисні та кислотонейтралізуювальні засоби місцевої дії (Gasiołowska et al., 2019).

Професор Васько-Чопник підсумувала свій виступ такими висновками:

1) ітоприд – новітній безпечний та ефективний препарат;

2) показаннями до застосування ітоприду є ГЕРХ, функціональна диспепсія та різноманітні синдроми перехресту хвороб травної системи. Крім того, ітоприд має сприятливий вплив на моторику товстого кишечника;

3) застосування ітоприду як складової частини комплексної терапії ГЕРХ дає змогу зменшити чи припинити використання інших лікарських засобів, що важливо для зниження медикаментозного навантаження під час пандемії коронавірусної хвороби;

4) ітоприд добре переноситься та не має серйозних побічних ефектів (насамперед аритмогенної дії);

5) у Польщі ітоприд представлено препаратом виробництва чеської компанії «ПРО.МЕД.ЦС Прага», який є і в Україні під торговою назвою Ітомед®.

На завершення доповідачка представила клінічний випадок із власної практики. Чоловік, 57 років, бізнесмен (робота пов'язана з частими стресами); страждає на метаболічний синдром, ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію, хворіє на ГЕРХ кілька років, протягом яких відчував біль за грудиною, але при обстеженні виявилось, що цей біль мав стравохідне, а не ішемічне походження. За допомогою фіброгастроскопії було виявлено езофагіт ступеня А за Лос-Анджелеською класифікацією, а також гелікобактер-негативний гастрит. Протягом кількох останніх тижнів хворий скаржився на непродуктивний виснажувальний кашель (переважно вночі), біль у горлі, слабкість, а також біль у за грудинній ділянці, не пов'язаний зі стресом, регургітацію, печію

й печіння в горлі, незважаючи на прийом ІПП. Приймає всі призначені кардіологічні препарати; параметри артеріального тиску й електрокардіограми в нормі.

Що ж можна порекомендувати в цьому випадку? Насамперед потрібно заспокоїти пацієнта та запевнити його в необхідності продовження кардіологічного лікування (для виключення коронарогенної причини болю за грудиною може знадобитися консультація кардіолога). Крім того, доцільно збільшити дозу ІПП удвічі та додати до лікування прокінетик (наприклад, ітоприд дозою 50 мг 3 р/добу за 20 хв до прийому їжі), а також змінити спосіб життя й (особливо) харчування.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

3



ІТОМЕД®

ітоприду гідрохлорид

Česká jakost

ІТОМЕД® — препарат вибору для купірування симптомів функціональної невиразкової диспепсії без ризику для серця пацієнта^{1,2}

ПОКАЗАННЯ²:

- здуття живота
- відчуття швидкого перенасичення
- біль та дискомфорт у верхній частині живота
- печія
- нудота
- блювання
- анорексія

Фармакотерапевтична група:

стимулятори перистальтики

Спосіб застосування та дози:

по 1 таблетці 3 рази на добу до прийому їжі

1. Мязин Р.Г. Сравнение прокинетики итоприда и домперидона при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пациентов с функциональной диспепсией РМЖ 18 (6), 355-359 2010 г

2. Інструкція препарату Ітомед від 13.03.2018

Представництво «ПРО.МЕД.ЦС. Прага а.с.» в Україні: вул. Межигірська буд. 7/16, м. Київ, 04071, Україна, тел.: +38044 364 57 59 факс.: +38044 364 57 39 office@promedcs.ua / www.promedcs.ua

Інформація про лікарський засіб для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування

Реєстраційне посвідчення UA/11446/01/01, термін дії необмежений з 05.01.2017.



PRO.MED.CS
Praha a.s.

INNOVATION & CARE
WWW.PROMEDCS.COM

Л.Д. Калюжна, д.м.н., професор, А.В. Петренко, к.м.н.,
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Акне: сучасні терапевтичні можливості

Серед хронічних запальних дерматозів неінфекційного генезу акне має виняткове місце, адже є одним із найрозповсюдженіших захворювань шкіри в осіб молодого віку, що трапляється у 85% юнаків і дівчат віком від 12 до 20 років; пік захворюваності припадає на 16-річний вік. Останнім часом серед жінок віком понад 25 років частіше спостерігаються т. зв. пізні акне, котрі потребують індивідуального підходу до обстеження та призначення терапії.



Л.Д. Калюжна

Захворювання характеризується прогресивним перебігом, формуванням психоемоційних розладів (переважно депресивного характеру) приблизно в половині пацієнтів (як результат персистенції захворювання впродовж років у зв'язку з неефективною противугревою терапією), а також різко знижує якість життя хворих, включаючи фізичну, емоційну та соціальну складові. Тяжкі форми, що спричиняють значні косметичні вади у вигляді гіпо- та гіпертрофічних рубців, становлять від 5 до 15% усіх випадків. При акне відзначається складна роль спадкових факторів, які впливають на розвиток цього захворювання; саме це визначає генетично детермінований тип секреції сальних залоз у період статевого дозрівання.

Згідно з Європейськими стандартами лікування акне, група з розроблення нормативів оптимізувала класифікацію акне, використовуючи досить просту клінічну класифікацію: комедональні, папуло-пустульозні, більш тяжкі папуло-пустульозні, тяжкі вузлуваті та конглобатні акне.

Етіологія та патогенез

Відомі п'ять безпосередніх причин акне:

- 1) збільшення проліферації базальних кератиноцитів у волосяних протоках;
- 2) неповний розподіл кератиноцитів унаслідок порушеного апоптозу з подальшою обструкцією волосяних протоків;
- 3) андрогенно-опосередковане збільшення виділення шкірного сала;
- 4) колонізація комедонів специфічними мікроорганізмами – *Propionibacterium*;
- 5) запалення в самому комедоні та навколо нього.

Що стосується складу мікробіоценозу різних клініко-морфологічних форм вугрових елементів, то за частотою ліпофільні анаеробні грампозитивні палички *P. acnes* посідають 4-те місце після ліпофільних грибів маласезії, стафілококів і *Candida*. Хоча для мікробіоценозу комедонального висипу (первинних елементів акне) вони є найзначимішими, поступаючись лише *M. furfur*.

Останнім часом у літературі приділяється дедалі більше уваги спадковим чинникам при акне, зокрема генам розпізнавальних рецепторів природної імунної системи – Toll-подібним рецепторам. У патогенезі акне провідною ланкою є спадково зумовлена гіперандрогенія, що може проявлятися у вигляді абсолютного збільшення кількості гормонів або підвищеної чутливості рецепторів до нормальної чи зниженої кількості андрогенів в організмі. У клітинах сальних залоз (себоцитах) тестостерон під впливом ферменту 5 α -редуктази 1 типу переходить у дещо активніший метаболіт – дигідротестостерон, що є безпосереднім стимулятором росту та дозрівання себоцитів, утворення шкірного сала.

У збільшеному об'ємі шкірного сала знижується концентрація незамінної α -ліноленової кислоти, котра пригнічує експресію ферменту трансглютамінази, що зумовлює ретенційний гіперкератоз у протоці сально-волосяного фолікула. Перевага процесів проліферації та дискератозу над десквамацією епітелію згодом спричиняє закриття протоки сально-волосяного фолікула та створює сприятливі анаеробні умови для розмноження факультативних анаеробів *P. acnes* і *P. granulosum*.

Окрім того, в протоці сально-волосяного фолікула містяться аеробні стафілококи та мікрококи. Анаеробні умови в нижній частині протоки сально-волосяного фолікула є несприятливими для аеробних бактерій, тому стафілококи та мікрококи локалізуються у верхній частині протоки та не мають суттєвої ролі в патогенезі акне (на відміну від *P. acnes*).

Позаклітинна ліпаза мікроорганізмів гідролізує тригліцериди шкірного сала до гліцерину, що є поживним субстратом для мікроорганізмів, а також сприяє накопиченню вільних жирних кислот із комедоногенними властивостями. Прозапальні цитокіни, як-от ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-8, TNF (фактор некрозу пухлини), діють на стінку сально-волосяного фолікула, активують процеси кератинізації, зумовлюючи фолікулярний гіперкератоз.

Концентрація ІЛ-1 α в ділянці відкритих комедонів у 1000 разів перевищує таку на ділянках здорової шкіри. Доведено, що акне в дорослих жінок відрізняється від підліткового. Клінічна картина в цих випадках характеризується більш запальними та глибокими довготривалими проявами з меншою кількістю елементів висипу (папули, вузли та кісти), що переважно локалізуються в ділянці нижньої щелепи.

Уже не один рік вивчається роль дієти при акне; відомо, що у 80% хворих після надмірного споживання вуглеводів упродовж 10 днів змінюється склад шкірного сала та спостерігається різке загострення захворювання. За даними деяких дослідників, після андрогенних гормонів і генетичних чинників дієти відводиться за значимістю 3-тє місце в генезі акне. Низьковуглеводна дієта, впливаючи на рівень андрогенів в організмі та покращуючи чутливість до інсуліну, знижує ризик появи акне.

Одну з ключових ролей у провокуванні маніфестації акне має схильність населення до західної дієти, що характеризується вмістом продуктів із високим глікемічним індексом і ризиком розвитку метаболічного синдрому з формуванням інсулінорезистентності, а отже, й маніфестацією гіперандрогенії.

Варіанти

Відомі різні клінічні варіанти акне: звичайні (вульгарні), конглобатні, фульмінантні, акне новонароджених, стероїдні та тяжкі форми захворювання.

Звичайні акне (*acne vulgaris*) можуть бути двох типів: запальні та незапальні. При легких акне переважають папули з декількома пустулами, при помірних – папули та пустули, а вузлувато-кістозні ураження характерні для тяжких акне. У разі тяжкого перебігу передумовою є коморбідні захворювання (гіперандрогенія, імунні відхилення, медикаментозні та токсичні фактори). Проте досить часто ускладнений перебіг акне пов'язаний із нераціональною терапією початкових стадій захворювання, зі спадковістю та гормональними відхиленнями.

Тяжкі форми акне трапляються в 5-14% випадків. Конглобатні акне (*acne conglobata*) – тяжка форма, за якої локалізація спостерігається на обличчі, верхній частині тулуба, плечах; характеризується глибокими вузлувато-кістозними висипами, що рубцюються, та множинними закритими подвійними та потрійними комедонами, котрі можуть зливатися в масивний інфільтрат.

Частина конглобатних вузлів розм'якшується та відкривається кількома отворами з виділенням

гнійно-сукровичного ексудату. Сідниці, передпліччя, волоссяна частина голови також можуть бути уражені. У чоловіків конглобатні акне є тяжчими, ніж у жінок. Ці висипи інколи поєднуються з целюлітом волоссяної частини голови, гнійним гідраденітом.

Фульмінантні акне (*acne fulminans*) – найтяжча форма кістозних акне, що характеризується вузлуватими та гнійними акне, поєднаними з різними системними маніфестаціями. Зазвичай захворювання трапляється в осіб чоловічої статі віком 13-16 років. У хворих із типовими легкими чи помірними акне раптово з'являється висип фульмінантних акне без попереднього розвитку мікрокомедонів. Згодом спостерігаються запальні вогнища, котрі перетворюються на болючі бляшки з брудними кірками. Ураженою є шкіра обличчя, шиї, грудей, спини, рук; після виразок формується рубцювання. Супроводжувати процес на шкірі можуть остеолітичні кісткові ураження.

Системні ураження при фульмінантних акне включають лихоманку, артралгії, міалгії, гепатоспленомегалію та значну слабкість. Більш незвичними формами тяжкого перебігу акне є низка деяких синдромів. Зокрема, це може бути SAPHO-синдром (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*), за якого спостерігається вузлувата еритема, лабораторно – протеїнурія, лейкоцитоз, анемія.

Зливний набряк обличчя (хвороба Морбігана) – незвичайний прояв акне. Клінічно – в середній частині обличчя та щік утворюється набряк м'яких тканин червоного кольору дерев'янистої щільності. За тяжкого перебігу формується флюктуація. Крім того, описані такі тяжкі форми акне, як PAPA (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne*) – генетично зумовлене захворювання, що характеризується піогенним артритом, гангренозною піодермією й акне, а також PASH (*pioderma gangrenosum, acne, hydradenitis suppurativa*) – автозапальний синдром, за якого спостерігаються гангренозна піодермія, акне, супуративний гідраденіт (ураження апокринових потових залоз).

Хлоракне належить до тяжких форм, що зумовлено галогенізованими вуглеводами; деякі з них є суперактивними токсинами. Клінічні прояви розрізняють залежно від природи речовини. У разі гострого хімічного отруєння вже через декілька годин з'являються еритематозні плями, згруповані комедони. Шкіра на обличчі має безліч папул, кіст та абсцесів. Процес триває впродовж місяців (із повторними проявами гострого запалення). Захворювання може тривати роками та десятиріччями.

Лікування

Різноманітні патогенетичні механізми розвитку акне, а також варіабельність клінічних форм захворювання зумовлюють широкий спектр методів лікування, що дає змогу широко використовувати топічні та системні методи лікування. В Європейських доказових рекомендаціях із лікування акне автори розподілили клінічні рекомендації на такі підгрупи: рекомендації високої сили, середньої та низької, відкриті рекомендації, а також негативні.

Такий підхід із терапевтичними пропозиціями передбачав клінічний розподіл хворих із:

- комедональними акне;



Рис. 1. Комедональна форма акне



Рис. 2. Папуло-пустульозна форма акне



Рис. 3. Конглобатна форма акне

- слабкими та помірними папуло-пустульозними акне;
- тяжкими папуло-пустульозними чи помірними вузлуватими акне;
- сильними вузлуватими та конглобатними акне (рис. 1-3).

У рекомендаціях із лікування комедональних акне запропоновано лише топічну терапію у вигляді азелаїнової кислоти, бензоїлпероксиду, топічних ретиноїдів. Негативні рекомендації в цьому розділі включають топічні антибіотики, гормональні антиандрогени, системні антибіотики, системний ізотретиноїн, ультрафіолетове опромінення.

В Європейських рекомендаціях значну увагу приділено обґрунтуванню введення до протоколів доксицикліну при незначних і помірних формах папуло-пустульозних акне. У розділі пропозицій низької та середньої сили терапії вже фігурує лікування системним антибіотиком (доксициклін або лімециклін) у поєднанні із зовнішньою терапією адапаленом. Такі самі рекомендації розповсюджуються й на протоколи лікування тяжких папуло-пустульозних, помірно вузлуватих, тяжких вузлуватих і конглобатних форм акне.

Другим напрямом системної терапії акне, крім препаратів тетрациклінового ряду, є курсове призначення системних ретиноїдів. Курс лікування системним ретиноїдом розрахований на 6 міс, а доксицикліном – на 3 міс. Класифікація ретиноїдів представлена чотирма поколіннями. Перше покоління – третиноїн та ізотретиноїн; друге – етретинат (препарат із великою кількістю побічних ефектів); третє покоління знайшло для себе застосування в онкології; четверте представлено сучасною формою – адапаленом.

У разі призначення системних ретиноїдів лікар повинен бути впевненим у відсутності серйозних протипоказань; якщо при обстеженні їх було встановлено, лікар змінює схему лікування для такого хворого. Терапією, згідно з протоколами, будуть субантибактеріальні дози доксицикліну та топічне лікування (переважно фіксованими комбінаціями).

Ретиноїди розподіляють на природні та синтетичні (ароматичні). До природних належать ретинол, ретиналь і ретиноева кислота; до синтетичних – етретинат, ацитретин, адапален, третиноїн, ізотретиноїн і тазаротен.

Адапален – ретиноподібна речовина, що є похідною нафтойної кислоти. Ця речовина модулює клітинну диференціацію та кератинізацію, а також пригнічує запальний процес у шкірі. Отже, механізм дії адапалену на шкіру запобігає розвитку акне, адже він зв'язується з ретиноїдними рецепторами ядра клітин і в такий спосіб сприяє диференціації епітеліальних клітин фолікулів, що спричиняє зменшення кількості мікрокомедонів і запобігає розвитку папуло-пустульозних форм акне.

Обрання методів лікування акне (згідно з міжнародними рекомендаціями) зумовлене тяжкістю перебігу захворювання, а також результатами місцевого лікування.

У разі тяжкого перебігу акне доцільним є лікування системними препаратами, адже вони (як і топічні), інгібуючи проліферацію та диференціювання себоцитів, зумовлюють зниження секреції шкірного сала й атрофію сальних залоз. Потрібного ефекту досягають за тривалого призначення високих доз (від 6 міс до 1 року). Відома тісна кореляція між рівнем ретинолу в крові та функцією імунної системи.

Імуномодулювальні властивості ретинолу є такими: участь в антитілоутворенні; імуностимулювальний ефект для всіх тимусозалежних антигенів; зниження імунодепресивної дії глюкокортикоїдних гормонів; стимуляція клітинних популяцій у реакції бластної трансформації лімфоцитів; стимуляція фагоцитарної активності макрофагів; підвищення лізосомальної та комплементарної активності сироватки крові; стимуляція фагоцитарної активності нейтрофілів гранулоцитів.

Ізотретиноїн – стереоізомер трансретиноевої кислоти. Препарат пригнічує активність сальних залоз і зменшує їхні розміри; впливаючи на хемотаксис і фагоцитоз лейкоцитів, здійснює проти-запальну дію. У разі системної терапії в адекватному дозуванні ізотретиноїн сприяє зменшенню розмірів сальних залоз і зниженню їхньої секреції на 80-90% через 2 тиж після початку лікування. Встановлено, що системний ретиноїд, взаємодіючи з ядерними рецепторами, впливає на процеси диференціювання клітин сальних залоз, сприяє пригніченню активності та різкому зниженню екскреції шкірного сала. Знижене салоутворення зберігається протягом кількох місяців після відміни препарату. Одночасно знижується колонізація *P. acnes*. Незважаючи на високу клінічну ефективність, системний ретиноїд може спричинити низку серйозних побічних ефектів (насамперед тератогенний та ембріотоксичний).

Одним із важливих досягнень у лікуванні акне є розроблення зовнішніх лікарських засобів, які містять ретиноїди та їхні синтетичні аналоги. Топічні ретиноїди – препарати першої лінії; призначаються як базова та підтримувальна терапія в разі легкого й середнього ступеня тяжкості захворювання. Згідно з рекомендаціями Глобального альянсу з лікування акне, за легкого перебігу акне з перевагою комедонів показані топічні ретиноїди, а в разі папуло-сквамозних висипів – топічні ретиноїди в поєднанні з топічними антибіотиками та/або бензоїлпероксидом.

Бензоїлпероксид – відомий сильний проти-мікробний агент, який є ефективнішим за топічні антибіотики. Насамперед ефективне призначення фіксованих комбінацій, до котрих належать такі препарати в різних сполученнях: азелаїн, третиноїн, бензоїлпероксид, кліндаміцин, еритроміцин. Ці комбінації спрямовані на блокування комедогенезу, розмноження специфічних мікроорганізмів і запальної реакції.

Топічні ретиноїди чинять антикомедогенну та комедонолітичну дію. Результат – деблокування сально-волосяних фолікулів, усунення анаеробних умов і зниження кількості *P. acnes*. Варто відзначити, що топічні ретиноїди знижують уміст жирних кислот у мікрокомедоні та посилюють проникнення інших лікарських засобів до волосяних фолікулів. Топічні препарати можуть бути у формі гелів, емульсій, кремів, розчинів.

Адапален – синтетичний ретиноїд четвертого покоління, є похідним нафтойної кислоти з ретиноїдною активністю; це безпечний та ефективний топічний ретиноїд. Гель адапален має швидку, сильну протизапальну та протикомедогенну дію, що дає йому змогу бути препаратом вибору для більшості пацієнтів з акне. У разі поєднання з доксицикліном гель є ефективним при середньотяжких і тяжких формах акне. Гель адапален/бензоїлпероксид застосовується як підтримувальна терапія після досягнення терапевтичного ефекту, а також як доцільна протирецидивна.

Третиноїн (транс-ретиноева кислота) – ретиноїдний метаболіт природного вітаміну А, що активує ядерні рецептори ретиноевої кислоти. Ці рецептори здатні діяти для модифікації експресії генів, синтезу білка та росту й диференціації клітин епітелію. Третиноїн може чинити свої клінічні ефекти (принаймні частково) завдяки активації рецепторів ретиноїдів; є ефективним місцевим комедонолітичним засобом, який представлений у вигляді крему 0,05 та 0,1%.

Азелаїнову кислоту призначають для зовнішнього лікування акне; вона знижує вміст вільних жирних кислот у ліпідах шкіри, усуває гіперкератоз отворів фолікулів сальних залоз, зменшує товщину епідермісу, а в разі регулярного використання зумовлює нормалізацію процесу диференціювання клітин епідермісу. Крім того, азелаїнова кислота чинить протимікробну, протизапальну, місцеву антиандрогенну дію, зменшує окислювальні процеси в нейтрофільних гранулоцитах і вироблення ними вільнорадикальних форм кисню.

Бензоїлпероксид здійснює бактерицидну, проти-запальну, комедонолітичну дію; впливає на *P. acnes* й інші мікроорганізми без розвитку мікробної резистентності, що дає можливість використовувати його тривало.

Антибактеріальні препарати тільки для зовнішнього застосування використовують за наявності запальних елементів у разі легкого ступеня перебігу акне. При цьому використовують кліндаміцин, тетрациклін, еритроміцин, фузидієву кислоту, хлоргексидин із комедонолітичною властивістю, котрі здатні зумовлювати резистентність мікроорганізмів. У зв'язку з цим частіше застосовують комбіновані препарати: кліндаміцин + адапален, кліндаміцин + бензоїлпероксид, еритроміцин + бензоїлпероксид, еритроміцин + ацетат цинку, еритроміцин + ізотретиноїн, еритроміцин + третиноїн у вигляді гелів і розчинів, топічний кліндаміцин + третиноїн.



На перший погляд може здаватися, що таке відоме та розповсюджене захворювання шкіри, як акне, може мати стійкий однозначний алгоритм лікування. Проте, на нашу думку, саме при акне необхідним є зважений підхід до лікування кожного хворого. Як часто трапляються складні запущені випадки, коли за наявності пустульозних елементів спеціаліст розпочинає лікування з пілінгу, масажу, іноді переводячи клінічну картину навіть до фульмінантних акне. Іншою крайністю є початок лікування легких і середньотяжких форм із системних ретиноїдів без ретельного обстеження, дані котрого можуть бути «табу» для системної терапії. Не можна використовувати системні ретиноїди без попередження жінки щодо утримання від вагітності. Тяжкі форми акне в низці випадків потребують всебічного обстеження коморбідних станів.

І нарешті, звернення до пацієнтів: ви звертаєтеся до закладу з проблемою не стегна, а шкіри обличчя. Скільки зустрічаємо випадків, коли лікують у салонах хірурги, алергологи, гінекологи. Чому би не запитати в закладі про ліцензію й не поцікавитися кваліфікацією спеціаліста?..

Ведення атопічного дерматиту в практиці сімейного лікаря

Атопічним дерматитом (АД), або атопічною екземою, називають хронічне рецидивуюче запальне захворювання шкіри, що супроводжується свербіжем. У більшості випадків АД розвивається в ранньому дитинстві та може тривати до зрілого віку. Поширеність цього захворювання постійно зростає й у деяких країнах уже сягає 20%. АД має різноманітні клінічні прояви в різних вікових групах, що нерідко спричиняє помилки в діагностиці та лікуванні, особливо в умовах первинної ланки медичної допомоги. Саме тому надзвичайно важливою є розробка доказових клінічних рекомендацій із ведення пацієнтів з АД для лікарів загальної практики, до котрих насамперед звертаються такі хворі.

Клінічна картина

Клінічні прояви АД можна розподілити на гострі та хронічні. Для хронічної екземи характерні ліхенізація (стовщення епідермісу й посилення його рисунка) та сухість шкіри (ксероз). Загострення АД проявляється еритемою, набряком, папуло-везикулярним висипом, мокнуттям, екскоріаціями.

Діагностика

Діагноз АД встановлюється винятково за клінічною картиною без залучення лабораторних досліджень.

Діагностичні критерії АД, розроблені Британською робочою групою (UK Working Party)

Для встановлення діагнозу АД пацієнт обов'язково повинен мати свербіж шкіри (або ж батьки повідомляють про те, що дитина розчісує чи тре шкіру) та ≥ 3 із таких додаткових ознак:

- наявність в анамнезі уражень шкірних складок, зокрема ліктьових згинів, підколінних ямок, згинальної поверхні щиколоток, шиї, а також у дітей до 10 років – щік;
- наявність в особистому анамнезі астми або алергічного риніту (чи наявність атопічного захворювання в родичів першого ступеня спорідненості в дітей до 4 років);
- дифузна сухість шкіри за останній рік;
- видима екзема на згинальних поверхнях кінцівок (або екзема на щоках/лобі та зовнішніх поверхнях кінцівок у дітей до 4 років);
- початок захворювання у віці до 2 років (не застосовується, якщо вік дитини менш ніж 4 роки).

Оцінка тяжкості захворювання

Для правильного ведення пацієнтів з АД необхідні визначення тяжкості захворювання й оцінка впливу на якість життя.

Інструмент для діагностики

Шкала IGA

- 0 = чиста шкіра: немає запальних ознак
- 1 = майже чиста шкіра: ледь помітні еритема й інфільтрація/папули
- 2 = легкий ступінь: легка еритема й інфільтрація/папули
- 3 = помірний ступінь: помірна еритема й інфільтрація/папули
- 4 = тяжкий ступінь: виражена еритема й інфільтрація/папули
- 5 = дуже тяжкий ступінь: сильна еритема й інфільтрація/папули з мокнуттям/кірочками

- глобальна оцінка дослідника (Investigator's Global Assessment, IGA);
- дерматологічний індекс якості життя (Dermatology Life Quality Index) або дитячий дерматологічний індекс якості життя (Children's Dermatology Life Quality Index).

Обтяжувальні/тригерні фактори

До факторів, які можуть погіршувати перебіг АД і зумовлювати його загострення, належать:

- аероалергени (кліщі домашнього пилу, лупа тварин);
- фізичні подразники (нейлон, шерсть, мийні засоби, піт);
- фактори навколишнього середовища (екстремальна температура);
- мікробна колонізація / інфекція (золотистий стафілокок);
- особливі стани пацієнта (вагітність, стрес);
- харчування.

Вплив харчової алергії на клінічний перебіг АД залишається незрозумілим. Їжа може погіршувати перебіг АД у дітей віком до 2 років, особливо молоко, яйця й арахіс. Для профілактики АД при вигодовуванні немовлят не слід використовувати гідролізовані суміші, якщо можливе грудне вигодовування.

Топічне лікування

Місцева терапія є основою лікування АД; вона включає пом'якшувальні засоби

(емоменти), протизапальні й анти-септичні/антимікробні препарати.

Емоменти

Емоменти є наріжним каменем у лікуванні АД у всіх вікових групах пацієнтів і на всіх стадіях захворювання (від легкої до тяжкої); вони покращують епідермальну бар'єрну функцію та зменшують сухість шкіри, що зумовлює зменшення свербіжу. Застосування емоментів зменшує використання топічних кортикостероїдів.

Пом'якшувальні засоби випускаються в різних лікарських формах (мазі, креми, лосьйони, гелі та спреї). Мазі мають жирну основу та триваліший ефект. У кремах і лосьйонах носієм є вода, тому зазвичай вони зручніші та прийнятніші в косметичному сенсі. Певні креми, лосьйони та гелі можуть містити консерванти для захисту від мікробного забруднення, що обов'язково слід урахувати при АД, оскільки вони можуть стати причиною рецидивів захворювання.

На сьогодні немає надійних доказів того, що якісь емоменти є ефективнішими за інші.

Зазвичай пом'якшувальні засоби безпечно використовувати при АД будь-якого віку. До речі, в немовлят із родичами першого ступеня спорідненості з атопією щоденне застосування емоменту значно зменшує ризик розвитку АД.

Топічні кортикостероїди

Кортикостероїди для місцевого застосування є протизапальними засобами першої лінії для лікування АД у дітей і дорослих; їх слід використовувати при загостренні АД. Вибір топічного кортикостероїду залежить від таких факторів:

- вік пацієнта;
- локалізація ураження шкіри;
- інтенсивність запалення;
- хронізація процесу.

Моніторинг ефективності та переносимості топічних кортикостероїдів варто проводити кожні 3-6 міс.

Кортикостероїди для місцевого застосування поділяють на 4 класи відповідно до їхньої потужності:

- клас IV – дуже потужні; наприклад, клобетазолу пропіонат (Кловейт® крем і Кловейт® мазь);
- клас III – потужні; мометазону фураат (Момедерм®), бетаметазону дипропіонат (Бетадерм® мазь), бетаметазону валерат, флутиказону пропіонат, флуоцинолону ацетонід (Флуцинар® гель і Флуцинар® мазь);
- клас II – помірно потужні; наприклад, флуметазону півалат (Лоринден® А мазь, Лоринден® С мазь), клобетазону бутират;
- клас I – м'які; гідрокортизону ацетат.

Практичні рекомендації щодо застосування топічних кортикостероїдів при АД

- Топічні кортикостероїди слід застосовувати одночасно з пом'якшувальними засобами.
- Фалангу пальця можна використовувати як орієнтир щодо кількості препарату, необхідної для ураженої ділянки.
- Вибір лікарської форми залежить від уражених ділянок (гель для шкіри, вкритої волоссям; крем для обличчя,

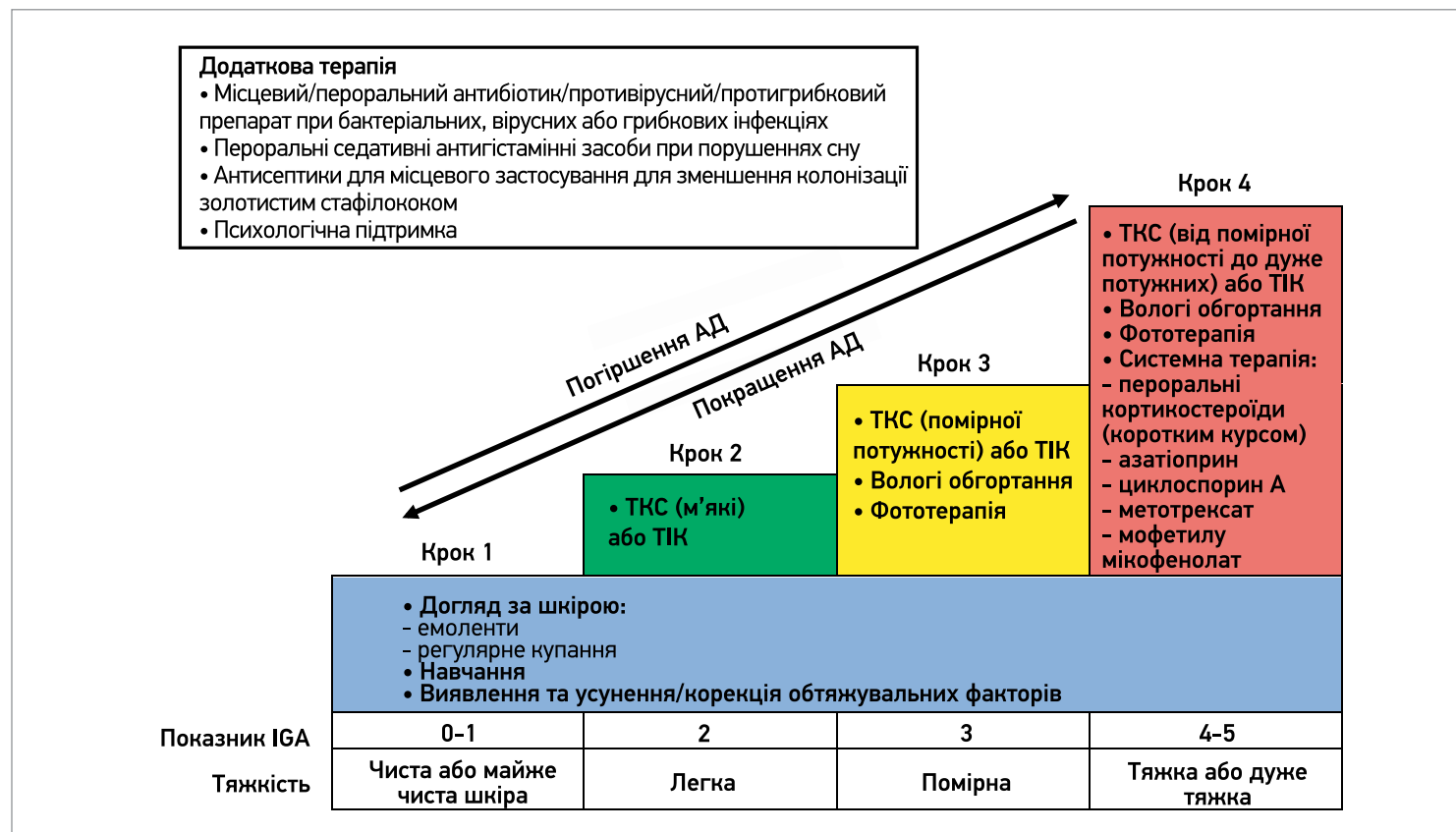


Рис. Алгоритм лікування АД

Примітки: ТКС – топічні кортикостероїди; ТІК – топічні інгібітори кальциневрину.

статевих органів, згинальних повер-хонь кінцівок; мазь для долонь і стоп).

• Вибір потужності препарату за-лежить від клінічної тяжкості захво-рування.

• Після усунення загострення АД припиняти застосування слід посту-пово, щоб уникнути рецидиву (спочатку 2 р/день, потім 1 р/день, згодом 1-3 р/тиж до повного припинення прийому).

• Після усунення загострення для підтримання ремісії можна використо-вувати проактивну тактику (м'які топічні кортикостероїди періодично 1 або 2 р/тиж) у поєднанні зі зволожу-ючими засобами.

Ринок топічних кортикостероїдів України різноманітний, чільне місце на ньому посідають відомі та переві-рені часом лікарські засоби Флуцинар® і Лоринден®. Ці препарати виробля-ються на Фармазаводі «Ельфа А.Т.» – одному з найбільших у Східній Європі підприємств із виготовлення м'яких лікарських форм. Лінійка лікарських засобів Флуцинар® дозволяє індивіду-ально підійти до лікування кожного пацієнта. Діюча речовина – флуоци-нолону ацетонід належить до стероїдів III класу активності. **Флуцинар® мазь** підійде для короткотривалого ліку-вання гострих і тяжких **неінфекцій-них запальних захворювань шкіри** (без ексудації), що супроводжуються стійким свербіжем або гіперкерато-зом, зокрема для лікування АД. Якщо запальний процес триває не один день і з'являються **ознаки вторинного ін-фікування**, засобом вибору стане **Флуцинар® N** – комбінація флуоци-нолону ацетоніду та неоміцину суль-фату. Особливої уваги у виборі топіч-ної форми потребують випадки, лока-лізовані на шкірі, вкритій волоссям. Анатомічні особливості накладають обмеження для застосування кремо-вих і мазевих форм. **Флуцинар®** гель є препаратом вибору для **лікування дерматозів шкіри, вкритої волоссям**, та у хворих, які погано переносять ос-нову мазей і кремів. Уніфікована схема лікування: 1-2 рази на добу, не довше ніж 2 тиж, у пацієнтів віком понад 2 роки; лікувальний процес має про-ходити під наглядом лікаря.

Мазь **Лоринден® С** – це раціональне поєднання топічного стероїду й анти-септика. **Кліюхінол** активний щодо граммпозитивних і грамнегативних бактерій, дерматофітів і дріжджових грибів. Показаний для місцевого лі-кування уражень шкіри без ексудації, ускладнених бактеріальною інфек-цією, що супроводжуються свербі-жем і гіперкератозом.

Властивості мазі **Лоринден® А** зумовлені поєднаною дією **флуметазону півалату** та **саліцилової кислоти**. Саліцилова кислота в концентрації, наявній у препараті, має слабку керато-літичну дію та полегшує проникнення топічного стероїду через ороговілий епідерміс. Лоринден® А прийнятно за-стосовувати для лікування запальних процесів шкіри без ознак бактеріаль-ного інфікування, що супроводжу-ються **вираженим гіперкератозом**.

Місцеві інгібітори кальциневрину

Місцеві інгібітори кальциневрину (наприклад, такролімус і пімекролімус) є нестероїдними імуномодулюваль-ними засобами та можуть розглядатися

для лікування загострень АД у дітей віком понад 2 роки та в дорослих.

Системна терапія

Системна терапія АД включає до-поміжне (антигістамінні препарати й системні антибіотики) та специфічне лікування (імуномодулювальні за-соби). Специфічні системні методи слід застосовувати лише в тяжких випад-ках АД, коли інші варіанти лікування виявляються невдалими чи недоре-чними та коли АД має значний вплив на якість життя.

Антигістамінні препарати

Свербіж є основним симптомом при АД, тому седативні антигіста-мінні препарати можуть розглядатись як короточасний захід у хворих на АД з порушенням сну. Антигістамінні за-соби не можуть бути заміною місцевої терапії при АД.

Імуномодулювальні засоби

Системні кортикостероїди, цикло-спорин А, метотрексат, азатіоприн, мофетилу мікофенолат, внутрішньо-венний імуноглобулін і гамма-інтер-ферон можуть застосовуватися при середньотяжкому та тяжкому пере-бігу АД, що не контролюється після оптимізації місцевого лікування та/або фототерапії. Призначення специфічної терапії здійснює дерматолог.

Протимікробна терапія

Постійне використання місцевих і системних протимікробних препа-ратів у пацієнтів із неускладненим АД не рекомендується; їх застосову-ють, коли є клінічні докази інфекції. Антисептики у відповідних розведен-нях (наприклад, перманганат калію, триклозан або хлоргексидин) можуть застосовуватись як допоміжна терапія для зменшення бактеріального наван-таження в пацієнтів, які мають реци-диви інфекційних ускладнень АД.

Навчання пацієнтів

Навчання та психологічна підтримка є важливими доповненнями до зви-чайної терапії АД. Використання письмо-вого плану дій (табл.) допомагає пацієн-там краще розуміти своє захворювання та ліпше керувати ним, що зменшує частоту й тяжкість загострень.

Направлення до вузького спеціаліста

У деяких випадках лікар загальної практики повинен направляти пацієнтів з АД до дерматолога. Терміновість на-правлення залежить від низки факторів.

Термінове (протягом 24 год) на-правлення до вузького спеціаліста не-обхідне в таких випадках АД:

- клінічна підозра на герпетичну ек-зему (екзема з дисемінованою герпе-тичною інфекцією);
 - тяжка бактеріальна інфекція шкіри, що потребує внутрішньовенного вве-дення антибіотиків;
 - гостра еритродермія, коли екзема вражає понад 80% площі поверхні тіла.
- Нетермінове направлення до дер-матолога необхідне в таких ситуаціях:**
- діагностична невизначеність;
 - тяжкий / дуже тяжкий або не-контрольований перебіг: необхідність використання потужних і дуже потуж-них топічних кортикостероїдів, часті інфекції, поганий сон або надмірне

Таблиця. Письмовий план дій при АД	
	ЗЕЛЕНИЙ: використовуйте профілактичні заходи ЖОВТИЙ: використовуйте ліки з меншою потужністю ЧЕРВОНИЙ: використовуйте потужніші ліки та проконсультуйтеся зі своїм лікарем
ЗЕЛЕНИЙ 	АД під контролем Регулярний щоденний догляд за шкірою: 1. Купайтеся 2 р/день з м'яким мийним засобом менше 10 хв. 2. Нанесіть зволожувальний крем на всі частини тіла відразу після купання. 3. Застосовуйте зволожувальний крем на всі частини тіла мінімум 3 р/день. 4. Купайтеся та зволожуйте шкіру перед сном. 5. Використовуйте відповідний одяг / піжаму (бажано бавовняну) для сну
ЖОВТИЙ 	Погіршення контролю АД 1. Продовжуйте регулярний догляд за шкірою із ЗЕЛЕНОЇ фази. 2. Використовуйте протизапальні креми, поки ознаки екземи не минуть. 2а. Обличчя: застосовуйте гідрокортизон 1% 2 р/день протягом 5-7 днів, потім – 1 р/день протягом 5-7 днів, поки ознаки екземи не минуть. 2б. Тіло: застосовуйте ТС класу III бетаметазон (1:4) 2 р/день протягом 5-7 днів, потім – 1 р/день протягом 5-7 днів, поки екзема не мине. 3. Прийміть антигістамінний засіб (засіб проти свербіжу) за призначенням лікаря за півгодини до сну. 4. Якщо стан покращився, поверніться до ЗЕЛЕНОЇ фази. 5. Якщо екзема не реагує на лікування протягом 3 днів або посилюється, перейдіть до ЧЕРВОНОЇ фази
ЧЕРВОНИЙ 	Загострення 1. Продовжуйте регулярний догляд за шкірою із ЗЕЛЕНОЇ фази. 2. Купайтеся щодня з антисептичним засобом протягом 5-7 днів. 3. Використовуйте протизапальні креми, поки ознаки екземи не минуть. 3а. Обличчя: застосовуйте бетаметазон (1:8) 2 р/день протягом 5-7 днів, потім – 1 р/день протягом 5-7 днів, поки ознаки екземи не минуть. 3б. Тіло: застосовуйте ТС класу III бетаметазон (1:2) 2 р/день протягом 5-7 днів, потім – 1 р/день протягом 5-7 днів, поки ознаки екземи не минуть. 4. Прийміть антигістамінний засіб (ліки проти свербіжу) за призначенням лікаря за півгодини до сну. 5. Якщо стан покращується, поверніться до ЖОВТОЇ фази, а потім – до ЗЕЛЕНОЇ. 6. Якщо екзема не реагує на лікування протягом 3 днів або посилюється, проконсультуйтеся з лікарем.

розчісування шкіри, неефективність адекватної місцевої терапії;

- занепокоєність батьків;
- потреба в навчанні контролю за-хворювання;
- ураження ділянок шкіри, котрі складно піддаються лікуванню;
- психологічні розлади в пацієнта чи членів його сім'ї.

Алгоритм лікування АД підсумо-вано на рисунку.

Azizan N.Z., Ambrose D., Sabeera B.K.I. et al. Management of atopic eczema in primary care. Clinical Practice Guidelines. Malays. Fam. Physician. 2020; 15 (1): 39-43.

Переклала з англ. **Наталія Александрук**



КЛОБАЗА



БЕЗ

АРОМАТИЧНИХ РЕЦЕПТІВ

КОНСЕРВАНТІВ

ЗАХИЩАЄ ШКІРУ¹

• від надмірного висихування

• від шкідливих зовнішніх факторів

ЗАБЕЗПЕЧУЄ ШКІРУ¹

• необхідне зволоження

• пом'якшення

ПРИБИРАЄ ЗІ ШКІРУ¹

• відчуття стягненості

• лущення

СКЛАД КЛОБАЗИ:²

- ланолін Меділан™
- білий бджолиний віск
- вазелін та ін.

1. Листок-вкладки. Інформація для споживача.
2. Повна інформація про склад засобу Клобаза міститься в листку-вкладці.
Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитися з інформацією для споживача.
Рекомендована консультація з лікарем. Косметичний засіб Клобаза. Висновок ДСЄ: №12.2-18-3/28788
Затверджено до друку ВАФ СД-04/2011-202-01 листом 2020

BAUSCH Health

Здоров'я України

59

Віртуальний конгрес Європейської асоціації дерматології та венерології (2020): що нового?



Наприкінці жовтня відбувся 29-й Конгрес Європейської академії дерматології та венерології (EADV) – одна з головних подій у річному календарі галузі, що цього року проходила у форматі онлайн. Незвичайний донедавна формат для таких значних заходів за цей рік уже став традиційним через пандемію COVID-19. Насправді такі віртуальні зустрічі мають свої переваги, зокрема дають змогу долучитися значно більшій кількості лікарів. Наших читачів, які не мали змоги взяти участь у конгресі, хочемо ознайомити з деякими цікавими новинами.

Пацієнти, котрі перенесли COVID-19, можуть мати тривалі шкірні симптоми

Ми маємо справу з дуже цікавим вірусом SARS-CoV-2, що вважається респіраторним патогеном; насправді (так або інакше) він уражає майже всі органи та системи людини. Не є винятком і шкіра. Саме тому проблему COVID-19 не оминули на конгресі EADV 2020.

Ще навесні було зафіксовано такі шкірні прояви COVID-19: екзантематозний висип, гостра кропив'янка, перніоподібні (схожі на обмороження) набряки та почервоніння пальців ніг («ковідні пальці»), ретиформна пурпура, папулосквамозний висип тощо. Вважається, що переважна більшість із них є наслідком імунної відповіді на вірус. Зовсім нещодавно було виявлено зв'язок COVID-19 з андрогенетичною алопецією, про що на конгресі EADV 2020 розповіла Asja Prohic.

Опитування 490 дерматологів продемонструвало, що 35% консультували пацієнтів зі шкірними ознаками COVID-19. Про це на конгресі доповіли Mariano Supra з колегами.

Також активно обговорювалися результати аналізу великого міжнародного реєстру пацієнтів із COVID-19 і дерматологічними симптомами, що сьогодні включає понад 1000 випадків із 41 країни. Проаналізувавши доступні дані, Devon McMahon і співавт. установили, що за середньої тривалості у 12 днів у деяких пацієнтів шкірні прояви можуть тривати дуже довго. Зокрема, такий симптом, як «ковідні пальці», що нагадує обмороження та, ймовірно, зумовлений хронічним неінфекційним запаленням, з'являється через 1-4 тиж після початку захворювання й може зберігатися до півроку. Шкірні симптоми різняться залежно від ступеня тяжкості COVID-19. Деякі симптоми, як-от ретиформна пурпура, пов'язані з тяжким перебігом COVID-19, тоді як «ковідні пальці» – з відносно легким.

Вивчення дерматологічних симптомів COVID-19 і впливу цього інфекційного захворювання на перебіг дерматологічної патології триває.

Біологічні препарати для лікування псоріазу можуть захистити хворих на псоріаз від тяжкої форми COVID-19

Такі результати було отримано відразу в двох великих спостережних дослідженнях, проведених в Італії та Франції й представлених на конгресі EADV 2020.

Giovanni Damiani презентував результати італійського дослідження «випадок-контроль», що включало 1193 дорослих пацієнтів із псоріазом, які отримували біологічні препарати (інгібітори інтерлейкіну-17 (IL-17), IL-12/23, фактора некрозу пухлини) або апреміласт у міланській лікарні Сан-Донаго. Контрольну групу становили понад 10 млн дорослого населення регіону Ломбардія, столицею якого є Мілан і який був найбільш постраждалим регіоном в Італії під час першої хвилі пандемії COVID-19.

Із групи пацієнтів із псоріазом 22 особи захворіли на COVID-19 протягом досліджуваного періоду, 5 із них були госпіталізовані, але жоден хворий із цієї когорти не потрапив у реанімацію й не помер.

Як показав подальший аналіз, хворі на псоріаз, які приймали біологічні препарати, мали значно більший шанс заразитися SARS-CoV-2 порівняно із загальною популяцією з нескорегованим співвідношенням шансів 3,43. Також у них майже в 3,59 раза був вищим ризик госпіталізації. Проте водночас не було суттєво підвищеного ризику госпіталізації до відділення реанімації. Крім того, ризик смерті зменшився на 59%, хоча це зниження не досягло статистичної значущості. Серед 77 пацієнтів, які отримували апреміласт, жоден не захворів на COVID-19.

Як підкреслюють дослідники, захисний ефект біологічних препаратів особливо вражає з огляду на те, що пацієнти з псоріазом, включені до цього дослідження, мали високу частоту ожиріння, куріння та хронічної обструктивної хвороби легень, тобто добре відомі фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19.

Французький досвід презентувала Anne-Claire Fougereousse; метою дослідницької групи, котру вона очолює, було відповісти на таке запитання: чи безпечно розпочинати терапію біологічними препаратами в пацієнтів із псоріазом під час пандемії COVID-19? До спостережного випробування було залучено 1418 дорослих хворих на псоріаз, які під час першої хвилі пандемії у Франції (з 27 квітня по 7 травня 2020 року) отримували біологічний препарат або стандартну імуносупресивну терапію. Із 1418 пацієнтів 230 розпочали системне лікування протягом останніх 4 міс перед включенням до дослідження, інші отримували зазначену терапію довше. Понад 1/3 пацієнтів мали хоча б один фактор ризику тяжкого перебігу COVID-19.

За період дослідження клінічний або лабораторно підтверджений діагноз COVID-19 було встановлено в 54 хворих, госпіталізовано 5, у т. ч. 2 до відділення реанімації. Усі госпіталізовані хворі мали ожиріння. Жоден з учасників дослідження не помер.

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що ризик госпіталізації суттєво не відрізнявся між групами щойно розпочатого лікування та підтримувальної терапії (0,43 vs 0,34%).

Обмеження дослідження – відсутність контрольної групи, проте була отримана відповідь на поставлене запитання: початок біологічної терапії безпечний під час пандемії COVID-19.

Як експерти пояснюють отримані дані? Очевидно, що біологічні препарати не захищають від інфікування, адже вони є імуносупресантами. Крім того, вони не надають захисту від ураження легень, що зумовлює гіпоксію та потребує госпіталізації хворих. Водночас завдяки своєму імуносупресивному механізму дії вони можуть запобігти т. зв. цитокіновому шторму, котрий супроводжується гіперзапаленням і гіперкоагуляцією.

Нові препарати для лікування псоріазу

Найбільше досліджень (із наведених на конгресі) було присвячено вивченню ефективності та безпеки інноваційних препаратів для лікування захворювань шкіри, в т. ч. псоріазу. Стисло розглянемо їх.

У двох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях III фази PSOARING 1 і PSOARING 2, в яких узяли участь 1025 пацієнтів із псоріазом, було показано високу ефективність і непогану переносимість топічного тапінарофу 1%. Це представник нового класу місцевих протизапальних препаратів – модуляторів рецепторів ароматичних вуглеводнів. Крем застосовується лише 1 р/добу. Серед найчастіших побічних ефектів відзначено фолікуліт і контактний дерматит, але вони рідко потребували припинення лікування й зазвичай минали самостійно без додаткового лікування. Компанія планує подати заявки на затвердження цього препарату від псоріазу у 2021 році.

Багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження OASIS-2 було присвячено вивченню препарату для лікування псоріазу на основі моноклональних антитіл до IL-23 – мірікізумабу. Він перевершив не тільки плацебо, а й секукінумаб (інший препарат на основі моноклональних антитіл до IL-17) за всіма ключовими кінцевими точками. Препарат іще не затверджено регуляторними органами США та ЄС.

У 5-річному відкритому дослідженні, що стало продовженням рандомізованих контрольованих випробувань reSURFACE1 і reSURFACE2, підтвердили довгострокову ефективність і безпеку тилдракізумабу – ще одного нового препарату на основі моноклональних антитіл до IL-23. Препарат схвалено в США з 2018 року.

Схоже 5-річне розширене відкрите дослідження UNCOVER-3 було проведено для іксекізумабу, що продемонстрував стійку ефективність у пацієнтів із псоріазом і псоріатичним артритом без несподіванок щодо профілю безпеки. Цей препарат затверджено в США з 2016 року для лікування дорослих пацієнтів і з 2020 року – дітей із 6-річного віку.

Нові препарати для лікування atopічного дерматиту

Низка досліджень була присвячена препаратам для лікування atopічного дерматиту.

Так, у розширеному відкритому дослідженні JADE EXTEND, яке є продовженням 12-тижневих рандомізованих контрольованих випробувань JADE MONO-1 і JADE MONO-2, було підтверджено високу ефективність перорального селективного інгібітора Janus-кінази-1 (аброцитинібу) за помірного та тяжкого перебігу atopічного дерматиту. Зазначимо, що характерною рисою всіх препаратів цього класу є надзвичайно швидке зменшення свербіж, а отже, суттєве покращення якості життя хворих. Аброцитиніб іще не затверджений регуляторними органами.

У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях Measure Up 1 і Measure Up 2 його ефективність при atopічному дерматиті продемонстрував інший препарат із групи пероральних інгібіторів JAK1 – упадацитиніб. Не було й несподіваних проблем із безпекою. На сьогодні він зареєстрований для лікування ревматоїдного артриту та вивчається при інших запальних захворюваннях.

Така сама ситуація зі ще одним представником цього класу препаратів – барицитинібом. Нові дані, отримані в дослідженні BREEZE-AD3, доводять, що він є безпечним та ефективним у довготривалому лікуванні atopічного дерматиту середньотяжкого й тяжкого ступенів. Але поки що його схвалено лише для лікування ревматоїдного артриту.

Вивчається схожий топічний препарат – інгібітор тирозинкінази-2 та JAK1 (брепоцитиніб). Його висока клінічна ефективність і безпека підтверджені результатами рандомізованого контрольованого дослідження II фази, що провели Megan Landis і співавт.

Бульозний епідермоліз: чи є надія на покращення якості життя пацієнтів?

Наразі сподіватися на вилікування цього надтяжкого захворювання не доводиться, але активний пошук засобів для швидшого загоєння ран не припиняється. Стандартне лікування бульозного епідермолізу на сьогодні передбачає лише накладання неадгезивних пов'язок на рани для захисту від травм та інфекцій.

Гель, який містить тритерпени з березової кори та соняшникову олію, є першим місцевим препаратом, який було випробувано для лікування бульозного епідермолізу. У міжнародному дослідженні Dedee Murrell і співавт. він сприяв значно швидшому загоєнню порівняно з плацебо. Протягом 45 днів закриття рани досягли 41,3% пацієнтів у групі досліджуваного препарату порівняно з 28,9% хворих у групі плацебо (p=0,013). Інфікування рани сталося у 8 учасників, у т. ч. 3 в основній групі та 5 у контрольній, при цьому середньотяжкі й тяжкі інфекції були тільки в групі плацебо.

На сьогодні це найбільше подвійне сліпе рандомізоване дослідження, проведене серед цієї непростой групи пацієнтів. Його автори сподіваються, що отримані результати пришвидшать затвердження препарату Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA).

Підготувала **Наталія Александрук**

Застосування системного ізотретиноїну в лікуванні акне

Акне (acne vulgaris) являє собою хронічне імуніопосередковане багатофакторне запальне захворювання, що уражає сально-волосяний фолікул; належить до трьох найпоширеніших дерматологічних захворювань у всьому світі (Hay R.J. et al., 2014) і є провідною причиною звернень до дерматолога. Акне може спричиняти низку несприятливих наслідків – як фізичних (утворення шрамів), так і психологічних (Karimkhani C. et al., 2015).



Л.Я. Федорич

На певному етапі життя акне відзначається у 80-90% населення світу; пікова поширеність спостерігається у віці 16-20 років (Ghods Z.S. et al., 2009; Tan H.H. et al., 2007; Bagatin E. et al., 2014; Augustin M.I. et al., 2011; Shen Y. et al., 2012). Найбільшу клінічну ефективність у лікуванні акне мають пероральні препарати ізотретиноїну, що забезпечують одужання або тривалу ремісію, покращують якість життя, зменшують психосоціальну травматизацію (Zaenglein A.L. et al., 2016; McGrath E.J. et al., 2010; Rademaker D. et al., 2014; Chernyshov P.V. et al., 2018). Один курс лікування забезпечує виліковування у ⅔ пацієнтів. Можуть спостерігатися рецидиви, проте вони характеризуються незначною тяжкістю та легко лікуються за допомогою топічних засобів (Webster G.F. et al., 2014).

Під час Міжнародного науково-практичного віртуального саміту для лікарів усіх спеціальностей та пацієнтів із питань дерматології (DERMx SUMMIT), що відбувся 29-31 жовтня, доцент курсу дерматології та венерології кафедри військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії (м. Київ), кандидат медичних наук Людмила Ярославівна Федорич представила клінічні випадки власного досвіду застосування системного ізотретиноїну Lidose (Акнетін, «Ядран-Галенські лабораторії», Хорватія) в терапії акне.

Клінічний випадок 1	
Пацієнт	Чоловік, 21 рік
Симптоми	Висипання на шкірі обличчя та спини впродовж 5 років
Анамнез захворювання	Запальні елементи з'явилися поступово на обличчі, через півроку – на спині. Проїшов 2 курси системної антибіотикотерапії. Відвідував косметолога
Лікування	Діагноз: Акне, тяжкий ступінь. Акнетін, розпочинаючи з дози 0,4 мг/кг, із поступовим її збільшенням до 1 мг/кг на 3 тижні з обов'язковим контролем аланін- та аспартамінотрансферази (АЛТ, АСТ), білірубину та його фракцій, лужної фосфатази, тригліцеридів, холестерину. Згодом дозу поступово знижували до мінімальної рекомендованої. Курс тривав 6 місяців, кумулятивна доза склала 120 мг/кг

Вже через 3 місяці вираженість запальних змін зменшилася, а контроль через 9 місяців виявив повне одужання.

Клінічний випадок 2	
Пацієнт	Жінка, 26 років
Симптоми	Висипання на шкірі обличчя та спини впродовж 11 років
Анамнез захворювання	Пустули поступово з'явилися в 17 років спочатку на обличчі, згодом – на спині та в ділянці грудни. Проїшла 2 курси системної антибіотикотерапії тетрациклінами тривалістю 1 та 3 місяці. Також протягом 2 років приймала пероральні контрацептиви. Раніше виявлялося підвищення 17-оксипрогестерону, зниження секс-стероїд-зв'язувального глобуліну, хвилеподібні зміни рівня холестерину. Відвідувала косметолога
Лікування	Діагноз: Акне, середній ступінь тяжкості. Акнетін, розпочинаючи з дози 0,4 мг/кг, із поступовим її збільшенням до 0,7 мг/кг на 4 тижні з обов'язковим контролем АЛТ, АСТ, білірубину загального, прямого та непрямого, лужної фосфатази, тригліцеридів, холестерину. Згодом дозу поступово знижували до мінімальної за інструкцією. Загальний курс тривав 8 місяців, кумулятивна доза склала 120 мг/кг

ДОВІДКА «ЗУ»

Ізотретиноїн для перорального застосування (13-цис-ретиноева кислота) являє собою ретиноїдну сполуку, є похідним вітаміну А. Ізотретиноїн було синтезовано в 1955 році, а в 1973 році розпочалися його дослідження при псоріазі, генетичних розладах кератинізації, акне та базальноклітинній карциномі. Цей препарат було схвалено для лікування акне у США в 1982 році, в Європі – в 1983 році (King K. et al., 1982; Peck G.L. et al., 1982; Sampaio S.A.P., Bagatin E., 2008; Layton A., 2009). Ізотретиноїн є проліками, оскільки в цитоплазмі клітин перетворюється на третиноїн. Згодом ця речовина транспортується до ядра та зв'язується з ядерними рецепторами ретиноевої кислоти RAR і RXR (Balak D.M.W., 2018). Механізм дії ізотретиноїну передбачає нормалізацію інфундибулярної гіперкератинізації, гальмування вироблення цитокератинів 1, 10 і 14, філагрину та матриксних металопротеїназ, підвищення вироблення цитокератинів 7, 13 і 19, ламініну В1 та інтерлейкіну-1. Вплив ізотретиноїну на проліферацію, диференціацію, апоптоз і відновлення клітин опосередкований імуніомодуляцією та регуляцією експресії генів за рахунок впливу на фактори ядерної транскрипції. Так, деякі гени активуються (тумор-супресори, стимулятори апоптозу, стимулятори продукції колагену та фібронектину), а деякі пригнічуються (гени, що беруть участь у ліпідному обміні) (Plewig G. et al., 2004; Nelson A.M. et al., 2009; Karadag A.S. et al., 2012). Ізотретиноїн є єдиним препаратом, що впливає на усі чотири етіопатогенетичні фактори акне: зменшує акроїнфундибулярну гіперкератинізацію та комедогенез; пригнічує себогенез за рахунок зменшення розміру й активності сальних залоз до 90%; скорочує популяцію Cutibacterium acnes (*C. acnes*), яких раніше називали Propionibacterium acnes (*P. acnes*) шляхом зміни мікрооточення фолікулів; модулює запалення, знижуючи активність мембранних тол-подібних рецепторів TLR-2 та -4 на кератиноцитах, себоцитах, моноцитах і клітинах імунної системи (Nelson A.M. et al., 2006; Ganceviciene R., Zouboulis C.C., 2010; Dispenza M.C. et al., 2012; Karadag R. et al., 2020; Schroeder M., Zouboulis C.C., 2007).

На фармацевтичному ринку України ізотретиноїн представлено, зокрема, препаратом Акнетін («Ядран-Галенські лабораторії», Хорватія), що пройшов випробування роками практики закордонних і вітчизняних спеціалістів та продемонстрував високу ефективність у лікуванні акне.

Розрахунок добової дози Акнетіну передбачає множення маси тіла (кг) на 0,4-0,8; для розрахунку кумулятивної дози слід помножити масу тіла (кг) на 100. Тривалість курсу терапії при обов'язковому досягненні кумулятивної дози розраховується індивідуально з огляду на ступінь тяжкості, наявність побічних ефектів, значення біохімічних показників і повністю залежить від добової дози.

Клінічний випадок 3	
Пацієнт	Чоловік, 23 роки
Симптоми	Висипання на шкірі обличчя та спини впродовж 6 років
Анамнез захворювання	Пустули поступово з'явилися (в 14 років) на обличчі, згодом – на спині та в ділянці грудної клітки. Проїшов 2 курси системної антибіотикотерапії доксицикліном. Упродовж 1 місяця приймав ізотретиноїн іншого виробника, після чого розвинулися міалгія та неврит сідничного нерва
Лікування	Діагноз: Акне, дуже тяжкий ступінь, конглобатна форма. Акнетін, розпочинаючи з дози 0,4 мг/кг, із поступовим її збільшенням до 0,8 мг/кг на 2 тижні з обов'язковим контролем АЛТ, АСТ, білірубину та його фракцій, лужної фосфатази, тригліцеридів, холестерину. Згодом дозу поступово знижували до мінімальної рекомендованої. Загальний курс тривав 8 місяців, кумулятивна доза склала 120 мг/кг

На шкірі обличчя, спини та грудної клітки пацієнта спостерігалися вогнища конглобатних акне, які в процесі лікування трансформувалися з утворенням нормотрофічних рубців або завершувалися безслідно. Цікавим спостереженням виявилось повне розсмоктування гіпертрофічного рубця розмірами 1х1,5 см у ділянці кута нижньої щелепи протягом лікування та 1 року після закінчення прийому Акнетіну.

Клінічний випадок 4	
Пацієнт	Жінка, 27 років
Симптоми	Висипання на шкірі обличчя та спини впродовж 10 років
Анамнез захворювання	Пустули поступово з'являлися (з 17 років) на обличчі. Проїшла 2-3 курси системної антибіотикотерапії доксицикліном. Упродовж 2 років приймала пероральні контрацептиви, протягом 8 місяців – антидепресант сертралін. Раніше виявлялося підвищення рівня дигідротестостерону, вільного тестостерону, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької та високої щільності. Відвідувала косметолога
Лікування	Діагноз: Акне, тяжкий ступінь. Акнетін, розпочинаючи з дози 0,4 мг/кг, із поступовим її збільшенням до 1 мг/кг на 4 тижні з обов'язковим контролем АЛТ, АСТ, білірубину та його фракцій, лужної фосфатази, тригліцеридів, холестерину. Згодом дозу поступово знижували до мінімальної рекомендованої. Загальний курс тривав 6 місяців, кумулятивна доза склала 100 мг/кг

Підготувала Лариса Стрільчук



Рекомендації Європейського дерматологічного форуму щодо лікування акне 2016 р.¹

Ізотретиноїн – препарат першого вибору у схемі лікування акне 3 і 4 ступеня.

- Технологія LIDOSE дозволяє знизити курсову дозу на 20% при збереженні терапевтичного ефекту^{3,4}
- Побічні ефекти при прийомі ізотретиноїну є дозозалежними⁵: знижена на 20% доза ізотретиноїну LIDOSE дозволяє скоротити прояви побічних ефектів
- Засвоєння ізотретиноїну LIDOSE не пов'язане з прийомом їжі

Акнетін®

Ізотретиноїн

1. https://www.edf.one/dam/jcr:1f4787ea-8a52-4ec5-8c4d-5ae7bbd1201a/Document_S1_EU_Acne_Guideline_Jong_EDF_1.pdf

2. 1-3 квартал 2019 р. PharmXplorer.

3. SMB-ISO-SDO11, 2001 Бельгія. Одноразова доза, 2 схеми терапії, перехресне рандомізоване дослідження, за умови прийому препарату з їжею.

4. SMB-ISO-SDO12, 2001 Бельгія. Одноразова доза, 2 схеми терапії, перехресне відкрите дослідження, за умови прийому препарату з їжею.

5. Інструкція для медичного застосування препарату Акнетін® Наказ МОЗ України №939 від 05.12.2014.

Інформація виключно для спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення №UA/10316/01/01 та 10316/01/02 від 05.12.2014. Наказ №939. Виробник: С.М.Б. Текнолоджі СА, Р юду Парк Ендастріель 39, Б-6900 Марш-ен-Фаме, Бельгія. На заяву «Ядран-Галенський Лабораторій д.д.» Хорватія. Представництво в Україні: вул.Лаврська 16, м. Київ, 01015, Україна.

М.В. Хайтович, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Роль пробіотичної підтримки при лікуванні псоріазу й atopічного дерматиту

Останнім часом зріс інтерес до вивчення мікробіому людини, котрий сформувався в результаті тривалої коеволюції з мікробною спільнотою. Цей унікальний мікробний орган має складну структуру, що функціонує у взаємній згоді з усіма іншими органами та системами організму, утворюючи єдину надорганізмову систему [3]. Більшість ($\frac{3}{4}$) мікробіому становлять *Firmicutes* і *Bacteroides* [11], вони виконують важливі метаболічні й фізіологічні функції людини та сприяють гомеостазу протягом життя.

Мікробіом і мікробіота

Усі біотопи тіла людини (ротова порожнина, волосся, ніс, вуха, сечостатевої шляхи, шкіра, очі, шлунково-кишковий тракт, бронхолегенева система) містять власний унікальний специфічний складний мікробний комплекс, який складається зі спеціалізованих мікробів із різними функціями. Групу комменсалів, симбіотичних і патогенних мікроорганізмів, які перебувають у фіксованому середовищі й підтримують біохімічний, метаболічний та імунний баланси макроорганізму, описує поняття «мікробіота» [2]. Зокрема, мікробіота кишечника – це величезна колекція бактерій, вірусів, грибків і найпростіших, які колонізують шлунково-кишковий тракт [16]. Ця колекція мікробів перевищує кількість клітин людини в 10 разів і містить генетичний матеріал у 150 разів більший, аніж власна каріосома людини [39].

Механізм впливу мікробіоти на імунну систему людини

Вважають, що збільшення поширеності алергічних захворювань зумовлено зниженням стійкості імунного гомеостазу, а не надмірною реакцією на нешкідливі екологічні сигнали [18]. Згідно з цією теорією, внесок мікробіому кишечника в імунний гомеостаз погіршується внаслідок типовой західної дієти.

Імунний гомеостаз починає формуватися на ранніх етапах життя через вплив материнської мікробіоти, а кишкова флора немовляти отримує подальший розвиток завдяки впливу грудного молока, іншої їжі та мікробів довкілля [6].

Метаболіти, що виробляються кишковим мікробіомом, мають імуномодифікувальний потенціал, здатний змінити баланс між імунною толерантністю та запаленням через їхній вплив на диференціацію наївних Т-клітин як у регуляторні, так і в лінії Th17.

Коменсальні бактерії забезпечують діяльність імунної системи кишечника завдяки специфічним взаємодіям між бактеріальними антигенами та Toll-подібними рецепторами (Toll-like receptors – TLR) [19]. Наприклад, мікроби в кишечнику є джерелом пептидоглікану, здатного змінювати експресію TLR на поверхні багатьох клітин вродженої імунної системи. TLR розпізнають молекулярні структури, пов'язані з патогенами, та запускають каскади подій, які пов'язують вроджену імунну систему з адаптивною шляхом активації сигнального шляху ядерного фактора каппа В (NF-κB). Внесок мікробіому кишечника в адаптивну імунну систему включає індукцію імуноглобуліну А й підтримку гомеостазу між ефекторними хелперними (Th1, Th2 та Th17) і регуляторними Т-клітинами [19].

Надмірне зростання кишкової мікрофлори призводить до утворення токсичних метаболітів,

які можуть травмувати ентероцити, підвищити проникність кишечника та зрештою спричинити системне запалення [7].

Низький уміст клітковини та високий уміст жиру, характерні для західної дієти, принципово змінюють мікробіом кишечника, що призводить до недостатнього вироблення імуномодулювальних метаболітів, особливо коротколанцюгових жирних кислот. Останні відомі своїми проти-запальними ефектами, опосередкованими рецептором, зчепленим із G-білками, та внеском у цілісність епітеліального бар'єра [21].

Протизапальна активність додатково опосередковується регуляторними Т-клітинами й зумовлюється трансформувальним фактором росту-β (TGF-β) та/або інтерлейкіном-10 (IL-10). Останній виконує інгібувальну функцію, індукуючи TGF-β й інші цитокіни, а також супресивні сигнальні молекули, включно з CTLA-4 та PD-1. Отже, внаслідок зміни мікробіому кишечника відзначається зниження місцевої та системної імунної толерантності [33].

Лактіале® Мульти – для підтримки нервової системи!*



*Згідно з листком-вкладишем до Лактіале® Мульти.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції «Лактіале® Мульти» вимогам українського законодавства в галузі харчових продуктів від 31 липня 2019 р. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63; тел.: +38 (044) 239-19-40 / факс: +38 (044) 485-26-86; e-mail: info@farmak.ua / вебсайт: www.farmak.ua



М.В. Хайтович

Вісь «кишечник – мозок»

Проведено багато досліджень із вивчення інтегративних зв'язків між кишечником і нервовою системою. Ці складні взаємозв'язки дістали назву осі «кишечник – мозок» [8, 26].

Механізми, що лежать в основі зазначеної осі, опосередковуються нейро-імуно-ендокринними медіаторами, й ця двонаправлена мережа зв'язку включає центральну нервову систему (ЦНС), спинний мозок, вегетативну та кишкову нервові системи, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь (ГГНВ).

Вегетативна нервова система керує як аферентними сигналами, що виникають із просвіту кишечника та передаються до ЦНС, так і еферентними сигналами від ЦНС до кишечника.

ГГНВ вважається основною еферентною віссю, котра координує адаптаційні реакції організму у відповідь на стресові фактори будь-якого виду [36]. Це частина лімбічної системи, що переважно бере участь у забезпеченні реакцій, пов'язаних із пам'яттю й емоціями. Фактори зовнішнього середовища, а також зростання рівня прозапальних цитокінів, активують цю систему, й вона через секрецію в гіпоталамусі кортикотропін-рилізінг-фактора стимулює продукцію в гіпофізі адренкортикотропного гормону, що, своєю чергою, зумовлює вивільнення кортизолу з надниркових залоз. Кортизол є основним гормоном стресу, котрий впливає на органи та системи людини, включаючи мозок. Отож як нервові, так і гормональні ланки забезпечують регуляцію мозком діяльності функціональних ефекторних клітин кишечника, таких як імунні, епітеліальні клітини, ентеральні нейрони, клітини неспосмогваних м'язів, інтерстиційні клітини Кахалі й ентерохроматинні клітини. Ці самі клітини перебувають також під впливом мікробіоти кишечника [22].

Встановлено, що відсутність мікробної колонізації призводить до зміни експресії й обміну нейромедіаторів в ентеральній і центральній нервових системах, а також до зміни сенсорно-моторних функцій кишечника, затримці спорожнення шлунка та кишкового транзиту, збільшення розмірів сліпої кишки. Нервово-м'язові порушення асоціювалися зі зниженням експресії генів ферментів, які беруть участь у синтезі та транспорті нейромедіаторів, а також м'язових скорочувальних білків [14].

Виявлено взаємозв'язок між профілем кишкової мікрофлори та тривожно-депресивними розладами: бактерії роду *Alistipes* були надлишково представлені на тлі стресу, депресії, тривоги, а бактерії роду *Oscillobacter*, які продукують валеріанову кислоту, переважали в профілі кишкової мікробіоти лише в пацієнтів із депресією. Показово, що валеріанова кислота мікробного походження, конкурентно зв'язуючись із ГАМК-рецепторами, підсилює дисбаланс у ГАМК-ергічній системі головного мозку, що характерний для пацієнтів із депресією [1]. Експресія нейропептиду субстанції Р, що викликає запальні сигнали, спостерігається в разі як вульгарних вугрів, так і дисбактеріозу кишечника [24].

Вважають, що коли пробіотик, потрапляючи в організм людини, викликає позитивні зміни в емоційній і когнітивній сферах, доцільно використовувати поняття «психобіотик». Це стосується й використання пробіотиків у здорових людей. Психологічні стресори змушують кишкову флору виробляти різні нейромедіатори (серотонін, норадреналін та ацетилхолін) або запускають ентероендокринні клітини, що вивільняють нейропептиди.

Передусім до психобіотиків відносять біфідобактерії та лактобацили, котрі завдяки метаболізму клітковини продукують ГАМК. Пропонується включати до психобіотиків і пребіотики [29].

Проте члени сімейства *Bacillus* здатні продукувати дофамін і норадреналін, сімейства *Enterococcus* і *Streptococcus* – серотонін. Указані нейромедіатори не лише підвищують проникність кишечника, що призводить як до кишкового, так і до системного запалення, а й безпосередньо отримують доступ до кровообігу через порушений кишковий бар'єр, що зумовлює системні ефекти [17].

За результатами експериментальних досліджень встановлено, що блукальний нерв опосередковує взаємозв'язок між психобіотиками та їхніми психофізіологічними ефектами [29].

Вісь «кишечник – шкіра»

Активно вивчається останнім часом роль мікроорганізмів шкіри в підтримці здоров'я та розвитку захворювань [20, 30]. Доведено, що бактерії шкіри та кишечника є життєво важливими для імунологічної, гормональної та метаболічної рівноваги організму людини [13, 31].

Є кілька механізмів, завдяки котрим порушений мікробіом кишечника призводить до порушення функцій шкіри. Встановлено, що метаболіти, котрі продукуються мікробіотою кишечника, регулюють клітинну проліферацію, ліпідний обмін та інші метаболічні функції, опосередковані шляхом mTOR. Своєю чергою, шлях mTOR може впливати на склад мікробіоти кишечника через регуляцію кишкового бар'єра.

Доведено, що кишковий бар'єр відіграє важливу роль у підтримці здоров'я людини. Низка бактерій, включно з патогенними та коменсалами, різними шляхами впливають на його функції. При порушенні складу мікробіоти кишечника та цілісності кишкового бар'єра цей двонаправлений взаємозв'язок може призвести до метаболічного запалення. Порушення роботи кишкового бар'єра спричиняє проникнення погано перетравленої їжі, мікробів і токсинів у кровообіг, які досягають тканин-мішеней, включаючи шкіру, де зумовлюють імунні відповіді Th2, що призводить до подальшого пошкодження тканин [35].

Роль порушень мікробіоти у виникненні atopічного дерматиту та псоріазу

На рисунку показано роль порушень мікробіоти кишечника в розвитку захворювань шкіри. Однією з причин виникнення atopічного дерматиту є порушення бар'єрних функцій шкіри [15, 28]. Це може бути зумовлено втратою функціональних мутацій у гені *FLG*, що кодує філагрин (структурний білок шкіри, від англ. filament aggregating protein), який відіграє важливу роль у підтримці епідермального гомеостазу, допомагаючи утримувати воду. Мутації в гені *FLG* надзвичайно поширені, трапляються приблизно в 9% осіб європейської популяції.

Як відомо, філагрин специфічно взаємодіє з кератином й іншими проміжними білками – філаментами кератинового цитоскелета, утворюючи тісні зв'язки між цими волокнами. Відбуваються колапс і сплюснення клітин на поверхні рогового шару з утворенням лусочок. У верхній частині рогового шару філагрин розпадається на окремі амінокислоти, він містить велику кількість гістидину, що метаболізується в транс-уроканінову

та піролідон-5-карбонову кислоти; ці органічні кислоти допомагають підтримувати в епідермісі необхідний рівень pH. Філагрин перебуває на передній лінії захисту й захищає організм від потрапляння зовнішніх речовин навколишнього середовища, котрі в іншому випадку можуть спричинити анормальні імунні реакції.

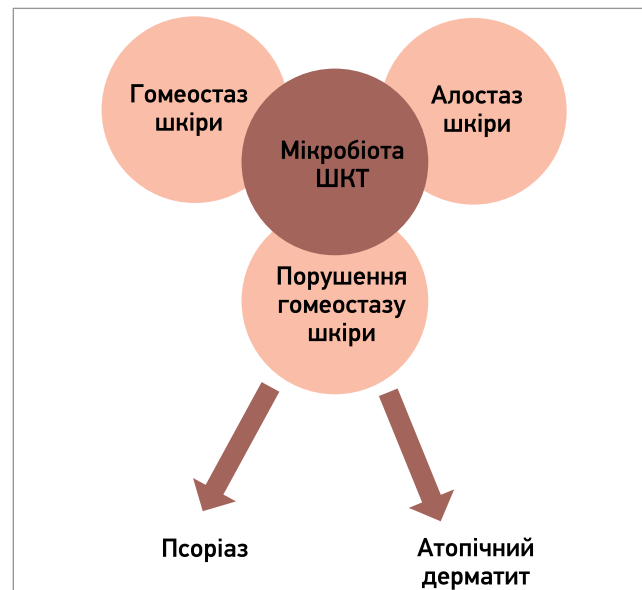


Рис. Мікробіота кишечника – основний регулятор осі «кишечник – шкіра» [30]

Втрата експресії філагрину призводить до посилення черезшкірної передачі алергенів. Було показано, що майже в 50% усіх тяжких випадків екземи може бути щонайменше один мутантний ген філагрину. У гострій стадії алергени, порушуючи дисфункціональний шкірний бар'єр, спричиняють вивільнення кератиноцитами цитокінів, таких як тимічний стромальний лімфопротейн (TSLP), IL-33 та IL-25. Останні, своєю чергою, активують вроджені лімфоїдні клітини 2 типу шляхом їх взаємодії з IL-17B та IL-1RL1 відповідно, що призводить до продукування IL-13 та IL-5, які потім стимулюватимуть Th2-відповідь імунної системи. Активація клітин Th2 додатково посилюється за допомогою TSLP-опосередкованого дозрівання клітин Лангерганса та дендритних клітин CD11c. На хронічній стадії IL-22, що виділяється з клітин Th22, зумовлює епідермальне продукування протимікробних пептидів, включаючи дефензини, що можуть брати участь у перекосі імунної відповіді на бажанішу відповідь Th1.

У разі псоріазу відзначають зменшення кількості бактерій-симбіонтів, включно з *Bifidobacteria*, *Lactobacilli* та *Faecalibacterium prausnitzii*, а також колонізацію кишечника певними патогенними мікроорганізмами, як-от *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Mycobacterium*, *Alcaligenes*. Зменшення фізіологічної мікробіоти призводить до функціональних наслідків, включаючи порушення регуляції кишкової імунної відповіді, що може вплинути на віддалені системи органів [5, 32].

Доведено, що клітини Th17 та їхні цитокіни відіграють основну роль у розвитку псоріазу, але також беруть участь у патофізіології синдрому подразненого кишечника [12, 37]. Також ця підмножина клітин має значення в розвитку анкілозівного спондиліту та ревматоїдного артриту, котрі часто відзначаються в пацієнтів із псоріазом і синдромом подразненого кишечника [40]. Із крові хворих на активний псоріаз виділено ДНК кишкового мікробного походження [25].

На мікробіом кишечника значний вплив має дієта. Різка її модуляція протягом короткого терміну може швидко змінити також кишкові бактерії. Це дає змогу штучно модифікувати мікробіом із терапевтичною метою. Тому додаткове введення живих корисних пробіотичних бактерій кишечника має перспективну роль у профілактиці та лікуванні різних шкірних захворювань.

Відновлення цілісності та герметичності кишкового бар'єра пов'язують з особливими центральними ефектами пробіотичних видів. Зокрема, застосування пробіотичних штамів *Lactobacillus helveticus* R0052

та *Bifidobacterium longum* R0175 відновлювало щільне з'єднання й цілісність бар'єра, ослаблювало активність осі ГГНВ та вегетативної нервової системи. Пробіотики також запобігали змінам у нейрогенезі гіпокампа й експресії генів гіпоталамусу, що беруть участь у синаптичній пластичності [4].

Певні мікроби також можуть сприяти функції кишкового епітеліального бар'єра за допомогою «перехресних переговорів» з елементами імунітету слизової оболонки [34]. Наприклад, *Lactobacillus* LGG секретує p40 – білок, здатний пригнічувати опосередкований цитокінами апоптоз і порушення епітеліального бар'єра. *Lactobacillus rhamnosus* підвищує експресію муцину в клітинах кишечника та посилює кишковий слизовий бар'єр [41].

За результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження в дорослих пацієнтів з atopічним дерматитом встановлено, що використання комбінації пробіотиків *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, *Lactobacillus acidophilus* 74-2 та *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* DGCC42 протягом 8 тиж асоціювалося зі зменшенням SCORAD. Збільшилася кількість *L. paracasei* та *B. lactis*, виділених із фекалій пацієнтів з atopічним дерматитом [27]. Схожі результати отримано при застосуванні *Bifidobacterium breve*.

Використання *L. salivarius* протягом 16 тиж у пацієнтів із середньою та тяжкою формами atopічного дерматиту поліпшувало SCORAD і значно знижувало вміст цитокінів Th1, зокрема IL-12, інтерферону-γ та співвідношення Th1/Th2 (IL-12, IFN-γ/IL-4, IL-5) [10]. Відзначено значне зменшення стафілококів у фекаліях пацієнтів, які приймали пробіотики.

Введення пробіотичного штаму *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 пригнічувало експресію фактора некрозу пухлини (TNF), IL-6 і прозапальних цитокінів у осі цитокінів IL-23/IL-17 через інгібування дендритних клітин CD103⁺, кишкових антиген-презентувальних клітин, які модулюють регуляторні Т-клітини в шлунково-кишковому тракті. Також ця пробіотична бактерія суттєво зменшувала прояви еритеми, лущення та потовщення епідермісу в мишей з експериментальним псоріазом [9].

Згідно з результатами плацебо-контрольованого дослідження за участю пацієнтів із псоріазом, додаткове введення *Bifidobacterium infantis* 35624 сприяло значному зниженню рівня TNF у плазмі порівняно з групою плацебо [23]. У пацієнтів із пустульозним псоріазом, резистентним до терапії стероїдами та метотрексатом, після початку прийому *Lactobacillus sporogenes* 3 рази на день спостерігалось значне клінічне поліпшення протягом 2 тиж із майже повною ремісією через 4 тиж [38].

Компанія «Фармак» створила дієтичну добавку Лактіале® Мульти, в одній капсулі котрої міститься сумарно 2,0×10⁹ колонієутворювальних одиниць пробіотичних мікроорганізмів: 7 різних штамів лактобацил (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*), 4 різні штами біфідобактерій (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*), а також *Bacillus subtilis*, *Lactococcus lactis* ssp. *lactis*, *Streptococcus thermophilus*. Штами цієї дієтичної добавки є важливими для підтримки кишкового бар'єра та забезпечення проти-запальних ефектів імунної системи.

Отже, нові терапевтичні стратегії лікування та профілактики таких захворювань шкіри, як atopічний дерматит і псоріаз, мають ґрунтуватися на пробіотичній модуляції мікробіоти кишечника для забезпечення протизапальної й імунomodувальної дій. Із погляду фармакоекономіки для реалізації цієї мети можна рекомендувати дієтичну добавку – психобіотик Лактіале® Мульти, що містить штами основних пробіотичних бактерій із доведеною ефективністю.

Kidney Week 2020: сучасні досягнення нефрології

У жовтні відбувся значимий захід для світової нефрології – Kidney Week, який цього року Американське товариство нефрології (American Society of Nephrology) проводило у віртуальному форматі. Традиційно основна увага була приділена хронічній хворобі нирок (ХХН). Із найцікавішими дослідженнями, презентованими на цій науковій зустрічі, пропонуємо ознайомитися нашим читачам.



Нові дані щодо вададустату – препарату для лікування анемії в пацієнтів із ХХН

Корекція анемії у хворих на ХХН досі залишається непростим завданням, а отже, розроблення нових лікарських засобів для вирішення цієї проблеми перебуває у фокусі уваги багатьох фармацевтичних компаній. Одним із таких перспективних інноваційних препаратів є пероральний інгібітор HIF-пролілгідроксилази вададустат. На Kidney Week 2020 було презентовано результати нового субаналізу програми PROTECT, у якій вивчається ефективність вададустату.

Раніше дослідження III фази показало, що вададустат не поступається дарбепоетину-α за середньою зміною рівня гемоглобіну через 52 тиж спостереження. Однак у цьому випробуванні вададустат не зміг досягти первинної кінцевої точки безпеки через менший середній час до настання першої серйозної серцево-судинної події (смерть, нефатальний інфаркт міокарда чи мозковий інсульт).

Новий регіональний аналіз, проведений G. Chertow і співавт., не виявив підвищеного серцево-судинного ризику при застосуванні вададустату в пацієнтів зі США, котрі не перебувають на діалізі. Можливою причиною регіональних відмінностей експерти вважають різні цільові рівні гемоглобіну в національних рекомендаціях із лікування анемії в пацієнтів із ХХН. Зокрема, в пацієнтів зі США цільовий рівень гемоглобіну становив 100-110 г/л, в інших країнах – 100-120 г/л, а отже, лікування в них могло бути агресивнішим.

Гломерулярна патологія асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком

Пацієнти з гломерулярними захворюваннями мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань, але він варіює за різних форм цієї патології, що встановили H. Gunning і співавт., провівши аналіз канадського ниркового реєстру.

Загалом кардіоваскулярний ризик був приблизно у 2,5 раза вищим серед пацієнтів із захворюваннями клубочків порівняно із загальною популяцією. Коли дані було розподілено за типом захворювання, виявилось, що пацієнти з мембранозною нефропатією (відносний ризик (ВР) 2,6; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,7-3,9) та вогнищевим сегментарним гломерулосклерозом (ВР 3,7; 95% ДІ 2,6-5,3) мали значно вищий ризик серцево-судинних подій порівняно з IgA-нефропатією, за котрої ризик був найменшим і прийнятим за одиницю. В осіб із хворобою мінімальних змін ризик істотно не відрізнявся від IgA-нефропатії (ВР 1,3; 95% ДІ 0,8-2,4).

Як підкреслюють автори дослідження, без цієї інформації лікарі можуть недооцінювати кардіоваскулярний ризик у пацієнтів із гломерулярною патологією та недостатньо використовувати стратегії первинної серцево-судинної профілактики в цій популяції хворих.

Фінеренон сповільнює прогресування ХХН і знижує серцево-судинний ризик у пацієнтів із ЦД 2 типу

Фінеренон – перший нестероїдний селективний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, який показав обнадійливі результати в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та ХХН у дослідженні FIDELIO-DKD (n=5674). Результати цього випробування було представлено на Kidney Week 2020.

Первинною комбінованою кінцевою точкою дослідження FIDELIO-DKD була частота прогресування ХХН, яка включала випадки розвитку ниркової недостатності, стійкого зниження швидкості клубочкової фільтрації щонайменше на 40% від початкового рівня чи смерті від ниркових причин. Лікування фінереноном сповільнювало прогресування ХХН на 18% (ВР 0,82; 95% ДІ 0,73-0,93; p=0,001).

Вторинною комбінованою кінцевою точкою випробування була частота кардіоваскулярних подій, у т. ч. серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту та госпіталізації щодо серцевої недостатності. Досліджуваний засіб знижив частоту серцево-судинних подій на 15% порівняно з плацебо.

Необхідно звернути увагу на те, що у FIDELIO-DKD практично всі пацієнти отримували блокатор ренін-ангіотензинової системи (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту чи блокатор рецепторів ангіотензину). Отже, й у клінічній практиці потрібна буде щонайменше подвійна терапія, а в ідеалі навіть потрібна комбінація з інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (НЗКТГ-2). Проте, як зазначають експерти, таке тріо ще потрібно буде додатково вивчати.

Що стосується профілю безпеки, то в групі фінеренону була вдвічі вищою частота гіперкаліємії та відмови від лікування щодо цього побічного явища. Летальних випадків, спричинених гіперкаліємією, зафіксовано не було. Крім того, частота відмови від лікування в групі фінеренону через гіперкаліємію (2,3% за 2,6 року спостереження) була набагато меншою, ніж у групі спіронолактону в дослідженні AMBER (23% протягом 12 тиж).

Ефективність дапагліфлозину при ХХН залежить від етіології захворювання

Раніше в дослідженні DAPA-CKD було показано рено- та кардіопротекторні властивості дапагліфлозину (одного з інгібіторів НЗКТГ-2) у пацієнтів із ХХН і ЦД 2 типу та без діабету. Новий вторинний аналіз цього дослідження, представлений D. Wheeler і співавт. на Kidney Week 2020, був присвячений оцінці ефективності дапагліфлозину залежно від етіології ХХН.

До аналізу було залучено >4300 пацієнтів з основною дослідження. Первинною комбінованою кінцевою точкою була частота стійкого зниження швидкості клубочкової фільтрації на ≥50%, розвитку термінальної стадії ХХН або смерті від серцево-судинних або ниркових причин. У загальній популяції дослідження дапагліфлозин знижив частоту первинної кінцевої точки на 39% (ВР 0,61; 95% ДІ 0,51-0,72).

У підгруповому аналізі автори встановили, що дапагліфлозин істотно знижує ризик виникнення первинної комбінованої кінцевої точки порівняно з плацебо у хворих на діабетичну нефропатію (ВР 0,63; 95% ДІ 0,51-0,78) та гломерулонефрит (ВР 0,43; 95% ДІ 0,26-0,71). Натомість достовірної користі від препарату не отримали пацієнти з ішемічною/гіпертонічною ХХН (ВР 0,75; 95% ДІ 0,44-1,26) і ХХН, спричиненою іншими чи невідомими причинами (ВР 0,58; 95% ДІ 0,29-1,19). Найбільшу користь від призначення дапагліфлозину отримали хворі з IgA-нефропатією (ВР 0,29; 95% ДІ 0,12-0,73).

Однією зі вторинних кінцевих точок дослідження була частота винятково ниркових подій (стійке зниження швидкості клубочкової фільтрації на ≥50%, прогресування до термінальної стадії ХХН або смерті від ниркових причин). Загалом їх ризик було знижено на 44% у разі застосування дапагліфлозину порівняно з плацебо (ВР 0,56; 95% ДІ 0,45-0,68). Що стосується підгрупових відмінностей, то результати були схожими з описаними вище. Достовірне зниження ризику спостерігалось для діабетичної нефропатії (ВР 0,55; 95% ДІ 0,43-0,71) та гломерулонефриту (ВР 0,43; 95% ДІ 0,26-0,72). Зниження ризику в групах ішемічної/гіпертонічної ХХН (ВР 0,74; 95% ДІ 0,40-1,36) і ХХН, спричиненої іншими чи невідомими причинами (ВР 0,81; 95% ДІ 0,35-1,83), не досягло статистичної значимості.

Ще однією вторинною кінцевою точкою була частота серцево-судинних подій (серцево-судинної смерті чи госпіталізації щодо серцевої недостатності). Достовірне зменшення ризику цих подій у разі призначення дапагліфлозину порівняно з плацебо було зафіксоване

лише в пацієнтів із діабетичною нефропатією (ВР 0,67; 95% ДІ 0,50-0,90).

Також тільки в підгрупі пацієнтів із діабетичною нефропатією відзначено суттєве зниження загальної смертності при використанні дапагліфлозину порівняно з плацебо (ВР 0,72; 95% ДІ 0,54-0,97).

Отже, дапагліфлозин ефективний майже при всіх формах ХХН, але найбільшу користь від цього препарату отримують хворі на діабетичну нефропатію.

Циклічна терапія кортикостероїдами та циклофосфамідом ефективніша за застосування такролімусу й ритуксимабу в пацієнтів з ідіопатичною мембранозною нефропатією

Метою відкритого порівняльного дослідження G. Fernandez Juarez і співавт. було визначити оптимальну стратегію лікування пацієнтів з ідіопатичною мембранозною нефропатією та стійким нефротичним синдромом (n=86). Вони порівняли такі схеми:

- циклічне (поперемінне) лікування кортикостероїдами та циклофосфамідом протягом 6 міс (кожен препарат по 1 міс);
- послідовне лікування такролімусом (6 міс у повній дозі з поступовим зменшенням протягом наступних 3 міс) і ритуксимабом (1 г на 6-му місяці).

Через 24 міс спостереження пацієнти першої групи мали на 44% вищі шанси зберегти повну чи часткову ремісію нефротичного синдрому порівняно з хворими другої групи (ВШ 1,44; 95% ДІ 1,08-1,92). У стані повної ремісії наприкінці дослідження були 60% пацієнтів першої групи та 26% другої (ВШ 2,36; 95% ДІ 1,34-4,16). Різниця між групами за частотою досягнення ремісії ставала помітною вже через 3 міс від початку лікування. Імунологічна відповідь була також швидшою в першій групі. Частота рецидиву в тих, хто вже досяг ремісії на тлі досліджуваного лікування, становила 2,7% у першій групі та 12% у другій.

Як зазначають дослідники, інгібітори кальциневрину продемонстрували хорошу ефективність в індукуванні ремісії, але характеризуються досить високою частотою рецидиву після припинення терапії. Частота небажаних явищ була зіставною в обох групах; летальних побічних ефектів зафіксовано не було.

Регіонарний цитрат або системний гепарин: що краще для діалітичних фільтрів?

Пошуку відповіді на це запитання було присвячене багатоцентрове рандомізоване дослідження RICH, у якому взяли участь 638 критично хворих пацієнтів із гострим ураженням нирок на замінній нирковій терапії. Нагадаємо, що згідно з настановою KDIGO в таких пацієнтів перевага віддається регіонарному цитрату, але ця рекомендація має невелику силу – 2b. Саме тому було сплановано та проведено випробування RICH.

З'ясувалося, що регіональне застосування цитрату подовжує «життя» діалітичного фільтра в середньому на 11,2 год (95% ДІ 8,2-14,3 год; p<0,001) порівняно із системною гепаринотерапією. Проте за другою первинною кінцевою точкою (90-денною загальною смертністю) статистично значимої різниці встановлено не було (ВР 0,91; 95% ДІ 0,72-1,12; p=0,38). Не відрізнялася між групами також смертність за 28, 60 днів і рік.

Що стосується профілю безпеки, то регіонарне застосування цитрату суттєво зменшило ймовірність кровотеч (ВР 0,27; 95% ДІ 0,15-0,49; p<0,001), але збільшило ризик розвитку інфекційних ускладнень (ВР 1,71; 95% ДІ 1,23-2,39).

Наразі дослідницька група здійснює фармако-економічний аналіз, щоби визначити економічно ефективнішу технологію.

Підготувала **Наталія Александрук**

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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](#)



[t.me/HealthUAcom](#)



[@healthUAcom](#)



НАДІЙНА ТУРБОТА СЬОГОДНІ Й ЗАВТРА

SANOFI

Плавікс®
Клопідогрель

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/01. Наказ МОЗ України №2249 від 30.11.2018

Склад. діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 75 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори агрегації тромбоцитів, крім гепарину. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих:

- хворих, які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);
- хворих із гострим коронарним синдромом:

- із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чотирьохкільцевої коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК);
- із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь.

Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, у тому числі інсульту.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча.

Спосіб застосування та дози. У хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) лікування клопідогрелем розпочинати з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжувати дозою 75 мг 1 раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз АСК підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель приймати по 75 мг 1 раз на добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, з застосуванням тромболітичних препаратів або без них. Лікування хворих віком від 75 років починати без навантажувальної дози клопідогрелю. Комбіновану терапію слід розпочинати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні 4 тижні. Пацієнтам з фібриляцією передсердь клопідогрель застосовувати в однократній добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним жінкам. **Годування груддю.** Невідомо, чи

екскретується клопідогрель у грудне молоко людини. У дослідженнях на тваринах було показано, що він екскретується в грудне молоко, тому під час лікування препаратом Плавікс® годування груддю слід припинити. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям, оскільки не має даних щодо ефективності препарату для цієї вікової категорії пацієнтів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація про препарат ПЛАВІКС® таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

РП МОЗ України UA/9247/01/02. Наказ МОЗ України №629 від 21.03.2019.

Склад: діюча речовина: клопідогрель; 1 таблетка містить клопідогрелю гідросульфату у вигляді основи 300 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Клопідогрель. Код АТХ B01A C04. **Показання.** Вторинна профілактика проявів атеротромбозу у дорослих пацієнтів:

— які перенесли інфаркт міокарда (початок лікування — через кілька днів, але не пізніше ніж через 35 днів після виникнення), ішемічний інсульт (початок лікування — через 7 днів, але не пізніше ніж через 6 місяців після виникнення) або у яких діагностовано захворювання периферичних артерій (ураження артерій і атеротромбоз судин нижніх кінцівок);

— із гострим коронарним синдромом:

— із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q), у тому числі у пацієнтів, яким було встановлено стент у ході проведення чотирьохкільцевої коронарної ангіопластики, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК)

— із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST, у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою.

Профілактика атеротромботичних та тромбоемболічних подій при фібриляції передсердь.

Клопідогрель у комбінації з АСК показаний дорослим пацієнтам з фібриляцією передсердь, які мають щонайменше один фактор ризику виникнення судинних подій, у яких існують протипоказання до лікування антагоністами вітаміну К (АВК) і які мають низький ризик виникнення кровотеч, для профілактики атеротромботичних та тромбоемболічних подій, в тому числі інсульту.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого компонента препарату. Тяжка печінкова недостатність. Гостра кровотеча.

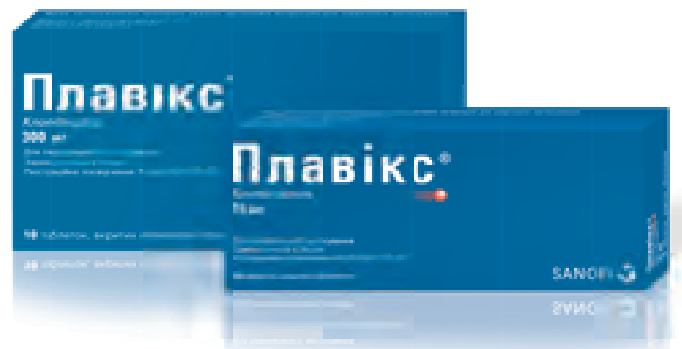
Спосіб застосування та дози. **Дорослі та хворі літнього віку.** Таблетка 300 мг призначена для застосування як навантажувальна доза пацієнтам з гострим коронарним синдромом. Лікування клопідогрелем хворих із гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без зубця Q на ЕКГ) починають з одноразової навантажувальної дози 300 мг, а потім продовжують застосовувати Плавікс® в іншому дозуванні 75 мг один раз на добу (з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75–325 мг на добу). Оскільки застосування більш високих доз ацетилсаліцилової кислоти підвищує ризик кровотечі, рекомендується не перевищувати дозу ацетилсаліцилової кислоти 100 мг. Оптимальна тривалість лікування формально не встановлена. Результати клінічних досліджень свідчать на користь застосування препарату до 12 місяців, а максимальний ефект спостерігався через 3 місяці лікування. Хворим із гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST клопідогрель призначають по 75 мг один раз на

добу, починаючи з одноразової навантажувальної дози 300 мг у комбінації з АСК, із застосуванням тромболітичних препаратів або без них. **Лікування хворих віком понад 75 років починають без навантажувальної дози клопідогрелю.** Комбіновану терапію слід починати якомога раніше після появи симптомів і продовжувати принаймні чотири тижні. **Пацієнтам з фібриляцією передсердь** клопідогрель застосовують у одноразовій добовій дозі 75 мг. Разом із клопідогрелем слід розпочати та продовжувати застосування АСК (у дозі 75–100 мг на добу). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Через відсутність клінічних даних про застосування клопідогрелю у період вагітності небажано призначати препарат вагітним (застережний захід). Невідомо, чи екскретується клопідогрель у грудне молоко. **Діти.** Клопідогрель не слід застосовувати дітям (віком до 18 років), оскільки дослідження ефективності препарату не проводилися. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник** САНОФІ ВІНТРОП ІНДСТРІА, Франція **Заявник:** ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся із повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення на семінарах, конференціях, у спеціалізованих медичних виданнях, на семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилианська 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00.
www.sanofi.ua



MAT-UA-2000255 (03.08.2020)