



Доктор медичних наук, професор
Ігорь Березняков



Какова оптимальная продолжительность антибактериальной терапии при нетяжелых внебольничных пневмониях у взрослых?

Читайте на сторінці **15**

Доктор медичних наук, професор
Галина Фадєєнко



Медичні аспекти боротьби з неінфекційними захворюваннями: диференційний підхід до оцінки інформованості населення, комплаєнсу до профілактики та лікування

Читайте на сторінці **19**

Професор
Марек Хартлеб



Коморбідність у гастроентерології: нові виклики у веденні пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки

Читайте на сторінці **21**

НОВИНКА

Відчуй
СИЛУ
ментолу*



вже за **15** секунд¹



*Маються на увазі органолептичні відчуття після вживання цього лікарського засобу. Препарат містить ароматизатор ментолу ідентичний натуральному.

1. з моменту вживання цього лікарського засобу. Сенсорне дослідження GSK, RH02968/RH02988, 2017

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією на лікарський засіб Колдрекс Ментол Актив, порошок для орального розчину, Р.П. МОЗ України №UA/13674/01/01,

Наказ № 1772 від 12.08.2019. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ "ГлаксосмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.В.", 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В, тел. (044) 585-51-85, e-mail oax70065@gsk.com.

Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар.

Інф. Матеріал № CHUKR/CHCREX/0005/18, дата виробництва: 08.2018.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

СЕРЕТИД

сальметерол/флютиказону пропіонат



Хороший контроль над астмою*

- може бути досягнутий у 4 з 5 (78%) пацієнтів*
- досягається у більшості пацієнтів при більш тривалій терапії¹



Важлива інформація щодо профілю переносимості:

- Серетид не є препаратом для зняття гострих симптомів, при яких потрібне застосування швидко- та короткодійчих бронходилататорів.
- Враховуючи ризик виникнення загострення астми, лікування Серетидом не можна припиняти раптово.²

* Згідно з критеріями, що використовувалися в дослідженні GOAL, хорошого контролю на тлі прийому комбінації сальметерол/флютиказону пропіонату змогли досягнути 78% пацієнтів, що на момент включення в дослідження не приймали інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), 70% та 62% пацієнтів, що приймали низькі та середні дози ІГКС відповідно. Всього в дослідження GOAL увійшов 3421 пацієнт.

Серетид Діскус і Серетид Евохалер

Скорочена інструкція для медичного застосування**

Діючі речовини: сальметеролу ксинафат, флютиказону пропіонат.

Лікарська форма. Евохалер – аерозоль для інгаляцій, дозований. Діскус – порошок для інгаляцій, дозований.

Показання. Серетид Евохалер і Серетид Діскус: регулярне лікування бронхіальної астми у пацієнтів, яким показана комбінована терапія β2-агоністів (БА) тривалої дії та інгаляційних кортикостероїдів (ІГКС): - пацієнтів з незадовільним контролем бронхіальної астми на тлі терапії ІГКС та БА короткої дії за вимогою; - пацієнтів з адекватним контролем бронхіальної астми на тлі терапії ІГКС та БА тривалої дії у різних інгаляторах.

Серетид Діскус: підтримуюча терапія хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) у пацієнтів з ОФВ1 <60% від належних величин (до інгаляції бронходилататора) і повторними загостреннями в анамнезі, у яких виражені симптоми захворювання зберігаються, незважаючи на регулярну терапію бронходилататорами.

Протипоказання. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози. Астма: Евохалер: Дорослі та діти віком від 12 років: 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/50 мкг флютиказону пропіонату; або 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/125 мкг флютиказону пропіонату; або 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/250 мкг флютиказону пропіонату двічі на добу. Діти віком до 4 років: 2 інгаляції 25 мкг сальметеролу/50 мкг флютиказону пропіонату двічі на добу. Діти віком до 4 років: немає даних щодо застосування Серетиду. Діскус: Дорослі та діти від 12 років: 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/100 мкг флютиказону пропіонату); або 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/250 мкг флютиказону пропіонату); або 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/500 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу. Діти від 4 до 12 років: 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/100 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу. ХОЗЛ: Діскус: Дорослі: 1 інгаляція (50 мкг сальметеролу/500 мкг флютиказону пропіонату) двічі на добу.

Побічні реакції: кандидоз (рота, горла, стравоходу), пневмонія, бронхіти; реакції гіперчутливості: шкірні реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк (головним чином обличчя та ротоглотки), респіраторні симптоми (задишка, бронхоспазм), анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок; синдром Кушинга, кушингоїдні симптоми, пригнічення функції надниркових залоз, затримка росту у дітей та підлітків, зниження мінералізації кісток; гіпокаліємія, гіперглікемія; нервозність, неспокій, порушення сну та зміни поведінки, включаючи гіперактивність, збудження, депресію та агресію (переважно у дітей); головний біль, тремор; катаракта, глаукома; посилене серцебиття, тахікардія, аритмія (включаючи фібриляцію передсердь, суправентрикулярну тахікардію та екстрасистолію), стенокардія; назофарингіт, подразнення горла; захриплість голосу/дисфонія, синусит, парадоксальний бронхоспазм; синці; м'язові спазми, травматичні переломи, артралгії, міалгії.

Передозування. Ознаками передозування сальметеролу є запаморочення, тремор, головний біль, тахікардія, підвищення систолического артеріального тиску. Оптимальними антидотами є кардіоселективні β-блокатори, які слід застосовувати з обережністю пацієнтам з бронхоспазмом в анамнезі. Передозування флютиказоном може спричинити тимчасову супресію функції надниркових залоз, що може потребувати контролю їх резервної функції.

У період вагітності або годування груддю призначення препарату доцільне лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує будь-який можливий ризик для плоду та немовляти.

Діти. Не рекомендується для лікування дітей віком до 4 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Слід уникати одночасного призначення неселективних та селективних β2-блокаторів, крім випадків, коли для цього є серйозні підстави. Сумісне застосування з лікарськими засобами, що містять інші β-адренергічні препарати, може мати потенційний адитивний ефект. Флютиказону пропіонат. Сумісного застосування з ритонавіром слід уникати. Очікується, що сумісне застосування з іншим сильним СРЗА інгібітором, таким як ітраконазол, збільшить системну експозицію флютиказону пропіонату та ризик виникнення системних побічних дій. Сальметерол. Сумісного застосування з кетоназолом слід уникати, якщо лише користь від застосування не переважає потенційний ризик виникнення системних побічних дій при лікуванні сальметеролом. Існує схожий ризик взаємодії з іншими сильними СРЗА4 інгібіторами.

Термін придатності. 2 роки. Категорія випуску. За рецептом.

Виробник: Глаксо Веллком Продакшн, Франція; Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія.

**Перед застосуванням препарату Серетид ознайомтеся з повною Інструкцією для застосування, що додається до лікарського засобу.

Р.п. № UA/8524/01(01/02/03) від 13.07.2018 р., Р.п. № UA/4827/01(01/02/03) від 04.05.2016 р.

Повідомити про небажане явище. Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email: oax70065@gsk.com.

Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або на email: ua.complaints@gsk.com.

Отримати додаткову інформацію Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна»: 02152, м. Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел./Факс: (044) 585-51-85/-92.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Гіпотетичний випадок. Ця ілюстрація є художнім зображенням та не означає, що модель потерпає від будь-якого захворювання або піддавалась медичному втручанню.

Торгові марки належать на правах власності або ліцензовані групою компаній GSK.

© 2019 Група компаній GSK або її ліцензіар

Список використаної літератури:
1. Bateman та ін. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:836-844.

2. Інструкція для застосування препарату Серетид

PM-UA-FPS-JRNA-190001-19.07.22

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Методы. Диагноз ХОЗЛ считался ложноположительным, если участники сообщали о наличии ХОЗЛ, но постбронходилатационная спирометрия не отображала нарушений вентиляции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду / форсированная жизненная емкость легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ) > нижней границы нормы). Дополнительные анализы были выполнены с использованием критерия фиксированного отношения (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7).

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

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

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

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

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

Методы. В рамках систематического обзора был выполнен метаанализ опубликованных исследований: проведен комплексный поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Единственным критерием включения были опубликованные материалы, в которых оценивалось влияние бариатрической хирургии на функцию легких у пациентов с БА. Интересующие результаты включали в себя ОФВ₁, ФЖЕЛ и ОФВ₁/ФЖЕЛ. Был проведен метаанализ исследований, сравнивающих спирометрические измерения до и после операции, и исследований, сравнивающих хирургические и контрольные группы.

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

Выводы. Было обнаружено, что ОФВ₁ и ФЖЕЛ значительно улучшились после бариатрической операции, однако значительного постоперационного улучшения не наблюдалось для ОФВ₁/ФЖЕЛ.

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

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

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

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

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

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

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

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



Подготовила Дарья Мазепина



КАРДІО АГНІЛ

Виробляється
в Німеччині³

*Маленькі сердечка
для великих сердець*

-  Профілактика тромбоутворення¹
-  Зниження ризику розвитку інфаркту міокарда²



Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група:** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. Код АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегатним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння

(індекс маси тіла > 30), спадковий анамнез (інфаркт міокарда у пацієнтів віком до 55 років принаймні у одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або до будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова і серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомі-нальний біль. Внаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астма-

тичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дишальна недостатність і дуже рідко — тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта — 30 таблеток, за рецептом — 100 таблеток. **Р. п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 №11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів

і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909.
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. 2. Seshasai S.R. et al. Arch Intern Med. 2012 Feb 13;172(3):209–16. 3. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11.

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

Новий погляд на профілактичне застосування ацетилсаліцилової кислоти в пацієнтів із цукровим діабетом

Поширеність цукрового діабету (ЦД) невпинно зростає в усьому світі й у багатьох країнах, що розвиваються, наразі вже сягає 10% (Fras Z., 2019). Згідно з оцінками, 2017 року у Європі близько 60 млн дорослих хворіли на ЦД 2 типу, причому в половині з них захворювання залишалось не діагностованим (Cosentino F. et al., 2019).

Експерти Міжнародної федерації діабету (IDF, 2017) прогнозують, що у 2045 р. на ЦД 2 типу страждатимуть понад 600 млн осіб і ще стільки ж матимуть предіабет (IDF, 2017). При цьому, як добре відомо, безпосередньою причиною смерті більшості (>70%) пацієнтів із ЦД стають серцево-судинні захворювання (ССЗ) та їхні ускладнення (Bulugaharipitua U. et al., 2009).

Традиційно в осіб з діабетом для терапії та профілактики ССЗ застосовується ацетилсаліцилова кислота (АСК), яка інгібує активність циклооксигенази-1 і тромбоксан А2-залежну агрегацію тромбоцитів. Наразі ефективність АСК у вторинній профілактиці ССЗ та їхніх ускладнень, у тому числі в пацієнтів із ЦД, не викликає жодних сумнівів. Разом із тим питання про баланс користі та ризику застосування АСК з метою первинної профілактики ССЗ при ЦД усе ще залишається дискусійним. Попередні настанови або не надавали специфічних вказівок із цього приводу (ESC/EASD, Ryden L. et al., 2013) або ж рекомендували призначати АСК у низьких дозах на підставі індивідуальної оцінки вихідного ризику ССЗ та ризику кровотеч (ADA/ANA/ACCF, Pignone M. et al., 2010).

Наприкінці серпня поточного року стала важливою подія: Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) і Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD) спільно видали нові рекомендації з лікування та профілактики ССЗ у пацієнтів із ЦД або предіабетом (Cosentino F. et al., 2019). Оновлення цього документа віддзеркалює важливі результати, отримані протягом останніх років у масштабних клінічних дослідженнях. Замість поділу пацієнтів на осіб для первинної та вторинної профілактики рекомендації пропонують стратифікувати їх за серцево-судинним ризиком (середній, високий і надзвичайно високий) на підставі наявності супутніх захворювань і тривалості ЦД (табл. 1).

Категорія ризику	Критерії
Дуже високий ризик	Пацієнти з ЦД та діагностованим ССЗ або іншим ураженням органів-мішеней ¹ чи наявністю ≥ 3 великих факторів ризику ² або раннім початком ЦД 1 типу з тривалістю перебігу (>20 років)
Високий ризик	Пацієнти з тривалістю ЦД ≥ 10 років без ураження органів-мішеней і наявністю будь-якого додаткового фактора ризику
Помірний ризик	Молоді пацієнти (віком <35 років при ЦД 1 типу та віком <50 років при ЦД 2 типу) і тривалістю ЦД <10 років без інших факторів ризику

Примітки: ¹протеїнурія, порушення функції нирок, визначене як розрахункова швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73 м², гіпертрофія лівого шлуночка або ретинопатія; ²вік, гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння.

У більшості пацієнтів із ЦД тривалість захворювання становить понад 10 років і наявний щонайменше 1 фактор ризику, а отже, з позиції вищевикладених критеріїв стратифікації ризику цілком очевидно, що такі хворі мають високий кардіоваскулярний ризик (10-річний ризик смерті від ССЗ – 5-10%). Виняток становлять лише молоді пацієнти (віком <35 років) із ЦД 1 типу з короткою тривалістю його перебігу (<10 років) і пацієнти із ЦД 2 типу віком <50 років із тривалістю ЦД до 10 років та без великих факторів ризику, які мають помірний ризик. Пацієнти, у яких уже є діагностовані ССЗ, ураження органів-мішеней або відразу декілька (≥ 3) великих факторів ризику, цілком обґрунтовано відносяться до групи дуже високого кардіоваскулярного ризику. Крім того, встановлено, що з дуже високим кардіоваскулярним ризиком асоційований ЦД 1 типу в осіб віком 40 років при ранньому початку (у віковому періоді 1-10 років), особливо в жінок (Rawshani A. et al., 2018). При цьому показано, що за наявності ЦД приналежність до жіночої статі не захищає від передчасного розвитку ССЗ, як це спостерігається в загальній жіночій популяції без ЦД (Ritsinger V. et al., 2018; Prospective Studies Collaboration and Asia Pacific Cohort Studies Collaboration, 2018).

З урахуванням цього в нових настановах ESC/EASD (2019) наголошується, що в пацієнтів із високим (тривалість ЦД понад 10 років і наявність хоча б одного фактора ризику) та надзвичайно високим кардіоваскулярним ризиком (тривалість ЦД понад 20 років або наявність ССЗ чи ураження органів-мішеней) доцільним є призначення АСК з метою первинної профілактики серцево-судинних подій. Ця рекомендація має найвищий рівень доказів – А (табл. 2).

Які ж дані дозволили експертам надати саме такі рекомендації? У 2018 р. були надруковані дані 2 знакових досліджень з оцінки ролі АСК у первинній профілактиці ССЗ у пацієнтів із ЦД – ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes, Bowman L. et al., 2018) та ASPREE (Aspirin

in Reducing Events in the Elderly, McNeil J.J. et al., 2018). Дослідження ASCEND продемонструвало, що застосування АСК знижувало частоту серйозних судинних подій, проте асоціювалося з масивними кровотечами; натомість у дослідженні ASPREE не було встановлено впливу АСК на ризик ССЗ і кровотеч у підгрупі осіб із ЦД. Отже, дані зазначених досліджень зберегли неоднозначність у цьому питанні. Утім, як відомо, набагато більш вагому з позиції доказової медицини інформацію для формування клінічних рекомендацій надають висновки, зроблені на підставі систематичних оглядів і метааналізів декількох рандомізованих контрольованих клінічних досліджень.

На докладний огляд заслуговують результати метааналізу 12 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 34 227 пацієнтів із ЦД без ССЗ, опубліковані S. Seidu і співавт. у червні цього року на сторінках авторитетного журналу Cardiovascular Diabetology. Автори метааналізу відібрали в базах даних MEDLINE, Embase, Кокранівській бібліотеці та літературі надруковані до січня 2019 р. дослідження, у яких АСК порівнювали з плацебо (або відсутністю лікування) в осіб із ЦД без ССЗ на момент включення. Медіана тривалості лікування становила 5 років. Як первинні кінцеві точки розглядалися тяжкі небажані серцево-судинні події (major adverse cardiac events (MACE) – нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт і смерть від серцево-судинних причин) та смерть від усіх причин. Вторинні кінцеві точки включали інші кардіоваскулярні події (зокрема, смерть від ІХС, фатальний і нефатальний інсульт, ревазуляризацію міокарда, раптову коронарну смерть, транзиторну ішемічну атаку) та небажані явища (будь-яка кровотеча, шлунково-кишкова кровотеча, рак, алергічні реакції й аритмії).

Як засвідчили результати цього метааналізу, застосування АСК у ході 10 клінічних досліджень (n=34 058) супроводжувалося достовірним (0,89; 95% ДІ 0,83-0,95) зниженням ризику тяжких небажаних серцево-судинних подій (MACE) порівняно з плацебо або відсутністю лікування. Показник числа хворих, яких слід пролікувати для попередження одного MACE протягом 5 років середнього періоду спостереження (number needed to treat – NNT), склав 95 (95% ДІ від 61 до 208). Застосування АСК не впливало на інші кінцеві точки (в тому числі на смертність від усіх причин); однак спостерігалось достовірне зниження частоти інсульту на тлі застосування АСК у дозі ≤ 100 мг/добу (0,75; 95% ДІ 0,59-0,95) протягом більш ніж 5 років. У цьому метааналізі не було виявлено достовірного впливу застосування АСК на частоту масивних й інших кровотеч.

Таким чином, ключовим результатом метааналізу S. Seidu і співавт. є встановлення того факту, що застосування АСК асоціювалося зі зниженням ризику тяжких небажаних серцево-судинних подій (MACE) на 11%. Гетерогенність включених до метааналізу досліджень була загалом низькою або відсутньою щодо більшості наслідків, за винятком порівняння частоти інфаркту міокарда, дані щодо якого характеризувалися помірною гетерогенністю. Застосування АСК було асоційоване зі зниженням ризику інфаркту міокарда на 30% при лікуванні протягом ≤ 5 років, проте при більшій тривалості терапії такої переваги встановлено не було.

Результати цього аналізу рандомізованих контрольованих досліджень, до якого були включені й дані 2 найсвіжіших

Довідка «ЗУ»

Міжнародні та національні кардіологічні товариства рекомендують застосовувати АСК у дозі від 75 мг як для профілактики тромбозів і ССЗ (наприклад, гострого коронарного синдрому) в осіб із факторами КВ-ризик (вік, стать, АГ, ЦД, гіперхолестеринемія, ожиріння, сімейний анамнез ССЗ), так і з метою зниження частоти тромботичних ускладнень у пацієнтів із гострою та хронічною формами ІХС, захворюваннями периферичних артерій, а також з порушеннями мозкового кровообігу в анамнезі.

Для зменшення вірогідності резистентності при призначенні АСК у низьких дозах слід надавати перевагу препарату без кишковорозчинної оболонки, що забезпечує початок всмоктування діючої речовини в шлунку.

Призначаючи довготривалу терапію для профілактики серцево-судинних катастроф, лікар повинен бути впевнений у якості препарату.

В Україні представлені препарати АСК європейського виробництва (Німеччина) компанії Takeda – Кардіомагніл (таблетки, вкриті плівковою оболонкою; одна таблетка містить 75 мг АСК) та Кардіомагніл Форте (таблетки, вкриті плівковою оболонкою; одна таблетка містить 150 мг АСК).

Таблиця 2. Рекомендації із застосування антитромбоцитарної терапії в первинній профілактиці в пацієнтів із ЦД

Рекомендації	Клас рекомендації	Рівень доказів
У пацієнтів із ЦД при високому / дуже високому ризику АСК (75-100 мг/добу) може розглядатися в первинній профілактиці за умови відсутності чітких протипоказань*	IIb	A
У пацієнтів із ЦД при помірному кардіоваскулярному ризику призначення АСК з метою первинної профілактики не рекомендується	III	B
Захист слизової оболонки шлунка		
При використанні низьких доз АСК слід розглянути призначення ІПП з метою попередження шлунково-кишкових кровотеч	IIa	A

Примітки: *шлунково-кишкова кровотеча, печічна виразка в попередні 6 міс, активне захворювання печінки або алергія до АСК в анамнезі; ІПП – інгібітори протонної помпи.

досліджень – ASCEND та ASPREE, можуть мати такі практичні наслідки для реальної клінічної практики. Як уже зазначалося, порівняно із застосуванням АСК з метою вторинної профілактики серцево-судинних подій її призначення з метою первинної профілактики є широко обговорюваним і дискусійним питанням. Отримані в ході цього метааналізу результати надають важливі аргументи в цій дискусії, адже вони демонструють, що АСК може чинити позитивний вплив у людей із ЦД саме як засіб первинної профілактики, що не супроводжується диференціальним впливом на ризик кровотеч. Однак фактично більшість даних із досліджень профілактичного застосування АСК у загальній популяції та популяції вторинної профілактики свідчить про те, що основним небажаним ефектом такої терапії є саме шлунково-кишкова кровотеча (Berger J.S. et al., 2008). Терапія низькими дозами АСК, що проводиться протягом тривалого часу, асоційована з абсолютним збільшенням частоти шлунково-кишкових кровотеч (Derry S., Loke Y.K., 2000). Також повідомлялося про більш високий ризик кровотеч в осіб похилого віку й осіб із низьким кардіоваскулярним ризиком (Patrono C. et al., 2005). Хоча отримані в ході метааналізу дані свідчать про протилежне, реальні дані в загальній популяції демонстрували вищі показники частоти кровотеч у людей із ЦД на тлі терапії АСК (Hernandez-Diaz S., Garcia Rodriguez L.A. et al., 2006).

Отже, якщо розглядати ці результати разом, усе ще залишаються два питання про роль терапії АСК у первинній профілактиці ССЗ при ЦД: чи врівноважуються абсолютні судинні переваги АСК потенційним ризиком кровотечі та у яких групах пацієнтів переваги АСК переважають ризики кровотечі? У нещодавньому всебічному огляді G. Lipri і співавт. (2019) роблять висновок про те, що ризики застосування АСК у первинній профілактиці ССЗ можуть бути більшими, ніж переваги, особливо в загальній популяції осіб похилого та старечого віку. Результати цього метааналізу свідчать про те, що можуть існувати важливі відмінності в ефекті АСК залежно від її дози, тривалості лікування, а також від такого фактора ризику, як куріння, проте ці результати базуються на обмежених даних з підгрупових аналізів.

Експерти Американської діабетологічної асоціації (ADA, 2015) також рекомендують призначати низькі дози АСК для первинної профілактики ССЗ у дорослих із ЦД 1 та 2 типу, які мають підвищений кардіоваскулярний ризик, натомість при низькому ризику низькодозова терапія АСК не показана, оскільки потенційний ризик кровотеч, імовірно, переважає тимчасові переваги. Клінічне рішення про призначення низької дози АСК є комплексним процесом і має бути індивідуалізованим із позиції вихідного ризику ССЗ і кровотеч у кожного конкретного пацієнта, оскільки цей ризик може істотно відрізнятися в різних людей. Варто також враховувати вподобання самого пацієнта і форму випуску препарату АСК. Аналізуючи переваги та ризики первинної профілактики серцево-судинних подій за допомогою АСК, слід зазначити, що для гастророзчинної форми було підтверджено більш високу біодоступність, суттєво нижчу імовірність резистентності до терапії та можливість ефективного застосування менших доз препарату (Derle E. et al., 2016; Leggio M. et al., 2018).

Таким чином, наявні на сьогодні доказові дані свідчать про те, що АСК усе ж має потенційні переваги в профілактиці кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ЦД. Утім, ці переваги можуть нівелюватися підвищенням ризику кровотеч. Диференційовані ефекти, які чинить АСК на ризик кардіоваскулярних подій і шлунково-кишкових кровотеч, можуть залежати від дозування та лікарської форми препарату, а також від тривалості терапії.

Підготувала Олена Зотова

За підтримки ТОВ «Танеда Україна».
UA/MAGNH/1119/0044

Вплив структури раціону на метаболічний синдром та інсулінорезистентність

4-5 жовтня в м. Київ відбувся Перший науково-практичний форум із міжнародною участю «Метаболічний синдром у міждисциплінарному аспекті: конкуренція чи взаємодія». Під час панельних дискусій, майстер-класів і секційних засідань лікарі, психологи, дієтологи ділилися новітніми методиками, обговорювали можливості та виклики лікування ожиріння, цукрового діабету (ЦД) та метаболічного синдрому (МС).



Неабиякий інтерес учасників викликала доповідь на тему «Вплив структури раціону на МС та інсулінорезистентність» лікаря-дієтолога Клініки дієтології Самойленко (м. Київ) Ганни Белокоз. Лікування ожиріння та МС – виклик для систем охорони здоров'я більшості країн світу. Вирішення цієї проблеми можливе тільки за умов залучення міждисциплінарної команди експертів, у тому числі дієтологів.

МС являє собою комплекс взаємопов'язаних факторів ризику серцево-судинних захворювань і ЦД. У 1980 р. M. Hanefeld та W. Leonhardt уперше описали симптомокомплекс клінічних проявів під назвою «синдром Х». Сьогодні «синдром Х», тобто МС, за статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, трапляється в кожній четвертій особі, хоча досі не внесений до Міжнародної класифікації хвороб. Згідно з рекомендаціями, в рутинній клінічній практиці лікар встановлює діагноз МС, якщо пацієнт має ≥ 3 таких симптомів: об'єм талії >88 см у жінок або >102 см у чоловіків; артеріальний тиск $>130/85$ мм рт. ст.; гіперглікемія натще $>6,1$ ммоль/л; рівень тригліцеридів крові $>1,7$ ммоль/л; рівень ліпопротеїнів високої щільності <1 ммоль/л у чоловіків і $<1,3$ ммоль/л у жінок.

Провідним чинником розвитку МС є інсулінорезистентність (ІР) – порушення метаболічної відповіді організму на екзогенний або ендогенний інсулін. Лабораторна діагностика ІР передбачає визначення рівня інсуліну в плазмі крові, С-пептиду й індексу НОМА – рівень інсуліну натщесерце (μU/мл) × рівень глюкози натщесерце (ммоль/л) ÷ 22,5. Показник індексу НОМА $>2,5$ свідчить про ІР.

Велика кількість досліджень підтверджує, що харчування має безпосередній вплив на розвиток МС та ІР. Наприклад, споживання одночасно вуглеводів і жирів зумовлює погіршення перебігу МС унаслідок активації процесів глюконеогенезу, підвищення рівнів глюкози й інсуліну. Постійна стимуляція секреції інсуліну неодмінно в подальшому призведе до виснаження В-клітин підшлункової залози.

Фруктоза прямо впливає на ожиріння, бо сприяє глюконеогенезу. Часто пацієнти обманюються корисністю фруктів і починають уживати їх у великій кількості замість солодощів. Але за негативним впливом на перебіг МС нерідко можна поставити знак рівності між фруктами й цукерками. Продукти, що містять вуглеводи, мають високі інсулінові (ІІ) та глікемічні індекси (ГІ) й безпосередньо впливають на прогресування захворювання.

Зазвичай рівень інсуліну збільшується внаслідок прийому їжі, що різко підвищує концентрацію глюкози; високий рівень інсуліну призводить до гіпоглікемії, котра, своєю чергою, зумовлює ще більший апетит. Така ситуація дістала назву «інсулінові гойдалки» – постійні підйоми та спади рівня інсуліну, що важко контролювати.

Які ж вуглеводи покращують перебіг МС? Насамперед це поєднання складних вуглеводів із клітковиною в одній тарілці та загалом низька кількість вуглеводів у раціоні, особливо швидких. Ягоди, зокрема чорниця, на відміну від фруктів, покращують чутливість клітин до інсуліну.

Серед макронутрієнтів, які погіршують перебіг МС, варто виділити деякі види білків. Передусім це червоне м'ясо та м'ясні продукти промислової переробки (ковбаси, сосиски тощо), котрі спричиняють підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів крові. Кількість нутрієнтів також має значення: вважається небезпечним, якщо частка білків у раціоні перевищує 30%.

Водночас якщо частка білків у раціоні становить 20-30%, то спостерігається поліпшення перебігу МС. Але при цьому дуже важливо контролювати якісний склад харчування. Наприклад, легкі білки (риба, яйця), рослинні білки (нут, сочевиця) покращують чутливість клітин до інсуліну та сприяють полегшенню перебігу захворювання.

Щодо жирів як важливої складової раціону пацієнтів із МС, то численні дослідження показали: споживання насичених жирів, незалежно від кількості в раціоні полі- чи мононенасичених жирів, істотно погіршує перебіг МС. Окрему увагу варто приділяти надлишку ω-6-жирних кислот, споживанню насичених жирів і нестачі ненасичених жирів ($<15\%$). Покращують стан здоров'я пацієнтів споживання з їжею ω-3- та ω-9-жирних кислот, цільовий рівень комбінації котрих має бути не менш як 15%.

Необхідно зазначити, що вживання напоїв безпосередньо впливає на ІР. Загальновідомо, що вживання солодких газованих напоїв асоціюється з ризиком розвитку ЦД, але дієтичні напої також дуже небезпечні, бо напряму пов'язані зі збільшенням об'єму талії та МС. А збільшення споживання чистої питної води на 1 л, навпаки, є дуже корисним, оскільки знижує енергетичну цінність споживаних продуктів на 236,8 ккал.

ГІ підвищується при споживанні продуктів, які містять вуглеводи, тоді як білкова їжа не впливає на коливання показника. Водночас ІІ дає змогу ретельніше оцінити вплив структури раціону на МС, адже не тільки вуглеводна, а й насичена білками їжа стимулює продукцію інсуліну В-клітинами підшлункової залози. І це обов'язково потрібно враховувати при складанні щоденного раціону для пацієнтів.

Продукти харчування можуть мати низькі (<40), середні (40-70) та високі (>70) значення ГІ й ІІ. У таблиці можна побачити, що у вуглеводних продуктів показники часто співвідносяться: низькому, середньому чи високому ГІ майже завжди відповідає низький, середній або високий ІІ (кукурудзяні пластівці – ГІ 76 та ІІ 75; банани – ГІ 79 та ІІ 81). Однак у білкових продуктів спостерігається значна різниця. Наприклад, ГІ яловичини – 21, що є низьким показником, але ІІ становить 51, що вже належить до середніх значень. Яскравим прикладом розбіжностей між ГІ та ІІ білкових продуктів є молоко. ГІ молока становить 30, але ІІ – 90, що є вкрай небезпечним показником. Тому пацієнти з ІР, які п'ють молоко й не усвідомлюють його колосальний вплив на рівень інсуліну, наражають себе на небезпеку погіршення перебігу МС і розвитку ускладнень. Цікаво, що на ІІ впливає також і спосіб приготування продукту.

Поєднання білків і вуглеводів можна назвати «інсуліновою бомбою». ІІ в разі їх споживання разом зростає на 127%, особливо це стосується класичного сполучення сиру та цукру. Знежирені молочні продукти, котрі багато хто помилково вважає кориснішими, призводять до більш значного викиду інсуліну, ніж молочні продукти звичайної жирності.

Аналіз рівнів споживання макронутрієнтів в епоху пращурів (мисливців-збирачів) і сьогодні (рис.) демонструє, що в давні часи вуглеводи становили третину від усього раціону, тоді як нині – вже половину. Саме цим можна пояснити невинне зростання поширеності ожиріння, ЦД, МС та їх ускладнень.

Які ж продукти категорично забороняються, а які можна вживати пацієнтам із МС? Цілком необхідно виключити солодощі (цукерки, морозиво, торти), вироби з білої муки (хліб, випічка, пельмені, вареники), каші з високими ГІ та ІІ (особливо манна), овочі з високими ГІ та ІІ (виключається картопля, обмежено рекомендуються буряк, гарбуз, морква). Не рекомендується вживання фруктових соків і солодких газованих напоїв. Фрукти та ягоди (особливо банан, виноград, кавун, диня, черешня) зумовлюють підвищення рівня інсуліну й ІР, про що необхідно інформувати пацієнтів. Дозволяються овочі з низькими (<40) ГІ та ІІ (огірки,

Продукт	ІІ	ГІ
Вівсяна каша	44	60
Кукурудзяні пластівці	75	76
Білий рис	79	110
Бурий рис	62	104
Макарони твердих сортів	68	40
Яловичина	51	21
Риба біла	16	20
Риба червона	59	28
Курятина	20	15
Молоко	90	30
Сир	45	55
Яблука	59	50
Бобові (квасоля, горох, боби)	120	40-50
Чечевиця	22	28
Банани	81	79
Апельсини	60	39

помідори, капуста, баклажани, кабачки, листові зелені), деякі бобові (сочевиця, нут), гречана каша, кіноа та ягоди (чорниця, малина, лохина, ожина, полуниця).

Слід виключити з раціону червоне м'ясо (свинину, телятину), але в обмеженій кількості можна споживати яловичину. Забороняються м'ясні продукти промислової обробки (сосиски, ковбаси). Усе це можна замінити на рибу та морепродукти, яйця, птицю (без шкірки), кролика, бобові (сочевиця, нут). Українськими є продукти, котрі містять гідрогенізований жир, трансжири (маргарин, майонез, сильно прожарена їжа, особливо на рослинній олії (кукурудзяна, соняшникова), смажені горіхи й насіння). Тістечка, торти, цукерки також погіршують перебіг захворювання. Водночас обов'язково потрібно включати в раціон пацієнтів із МС олії (оливкова, лляна, гарбузова, кунжутна, кокосова), оливки, авокадо, несмажені горіхи (крім арахісу та кеш'ю), несмажене насіння льону, кунжуту, гарбуза.

Кратність прийому їжі також відіграє важливу роль у харчуванні пацієнтів. Будь-які перекуси солодощами та фруктами між основними прийомами їжі погіршують ІР. Регулярна відмова від сніданків і обідів призводить до прогресування захворювання та низького рівня більшості поживних речовин. Сніданок протягом 1 год після пробудження (до 9-ї ранку) покращує чутливість клітин до інсуліну. Їжу необхідно вживати повільно (ретельно пережовувати), оскільки це пов'язано з нижчим рівнем розвитку МС. Окрім того, таким пацієнтам рекомендується «домашнє харчування» через високий ризик розвитку ІР унаслідок харчування поза домом, що було доведено численними дослідженнями. Запорукою досягнення «ідеального» профілю коливання інсуліну протягом доби є триразове харчування без перекусів. Це дає плавні підйоми та зниження рівнів глюкози й інсуліну, чисті інтервали між прийомами їжі та запобігає виникненню «інсулінових гойдалок».

Дуже важливо дотримуватися правил харчування згідно з циркадними ритмами продукції гормонів. Чутливість клітин до інсуліну та глюкози вище в першій половині дня, до 15-16-ї години, після цього чутливість клітин знижується й метаболізм вуглеводів сповільнюється. Вечері підвищується рівень мелатоніну для контролю інсуліну.

Фахівцями Клініки дієтології Самойленко було проведено дослідження щодо впливу структури раціону на перебіг МС. Протягом 5 тиж вивчали, як різноманітність їжі, кратність її прийому та склад впливає на вагу, жирову тканину й індекс НОМА в пацієнтів із МС. У дослідженні взяли участь 56 осіб – 25 чоловіків і 31 жінка. Пацієнти дотримувалися триразового харчування: сніданок – о 8-9-й години, обід – о 13-14-й і вечеря – о 18-19-й. Структура раціону була такою: низьковуглеводна дієта, основою якої були некромалисті овочі та продукти, що містять високу концентрацію ω-6- та ω-9-жирних кислот. Додатково вживали каші (гречана, кіноа), ягід, легких білків (риба, яйця, сочевиця) та м'яких білих сирів. Фрукти повністю виключалися. Як результат, 46 пацієнтів завершили дослідження без значущих змін щодо фізичної активності, але індекс маси тіла знизився з 30,9 до 29,14 кг/м², а частка жирової тканини – з 39,4 до 36,8%. Максимальний ефект лікування спостерігався частіше в чоловіків, аніж у жінок. Індекс НОМА знизився з 4,03 до 2,28, тобто майже в 2 рази.

Отже, актуальність проблеми МС полягає в асоціації захворювання з ризиком серцево-судинних хвороб і ЦД 2 типу, а також інших шкідливих станів. Але певні зміни способу життя дають змогу покращити перебіг МС. Втрата ваги за допомогою низькокалорійної дієти сприяє профілактиці та лікуванню захворювання. Оптиміальний раціон харчування має будуватися на збільшенні споживання ненасичених жирних кислот, бобових, круп, овочів, горіхів і риби. Відмова від куріння, скорочення споживання підсолоджених напоїв, червоного м'яса та перероблених м'ясних продуктів є обов'язковими для успішного лікування та контролю МС.

Підготувала Ольга Пушина

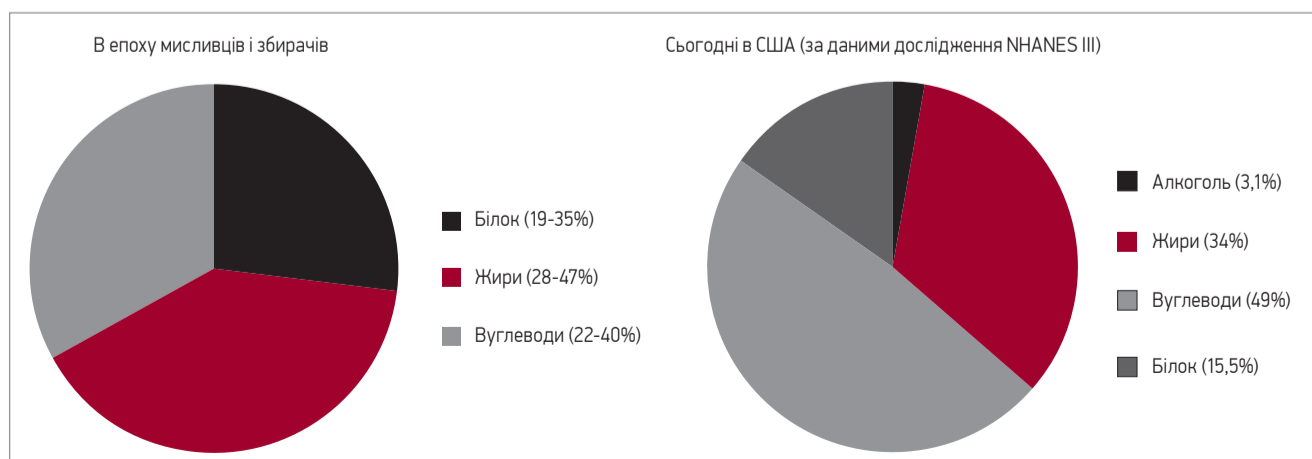


Рис. Аналіз рівня споживання макронутрієнтів у різні часи

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Резолюція наради алергологів України «Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань»	7
Оперативно про головне	23
Ефективність вейпинга в отказе от табакокурения: данные доказательной медицины	48-49

КОНФЕРЕНЦІЯ

Медичні аспекти боротьби з неінфекційними захворюваннями: диференційний підхід до оцінки інформованості населення, комплаєнсу до профілактики та лікування Т.В. Колеснік, Г.Д. Фадєєнко, Г.М. Кожина	19
За підсумками науково-практичної конференції, 10 жовтня, м. Харків	
Орфанні захворювання: мультидисциплінарний погляд на державно-приватне партнерство М.С. Загрійчук, А.В. Дубнов, Л.В. Булах та ін.	45-46
За підсумками науково-практичного форуму, 10 жовтня, м. Київ	

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Вплив структури раціону на метаболічний синдром та інсулінорезистентність Г. Білокоз	6
За підсумками науково-практичного форуму, 4-5 жовтня, м. Київ	
Ведення пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь після перенесеного внутрішньочерепного крововиливу: тандем невролога та кардіолога Ю.В. Фломін, Т.В. Гетьман	33
За підсумками XX Національного конгресу кардіологів України, 25-27 вересня, м. Київ	
Мобільні прилади та здоров'я	50-51

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Лікування глаукоми, хвороби сухого ока та фототоксичного ураження сітківки: останні новини з Рефракційного пленеру А. Hommer, П.А. Бездітко, Л.М. Коваленко	38-39
За підсумками пленеру, 17-19 жовтня, м. Київ	
Стратегії зменшення оксидативного стресу в пацієнтів із глаукомою M.D. Pinazo-Duran, K. Shoaie-Nia, V. Zanop-Moreno та ін.	40-41
Офтальмологія • Дайджест	42
Всеукраїнська конференція «Актуальные вопросы офтальмологии»: в центре внимания – глаукома М.А. Знаменская	43
По итогам научно-практической конференции, 4-5 октября, г. Ивано-Франковск	

esparma®

Знову з вами

З новою силою!
В новій упаковці!

- Багатосторонній цілющий вплив біологічно активних складових бджолоїної отрути
- Глибоке прогрівання тканин завдяки аллілізотіоціонату гірчичної олії
- Протизапальна дія нестероїдного протизапального метилсаліцилату

РЕЗОЛЮЦІЯ
наради алергологів України

«Актуальні питання виявлення і лікування алергічних захворювань»

(м. Київ, 16 жовтня 2019 року)

Алергологічна служба України є важливою ланкою охорони здоров'я, надає допомогу приблизно 8 млн хворих на алергію в країні та відчуває всі негаразди, котрі відбуваються в нашому суспільстві й охороні здоров'я.

Слід зазначити, що алергічні захворювання, за визначенням ВООЗ, є однією з головних проблем охорони здоров'я у світі.

Учасники наради звертаються до МОЗ України та громадськості з такими пропозиціями:

1. Створити єдиний уніфікований підхід до формування алергологічної служби в областях, а також єдину нормативну базу для амбулаторної та стаціонарної допомоги особам з алергічними захворюваннями.
2. Створити експертну раду в галузі алергології (відсутня при МОЗ) і врахувати пропозиції Асоціації алергологів України щодо її складу.
3. Сприяти передачі громадській організації «Асоціація алергологів України» вирішення питань підвищення кваліфікації й атестації лікарів-алергологів і викладачів профільних кафедр.
4. Чітко розмежувати компетенції лікарів-алергологів і лікарів інших спеціальностей при проведенні діагностичних досліджень, алергеноспецифічної імунотерапії та наданні іншої медичної допомоги пацієнтам з алергічними захворюваннями.
5. За сприяння Асоціації алергологів України запровадити короткострокові курси підвищення кваліфікації з актуальних питань алергології для сімейних лікарів.
6. Вирішити питання з реімбурсацією витрат пацієнтів на лікарські засоби для осіб як із бронхіальною астмою, так і з анафілаксією.
7. Віддавати пріоритет вітчизняним виробникам фармацевтичних, імунобіологічних препаратів, алергенів, медичної техніки, внесення їх до державного реєстру.

За дорученням учасників наради алергологів України президент Асоціації алергологів України, д.м.н., професор С.В. Зайков

Ентерожерміна® Форте

Відновлює мікрофлору
кишечника!^{1,6}



**З першого дня
прийому
антибіотиків!¹**

для запобігання діареї,
болю в животі та нудоти²

**Широка
протимікробна дія
вже через 2 години**

(зокрема *C.difficile*)³

**Імуномодулююча
дія⁴**

**Протизапальна
дія⁵**



SANOFI 

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна® Форте суспензія для перорального застосування. Р.П. М03 України №UA/15608/01/01. Наказ М03 України № 1275 від 24.11.2016. 2. Діарея, біль в животі та нудота як симптоми порушення мікрофлори внаслідок прийому антибіотиків. Nista E.C., et al. Bacillus clausii therapy to reduce side-effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 2004 Nov;20(10):1181-8. 3. Скрыпник И.Н. Маслова А.С. Современные спорообразующие пробиотики в клинической практике//Сучасна гастроентерологія.- 2009. - №3(47). - С.81-90. Началом действия всех пробиотических препаратов на основе штаммов бактерий Bacillus можно считать время попадания в желудочно-кишечный тракт. В течение первых двух часов после введения препарата 90% спор переходят в вегетативные формы, что сопровождается интенсивной продукцией физиологически активных веществ (амилаза, липаза, аминокислоты, витамин B2, около 200 антибиотиков, дипиколиновая кислота). 4. Ciprandi C et al. Pediatric Allergy and Immunology 2004; 15:148-151. 5. Caruso A et al. Expression of activation markers on peripheral-blood lymphocytes following oral administration of Bacillus subtilis spores. International Journal of Immunopharmacology [1993, 15(2):87-92]. 6. Ghelardi E. et al. Survival and persistence of Bacillus clausii in the human gastrointestinal tract following oral administration as spore-based probiotic formulation. Journal of Applied Microbiology. 2015;119:552-559.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. ТОВ "Санofi-Авентіс Україна", Київ, 01033, вул. Жиллянська, 48-50а, тел.:+38 (044) 35420 00, факс:+38 (044) 345 20 01 (вартість дзвінків згідно тарифів вашого оператора зв'язку). www.sanofi.ua. SAUA.BCL.19.11.0803. www.enterohermina.ua

ЗМІСТ

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Какова оптимальная продолжительность терапии при нетяжелых внебольничных пневмониях у взрослых? И.Г. Березняков	15-18
--	-------

СТОМАТОЛОГІЯ

Історичні аспекти організації стоматологічної служби в Україні І.П. Мазур	36-37
--	-------

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Новий погляд на профілактичне застосування ацетилсаліцилової кислоти в пацієнтів із цукровим діабетом	5
Остеоартроз: оптимізація лікування Д.Г. Рекалов, С.Х. Тер-Вартаньян	34-35
За підсумками науково-практичної конференції, 31 жовтня – 1 листопада, м. Київ	

НЕВРОЛОГІЯ

Ефективність та безпека препарату Арлеверт® порівняно з бетагістином (48 мг/добу) в пацієнтів із периферичним вестибулярним запамороченням: проспективне міжнародне багатоцентрове подвійне сліпе клінічне дослідження A.W. Scholtz, A. Hahn, B. Stefflova та ін.	28-29
---	-------

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Ппульмонологія • Дайджест	3
---------------------------------	---

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Кишкова мікробіота – важливий «гравець» у патогенезі захворювань людини В.В. Чернявський, О.Є. Абатуров, А.В. Бондаренко	10-11
За підсумками телемосту, 10 жовтня	
Коморбідність у гастроентерології: нові виклики у веденні пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки В.В. Чернявський, М. Хартлеб, Н.О. Суслова	21-22
За підсумками науково-практичної конференції, 24 жовтня	

Персонифицированные подходы к ведению больных с функциональной гастроинтестинальной патологией С.М. Ткач	24-25
---	-------

Адеметіонін у лікуванні хворих на хронічний гепатит С Л.Л. Пінський	27
За підсумками науково-практичної конференції, 9 жовтня, м. Київ	

АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Лабораторная диагностика тромботической микроангиопатии А.А. Мельник	30-31
Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 как независимый маркер риска сердечно-сосудистых заболеваний А.А. Мельник	52-53

САНГІВА®

ДАРНИЦЯ



3-STOP ефекти при запальних захворюваннях ротоглотки*

НОВИНКА!

STOP Біль
Знеболення з першої хвилини до 6 годин¹.

STOP Запалення
Інгібування ЦОГ, зниження рівню прозапальних цитокінів до 8 годин².

STOP Інфекція
Швидка адгезія на слизовій оболонці та тривале вивільнення гексетидину. Вже з другої хвилини до 65 годин – бактерицидна, протигрибкова та віруцидна дія^{3,4}.

Сангіва®

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

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

**За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні, 2016, 2017, 2018, www.choice-of-the-year.com.ua
¹Яремчук С.Є., ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Коломийченка НАМН України», «Місце препарату Півалекс в практиці отоларинголога», Журнал вушних, носових і горлових хвороб, №2, 2012.

²Мазур І.П., «Півалекс в профілактиці та лікуванні стоматологічних захворювань», Сучасна стоматологія, №1, 2012.
³D. B. Wile, J. R. M. Dinsdale & D. H. M. Joynson, Hexetidine: a report on its antibacterial and antifungal properties on the oral flora in healthy subjects, Current Medical Research and Opinion, Published online: 11 Aug 2008.

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

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



Кишкова мікробіота – важливий «гравець» у патогенезі захворювань людини

Десятого жовтня відбулася монотематична відеоконференція, присвячена всебічному розгляду ролі, яку, згідно із сучасними уявленнями, відіграє кишкова мікробіота в патогенезі різних захворювань людини. У рамках заходу відомі вітчизняні вчені представили цікаві та змістовні доповіді. Завдяки інтерактивному формату долучитися до телемосту змогли близько 800 лікарів (терапевтів, педіатрів, сімейних лікарів, гастроентерологів, інфекціоністів) із 17 міст. Учасники отримали змогу ознайомитися з останніми науковими даними щодо функцій кишкової мікробіоти та можливостей її пробіотичної корекції, а також поставити експертам актуальні практичні запитання.



Професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Володимир Володимирович Чернявський висвітлює актуальні практичні аспекти вибору схем лікування захворювань, асоційованих з інфекцією *Helicobacter pylori* (Hр).

– Гастроентерологи щодня призначають антибіотики у складі схем ерадикаційної терапії, мета якої – знищити зумовлену Hр інфекцію. Проте у сфері антихелікобактерної терапії (АХБТ) залишається ще досить багато дискусійних питань (Diasonu S., 2017).

- Іноді Hр є випадковою знахідкою при інших супутніх захворюваннях. Чи потрібно лікувати таких хворих?
- Часто ерадикація призначається при «типових» станах (виразка дванадцятипалої кишки) без тесту на Hр або якщо Hр не виявлена доступними методами. Чи припустимо це?
- Як обрати вірну схему ерадикації за відсутності епідеміологічних даних щодо регіональної чутливості Hр до антибіотиків в Україні?
- Пацієнт відмовляється від лікування схемами 2-ї та 3-ї лінії. Як переконати його в необхідності терапії?
- Як забезпечити максимальну прихильність пацієнта до лікування?
- Як підвищити ефективність і переносимість ерадикаційної терапії?

Більшість цих проблем можна узагальнено розглянути на прикладі клінічного випадку. Пацієнт Н., 34 роки, українець, мешкає в США. Звернувся за альтернативною консультацією на клінічну базу кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, щоб отримати відповіді з приводу своїх сумнівів щодо необхідності й потенційних ризиків схеми ерадикації Hр, призначеної йому сімейним лікарем у США: пантопразол 40 мг 2 р/добу, кларитроміцин 500 мг 2 р/добу, амоксицилін 1000 мг 2 р/добу, тинідазол 500 мг 2 р/добу протягом 14 днів.

Має скарги на метеоризм, більше в другій половині дня; періодично – неоформлений кал (тип 5-6), випорожнення до 4 разів на добу (переважно зранку). З анамнезу відомо, що близько 7 років тому перебував під спостереженням гастроентеролога: було діагностовано синдром подразненої кишки з діареєю. Консультований психіатром: соматоформний тривожний розлад середнього ступеня. Приймав есциталопрам, алпразолам. Наразі ліків не приймає, займається, за його словами, всебічним профілактичним обстеженням. ¹³C-сечовинний дихальний тест на Hр негативний (2013, 2017). Тест на антиген Hр у калі позитивний (2017). У 2017 р. в США було визначено антитіла до Hр, на підставі чого й було призначено вищевикладене лікування.

Власне, вибір стартової схеми ерадикації Hр визначається популяційним рівнем його резистентності до ключових антибіотиків. При цьому на індивідуальному рівні будь-які анамнестичні відомості про попереднє використання будь-якого ключового антибіотика трактується як імовірна резистентність Hр до нього незалежно від популяційних даних (Malfetheriner P. et al., 2017).

Стартова схема ерадикації насамперед залежить від резистентності Hр до кларитроміцину, оскільки це основний антихелікобактерний антибіотик. При високій (>15%) резистентності до кларитроміцину та низькій резистентності до метронідазолу призначається схема на основі інгібіторів протонної помпи (ІПП), метронідазолу та амоксициліну. При низькій (<15%) подвійній резистентності до кларитроміцину та метронідазолу застосовують квадротерапію з вісмутом або невісмутомісну квадротерапію (ІПП, амоксицилін, кларитроміцин, метронідазол). За наявності високої (>15%) подвійної резистентності до кларитроміцину та метронідазолу показана стартова квадротерапія з вісмутом (Malfetheriner P. et al., 2017).

Українською актуальним нині є питання належної тривалості АХБТ. У Маастрихтському консенсусі IV зазначалося, що подовження терміну застосування схеми до 10-14 днів підвищує ймовірність успіху на 5%. Водночас Маастрихтський консенсус V однозначно рекомендує продовжувати АХБТ 1-ї лінії до 14 днів. При цьому зазначається, що збільшення дози ІПП додатково підвищує ефективність лікування. Зрозуміло, що збільшення тривалості АХБТ закономірно викликає занепокоєння щодо можливого негативного впливу на мікробіоту.

У Маастрихтському консенсусі V вказується, що ерадикаційна терапія може впливати на здорову мікробіоту кишечника, що призводить до нетривалих клінічних наслідків (рівень доказів 2, клас рекомендацій В). Проте в клінічній практиці ми часто бачимо пацієнтів, у яких такі наслідки зберігаються набагато довше. Ерадикаційна терапія має проводитися з обережністю у випадку нестабільної або недорозвиненої мікробіоти кишечника з метою уникнення тривалих клінічних наслідків (рівень доказів 2, клас рекомендацій В). Наявні дані вказують, що ці наслідки залежать від схем лікування, які застосовувалися.

! Одним з найбільш відомих, небезпечних і дискомфортних для пацієнта ускладнень антибіотикотерапії, зокрема АХБТ, є антибіотик-асоційована діарея (ААД). На сьогодні ААД визначається як ≥ 3 епізоди неоформлених випорожнень протягом ≥ 2 послідовних днів, що розвинулися на фоні антибіотикотерапії, а також упродовж 2 міс після її завершення.

Основна причина розвитку ААД – надмірний ріст умовно-патогенної флори (*Clostridium difficile*, *Candida*, *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, *Bacterioides fragilis*, *Staphylococcus aureus* тощо), стійкої до антибіотика, який застосовувався. ААД зустрічається в 5-39% пацієнтів, які лікуються антибактеріальними засобами. При цьому частка *C. difficile* в етіологічній структурі ААД дорівнює лише 10-25% (Giannelli F.R., 2017).

Повертаючись до аналізу вищевикладеного клінічного випадку, пацієнту були рекомендовані консультація психіатра та проведення відеоезофагогастроуденоскопії з гістологічними дослідженнями біоптатів для визначення наявності чітких показань до ерадикації Hр. Ендоскопічно була виявлена еритематозна гастропатія, гістологічно – хронічний неатрофічний антральний гастрит, OLGA – 0; Hр – у невеликій кількості (класичні форми). Було призначено 10-денну потрійну схему АХБТ: пантопразол 40 мг по 1 таблетці 2 р/добу, кларитроміцин 500 мг 2 р/добу, метронідазол 500 мг 3 р/добу. Як ад'ювантна пробіотична терапія була призначена Ентерожерміна® по 1 капсулі 3 р/добу.

! Включення препарату Ентерожерміна®, що містить спори *Bacillus clausii*, до складу схеми лікування пояснюється в першу чергу тим, що цей монопробіотик має доведені антагоністичні властивості щодо умовно-патогенної та патогенної мікрофлори і підтвердив свою ефективність у зарубіжних і вітчизняних клінічних дослідженнях (Скряпник І.Н., Маслова А.С., 2009).

Спори *B. clausii* не інактивуються в шлунку та мають стійкість до більшості антибіотиків при поєднаному застосуванні. Протягом 2 год після прийому препарату Ентерожерміна® 90% спор *B. clausii* переходять у вегетативну форму. *B. clausii* синтезують амілазу та ліпазу, амінокислоти, в тому числі незамінні (треонін, глутамінову кислоту, аланін, валін, тирозин, гістидин, орнітин та ін.), вітаміни групи В, а також близько 200 антибіотичних речовин, що забезпечує широку антимікробну активність, у тому числі (in vitro) проти Hр. Встановлено, що препарат на основі *B. clausii* підвищує ефективність ерадикації Hр (Фадєєнко Г.Д., 2009). Також для *B. clausii* доведено антагонізм щодо *S. aureus*, *E. faecium*, адено- та ротавірусів. Бактерії роду *Bacillus* синтезують субтилізін

та каталазу, що активує ріст *Lactobacillus*, нормалізуючи внутрішнє середовище в кишечнику. Доведено протекторний ефект *B. clausii* щодо розвитку ААД (Nista E.C., Candelli M., 2008). Важливо, що самостійна елімінація *B. clausii* зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ) відбувається протягом 30 днів з останнього прийому.

Препарат Ентерожерміна® можна застосовувати як для лікування, так і для профілактики ААД. При цьому варто пам'ятати, що використання пробіотиків зменшує ризик виникнення ААД на 50% лише в тому разі, якщо вони були призначені в перші 72 год від початку застосування антибіотиків (Скряпник І.Н., Маслова А.С., 2009). Що стосується включення *B. clausii* до складу комплексного лікування пацієнтів із Hр-інфекцією, то в Маастрихтському консенсусі V підкреслюється, що стосовно застосування *B. clausii* як ад'ювантної терапії отримані позитивні результати в подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях. *B. clausii* показали свою ефективність у вигляді зменшення побічних ефектів ерадикаційної терапії і підвищення її ефективності. *B. clausii* також включені до рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної асоціації (WGO, 2017), що регламентують показання до призначення пробіотиків у гастроентерології.

Таким чином, раціональне лікування Hр-асоційованих захворювань потребує чіткого визначення показань до ерадикації, аналізу ризиків лікування, а також ухвалення індивідуальних рішень з позиції співвідношення «користь/ризик» відносно вибору схеми ерадикації Hр та ад'ювантної терапії, моніторингу лікування, оцінки його ефективності та, за потреби, застосування резервних схем. Схема ерадикаційної терапії, призначена пацієнту в наведеному клінічному випадку, виявилася ефективною: контрольний тест на Hр дав негативний результат.



Завідувач кафедри педіатрії 1 та медичної генетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Олександр Євгенович Абагуров доклав розповідь про механізми впливу пробіотичної терапії на імунну систему людини.

– Мікробіота й організм людини – єдина система. Геном людського організму та геном його бактерій (метагеном) разом утворюють так званий гологеном. Мікробіота травного тракту людини є надскладною біологічною екосистемою, організованою різними бактеріями, кількість яких сягає 10^{13} - 10^{14} (Vaiserman A.M. et al., 2017). Бактеріальне представництво в організмі людини в 10 разів перевищує кількість його власних клітин, а розмір спільного геному мікробіоти перевищує такий людини більш ніж у 150 разів. За попередньою оцінкою, спільний геном мікробіоти містить близько 3,3 млн мікробних генів (Qin J., 2010).

У мікробіоті співіснують щонайменше 1800 родів і приблизно 15-36 тис. видів бактерій. Переважна більшість (>99%) мікробіоти представлена такими основними родами бактерій (Qin J., 2010): *Firmicutes*, переважно клостридії й еубактерії (64%); *Bacteroides* (23%); *Proteobacteria* (8%); *Actinobacteria* (3%); *Fusobacteria* (<2%); *Verrucomicrobia* (<1%). Близько 80% бактерій мікробіоти травного тракту людини не ростуть на поживних середовищах, тому не можуть бути ідентифіковані звичайними культуральними методами (Morgan X.C., Huttenhower C., 2014). Більш того, останні дослідження із застосуванням методів біосеквенування показали, що навіть найстерильніші середовища заселені бактеріями.

М. Arumugam і співавт., які представляють Європейську молекулярну біологічну лабораторію (EMBL) м. Гайдельберга (Німеччина), виокремили 3 основні ентєротипи мікробіоти травного тракту, асоційовані з домінуванням одного з родів мікроорганізмів – *Bacteroides*, *Ruminococcus* або *Prevotella* (Arumugam M. et al., 2011). Зокрема, ентєротип 1 характеризується високим умістом представників філуму *Bacteroides*, асоційованих із бактеріями родів *Parabacteroides*, *Clostridiales* і *Catenibacterium*. Бактерії цього ентєротипу мікробіоти травного тракту вирізняються високим цукро- і протеїнолітичним потенціалом за рахунок високого вмісту генів, що кодують такі ферменти, як галактозидази, гексозамінідази, протеази. В осіб з ентєротипом 1 відзначається більш високий уміст бактеріальної 5-гідроксиізоурат-гідролази (K07127), яка бере участь у метаболізмі сечової кислоти. Ентєротип 2 характеризується значним представництвом анаеробних

грамнегативних бактерій *Prevotella* та *Desulfovibrio*. З енетротипом 2 також асоційовані бактерії родів *Lactobacillus*, *Dorea* та *Coprococcus*. Ферменти бактерій *Prevotella* та *Desulfovibrio* можуть синергічно брати участь у деградації муцинових глікопротеїнів, присутніх у слизовому шарі кишечника. Специфічною ознакою цього енетротипу є відсутність ферментів пентозофосфатного шляху перетворення глюкози. Енетротип 2 пов'язаний із підвищеним умістом транспортних систем для глутатіону, деяких цукрів й амінокислот із розгалуженим ланцюгом (лейцину, ізолейцину та валіну), що, ймовірно, забезпечує високий рівень ефективності поглинання поживних речовин із позаклітинного середовища. В осіб з енетротипом 2 відзначається підвищена схильність до розвитку ожиріння та подагри. Енетротипу 3 притаманні високий рівень умісту представників роду *Ruminococcus* та наявність супутніх їм бактерій родів *Akkermansia*, *Gordonibacter*, *Ruminococcaceae*, *Staphylococcus*, *Marvinbryantia*, *Symbiobacterium* і *Dialister*. Бактеріальні представники роду *Ruminococcus* та *Akkermansia* здатні руйнувати муцин. Деякі бактерії цього роду беруть участь у розщепленні полісахаридів (крохмалю) і целюлози, тому підвищується рівень всмоктування вуглеводів. Це може спричинити розвиток цукрового діабету.

В організмі людини немає такої системи і таких функцій, на які б не впливали бактерії. Пробиотичні бактерії беруть участь у роботі практично всіх функціональних систем організму, зокрема в перетравленні їжі, біоконверсії, продукції біологічно активних речовин; вступають в антагонізм з інфектами та перешкоджають їх взаємодії з рецепторами; підвищують активність щільних контактів, тим самим змінюючи парацелюлярну проникність слизової оболонки; мають протизапальну активність (Isokrehi R.D. et al., 2017).

На сьогодні доведено, що всі пробиотичні бактерії активно впливають на імунну систему, зокрема на функціональну здатність імунітетів (Wan L.Y. et al., 2016). Найчутливішими до дії пробиотиків клітинами є макрофаги, В- та Т-лімфоцити.

Однією з найбільш вивчених пробиотичних бактерій є спороутворююча *B. clausii*. Тенденція останніх 25 років демонструє постійне та значне збільшення кількості публікацій, обраних за ключовими словами «*Bacillus*» + «probiotic» (Elshagabee F.M., 2017), що свідчить про неймовірне зростання зацікавленості вчених. Наразі повністю вивчений не тільки геном *B. clausii*, а й її метаболізм і метаболіти; також показано, що серед них немає активних речовин, які б істотно впливали на функції макроорганізму чи завдавали шкоди його клітинам. Тому сьогодні цей пробиотик є одним з найбільш безпечних. Було показано, що гени, які беруть участь в імунній і запальній відповідях енетроцитів (понад 200), є чутливими до *B. clausii* (Di Caro S. et al., 2005). *B. clausii* регулює активність генів таких протеїнів, як інтерлейкін (ІЛ) 1β, ІЛ-6, ІЛ-13, Нсп40, протеоглікан 2, сіалофорин, катепсин S, β-дефензин 126, Н-фактор 1, рецептор фактора некрозу пухлини (ФНП), рецептор ІЛ-15, соматомедин С, активатор плазміногену тощо.

Встановлено, що *B. clausii* чинить вплив на експресію toll-подібних рецепторів (toll-like receptor – TLR) (Pradhan B., 2016), зокрема підвищують експресію TLR9, які відповідають за розпізнавання ДНК патогенних бактерій. У ранній період після стимуляції макрофагів прийом *B. clausii* сприяє продукції інтерферону (ІФН) 1 типу, а вплив *B. clausii* на TLR5 у більш пізній період зменшує синтез прозапальних цитокінів. Уведення бактерій *B. clausii* сприяє зниженню рівня концентрації прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП-γ та ФНП-α, а також підвищенню рівня протизапального цитокіну ІЛ-10, який перешкоджає розвитку запального процесу, у тому числі при хронічних запальних захворюваннях ШКТ (Dar H.Y. et al., 2018).

B. clausii посилюють продукцію макрофагами ІФН-α2, який сприяє синтезу речовин із протівірусною активністю, що пояснює протівірусну дію цього пробиотичного штаму (Honda K. et al., 2006; Pradhan B., 2016). *B. clausii* також впливають на експресію макрофагами хемокінів: при цьому спочатку активуються хемокіни, що стимулюють міграцію плазмодитів у вогнище запалення, а в кінці захворювання, навпаки, знижується активність рекрутингу клітин, які зумовлюють повторну активацію запалення (Pradhan B., 2016).

Таким чином, одразу після застосування *B. clausii* відбувається підвищення, а з плином часу – інгібування активності імунних механізмів. Індукція прозапальної реакції в ранньому періоді дії й активація протизапальних механізмів у більш пізні моменти відповідають фазам запального процесу, спричиненого патогенними агентами (Dar H.Y. et al., 2018), і роблять *B. clausii* оптимальним пробиотиком для застосування в комплексній терапії та профілактиці різноманітних інфекційних захворювань.



Професор кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Андрій Володимирович Бондаренко зосередився на практичних аспектах клінічного використання пробиотиків при гострих кишкових інфекціях (ГКІ):

– Головною характеристикою всіх ГКІ є розвиток діарейного

синдрому, який швидко призводить до дегідратації організму, що становить реальну загрозу для життя пацієнта. За даними ВООЗ, у світі щороку реєструється до 1-1,5 млрд випадків діареї. У глобальному масштабі діарейні захворювання спричиняють до 4 млн летальних наслідків щороку та займають 2-ге місце (після захворювань серцево-судинної системи) в структурі причин смерті, що настає протягом 2-3 днів. Мікробіологічне виділення й ідентифікація збудників діарейного захворювання займають понад 48 год, отже, результати бактеріологічних досліджень не дають своєчасної діагностичної інформації щодо ведення пацієнта, тому вибір тактики емпіричної терапії залежить від конкретної клінічної ситуації. Насамперед слід визначитися, до якої з основних патогенетичних груп належить діарейне захворювання в конкретного пацієнта: харчові токсикоінфекції (ХТІ), водянисті чи інвазійні діареї (Парфьонов А.І., 2015).

ХТІ – це захворювання, зумовлені не стільки самими патогенними мікроорганізмами, скільки їх екзотоксинами, тому провідним у їх клінічній картині є виражений диспепсичний синдром, а не діарея. Базисним заходом у лікуванні ХТІ є промивання шлунка, воно забезпечує видалення токсинів та перешкоджає їх усмоктуванню в кровоток (у легких випадках цим вичерпується весь обсяг медичної допомоги). В інших ситуаціях можуть знадобитися ентеросорбенти, які поглинають екзо- й ендотоксини та фіксують на своїй поверхні бактерії і віруси.

Провідними збудниками водянистої діареї, в разі якої в пацієнтів переважають явища ентериту або гастро-ентериту, виступають віруси (рота-, ентеро-, адено-, корона-, астро-, рео-, каліцивіруси). Крім того, водянисту діарею також можуть спричинити бактерії (*V. cholerae* O1 та O139, умовно-патогенні *E. coli* O6, O8, O15, O20, O25, O27, O63, O78, O115, O148, O159 та ін.) та найпростіші (*Cryptosporidium spp.*). На перше місце в лікуванні пацієнтів з осмотичною діареєю виходить замісна терапія (протоє-, ліпо-, амілолігічні ферменти), із секреторною діареєю – регідратаційна терапія (оральна чи інфузійна регідратація залежно від ступеня зневоднення). За відсутності запального процесу в кишечнику можливе застосування антидіарейних препаратів, зокрема лопераміду.

Інвазивні діареї клінічно характеризуються колітом і наявністю домішок крові в калі. Збудниками інвазивної (кров'янистої) діареї зазвичай стають бактерії (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*, ентероінвазивна кишкова паличка (*E. coli* O124, O151), ентерогеморагічна кишкова паличка (*E. coli* O157: H7), *Yersinia spp.*, *C. difficile*, *C. perfringens* тип 3, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.* та ін.) і найпростіші (*Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Giardia lamblia*). Виходячи з патогенетичних механізмів розвитку інвазивної діареї, застосовується весь арсенал доступних засобів: дієтотерапія, оральна регідратація, замісна ферментотерапія, ентеросорбція. Вирішується питання про призначення етіотропної антибіотикотерапії або альтернативних етіотропних засобів, що зберігають мікробіоценоз, – пробиотиків і бактеріофагів.

Застосування пробиотиків при ГКІ має відповідну доказову базу. Встановлено, що пробиотики відновлюють домінуючу нормальну кишкову мікрофлору, підтримують цілісність слизової оболонки кишечника, нормалізують електролітний баланс, а також знижують тривалість діарейного синдрому.

Встановлено, що дисбіоз кишечника розвивається у 80-100% пацієнтів із ГКІ вже в перші дні захворювання; він призводить до порушення імунних, метаболічних і регуляторних функцій макроорганізму (Lloed-Price J. et al., 2016). Лікар має ставити за терапевтичну мету відновлення мікрофлори кишечника хворого або ж проведення такого лікування, яке принаймні не чинить негативного впливу на звичайний склад і локалізацію основних представників нормальної мікрофлори. При цьому застосування пробиотичних препаратів, що містять лактобацили та біфідобактерії, при ГКІ може бути не показаним (Андреева І.В., 2006; Яковенко Е.П. і соавт., 2011). Так, при вторинній недостатності лактази, що розвивається практично у всіх випадках вірусних ентеритів, лактобацили протипоказані (може розвинути так званий D-лактацидоз, особливо в дітей). Крім того, слід урахувати вузький спектр дисбіотичних корекцій цих препаратів і пряму залежність їхнього ефекту від кількості життєздатних клітин. Відзначається також швидка елімінація

лакто- та біфідобактерій при їх уведенні в агресивне середовище кишечника. На сьогодні є публікації, які вказують на те, що деякі лакто- та біфідобактерії можуть спричинити випадки ендокардиту, менінгітів, пневмоній і сепсису в ослаблених хворих за рахунок транслокації бактерій і потрапляння їх у кровоток.

Згідно з рекомендаціями FAO/ВООЗ (2002), пробиотик повинен:

- бути життєздатним – зберігатися при проходженні через ШКТ (резистентність до дії жовчних кислот, соляної кислоти та панкреатичних ферментів), швидко розмножуватися в агресивному середовищі;
- бути безпечним – мати натуральне походження, стійкий генотип, авірулентність й атоксигенність;
- виявляти антагонізм до патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів;
- не чинити впливу на нормальну мікрофлору кишечника;
- мати широкий спектр метаболічної активності;
- індукувати фактори неспецифічного захисту;
- бути стабільним при зберіганні.

Цим вимогам цілком відповідає *B. clausii*. Геном *B. clausii* був повністю розшифрований у 2005 р., а таксономічна ідентифікація штаму ратифікована Інститутом Пастера (Франція). *B. clausii* визнані безпечними Європейським агентством з безпеки продуктів харчування (EFSA) та входять в Рекомендації Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO, 2017).

На фармацевтичному ринку України пробиотик на основі *B. clausii* представлений у вигляді препарату Ентерожерміна®, який має 2 різні форми випуску (капсули, суспензія оральна). Початок пробиотичної дії препарату Ентерожерміна® відзначається вже через 2 год після перорального прийому. *B. clausii* не колонізують слизову оболонку ШКТ і самостійно елімінуються з нього протягом 30 днів.

Потрапляючи в ШКТ, *B. clausii* створюють захисний мікробіологічний бар'єр завдяки синтезу каталази та субтилізину, конкурентному блокуванню специфічних локусів, а також синтезу бактеріоцинів і дипіколінової кислоти (Urdaci M.C. et al., 2004). Завдяки цьому прийом *B. clausii* сприяє відновленню нормальної мікрофлори кишечника. *B. clausii* також інгібують низку патогенних мікроорганізмів: *S. aureus*, *Enterococcus faecium*, *Peptoclostridium difficile*, *Micrococcus spp.*, *Lactococcus lactis*, *Candida albicans*, рота- й аденовіруси. Активність щодо останніх обґрунтовує доцільність застосування препарату на основі *B. clausii* при вірусних гастроентеритах. *B. clausii* здатні «протезувати» метаболічну активність мікробіоти, активувати детоксикаційну активність кишечника та підвищувати активність процесів травлення (Urdaci M.C. et al., 2004).

B. clausii модулюють активність імунної відповіді за рахунок реалізації таких механізмів:

- переспрямування імунної Th2-відповіді на більш фізіологічну Th1;
- стимулювання проліферації Т-клітин (CD4+)
- підвищення активності лімфоцитів і синтезу sIgA в еверових бляшках;
- ІgА-стимуляція макрофагальної активності;
- зниження утворення ФНП-α та пов'язаного з ним апоптозу колоноцитів;
- стимуляція продукції ендogenous ІФН.

Україн важливим з практичного погляду є те, що, на відміну від багатьох інших пробиотиків, спори *B. clausii* мають хромосомну природну резистентність до антибіотиків і будуть дійсно ефективні в тому випадку, якщо пацієнту з ГКІ необхідне призначення антибактеріальних препаратів.

Після завершення виступів була організована інтелектуальна вікторина, під час якої учасники з різних міст відповідали на 6 запитань щодо мікрофлори кишечника людини й особливостей клінічного застосування препарату Ентерожерміна®. Показник залучення до брейрингу сягнув майже 100%, лідерами у швидкому наданні правильних відповідей стали лікарі з Одеси, Дніпра, Харкова, Тернополя, Запоріжжя та Херсона, утім, розрив між переможцями і рештою учасників був символічним – лише декілька балів. Крім того, від аудиторії до спікерів конференції надійшло багато цікавих запитань практичного змісту, що стосувалися безпеки пробиотиків у різних категоріях пацієнтів, тривалості антихелікобактерної та пробиотичної терапії в пацієнтів із Нр-інфекцією, переваг застосування біоантисептика Ентерожерміна® в пацієнтів з ААД, нюансів призначення пробиотиків на тлі антибактеріальної та проти-грибової терапії, особливостей емпіричного лікування ГКІ тощо.

Конкор® Конкор® Кор

Бісопрололу фумарат



Працює на **результат**

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



RUS-CIS / KONKO / 0219/0023

Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астенія, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інфор-

мація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231-8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353: 9-13.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

 **acino**

Швейцарські стандарти якості

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[®]

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданик**, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Б.М. Маньковський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
- В.І. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- І.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[®]

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

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

Контактні телефони

Редакція +380 (44) 521-86-86

Відділ маркетингу +380 (44) 521-86-93

Відділ передплати +380 (44) 364-40-28

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

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

Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ»,

м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 10.

Підписано до друку 25.11.2019.

Замовлення № 9440. Тираж 33 000 прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

ЕНГІСТОЛ
Лікарські засобиУ комплексному лікуванні
грипу та інших вірусних
захворювань**

Показання*

- Гострі та хронічні інфекційні захворювання вірусного походження:
 - гепатит
 - цитомегаловірусна інфекція
 - герпес
 - бронхіт
 - пневмонія
 - коклюш
 - грип, ГРВІ

Дія*

- Імунокоригуюча (непряма протівірусна)
- Протизапальна
- Дезінтоксикаційна

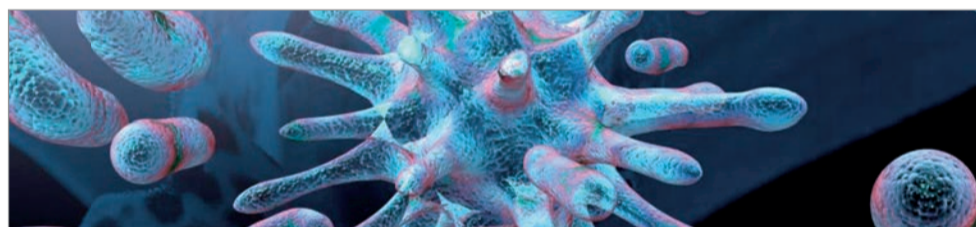


Інформація про лікарські засоби призначена для медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарські засоби, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

* Енгістол, розчин для ін'єкцій. Річ. UA/2053/01/01 від 02.10.2019. Склад: діючі речовини: 1,1 мл розчину містить: Sulfur D4 – 3,3 мг, Sulfur D10 – 3,3 мг, Vincetoxicum hirundinaria D6 – 6,6 мг, Vincetoxicum hirundinaria D10 – 6,6 мг, Vincetoxicum hirundinaria D30 – 6,6 мг; Допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: У позитивних випадках можуть виникати висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка. Протипоказання. Плавильна чутливість до будь-якого компонента препарату.

** Енгістол, таблетки. Річ. UA/2053/02/01 від 20.02.2018. Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить: Sulfur D4 – 37,5 мг, Sulfur D10 – 37,5 мг, Vincetoxicum hirundinaria D6 – 75 мг, Vincetoxicum hirundinaria D10 – 75 мг, Vincetoxicum hirundinaria D30 – 75 мг; Допоміжні речовини: мальтоза, моногідрат. Побічні реакції: В окремих випадках можливі реакції гіперчутливості. Протипоказання. Плавильна чутливість до будь-якого компонента препарату.

Виробник: Біологіше Хайльміittel Хельм ЛідХ/Біологіше Хайльміittel Heel GmbH. Маркет заперещено Закономим 29.10.19 р.

PROIPRE
BIOTICPRO/PRE BIOTIC 2020
II МІЖНАРОДНИЙ КОНГРЕС
ПРО КОРИСНІ МІКРООРГАНІЗМИ
21 ЛЮТОГО 2020 року, м. КиївBRUNO POT
(Brusel)ARTHUR OUWEHAND
(Finland)MARIYA PETROVA
(Belgium)ALOJZ BOMBA
(Slovakia)MAGALI COTTEILLAT-SIMMONS
(France)HANS VERSTRAELLEN
(Belgium)GORAN HAUSER
(Croatia)

PRO/PRE BIOTIC 2020 – це:

- Єдиний конгрес в Україні з питань про- та пребіотичної терапії.
- Сертифікат - 50 БАЛІВ.
- Колаборація міжнародного та вітчизняного досвіду з питань використання про- та пребіотиків.
- 7 іноземних спікерів-експертів у сфері гастроентерології, педіатрії, нутриціології, гінекології.
- Доповіді від провідних українських експертів.
- Більше 25 наукових доповідей, БЕЗ РЕКЛАМИ.

ДО УЧАСТІ ЗАПРОШУЮТЬСЯ ЛІКАРІ
НАСТУПНИХ СПЕЦІАЛІЗАЦІЙ:

- Педіатрія та сімейна медицина
- Гінекологія, акушерство та неонатологія
- Гастроентерологія (доросла та дитяча)
- Дієтологія
- Алергологія та імунологія
- Дерматологія та косметологія

ЗАРЕЄСТРУВАТИСЯ НА ПОДІЮ ВЖЕ СЬОГОДНІ:

WWW.PROPREBIOTIC.COM.UA

+38 099 018 73 69, Сніжана





АМОКСИЛ-К

ПРОФЕСІЙНИЙ ВИБІР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙ В АМБУЛАТОРНІЙ ПРАКТИЦІ



АМОКСИЛ-К 1000. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну (у формі амоксициліну тригідрату) 875 мг, клавуланової кислоти (у формі калію клавуланату) 125 мг. **АМОКСИЛ-К 625.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1 таблетка містить амоксициліну тригідрату у перерахуванні на амоксицилін 500 мг та суміш калію клавуланату і мікрокристалічної целюлози у співвідношенні (1:1) у перерахуванні на клавуланову кислоту 125 мг. **Показання¹.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: гострий бактеріальний синусит; гострий середній отит; підтвержене загострення хронічного бронхіту; негоспітальна пневмонія; цистити; пієлонефрити; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. **АМОКСИЛ-К.** Порошок для розчину для ін'єкцій. 1 флакон містить стерильної суміші (5:1) амоксициліну натрієвої солі та клавуланату калієвої солі, у перерахуванні на амоксицилін 1,0 г і клавуланову кислоту 0,2 г. **Показання.** Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до Амоксилилу-К мікроорганізмами, таких як: тяжкі інфекції горла, носа та вуха (мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами); загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу); негоспітальна пневмонія; цистит; пієлонефрит; інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток і суглобів, у т.ч. остеомиєліти; внутрішньочеревні інфекції;

1. Вказані показання відносяться до обох препаратів Амоксил-К 1000 та Амоксил-К 625. 2. Вказані протипоказання та побічні реакції відносяться до препаратів Амоксил-К, Амоксил-К 625 та Амоксил-К 1000. Перелік наведено у скороченому вигляді (для більш детального ознайомлення див. ІМЗ лікарських засобів). Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкціях для медичного застосування (ІМЗ) лікарських засобів Амоксил-К 1000; Амоксил-К 625; Амоксил-К. Інформація про лікарські засоби виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Р.П.: № UA/10656/01/01 необмежений з 012.03.2015 р.; № UA/10915/01/01 необмежений з 20.08.2015 р.; № UA/15934/01/01 від 28.04.2017 р. до 28.04.2022 р. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 08.11.19.

інфекції статевих органів у жінок. Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях у таких зонах: шлунково-кишковий тракт; органи малого таза; голова та шия; жовчні шляхи. **Протипоказання².** Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, до будь-яких антибактеріальних засобів групи пеніцилінів. Наявність в анамнезі тяжких реакцій гіперчутливості (в т.ч. анафілаксії), пов'язаних із застосуванням інших β-лактамних агентів (у т.ч. цефалоспоринов, карбапенемів або монобактамів). Наявність в анамнезі жовтяниці або дисфункції печінки, пов'язаних із застосуванням амоксициліну/клавуланату. **Побічні реакції².** Інфекції та інвазії: кандидоз шкіри та слизових оболонок. Кровоносна та лімфатична системи: оборотна лейкопенія, тромбоцитопенія, оборотний агранулоцитоз та гемолітична анемія. Імунна система: ангіоневротичний набряк, анафілаксія, сироваткоподібний синдром, алергічний васкуліт. Нервова система: запаморочення, головний біль. Травний тракт: діарея, нудота, блювання. З боку гепатобіліарної системи: помірне підвищення рівня АСТ та/або АЛТ; гепатити та холестатична жовтяниця. Шкіра та підшкірні тканини: шкірні висипання, свербіж та кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пухирчастий екзофоліативний дерматит, гострий генералізований екзантематозний пустульоз. Нирки та сечовидільна система: інтерстиціальний нефрит, кристалурія. **Виробник:** АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). **Категорія відпуску:** Відпускається за рецептом лікаря.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

И.Г. Березняков, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Какова оптимальная продолжительность антибактериальной терапии при нетяжелых внебольничных пневмониях у взрослых?



И.Г. Березняков

На заре антибиотической эры (до середины 1940-х гг.) продолжительность антибактериальной терапии (АБТ) внебольничных пневмоний (ВП) составляла от 1,5 до 4 дней – в зависимости от достигнутого эффекта [1]. Однако вскоре сформировалась и возобладала точка зрения о необходимости продолжения АБТ и после разрешения жалоб и симптомов. Так, авторы статьи, опубликованной в 1945 г., лечили больных пневмонией «до наступления несомненного клинического улучшения и снижения температуры тела <math><37,8\text{ }^{\circ}\text{C}</math> на протяжении 12 ч, ... затем еще в течение 2-3 дней» [2].

В последующие десятилетия пациентам с неосложненной ВП рекомендовалось назначать антибиотики (АБ) сроком на 7-10 и более дней, хотя в ряде случаев подобная продолжительность АБТ признавалась излишней. В частности, в исследованиях в Африке была продемонстрирована равнозначная эффективность АБТ пневмоний на протяжении 1, 3 и 7 дней [3, 4]. Тем не менее представление о необходимости продолжать лечение АБ после разрешения клинической симптоматики остается господствующим и в настоящее время. Так, согласно протоколу оказания помощи больным ВП, введенному в действие в Украине в 2007 г., АБТ продолжается в течение 3-5 дней после нормализации температуры тела, составляя ориентировочно 7-10 дней [5]. В последних по времени публикации адаптированных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ВП в Украине (2019) АБТ пневмоний легкой степени тяжести рекомендуется завершить в течение 3-4 дней после нормализации температуры тела и разрешения других симптомов заболевания, среднетяжелой ВП – спустя 2-3 дня после стойкой нормализации температуры тела [6].

На первых порах продолжение АБТ после разрешения симптомов обосновывалось стремлением предупредить возникновение рецидивов. Со временем его вытеснило представление, что для профилактики возникновения антибиотикорезистентности необходимо завершить предписанный курс АБТ вне зависимости от сроков наступления клинического выздоровления или улучшения [7]. Еще одним обоснованием продленной АБТ является неполное разрешение клинической симптоматики к моменту ожидаемого прекращения приема АБ, например сохранение кашля, отклонений в клинических анализах (повышенная СОЭ) или при рентгенографии органов грудной клетки (усиление легочного рисунка и др.).

На самом деле ни одно из перечисленных соображений не соответствует действительности. Анализ случаев рецидивирующих пневмоний свидетельствует, что они, как правило, вызываются другими серотипами бактерий, отличными от первоначального возбудителя, что указывает скорее на реинфекцию, а не на рецидив [1]. Продленный прием противомикробных препаратов ассоциируется с возрастанием риска возникновения антибиотикорезистентности, а не со снижением такового [8]. К примеру, лечение β -лактамами АБ свыше 5 дней повышает вероятность фарингеального носительства пенициллинорезистентных пневмококков в 3,5 раза (рис. 1) [9]. Наконец, уникальность АБ как класса лекарственных препаратов заключается в том, что они действуют не на мишени в клетках человеческого организма, а на бактерии. Следовательно, задача данных лекарственных средств – уничтожить или затормозить рост и размножение возбудителей бактериальных инфекций. При этом клиническое выздоровление или улучшение опережает обратное развитие морфологических отклонений, обусловленных пневмонией. И, несмотря на наличие у некоторых классов АБ дополнительных (неантибиотических) свойств (например, у макролидов – иммуномодулирующих, прокинетикических и др.), эти препараты не следует рассматривать в качестве средств для лечения кашля, лихорадки, одышки и т. п.

Нежелательные последствия продленной АБТ не ограничиваются возрастанием риска распространения антибиотикорезистентности. Избыточная по продолжительности АБТ ассоциируется с увеличением расходов на лечение, негативным влиянием на микробиом (совокупность бактерий, живущих внутри и на поверхности организма человека), возрастанием риска побочных эффектов, а также со снижением комплаентности (готовности больных соблюдать предписанный врачом режим лечения). Вопрос же об оптимальной длительности лечения ВП антибактериальными препаратами остается открытым.

Со второй половины прошлого десятилетия в литературе появляются предложения по сокращению продолжительности АБТ пневмоний. В 2007 г. эксперты Американского общества инфекционистов (IDSA) и Американского торакального общества (ATS) впервые рекомендовали 5-дневный курс лечения нетяжелых ВП при условии, что у больного отсутствует лихорадка на протяжении 48-72 ч и имеется не более 1 признака клинической нестабильности [10]. Однако научные доказательства, за исключением результатов единичных клинических исследований, в пользу данной рекомендации представлены не были. Вскоре были опубликованы результаты 2 метаанализов, в которых была продемонстрирована сопоставимая эффективность кратких (не более 7 дней) и продленных (свыше

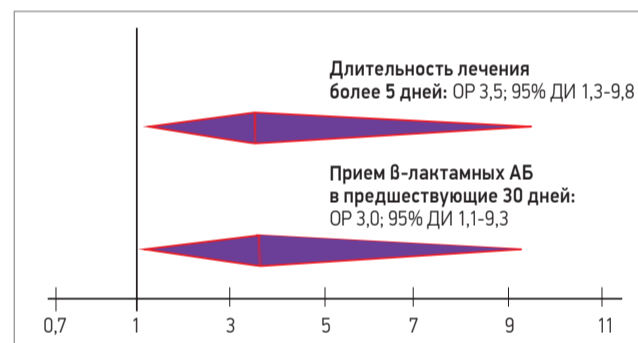


Рис. 1. Факторы риска фарингеального носительства пенициллинорезистентных пневмококков
Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

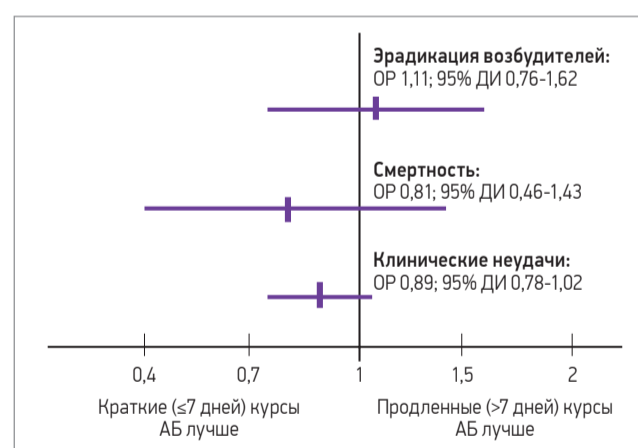


Рис. 2. Сравнительная эффективность кратких (≤ 7 сут) и традиционных (> 7 сут) курсов АБТ у больных нетяжелой ВП

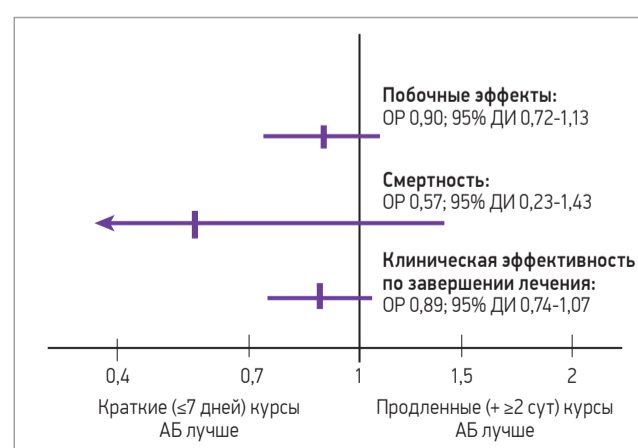


Рис. 3. Сравнительная эффективность кратких и продленных курсов АБТ при ВП у детей и взрослых

7 дней) курсов АБТ пневмоний. В первом из них проанализированы данные 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ; $n=2796$), в которых сравнивали результативность монотерапии АБ разной продолжительности у взрослых больных ВП. При этом в 10 РКИ в качестве АБ, который назначался кратким курсом, тестировался азитромицин, в остальных – β -лактамы, фторхинолоны и кетолиды. Вероятность клинических неудач, смерти, эрадикации (уничтожения) возбудителей в группах сравнения оказалась сопоставимой (рис. 2). Авторы заключили, что взрослые пациенты с нетяжелой ВП могут эффективно и безопасно лечиться курсами АБ продолжительностью ≤ 7 дней [11].

В другой метаанализ включили 7 двойных слепых РКИ: 5 – с участием взрослых, получавших лечение по поводу ВП амбулаторно или в стационаре и не нуждавшихся в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 2 – с участием детей в возрасте от 2 до 59 мес. В этих РКИ сравнивали эффективность краткой (не более 7 сут) и продленной АБТ (превышавшей по продолжительности краткую не менее чем на 2 сут), причем в обеих группах использовался один и тот же АБ в одной и той же суточной дозе. У взрослых сравнивали следующие режимы АБТ: амоксициллин (3 или 8 дней), гемифлоксацин (5 или 7 дней), цефуроксим аксетил (7 или 10 дней), цефтриаксон (5 или 10 дней) и телитромицин (5 или 7 дней).

Сравниваемые режимы АБТ не различались ни по клинической эффективности, ни по влиянию на смертность, ни по переносимости (рис. 3). Авторы пришли к выводу, что краткий курс лечения АБ следует в первую очередь рассматривать у больных с быстрой положительной динамикой в клинической картине заболевания в ответ на стартовую АБТ. Поскольку в группах сравнения использовалась монотерапия одним и тем же АБ, результаты исследования не позволяли судить, оказывает ли сходные эффекты комбинированная АБТ. Также следует проявлять осторожность при экстраполяции выводов на госпитализированных больных со среднетяжелой и тяжелой ВП [12].

Очевидно, что ни один из представленных метаанализов невозможно использовать для обоснования 5-дневного курса АБТ в случае ВП, поэтому предложения американских коллег не были поддержаны в Европе. Эксперты Британского торакального общества в 2009 г. определили продолжительность АБТ пациентов с нетяжелой неосложненной ВП в 7 дней [13], специалисты Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и Европейского респираторного общества – 2 года спустя, в 2011-м, – в ≤ 8 дней, но только у ответивших на лечение больных в соответствии с критериями клинической стабильности [14]. Лишь в 2014 г. представители другой британской организации – Национального института здоровья (NICE) – поддержали 5-дневный курс лечения ВП легкой степени тяжести при условии, что симптомы заболевания улучшаются в течение первых 3 дней терапии [15]. Препаратом выбора, согласно рекомендациям экспертов NICE, должен быть амоксициллин, а у лиц с аллергией на пенициллины – макролид или тетрациклин. Вместе с тем убедительная аргументация в пользу такого подхода и на этот раз отсутствовала.

Следует отметить, что в 2008 г. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) утвердило 4 показания для использования левофлоксацина в высокой дозе краткими (5-дневными) курсами, одним из этих показаний являлась ВП. Однако респираторные фторхинолоны ни в Европе, ни в США не рассматриваются в качестве препаратов выбора в терапии нетяжелых ВП в амбулаторных условиях (хотя в ряде национальных рекомендаций, включая Украину, фигурируют в качестве альтернативных средств).

В 2018 г. опубликованы еще 2 систематических обзора, посвященных сравнению эффективности кратких и продленных курсов АБТ у больных ВП. Авторы Кокрановского сотрудничества не нашли ни одного завершеного РКИ с участием подростков и взрослых, в которых бы сравнивалась эффективность краткого (≤ 7 дней) и продленного (> 7 дней) лечения

Продолжение на стр. 16.

Какова оптимальная продолжительность антибактериальной терапии при нетяжелых внебольничных пневмониях у взрослых?

Продолжение. Начало на стр. 15.

ВП в амбулаторных условиях одним и тем же АБ в одинаковых суточных дозах [16]. Из анализа, в частности, были исключены 2 РКИ, в которых сравнивали эффективность 5- и 7-дневной терапии ВП одинаковыми дозами гемифлоксацина и телитромицина, поскольку оба эти АБ редко используются в клинической практике для лечения пациентов с ВП, а их профиль безопасности далек от оптимального. Так, гемифлоксацин в 2009 г. не был одобрен Европейским медицинским агентством (ЕМА) для лечения нетяжелых ВП из-за сомнительного соотношения между риском и пользой [17], а риск лекарственного поражения печени при использовании телитромицина на 82% выше, чем при лечении другими АБ [18].

В другом обзоре на основании результатов 21 исследования (из которых 19 – РКИ) проанализирована эффективность краткого (≤ 6 сут) и продленного (≥ 7 сут) курсов лечения ВП [19]. Частота клинического излечения оказалась сопоставимой как по данным всех включенных исследований, так и при раздельном анализе у пациентов, получавших лечение амбулаторно, в условиях стационара, а также одним и тем же АБ (рис. 4). Впервые было продемонстрировано снижение смертности при использовании кратких курсов АБТ при ВП по сравнению с продленными – при анализе данных как всех исследований, так и только тех, в которых сравнивались 3-5-дневные курсы АБТ с более длительными (≥ 7 сут). В то же время различия в смертности больных, получавших лечение в амбулаторных условиях, отсутствовали (рис. 5). Наконец, частота возникновения побочных эффектов и рецидивов пневмонии при 3-5-дневных курсах АБТ не отличались от таковой у пациентов, получавших более длительное лечение АБ, а частота тяжелых побочных эффектов (нежелательных лекарственных явлений – НЛЯ) и вовсе была ниже в группе краткой АБТ (рис. 6). Таким образом, доказательства, получавших преимущественно в РКИ, свидетельствуют, что у взрослых пациентов с ВП лечение АБ на протяжении ≤ 6 сут, во-первых, столь же эффективно, как и более продолжительное, а во-вторых, вероятно, превосходит последнее по влиянию на смертность и возникновение тяжелых побочных эффектов.

Накопленные к настоящему времени научные данные были учтены в обновленных рекомендациях NICE и IDSA/ATS, речь о которых пойдет ниже (оба документа были опубликованы осенью этого года), но прежде имеет смысл обсудить возможные подходы к сокращению продолжительности АБТ больных ВП и аргументацию как за, так и против каждого из них.

К подобным подходам относительно сокращения длительности АБТ пневмоний можно отнести следующие:

- 1) использование АБ с длительным периодом полувыведения;
 - 2) увеличение разовой дозы АБ;
 - 3) парентеральное введение АБ;
 - 4) использование комбинаций АБ;
 - 5) подтверждение адекватности предложений экспертов IDSA/ATS в клинических исследованиях [20].
- Итак, анализируем эти подходы.

1. Возможно ли сократить длительность АБТ пневмоний, используя АБ с длительным периодом полувыведения?

Наилучшим примером подобных АБ является азитромицин. Уникальные фармакокинетические свойства гарантируют сохранение концентраций препарата в очаге воспаления, превышающие минимальные подавляющие концентрации (МПК) для ключевых возбудителей ВП, спустя несколько дней после приема последней дозы азитромицина. Поэтому данный представитель 15-членных макролидов может применяться краткими (3-5-дневными) курсами. Эффективность подобных курсов азитромицина у больных с инфекциями нижних дыхательных путей, в том числе с ВП, неоднократно подтверждена в клинических исследованиях начиная с конца 1980-х гг., а также авторами Кокрановского обзора [21]. В настоящее время официально утверждены 2 кратких курса лечения ВП азитромицином:

- 3-дневный (по 0,5 г внутрь 1 р/сут 3 дня подряд);
- 5-дневный (0,5 г внутрь 1 р/сут в 1-й день, по 0,25 г внутрь 1 р/сут – со 2-го по 5-й день терапии).

Таким образом, использование АБ с длительным периодом полувыведения может быть одним из подходов к сокращению продолжительности АБТ пневмоний. Однако в рамках обсуждения затронутой темы можно задать еще один вопрос.

1.1. Возможно ли лечение больных ВП курсами АБ с длительным периодом полувыведения длительностью менее 3 дней?

В середине прошлого десятилетия в клиническую практику активно внедряли специальную лекарственную форму

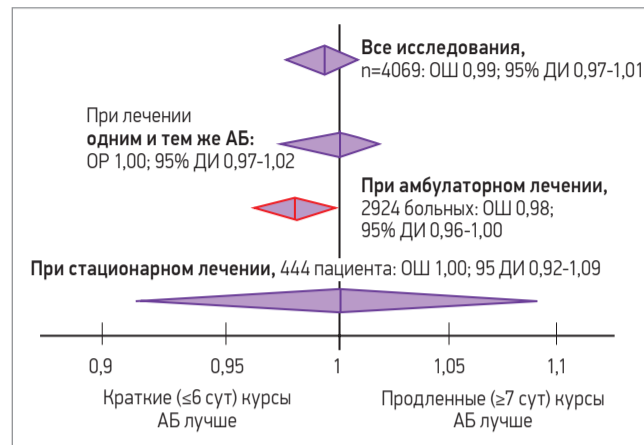


Рис. 4. Клиническое излечение при лечении ВП у взрослых краткими и продленными курсами АБТ

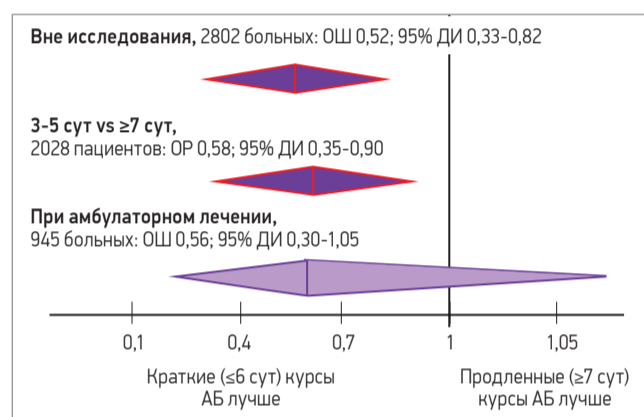


Рис. 5. Смертность при лечении ВП краткими и продленными курсами АБТ у взрослых пациентов

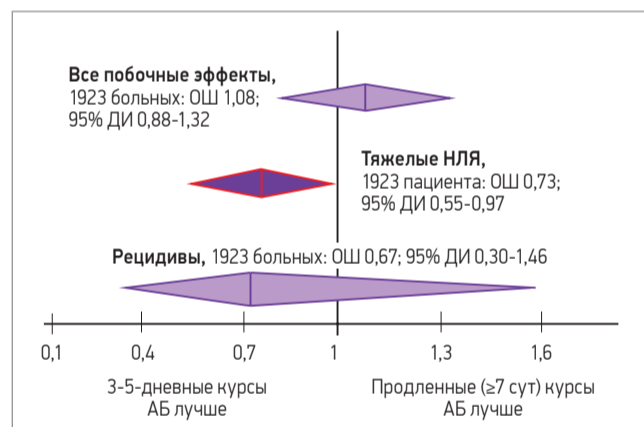


Рис. 6. Переносимость лечения и частота рецидивов при кратких и продленных курсах АБТ ВП у взрослых

азитромицина (микросферы) 2,0 г для лечения ВП одной дозой. В 2 РКИ, в каждое из которых были включены более 400 больных ВП, продемонстрирована сопоставимая эффективность однократного приема микросфер азитромицина и недельной терапии левофлоксацином или кларитромицином [22, 23]. Если переносимость макролидов в сравнительном исследовании [23] не различалась, то сравнение переносимости микросфер азитромицина с таковой левофлоксацина оказалось не в пользу первых. В частности, диарея длительностью до 2 сут в группе приема азитромицином регистрировалась более чем в 2,5 раза чаще ($p < 0,05$; рис. 7) [22].

Аргументами против широкого внедрения лечения ВП одной дозой азитромицина могут быть следующие:

- неготовность пациентов к подобной терапии. Скорее всего, симптомы пневмонии (кашель, отхождение мокроты, лихорадка, слабость и т. д.) никуда не исчезнут на 2-3-й день после приема микросфер азитромицина. В подобной ситуации врачу будет трудно объяснить больному свое «бездействие», а также то, почему «лечение АБ уже закончилось»;
- неразумное расходование ресурсов. Курсовая доза азитромицина при стандартных 3- или 5-дневных курсах составляет 1,5 г, а в случае однократного приема микросфер – 2,0 г, то есть на 33% выше (и, соответственно, дороже);
- худшая переносимость по сравнению с курсами стандартной продолжительности. Наряду с антибактериальным макролиды оказывают целый ряд дополнительных эффектов, в частности стимулируют мотилиновые рецепторы кишечника, что, пусть и нечасто, приводит к диарее. Присоединение же диареи к сохраняющимся симптомам пневмонии вряд ли благотворно повлияет на пациента.

Насколько можно судить, лечение ВП одной дозой не нашло большого числа сторонников среди врачей Украины, а регистрация соответствующей лекарственной формы в нашей стране

продлена не была. Данный способ лечения ВП не был одобрен и экспертами FDA.

Таким образом, азитромицин – АБ с длительным периодом полувыведения – может использоваться для лечения ВП краткими (3- и 5-дневными) курсами. Выбор конкретного варианта АБТ будет зависеть от соответствующего настроения врача и пациента.

2. Позволяет ли увеличение разовой дозы АБ сократить продолжительность АБТ ВП?

Предложение использовать краткие высокодозовые курсы АБ (почти исключительно – левофлоксацина) обосновывалось тем, что при увеличении разовой дозы (в пределах терапевтического интервала) возрастает бактерицидная активность препарата, а риск возникновения антибиотикорезистентности у бактерий будет снижаться. Клиническая эффективность кратких высокодозовых курсов левофлоксацина у больных ВП подтверждена в нескольких клинических исследованиях [24-26]. В первом из них, проведенном в США, 528 пациентов с ВП разной степени тяжести (I-IV классы риска по шкале PSI – индекс тяжести пневмонии) были рандомизированы в группы лечения левофлоксацином по 750 мг 1 р/сут сроком на 5 дней (краткий высокодозовый курс) либо по 500 мг 1 р/сут сроком на 10 дней (традиционный курс). Место лечения больного (амбулаторно, в стационаре) и путь введения левофлоксацина (внутрь, внутривенно, ступенчатая терапия) определял лечащий врач. Первичной конечной точкой исследования была оценка клинической эффективности (излечение + улучшение) на 7-14-й день после завершения лечения [24].

Клиническая и микробиологическая эффективность обоих режимов оказалась сопоставимой и превышала 91%. При этом в группе больных ВП, получавших короткий высокодозовый курс левофлоксацина, на 3-й день лечения чаще регистрировалась нормализация температуры тела ($p < 0,001$) и прекращение выделения гнойной мокроты ($p < 0,01$; рис. 8); то есть доля выздоровевших пациентов и тех, у кого наступило улучшение, в экспериментальной группе к моменту завершения исследования не изменилась, но больные в этой группе выздоравливали быстрее. Переносимость обоих режимов лечения также оказалась сопоставимой. Единственное статистически значимое различие в частоте НЛЯ касалось головной боли, которая регистрировалась очень редко (0,5% – в экспериментальной группе и 0,1% – в группе традиционной терапии) [24].

Данное исследование и последующее утверждение кратких высокодозовых курсов лечения ВП левофлоксацином со стороны FDA можно рассматривать в качестве подтверждения эффективности 5-дневных курсов АБТ у больных, не нуждающихся в госпитализации в ОРИТ. Таким образом, наряду с азитромицином левофлоксацин в высокой дозе может применяться краткими курсами. Отсюда, однако, не следует, что данный вывод распространяется на АБ других классов или другие респираторные фторхинолоны.

3. Возможно ли сокращение длительности АБТ у больных ВП при использовании парентерального пути введения АБ?

Парентеральное (внутривенное) введение АБ является основным в терапии пациентов с тяжелой ВП, госпитализированных в ОРИТ. Однако у больных с обычным уровнем иммунитета, госпитализированных с нетяжелой ВП, внутривенное введение АБ не превосходит их применение внутрь ни по клинической эффективности, ни по влиянию на смертность при сопоставимой продолжительности лечения (рис. 9) [27]. С другой стороны, в клинической практике возникают ситуации, когда пациент с ВП не способен принимать АБ внутрь, отказывается от госпитализации (или же она невозможна по каким-то иным причинам) либо же настаивает на парентеральном введении antimicrobialного препарата. А результаты данного метаанализа ничего не говорят о возможности сокращения продолжительности АБТ при изменении пути введения лекарств с перорального на инъекционный.

Эффективность парентеральной 5- и 10-дневной терапии цефтриаксоном при ВП тестировалась у 244 госпитализированных пациентов. В исследовании продемонстрирована сопоставимая эффективность обоих режимов АБТ (рис. 10) [28].

Таким образом, клинические данные о возможности сокращения продолжительности АБТ пневмоний до 5 дней при внутривенном введении АБ ограничены и доступны только для цефтриаксона. И вновь в рамках обсуждения затронутой темы можно задать еще один вопрос.

3.1. Возможно ли лечение больных ВП парентеральными курсами АБ длительностью менее 5 дней?

Только в одном исследовании, проведенном в Нидерландах, тестировалась возможность прекращения АБТ

у госпитализированных больных нетяжелой ВП после 3 дней парентерального введения АБ [29]. В него были включены 186 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ВП (классы риска I-IV по шкале PSI). Первые 3 дня все больные получали амоксициллин внутривенно, после чего те из них, кто был способен принимать лекарства внутрь, при условии, что у них отмечалось улучшение, а температура тела снижалась $< 38^\circ\text{C}$, были рандомизированы на прием амоксициллина внутрь по 0,75 г 3 р/сут сроком на 5 дней либо плацебо с той же кратностью приема на такой же срок. Следовательно, в данном исследовании сравнивали эффективность 3-дневной парентеральной и 8-дневной ступенчатой АБТ.

Всего был рандомизирован 121 больной. Следует отметить, что спустя 3 сут парентеральной АБТ 41 человек (22%) не соответствовал критериям для рандомизации.

Клиническую эффективность терапии, под которой понимали исчезновение или улучшение жалоб и клинических признаков, связанных с пневмонией, без необходимости в дополнительной или альтернативной АБТ, оценивали на 10-й и 28-й день от начала лечения. В обоих случаях данный показатель оказался сопоставимым (рис. 11).

Таким образом, в представленном исследовании продемонстрирована эффективность 3-дневной парентеральной АБТ аминопенициллинами у госпитализированных больных

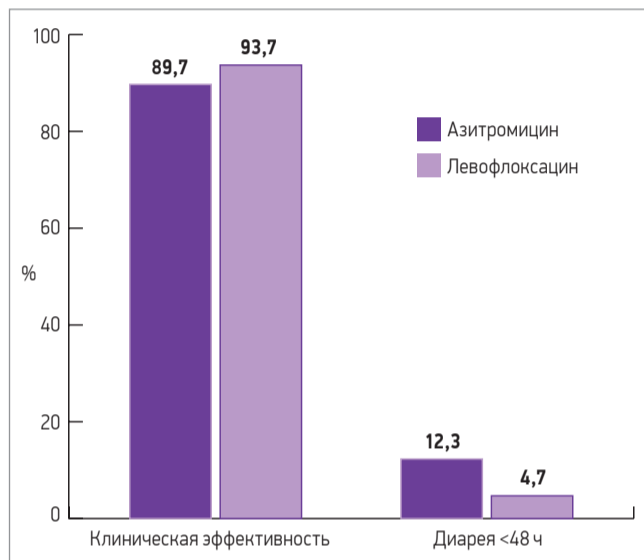


Рис. 7. Однократный прием 2,0 г азитромицина (микросферы) по сравнению с 7-дневным приемом левифлоксацина по 0,5 г 1 р/сут у взрослых больных ВП

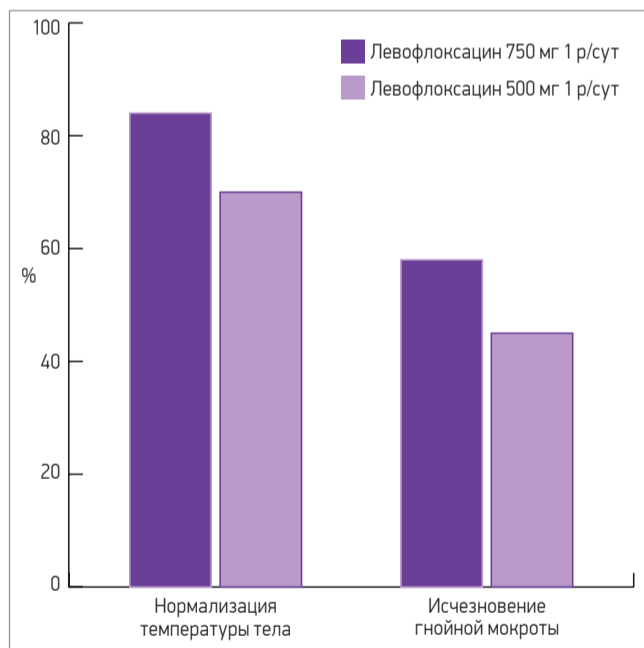


Рис. 8. Доля больных с нормальной температурой тела и прекращением выделения гнойной мокроты на 3-й день лечения среди пациентов с ВП, получавших короткий высокодозовый курс АБТ, и участников, принимавших традиционный курс лечения левифлоксацином

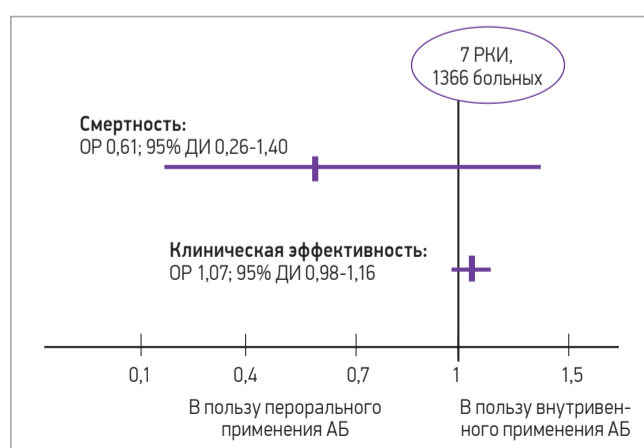


Рис. 9. Сравнительная эффективность внутривенного и перорального введения АБ у больных с обычным уровнем иммунитета, госпитализированных с нетяжелой ВП

нетяжелой ВП. К сожалению, других работ по данной теме в последующие годы опубликовано не было. Обращает на себя внимание и тот факт, что более 20% включенных в исследование пациентов не соответствовали критериям для рандомизации спустя 3 сут парентеральной АБТ, то есть краткая (3-дневная) парентеральная АБТ может быть эффективной далеко не у всех пациентов с нетяжелой ВП. Клиническая характеристика больных с замедленным ответом на начальную парентеральную АБТ, оптимальные продолжительность и путь введения АБ у таких пациентов остаются неизвестными.

4. Возможно ли сокращение продолжительности АБТ нетяжелых ВП посредством использования комбинаций АБ вместо монотерапии?

Применение комбинаций АБ оправдано в случаях, когда заболевание вызвано ≥ 2 бактериями, на которые невозможно воздействовать одним АБ. Например, нет ни одного класса антибактериальных средств, который одновременно был бы

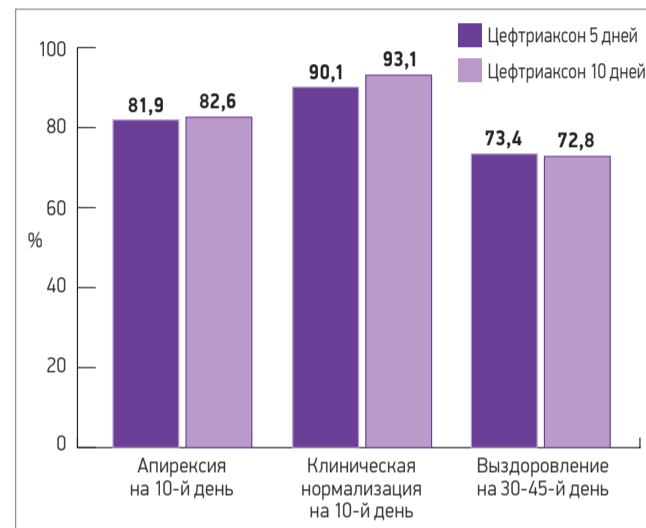


Рис. 10. Эффективность лечения цефтриаксоном на протяжении 5 и 10 дней у госпитализированных больных ВП с наличием факторов риска

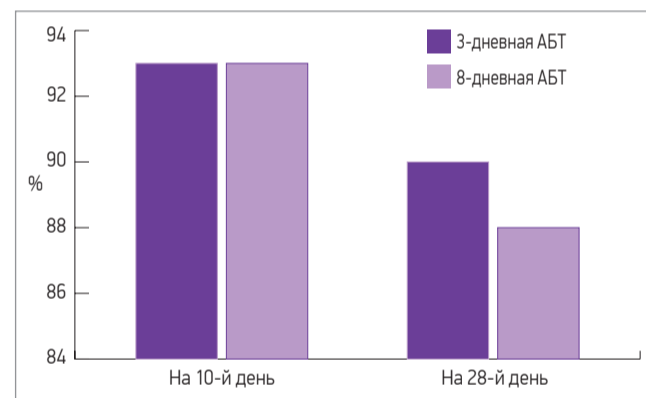


Рис. 11. Клиническая эффективность лечения ВП 3- и 8-дневной АБТ амоксициллином

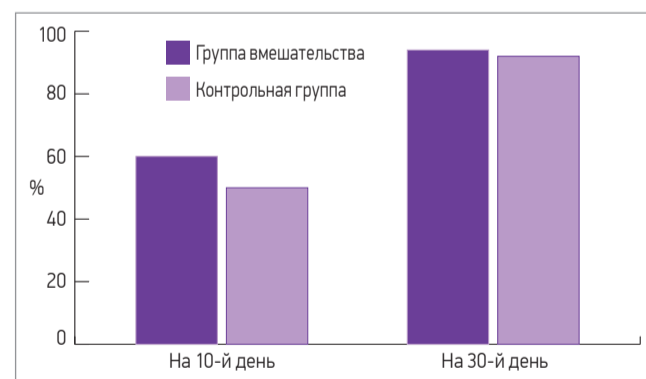


Рис. 12. Клиническая эффективность АБТ в группах сравнения

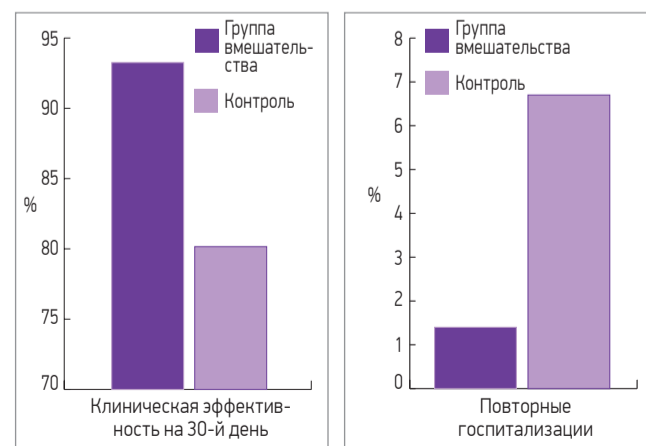


Рис. 13. Клиническая эффективность АБТ у больных IV и V классов риска по шкале PSI

Рис. 14. Частота повторных госпитализаций у больных IV и V классов риска по шкале PSI

активным в отношении *P. aeruginosa* и нечувствительных к метициллину *S. aureus*. Общепринято назначение ≥ 2 АБ тяжелым больным, нуждающимся в госпитализации в ОРИТ, однако подобный подход объясняется не столько наличием убедительных научных данных, сколько своего рода перестраховкой (на случай, если инфекция окажется полиэтиологической, и во избежание упреков в неказании всей возможной помощи больному, находящемуся в тяжелом или критическом состоянии). Теоретически комбинированная АБТ может также способствовать преодолению сниженной чувствительности возбудителя к одному или обоим компонентам комбинации либо, при использовании препаратов с разными мишенями действия, приводить к скорейшей эрадикации (уничтожению) патогенов.

К сожалению, то, что (может быть) хорошо в теории, не всегда подтверждается на практике. При сравнении эффективности комбинированной АБТ β -лактамами и аминогликозидами с монотерапией β -лактамами при инфекциях разных локализаций оказалось, что комбинированная АБТ обходилась дороже, переносилась хуже и не давала никаких преимуществ по сравнению с монотерапией [30]. Результаты данного метаанализа привели к существенному снижению интереса к аминогликозидам во всем мире.

Еще одна популярная комбинация АБ – сочетание β -лактама и макролида. Она является основной в рекомендациях по лечению больных ВП, госпитализированных в терапевтические отделения [5, 6]. Вместе с тем до настоящего времени превосходство данной комбинации над монотерапией β -лактамами убедительно не доказано. Нет ни одного проспективного исследования с участием больных ВП, в котором бы сравнивалась эффективность комбинации β -лактама с макролидом и монотерапии β -лактамом. Аргументация в пользу комбинированной АБТ базируется на результатах ретроспективных исследований, в большинстве из которых (но далеко не во всех!) комбинация действительно превосходила монотерапию.

Остается открытым и вопрос о механизмах реализации (предполагаемого) превосходства комбинированной АБТ. Одним из неоспоримых преимуществ добавления макролида к β -лактаму является активность в отношении атипичных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), на которые β -лактамы не действуют. Однако, по данным метаанализа клинической эффективности разных классов АБ при амбулаторном лечении больных ВП, препараты, активные в отношении атипичных возбудителей (фторхинолоны, макролиды), не превосходили β -лактамы [31]. Авторы Кокрановского обзора также не выявили значимых различий в эффективности между разными АБ и группами (классами) АБ в сравнительных РКИ с участием амбулаторных больных ВП [32]. Тревогу вызывают и сообщения о появлении и распространении резистентности к макролидам среди микоплазм [33].

Другим аргументом в пользу комбинированной АБТ является предположение о наличии синергизма между β -лактамами и макролидами, однако подобный синергизм не был продемонстрирован в клинических исследованиях, а в экспериментальных – имел место даже антагонизм [34]. Нет несомненных доказательств того, что добавление макролида позволяет преодолеть резистентность возбудителей ВП к β -лактамам. По-видимому, наиболее убедительным объяснением преимуществ комбинации β -лактамов с макролидами является наличие у последних дополнительных (неантибактериальных) свойств: противовоспалительных и иммуномодулирующих.

Таким образом, попытки использовать комбинации АБ для сокращения сроков АБТ у больных нетяжелой ВП будут оправданы только в том случае, если превосходство комбинированной АБТ над монотерапией будет неоспоримо доказано.

5. Когда и как в клинических исследованиях была подтверждена адекватность предложений экспертов IDSA/ATS в части 5-дневной продолжительности АБТ при ВП?

В 2016 г. опубликовано первое исследование, выполненное в Испании, в котором ставилась задача подтвердить предложения экспертов IDSA и ATS по продолжительности АБТ у больных ВП. В него включили 312 госпитализированных пациентов в возрасте ≥ 18 лет с ВП, причем примерно у 40% участников установлены IV-V классы риска по шкале PSI. На протяжении первых 5 сут все пациенты получали АБ, выбор которых оставляли на усмотрение лечащего врача, после чего проводилась рандомизация: АБТ прекращалась (если температура тела не превышала $37,8^\circ\text{C}$ в течение предшествующих 48 ч и имелось не более 1 связанного с ВП признака клинической нестабильности) либо продолжалась, а ее длительность определял лечащий врач. Под признаками клинической нестабильности, связанными с ВП, понимали систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст., частоту сердечных сокращений (ЧСС) > 100 /мин, число дыхательных движений (ЧДД) > 24 /мин, насыщение кислородом артериальной крови (SaO_2) $< 90\%$, парциальное давление кислорода (PaO_2) < 60 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом. (Именно эти признаки клинической нестабильности эксперты IDSA/ATS предложили в 2007 г.)

Продолжение на стр. 18.

Какова оптимальная продолжительность антибактериальной терапии при нетяжелых внебольничных пневмониях у взрослых?

Продолжение. Начало на стр. 15.

Ко времени завершения исследования медиана АБТ в обеих группах равнялась соответственно 5 и 10 дням [35].

Не выявлено различий в клинической эффективности 5-дневной и продленной АБТ ни на 10-й день от начала лечения, ни через месяц (рис. 12).

Более того, у больных высокого риска (то есть относящихся к IV и V классам по шкале PSI) при оценке через месяц от начала лечения 5-дневная АБТ не уступала продленной ни по клинической эффективности (рис. 13), ни по частоте повторных госпитализаций (рис. 14).

Таким образом, испанским ученым впервые удалось подтвердить эффективность и достаточность 5-дневной АБТ у больных ВП групп невысокого и высокого риска при условии, что спустя 3 сут лечения АБ температура тела у пациентов не превышала 37,8 °С и имелось не более 1 признака клинической нестабильности, связанного с ВП.

Годом позже были опубликованы результаты еще одного многоцентрового РКИ, в котором тестировалась возможность сокращения продолжительности АБТ у госпитализированных больных ВП [36]. Пациентов, у которых клиническая стабильность наступала в пределах 5 сут после госпитализации, рандомизировали в группы индивидуализированной и стандартной АБТ. В группе индивидуализированного лечения АБ отменяли спустя 48 ч после достижения клинической стабильности, причем минимальная длительность АБТ составляла 5 сут. Принятые в исследовании критерии клинической стабильности отличались от предложенных американскими экспертами.

Первичная композитная конечная точка исследования – ранняя клиническая неудача в сроки до 30 дней от установления диагноза ВП – включала в себя: 1) связанные с пневмонией осложнения (абсцесс легкого, эмпиема); 2) клинические неудачи во время госпитализации; 3) новый курс АБТ после

прекращения приема АБ, назначенных по поводу пневмонии; 4) госпитализации по любому поводу; 5) смерть от любой причины. Рассчитанное количество пациентов, которое необходимо было включить в исследование для доказательства того, что индивидуализированный подход к лечению ВП не уступает стандартной практике, равнялось 892. Досрочное прекращение исследования допускалось в 2 случаях: если индивидуализированный подход оказывался хуже стандартного и если был доказан вред для больных в обеих группах.

Всего в исследование вошли 260 человек (в том числе 125 – в группу индивидуализированной АБТ). Исследование было прекращено досрочно из-за более высокой частоты ранних клинических неудач (11,4% по сравнению с 7,4%; $p=0,2$) и смертности (3,2% (4 человека) по сравнению с 0,7% (1 пациент); $p=0,16$) в группе индивидуализированного лечения, хотя в обоих указанных случаях различия не достигли уровня статистической значимости. Следует подчеркнуть, что анализ проводился «по намерению лечиться». Однако более чем у одной трети больных (35,2%), включенных в группу индивидуализированного лечения, имело место нарушение протокола исследования: врачи не прекращали АБТ после достижения клинической стабильности. После исключения этих пациентов из группы индивидуализированного лечения (анализ «по протоколу»), различия между оставшимися и пациентами группы стандартного лечения исчезали (частота ранних клинических неудач в обеих группах составляла 7,4%).

Новые британские и американские рекомендации по АБТ при ВП

Эксперты NICE достигли консенсуса, что продолжительность АБТ у взрослых с ВП любой степени тяжести составляет 5 сут. При этом была сделана оговорка, что у некоторых больных может потребоваться более длительная АБТ. Это уточнение распространяется на пациентов, у которых при микробиологическом исследовании установлен

возбудитель, для эрадикации которого может потребоваться более длительный курс применения АБ, либо же больной является клинически нестабильным (сохраняется лихорадка в предшествующие 48 ч или имеет место более 1 признака клинической нестабильности по результатам измерения АД, ЧСС, ЧД и сатурации кислородом) [37].

В обновленном руководстве IDSA/ATS [38] рекомендуется определять длительность АБТ на основании утвержденных признаков клинической стабильности (исчезновение отклонений в жизненно важных показателях (ЧСС, ЧД, АД, сатурация кислородом, температура тела), способность принимать пищу внутрь, нормальное психическое состояние). Лечение АБ должно продолжаться до достижения больным клинической стабильности и составлять в целом не менее 5 дней. При этом более длительные курсы АБТ рекомендуются больным ВП, осложненной менингитом, эндокардитом и другими «углубленными» инфекциями, а также в случаях, когда ВП вызвана некоторыми редкими возбудителями (*Burkholderia pseudomallei* и др.).

Авторы документа высказались в поддержку 5-дневной АБТ у больных тяжелой ВП, у которых отсутствуют инфекционные осложнения. Если предполагается или подтверждена этиологическая роль метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA) или *P. aeruginosa*, продолжительность АБТ, по мнению американских экспертов, должна составлять 7 дней [38].

В таблицах 1-3 представлены обновленные в 2019 г. украинские, британские и американские рекомендации по АБТ нетяжелых ВП.

Выводы

Данные современной науки свидетельствуют, что краткие (не более 6-7 дней) курсы АБТ у взрослых больных нетяжелой ВП столь же эффективны, как и более продолжительные. Убедительно доказаны эффективность и безопасность лечения пациентов с нетяжелой ВП 5-дневными курсами азитромицина (в стандартной дозировке) и левофлоксацина (в высокой дозе – 750 мг/сут). Азитромицин в той же курсовой дозе, как и при 5-дневном приеме, может применяться 3-дневным курсом. Левофлоксацин в высокой дозе кратким курсом следует использовать в качестве альтернативы β-лактамам и макролидам в случае их недавнего использования по любому поводу (в пределах 3 мес до нынешнего заболевания пневмонией) или при аллергии на них.

Краткий курс лечения АБ следует в первую очередь рассматривать у больных, быстро ответивших на стартовую АБТ (за исключением пациентов, которым назначен азитромицин и, вероятно, левофлоксацин в высокой дозе). В случае удовлетворительного ответа на лечение в первые 72 ч длительность АБТ больных нетяжелой ВП составляет 5 сут. Критерии удовлетворительного ответа на стартовую АБТ, по-видимому, будут уточняться, но в настоящее время наиболее известными являются следующие: температура тела не выше 37,8 °С к исходу 3-х суток лечения и наличие не более 1 связанного с ВП признака клинической нестабильности (САД <90 мм рт. ст., ЧСС >100/мин, ЧДД >24/мин, SaO₂ <90%, PaO₂ <60 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом).

Ограниченные клинические данные свидетельствуют об эффективности 3-дневной парентеральной АБТ аминопеницилинами у больных группы низкого и среднего риска (не выше IV класса по шкале PSI). Критерии достаточности 3-дневной парентеральной АБТ четко не определены, но обязательно включают в себя снижение температуры тела ниже фебрильной и улучшение других симптомов ВП. По-видимому, у каждого 4-5-го больного ВП после 3-дневной парентеральной АБТ потребуются продолжение введения АБ (внутри или парентерально).

Назначение комбинации АБ (например, β-лактама с макролидом) не следует рассматривать в качестве обоснования сокращения продолжительности АБТ у больных ВП.

Более длительное применение антибиотиков (>5-7 дней) может потребоваться: 1) пациентам с худшим ответом на стартовую АБТ в первые 3 сут; 2) больным стафилококковой ВП с бактериемией; 3) в случае осложненной ВП (эмпиема, абсцесс); 4) при ВП, вызванной легионеллами [39] и некоторыми другими редкими возбудителями [37, 38].

Таким образом, универсального ответа на вопрос об оптимальной продолжительности АБТ нетяжелых пневмоний не существует. В каждом конкретном случае продолжительность АБТ определяется в зависимости от сроков достижения клинического эффекта, выбора АБ (включая лекарственную форму, путь введения и др.), состояния иммунитета, наличия сопутствующих заболеваний и/или осложнений, исходной тяжести заболевания, других факторов, но у большинства пациентов ограничивается 5 днями.

Список литературы находится в редакции.

Группа больных	Препарат выбора	Альтернативный препарат	Продолжительность АБТ
В амбулаторных условиях			
I (ВП легкой степени тяжести у лиц без сопутствующих заболеваний и не принимавших антибактериальные препараты в предшествующие 3 мес)	Внутрь: амоксициллин	Внутрь: макролид или доксициклин	3-4 дня после нормализации температуры тела и других симптомов заболевания (как правило, 5-7 дней). При клинических и эпидемиологических указаниях на микоплазменную или хламидийную этиологию ВП – в среднем 10-14 дней
II (ВП легкой степени тяжести у лиц с сопутствующими заболеваниями и/или тех, кто принимал антибактериальные препараты в предшествующие 3 мес)	Внутрь: амоксициллин / клавулановая кислота	Внутрь: фторхинолон III-IV поколения или цефдириден	
В условиях терапевтического отделения стационара			
III (ВП средней степени тяжести, госпитализированные в терапевтические отделения)	Парентеральное введение (в/м, в/в): аминопенициллин (преимущественно защищенный) + макролид (внутрь) или цефалоспорины III поколения + макролид (внутрь)	Внутривенное введение: фторхинолон III-IV поколения или карбапенем (неактивный в отношении <i>P. aeruginosa</i> – эртапенем) + макролид (внутрь) или цефалоспорины V поколения (цефтаролин) + макролид (внутрь)	2-3 дня после нормализации температуры тела (как правило, 7-10 дней). При клинических и эпидемиологических указаниях на микоплазменную или хламидийную этиологию ВП – в среднем 10-14 дней. При ВП, вызванных стафилококками, грамотрицательными энтеробактериями, <i>P. aeruginosa</i> , – 7-10 дней, до 14 дней при бактериемии или суперинфекции. При легионеллезной ВП – 7-14 дней

Антибактериальный препарат	Доза и продолжительность лечения
ВП легкой степени тяжести (клиническое суждение + CRB65=0 либо CURB65=0 или 1)	
АБ выбора для приема внутрь	
Амоксициллин	0,5 г 3 р/сут (могут использоваться более высокие дозы) сроком на 5 дней
Альтернативные АБ для приема внутрь (аллергия на пенициллин либо, например, предполагаются атипичные возбудители)	
Доксициклин	0,2 г в первый день, затем по 0,1 г 1 р/сут на протяжении 4 дней (весь курс – 5 дней)
Кларитромицин	0,5 г 2 р/сут сроком на 5 дней
Эритромицин (при беременности)	0,5 г 4 р/сут сроком на 5 дней
ВП средней степени тяжести (клиническое суждение + CRB65=1 или 2 либо CURB65=2)	
АБ выбора для приема внутрь	
Амоксициллин плюс (если предполагаются атипичные возбудители):	0,5 г 3 р/сут (могут использоваться более высокие дозы) сроком на 5 дней
Кларитромицин или	0,5 г 2 р/сут сроком на 5 дней
Эритромицин (при беременности)	0,5 г 4 р/сут сроком на 5 дней
Альтернативные АБ для приема внутрь при аллергии на пенициллин	
Доксициклин	0,2 г в первый день, затем по 0,1 г 1 р/сут на протяжении 4 дней (весь курс – 5 дней)
Кларитромицин	0,5 г 2 р/сут сроком на 5 дней

Примечание: CURB65 и ее сокращенный вариант CRB65 – шкалы для определения места лечения пациента. Возможные значения – от 0 до 4 (в случае CRB65) или 5 баллов (CURB65).

Пациенты	Режим АБТ
Нет сопутствующих заболеваний или факторов риска инфицирования метициллинорезистентными <i>S. aureus</i> или <i>P. aeruginosa</i>	Амоксициллин или доксициклин или макролид (если локальная резистентность пневмококков <25%)
С сопутствующими заболеваниями	Комбинированная терапия: амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины плюс макролид или доксициклин или монотерапия респираторным фторхинолоном

Т.А. Лавренко, відділ науково-організаційної роботи та медичної інформації з бібліотекою ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

Медичні аспекти боротьби з неінфекційними захворюваннями: диференційний підхід до оцінки інформованості населення, комплаєнсу до профілактики та лікування

Профілактичні медичні заходи є пріоритетним завданням охорони здоров'я й мають бути спрямовані не тільки на загальне оздоровлення, а й на запобігання конкретним захворюванням і їхнім факторам ризику. Медицина поступово має переходити від виключно питань надання медичної допомоги до популяризації охорони здоров'я на рівні особистості та популяції. На це націлена медична реформа в Україні, спочатку на рівні надання первинної медико-санітарної допомоги: багаторічне спостереження лікарем за пацієнтом, його способом життя, середовищем проживання, прихильністю до виконання рекомендацій дасть змогу обмежити вплив факторів ризику захворювань, покращити комплаєнс і, як результат, якість життя.

ГО «Українська асоціація профілактичної медицини» та ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» вже традиційно стали організаторами наукового форуму з профілактики неінфекційних захворювань. Так, 10 жовтня в Харкові відбувся науковий симпозиум із міжнародною участю «Медичні аспекти боротьби з неінфекційними захворюваннями: диференційний підхід до оцінки інформованості населення, комплаєнсу до профілактики та лікування». У роботі заходу взяли участь 116 науковців і лікарів різних спеціальностей із Дніпра, Харкова й області, Великої Британії.



Роботу симпозиуму розпочала завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор **Тетяна Володимирівна Колеснік** повідомленням «Тривога й депресія в кардіологічного пацієнта: як дізнатися справжнє обличчя та хто повинен лікувати?».

Заданими Всесвітньої організації охорони здоров'я, депресія займає перше місце серед причин невиходу на роботу в Європі та друге – серед захворювань, які призводять до втрати працездатності. Про депресію у хворого може свідчити так звана депресивна тріада: втрата можливості одержувати задоволення (ангедонія), негативне мислення та рухова загальмованість.

З-поміж основних видів депресії особливе місце посідають соматичні депресії як наслідок соматичних захворювань (атеросклероз, черепно-мозкові травми, хвороба Альцгеймера, грип, гіпотиреоз). Результати європейських досліджень свідчать, що вплив депресії на серцево-судинну систему має таку саму силу, як ожиріння та високий рівень холестерину. Доведено, що пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС) відчувають депресію більшою мірою, ніж населення в цілому. Виявлення й лікування депресії в пацієнтів на ранньому етапі після інфаркту міокарда покращує клінічні результати. Встановлено, що фракція викиду лівого шлуночка та NT-proBNP не відіграють значної ролі в погіршенні якості життя, тоді як депресивні симптоми є основними чинниками.

Когнітивні порушення виявлені також у 84,38% хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), що поєднувалися з депресією, занепокоєнням і низьким психосоціальним і соціально-економічним статусом. Саме тому до рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018) з ведення хворих на АГ включено новий показник для оцінки критеріїв, які впливають на прогноз пацієнтів, – психосоціальні та соціально-економічні фактори.

На завершення виступу професор Т.В. Колеснік представила результати Українського багатоцентрового дослідження, в ході якого була виявлена значна поширеність тривожно-депресивних розладів у хворих на серцево-судинні захворювання (ССЗ), що свідчить про необхідність використання стандартизованих діагностичних методів обстеження, в тому числі опитувальників і шкал, у комплексному клініко-інструментальному обстеженні хворих на ССЗ для своєчасного виявлення клінічно значущих тривоги та депресії.



Питанням втоми, тривоги та депресії як неспецифічним симптомам захворювань печінки приділила увагу директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», доктор медичних наук, професор **Галина Дмитрівна Фадєєнко**. Вона зазначила, що 60-85% хронічних захворювань печінки супроводжуються емоційними розладами різного ступеня вираженості. Прогресуванню більшості захворювань печінки можливо запобігти, проте мають місце труднощі ранньої діагностики.

На ранніх стадіях хронічні захворювання печінки (навіть цироз) можуть мати безсимптомний перебіг, у період загострення у 80-90% хворих спостерігаються неспецифічні симптоми (слабкість, стомлюваність, відсутність апетиту тощо). За даними опитувальника для оцінки щоденної активності, 70% пацієнтів можуть мати симптоми підвищеної сонливості, втомлюваності, когнітивної дисфункції, переднепритомні стани. Необхідно розрізняти патологічну втомлюваність, яка характеризується нездатністю виконувати рутинну роботу протягом більш ніж 6 міс і яка не минає після відпочинку та не залежить від фізичної активності. Механізм розвитку втоми при хронічних захворюваннях печінки пов'язаний зі змінами в нейросинаптичній передачі, що спровокована гіпофункцією нейромедіаторів (кортиколіберину, серотоніну, дофаміну, норадреналіну).

Сьогодні особлива увага приділяється функціональній осі «кишечник – печінка». Порушення цієї осі можуть виникати внаслідок підвищеної проникливості кишківної стінки та зміни складу її кишківного мікробіому (КМ). Водночас порушення КМ ініціюють процеси запалення та фіброзу в печінці. За останні 10 років стався величезний прорив у вивченні механізмів впливу бактеріальних сигналів на функції мозку. Доведена ключова роль КМ у патогенезі психічних розладів. Він може модулювати проникність гематоенцефалічного бар'єра, що робить його вразливим до змін мікробіоти та транслокації її метаболітів. Зв'язок мікробіому з депресією виявлено нещодавно, коли було доведено: бактерії *Oscillibacter* продукують нейромедіатор (природний транквілізатор, який імітує дію нейромедіатора ГАМК), що знижує нервову активність мозку.

Професор Г.Д. Фадєєнко підсумувала, що хронічні захворювання печінки можуть проявлятися погіршенням пам'яті, зниженням уваги, втому, депресивним станом тощо. При лікуванні доцільно використовувати засоби, спрямовані на відновлення КМ (технології ребіозу) шляхом як безпосереднього впливу на КМ, так і посилення бар'єрної функції печінки.



Погляд психіатра на тривогу й депресію в кардіології представив слухачам професор кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор **Володимир Іванович Коростій**. У пацієнтів з ІХС можуть спостерігатися емоційно-лабільний і тривожно-фобічний

розлади, депресивна реакція, котрі зазвичай супроводжуються нав'язливими думками про захворювання, ангедонією й уникненням ситуацій, які нагадують про хворобу. У психосоматичному континуумі можуть відзначатися тривожні, депресивні та соматоформні розлади, психосоматичні й соматичні захворювання. У пацієнтів з ІХС у 50% випадків наявні нозогенні, у 20% – соматогенні, у 10% – психогенні, ендогенні депресії, дистимії.

Стосовно алгоритму діагностики доповідач зауважив, що для виявлення пацієнтів, які потребують пильної уваги з боку лікарів, необхідно використовувати скринінгові шкали, зокрема госпітальну шкалу тривоги й депресії HADS. Залежно від наявності соматичної патології в пацієнтів можуть діагностувати психосоматоз або тривожний чи депресивний розлад (соматоформний розлад). Показаннями до консультації психіатра є інформація чи припущення про хронічний психічний розлад (шизофренія, деменція, біполярний розлад, рекурентна депресія, тривожно-фобічний розлад), психічний розлад із переважно соматичними проявами, розлад особистості, наявність залежності. Лікування тривожно-фобічних і депресивних розладів здійснюється антидепресантами й анксиолітичними засобами, а при емоційно-лабільному розладі рекомендовані фітоседативні препарати й анксиолітики. При цьому селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну є оптимальним вибором для лікування депресії та тривожних розладів у разі коморбідної соматичної патології.



Сучасні підходи до терапії психосоматичних розладів розглянула завідувач кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор **Ганна Михайлівна Кожина**. Нині дедалі більшої актуальності набуває концепція персоніфікованої

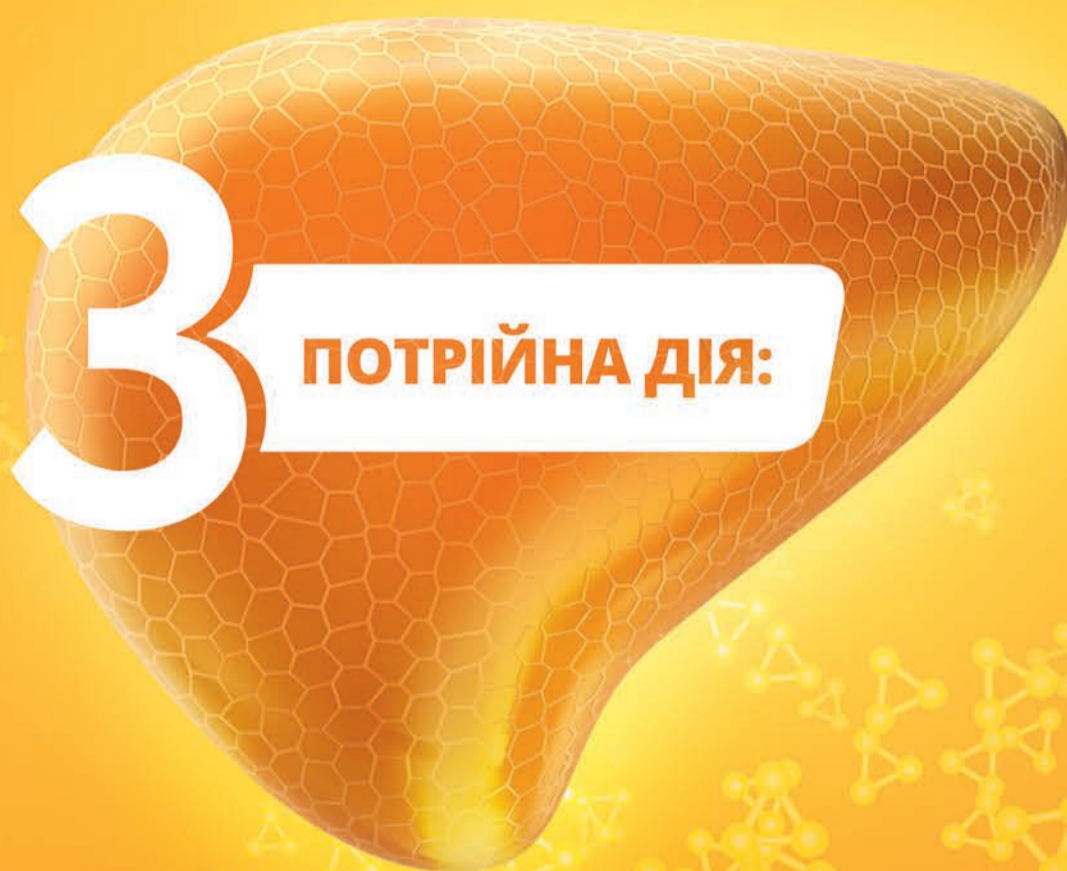
медицини, що є невід'ємною складовою інтеграційного підходу до надання медичної допомоги. Тривогу й депресію слід розглядати як складний механізм, який провокує розвиток дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарної системи, що, своєю чергою, призводить до симпато-парасимпатичної дисрегуляції, збільшення вираженості шлуночкової аритмії, зменшення варіабельності серцевого ритму. Крім того, підвищення агрегації та активації тромбоцитів спричиняє порушення регуляції тону судин, підвищений ризик мікротромбозів і емболій, ризик атеросклерозу. Психосоматичне захворювання потребує обов'язкової фармакотерапії, психотерапії та психоосвіти.

Основними цілями психофармакотерапії є тривале зниження рівня тривоги й депресії; обмежена кількість побічних ефектів; мінімальний ризик звикання; сприятливі соматотропні ефекти (терапевтична дія на супутню соматичну патологію) та мінімальна поведінкова токсичність. Важливою складовою комплексної терапії психосоматичних розладів є психоосвіта – навчання пацієнтів тому, як жити з хворобою.

Пацієнта слід направити на консультацію до психіатра при складній клінічній картині із симптомами декількох психічних розладів, тяжкому тривожно-депресивному епізоду із суїцидальними думками та психотичною симптоматикою, що виник уперше, а також за наявності тривожних розладів в анамнезі, котрі потребували лікування у психіатра.

У підсумку наукового симпозиуму було зазначено, що проблема тривоги та депресії є мультидисциплінарною. Ці стани потребують раннього виявлення, динамічного спостереження та прийняття рішення щодо покращення якості життя пацієнтів.

Насолоджуйся життям і далі з Ессенціалє® форте Н



1

ВІДНОВЛЕННЯ

2

НОРМАЛІЗАЦІЯ

3

ОБМІН ХОЛЕСТЕРИНУ



ЕФЕКТИВНІСТЬ
у більш ніж
200
ДОСЛІДЖЕННЯХ¹

Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н капсули по 300мг. Наказ МОЗ України №1504 від 16.08.2018. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/8682/01/01 від 16.08.2018.

1. Gundermann KJ et.al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update//Clinical and Experimental Gastroenterology, 2016, №9, p. 105—117. Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. З повною інструкцією можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», м. Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI 

SAUA.PCH.19.07.0497b

Коморбідність у гастроентерології: нові виклики у веденні пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки

24 жовтня відбулася міжнародна науково-практична конференція у форматі телемосту, присвячена такій актуальній сьогодні міждисциплінарній проблемі, як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), а також її етіопатогенетичному зв'язку з цілою низкою супутніх захворювань.



У роботі цього інтерактивного заходу взяли участь лікарі практично з усіх регіонів України. Основну увагу у своїх змістовних доповідях провідні вітчизняні та зарубіжні вчені приділили практичним аспектам ведення пацієнтів. Під час свого виступу професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук

Володимир Володимирович Чернявський розповів про сучасне розуміння проблеми НАЖХП і представив дані щодо поширеності НАЖХП в Україні.

Згідно з Практичними клінічними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки, Європейської асоціації з вивчення діабету та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASL/EASD/EASO, 2016) з ведення НАЖХП та Практичним керівництвом Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD) з діагностики та лікування НАЖХП (Chalasan N. et al., 2018), спектр патогенетично поєднаних дистрофічно-запальних станів печінки включає накопичення жиру в гепатоцитах (стеатоз), запалення (неалкогольний стеатогепатит – НАСГ), фіброз різного ступеня й цироз печінки (ЦП). Здебільшого в контексті цієї проблеми говорять про так звану первинну (ідіопатичну) НАЖХП, в етіології якої важливу роль відіграють генетичні чинники, порушення обміну речовин (зокрема, надмірна маса тіла / абдомінальне ожиріння) та інсулінорезистентність. По суті, первинна НАЖХП являє собою «діагноз винятку», за якого в пацієнта наявні характерні зміни при ультразвуковому дослідженні (УЗД), а всі інші можливі причини ураження печінки виключені. Вторинна НАЖХП розвивається внаслідок негативного впливу токсинів або ліків (аміодарону, кортикостероїдів, синтетичних естрогенів тощо), а також після певних хірургічних втручань (резекція тонкої кишки), на тлі парентерального харчування, голодування, швидкого схуднення, надмірного бактеріального росту (НБР) в кишечнику тощо.

Природний перебіг НАЖХП (Chalasan N. et al., 2018) є прогностично несприятливим. Відомо, що смертність хворих на НАЖХП є достовірно вищою, ніж у загальній популяції. Найчастіша причина – серцево-судинні захворювання (ССЗ), причому незалежно від іншої метаболічної коморбідності. До трійки провідних причин смертності при НАЖХП також входять печінкові ускладнення та онкологічна патологія.

Варто підкреслити, що НАЖХП наразі вважають важливим причинним фактором розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), поряд із гепатотропними вірусами та токсичним впливом алкоголю.

Сьогодні патогенез НАЖХП розглядають крізь призму «теорії множинних ударів» (Buzetti E. et al., 2016): тобто ті патологічні процеси, які зумовили жирову дистрофію гепатоцитів, у подальшому прогресивно призводять до запалення, фіброзу й ЦП. При цьому в пацієнта з НАЖХП постійно наявне субклінічне системне цитокінове запалення, єдиним неспецифічним клінічним проявом якого може бути загальна слабкість. НАЖХП – це мультисистемне захворювання (Byrne C.D., 2015), яке достовірно підвищує серцево-судинну смертність, тому будь-якому лікарю (незалежно від спеціальності), що має справу з хворим на НАЖХП, необхідно обов'язково оцінити наявність у пацієнта ризику фатальних і нефатальних серцево-судинних подій.

За даними обсерваційного дослідження PRELID2 (2016), проведеного в Україні за участю 100 терапевтів і гастроентерологів, після обстеження 5 тис. пацієнтів терапевтичного та гастроентерологічного профілю з підозрою на НАЖХП це захворювання було підтверджено у 71% учасників. З-поміж них у 62% хворих було діагностовано стеатоз печінки, у 30% – стеатогепатит. При цьому гіперхолестеринемію виявили у 61% пацієнтів, артеріальну гіпертензію (АГ) – у 66%, цукровий діабет (ЦД) 2 типу – у 27%. Це дослідження вкотре підтвердило, що НАЖХП є захворюванням із вкрай високою частотою коморбідності. Через це основний тягар

ведення пацієнтів із НАЖХП лягає на сімейних лікарів, які здатні реалізувати інтегральний підхід до лікування кожного пацієнта залежно від конкретної клінічної ситуації та профілю супутньої патології. Зокрема, на сьогодні дуже небезпечним коморбідним станом вважається поєднання ЦД 2 типу та НАЖХП (Targher G., 2018), що істотно збільшує ризик розвитку судинних ускладнень. Серед них – макро- та мікроеваскулярні ураження, хронічна хвороба нирок, цереброваскулярні ускладнення, порушення трофіки тканин унаслідок мікроангіопатій («діабетична стопа») тощо.

Ключові підходи до лікування НАЖХП включають:

- фізичні навантаження;
- дієтотерапію;
- медикаментозне лікування;
- фармакопрофілактику ССЗ (статири, антиагреганти, гіпотензивні препарати та ін.);
- лікування ЦД 2 типу (за його наявності).

Критично важливим у пацієнтів із НАЖХП, які мають ожиріння або надмірну масу тіла, є її зниження.

Показано, що при зниженні маси тіла на $\geq 10\%$ відбувається зменшення вираженості стеатозу майже до 100%, НАСГ – до 90%, фіброзу – щонайменше на одну стадію (Romero-Gomez M. et al., 2017). Зниження маси тіла навіть на 5% від вихідного значення зменшує вираженість стеатозу печінки в середньому на 65%. Зниження маси тіла більш як на 3 кг у 85,7% випадків призводило до зникнення стеатозу (середня маса тіла – 63,3 \pm 4,9). Утім, у реальній клінічній практиці знизити масу тіла на 10% вдається лише 10% пацієнтів із НАЖХП (Cho J.Y. et al., 2014).

Щодо ефективності фізичних вправ при НАЖХП, то на сьогодні встановлено, що й силові, й аеробні навантаження однаково знижують ступінь стеатозу печінки. Отже, вибір програми тренувань залежить від можливостей і вподобань самого пацієнта (Windt, 2018). До програм тренувань, які довели свою ефективність у лікуванні НАЖХП у ході клінічних досліджень (за умови виконання 3 рази на тиждень упродовж 12 тиж), належать силові тренування, високоінтенсивні інтервальні аеробні навантаження та тривалі інтервальні тренування підвищеної інтенсивності. Цікаво, що навіть без дотримання дієти помірна фізична активність (швидка ходьба зі швидкістю 120 кроків за хвилину протягом 30 хв 5 разів на тиждень) протягом 6 міс виявилась ефективною у зменшенні вираженості стеатозу печінки за даними МРТ у пацієнтів із НАЖХП і ожирінням (Zhang H.-J. et al., 2016).

Згідно з усіма сучасними міжнародними рекомендаціями наріжним каменем лікування НАЖХП залишається адекватна дієтотерапія. У клінічних дослідженнях свою ефективність довели доволі прості поради, які лікар має надати кожному пацієнту з НАЖХП:

- ✓ надавайте перевагу невеликим порціям їжі;
- ✓ готуйте та харчуйтеся вдома, а не в закладах громадського харчування;
- ✓ їжте поволі, не поспішаючи, та не переїдайте;
- ✓ не наїдайтеся на ніч та уникайте роботи ночами та за змінами, адже це доведено збільшує ризик ожиріння та погіршення перебігу НАЖХП (Sun M., 2018).

На жаль, у реальному житті рівень прихильності пацієнтів із НАЖХП до здорового способу життя є доволі низьким. Так, нещодавно було показано, що відомою своєю користю середземноморської дієти дотримувалися лише 15,5% із 584 учасників відповідного дослідження (Baratta F. et al., 2017). Отже, для підвищення загальної ефективності лікування зазначені немедикаментозні заходи мають використовуватися в поєднанні з доступними на сьогодні медикаментозними засобами. Оскільки центральна роль у розвитку НАЖХП належить інсулінорезистентності, а рецептори до інсуліну знаходяться на мембрані клітин, доцільним видається терапевтичний вплив на стан мембран гепатоцитів. Варіантом вдалого терапевтичного рішення в цьому контексті може бути застосування есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ), яким притаманні такі ефекти:

- антиоксидантний;
- протизапальний;

- антифібротичний;
- імуномодуючий;
- гіпоглікемічний;
- ліпідокоригуючий;
- відновлення мембран гепатоцитів;
- позитивний вплив на мембрани клітин крові.

Усі зазначені властивості підтверджені результатами експериментальних досліджень, а деякі з них (зокрема, протизапальна й антифібротична дія) – і доказових клінічних досліджень.

Українським важливим сьогодні вважається антиоксидантний ефект ЕФЛ, адже відомо, що саме оксидативний стрес є індуктором процесу запалення та ушкодження клітин.

ЕФЛ здатні нейтралізувати вільні радикали та знижувати ступінь виснаження клітинних запасів глутатіону – основної ланки системи клітинного захисту від оксидативного стресу. Ключовим компонентом ЕФЛ, що відповідає за їхні антиоксидантні властивості, є 1,2-дигліцерилфосфатидилхолін. ЕФЛ також додатково пригнічують СYP2E1, що зменшує утворення вільних радикалів (Aleynik S. et al., 2000).

Позитивний вплив ЕФЛ на вираженість стеатозу печінки зумовлений підвищенням у ній метаболізму холестерину, а також зменшенням рівня тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Ці ефекти були неодноразово продемонстровані для відомого препарату на основі високоочищених ЕФЛ (EPL®) із соєвих бобів – Ессенціале® форте Н (Бабак О.Я. і соавт., 2012; Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., 2008; Gundermann K.-J. et al., 2016; Navab M. et al., 2003). На сьогодні ефективність Ессенціале® форте Н доведена в більш як 200 клінічних дослідженнях, у 53 з яких узяли участь пацієнти з НАЖХП (Gundermann K.-J. et al., 2016). У ході досліджень Ессенціале® форте Н виявив свою результативність у зниженні рівня тригліцеридемії та рівнів печінкових ферментів (аспартат-амінотрансфераза, АСТ, та аланінамінотрансфераза, АЛТ), а також у зворотному розвитку жирового гепатозу та уповільненні прогресування фіброзу печінки. Ця доказова база стала основою для включення НАСГ до переліку офіційних показань до призначення препарату Ессенціале® форте Н, до яких належать також алкогольний стеатогепатит, гострі й хронічні гепатити різної етіології, ЦП, перед- і післяопераційне лікування при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах, псоріаз та радіаційний синдром.

Оскільки НАЖХП є мультисистемним захворюванням із постійним субклінічним системним запаленням, її наявність може виступати найбільш раннім індикатором ризику розвитку ССЗ, ЦП і ГЦК.

Раннє призначення препарату Ессенціале® форте Н може розглядатися як універсальна та цілком безпечна допоміжна терапія підтримки, що впливає на основні ланки патогенезу ушкодження гепатоцитів.

Ефективність ЕФЛ у лікуванні НАЖХП, а також позитивний вплив на патогенез ЦД 2 типу та ССЗ є доведеними як експериментально, так і клінічно.



Підходам до лікування НАЖХП залежно від стадії патологічного процесу присвятив свою доповідь професор **Марек Хартлеб** (Клініка гастроентерології і гепатології при Сілезькому медичному університеті в м. Катовіце, Польща).

– НАЖХП – найпоширеніше хронічне захворювання печінки, на яке страждає 20-25% осіб у загальній європейській популяції.

Провідна роль в етіопатогенезі захворювання, згідно із сучасними уявленнями, відводиться метаболічним факторам ризику (ожиріння, ЦД 2 типу, інсулінорезистентність, малорухомих спосіб життя), а також поліморфізму генів *PNPLA3* та *TM6SF2*. Популяція пацієнтів із НАЖХП є дуже гетерогенною: вони можуть мати як нормальний, так і підвищений індекс маси тіла (ІМТ), різні клінічні прояви захворювання та різні його стадії – від незначущого вираженого стеатозу до ЦП і ГЦК. При цьому необхідно пам'ятати, що єдиною гістологічною характеристикою, яка достовірно корелює

Продовження на стор. 22.

Коморбідність у гастроентерології: нові виклики у веденні пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки

Продовження. Початок на стор. 21.

з показниками виживаності пацієнтів із НАЖХП, є фіброз – уже з 2-ї стадії (F2) починає зростати ризик передчасної смерті. Тому лікарю потрібно передусім виділити групу хворих із прогресуючим фіброзом печінки. Найлегше це зробити за допомогою комплексного специфічного біохімічного аналізу крові – ФіброТесту, результати якого дають можливість класифікувати популяцію за ймовірною наявністю легкого, середнього або тяжкого фіброзу. Із цього неінвазивного лабораторного дослідження доцільно починати реалізацію алгоритму діагностики. Другим кроком є еластографія печінки (ФіброСкан) – вона має бути виконана в пацієнтів із підозрою на середньотяжкий та тяжкий фіброз за даними ФіброТесту. Якщо значення показника жорсткості печінки за даними еластографії понад 10 кПа, пацієнту має бути виконана біопсія печінки.

! Лікування НАЖХП завжди є комплексним, воно включає як немедикаментозні заходи (зниження ІМТ, модифікація способу життя), так і фармакотерапію (корекція інсулінорезистентності, лікування ЦД, застосування гепатопротекторів та антиоксидантів тощо).

На початкових стадіях НАЖХП украй важливою є дієтотерапія, адже надмірне споживання багаті насиченими жирами їжі є одним з основних тригерів ризику захворювання. Адипоцити збільшуються в розмірах, стають резистентними до дії інсуліну та починають вивільняти значну кількість вільних жирних кислот у кровотоку. Іншим джерелом вільних жирних кислот є споживання простих вуглеводів (переважно фруктози). Унаслідок цього в печінці активується ліпогенез *de novo*. У цій ситуації пацієнту треба дотримуватися відповідних дієтичних обмежень і змінити харчові звички. Згідно з рекомендаціями EASL/EASD/EASO (2016) в осіб із надмірною масою тіла / ожирінням доцільним є обмеження енергетичної цінності раціону харчування на 30% по відношенню до загальної потреби в енергії (зниження калоражу раціону на 750-1000 ккал на добу). Слід уникати продуктів, що містять значну кількість насичених (тваринних) жирів та транс-жирів (фаст-фуд, тістечка), солодких напоїв із простими цукрами (фруктоза, глюкоза), а також припинити або істотно обмежити вживання алкоголю. Напроти, корисним визнано вживання кави (понад 2 чашок на добу) завдяки її антиоксидантним властивостям. Встановлено, що, з погляду зменшення стеатозу печінки, середземноморський тип харчування має переваги над низькожировою дієтою (Rolls B.J. et al., 2002).

! Систематичний огляд 8 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень засвідчив, що фізична активність мобілізує вивільнення жиру з клітин печінки, при цьому найбільш ефективним підходом виявилось комбінування дієтотерапії зі збільшенням фізичної активності (Rolls B.J. et al., 2002).

У пацієнтів з уже сформованим НАСГ і фіброзом печінки лікування має не тільки зосереджуватися на зменшенні ступеня стеатозу печінки, а й впливати на всі метаболічні компоненти патогенезу захворювання (зокрема, на порушення вуглеводного обміну, ожиріння, гіпертензії та дисліпідемію). Такі пацієнти потребують призначення препаратів двох класів: тіазолідиніонів – для зменшення інсулінорезистентності – та вітаміну Е у високих дозах – для антиоксидантного захисту. Ефекти від застосування піоглітазону та вітаміну Е у хворих із гістопатологічно підтвердженим НАСГ (без ЦД 2 типу та ЦП; n=247) вивчалися в ході подвійного сліпого рандомізованого дослідження III фази PIVENS, тривалість якого становила 96 тиж (Mendez-Sanchez N. et al., 2007). Пацієнтам призначався вітамін Е (800 мг) 1 раз на добу, піоглітазон (30 мг) 1 раз на добу або плацебо. Достовірне зменшення стеатозу та зникнення НАСГ на тлі такого лікування зазначалося у 70% пацієнтів. Проте, попри такі обнадійливі результати, безпека тіазолідиніонів при довготривалому застосуванні викликає занепокоєння фахівців через можливий розвиток серйозних небажаних ефектів і збільшення маси тіла. Вітамін Е (800 Од/добу) має кращу переносимість, ніж тіазолідиніони, проте й він здатний викликати певні серйозні небажані явища, а оптимальний час його терапевтичного застосування не визначений.

Згідно з рекомендаціями EASLD у пацієнтів із НАЖХП без НАСГ/фіброзу найважливішим і часто єдиним способом лікування є дотримання правил здорового харчування і підвищена фізична активність.

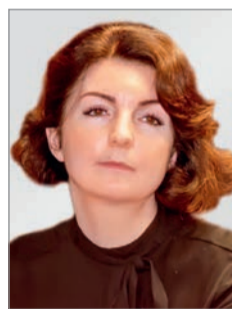
Завжди потрібно лікувати супутні метаболічні захворювання. У пацієнтів із НАСГ із фіброзом печінки або без нього лікування необхідно зосередити на терапевтичному впливі на печінку. Особливої уваги заслуговує численна група пацієнтів із НАЖХП, які або не бажають, або не здатні знизити масу тіла, не погоджуються на біопсію печінки і загалом більше довіряють лікарським засобам, аніж рекомендаціям лікарів щодо немедикаментозної модифікації стилю життя. У таких пацієнтів безпечним варіантом тривалої підтримувальної терапії може бути призначення гепатопротекторів на основі ЕФЛ, що забезпечують належну плинність клітинних мембран та підвищують стійкість гепатоцитів до впливу різноманітних пошкоджуючих факторів. Серед таких препаратів безперечно перевага віддається оригінальному лікарському засобу Ессенціале® форте Н, який містить високоочищені ЕФЛ (передусім – поліенілфосфатидилхолін), отримані із соєвих бобів.

! За результатами клінічних досліджень лікування НАЖХП/НАСГ із включенням препарату Ессенціале® форте Н:

- покращує структуру і функцію печінки внаслідок зниження рівнів трансаміназ, зниження або зменшення прогресування жирової інфільтрації;
- зменшує рівні тригліцеридів і холестерину в крові;
- покращує клінічний стан пацієнтів;
- є безпечним і добре переноситься (має позитивне співвідношення користь/ризик).

Реальна оцінка супутніх захворювань та патернів лікування в пацієнтів із НАЖХП (n=2843) та наявності щонайменше одного метаболічного захворювання (надмірна маса тіла / ожиріння, АГ, ЦД 2 типу, гіперхолестеринемія), які отримували ЕФЛ (1800 мг/добу) в якості допоміжної терапії протягом 6 міс (Маев І.В. і соавт.), засвідчила, що >80% пацієнтів були надзвичайно або дуже задоволені лікуванням. Застосування ЕФЛ як допоміжного засобу в лікуванні пацієнтів із НАЖХП нещодавно вивчалось у ході рандомізованого проспективного багаточентрового дослідження (Dajani A.I. et al., 2015), участь в якому брали 324 пацієнти з лише НАЖХП або НАЖХП із супутніми захворюваннями (ЦД 2 типу, гіперліпідемія). Аналіз отриманих результатів показав, що застосування ЕФЛ в якості нутритивної підтримки призводило до достовірного покращання клінічних параметрів і зниження рівнів сироваткових трансаміназ в усіх пацієнтів з НАЖХП. УЗД та еластографія печінки виявили помірне зменшення її стеатозу.

! Отже, застосовуючи ЕФЛ у пацієнтів із НАЖХП, треба розуміти, що ці препарати можуть бути призначені в якості підтримувальної допоміжної терапії метаболічного синдрому в цілому та НАЖХП як його невід'ємної частини.



Лікар загальної практики – сімейної медицини, лікар-дієтолог ДУ «Інститут серця МОЗ України», асистент кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), кандидат медичних наук **Наталія Олександрівна Суслова** розповіла про вплив ЕФЛ на стан здоров'я людини.

– Дисліпідемія – неінфекційна пандемія нашого часу, і саме вона є першим кроком на шляху до розвитку НАЖХП. При дисліпідемії спостерігається значуще зростання смертності в пацієнтів із ЦД, ССЗ та хворобами нирок. При цьому саме дисліпідемія, атеросклероз, резистентність до інсуліну, лептинорезистентність, ЦД, ожиріння, зловживання алкоголем є тими епігенетичними чинниками, що, згідно із сучасними уявленнями, визначають ризик розвитку НАЖХП.

Одним з основних принципів лікування більшості хронічних неінфекційних захворювань є цитопротекція – створення або імітація умов для клітини, які дадуть можливість їй вижити. Цитопротекція включає щадний режим, дієту, зв'язування та виведення продуктів розпаду гормонів, енергетичне та пластичне забезпечення клітин, вплив на периферичний кровообіг тощо. Як реальна можливість впливу на стан клітин, що піддаються безпосередньому впливу тих чи інших ушкоджувальних агентів, наразі розглядається

застосування ліпідознижувальних нутрицевтиків, до яких, зокрема, належать фосфоліпіди. Активна фосфоліпідна композиція здатна змінювати активність мембранних білків, а отже – й потенційно може забезпечити нові методи нутритивної корекції метаболічних захворювань. Фосфоліпіди фактично визначають ефективність функціонування кожної клітини людського організму: вони виступають у ролі регуляторів ферментів, впливають на швидкість проведення нервових імпульсів та згортання крові, регулюють діяльність імунних клітин, процеси проліферації та регенерації, мають протизапальну, антиоксидантну та антиапоптотичну активність.

Фосфоліпіди чинять багатогранний вплив на ліпідний обмін. Так, вони сприяють зниженню рівня загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів. Фосфатидилхолін є відомим антагоністом холестерину.

Продемонстровано, що ЕФЛ потенційно здатні зменшувати фіброгенне пошкодження печінки (зокрема, на тлі зловживання алкоголем), знижувати інтенсивність апоптозу гепатоцитів та перекисного окислення ліпідів, а також послаблювати суб'єктивну вираженість диспептичних симптомів при захворюваннях печінки. В експериментальних дослідженнях було встановлено, що ЕФЛ чинять прямий вплив на плинність мембрани, забезпечують регенерацію мітохондріальної мембранної цитохромоксидази, зниження акумуляції жиру в печінці, зменшення оксидативного стресу, спричиненого токсинами через ферментативну систему цитохрому СYP2E1, а також прискорений регрес фонового цирозу (Kinger W. et al., 1991; Aleynik S.I., 1999).

! Високоочищені екстраговані ЕФЛ входять до складу відомого у всьому світі препарату Ессенціале® форте Н, який характеризується такими властивостями (Gundermann K.-J., 2011, 2016; Ушкалова Е.А., 2003):

- надвисокий уміст фосфатидилхоліну;
- висока біодоступність;
- високий профіль безпеки;
- велика доказова база (понад 200 досліджень);
- відсутність лікарської взаємодії з препаратами базисної терапії.

У випадках, коли пацієнти з НАЖХП та супутніми захворюваннями часто безконтрольно приймають цілу низку лікарських засобів (а часто й біологічно активних добавок), фізіологічна нутрицевтична корекція та підтримка за допомогою високоочищених ЕФЛ видається безпечною та цілком допустимою.

! Починаючи з 1988 року було опубліковано 53 клінічних дослідження з вивчення застосування ЕФЛ при НАЖХП, із яких 45 – уже після 2000 року.

У 2016 р. був виконаний систематичний огляд 25 репрезентативних клінічних досліджень (Gundermann K.-J., 2016). Так, у наглядному дослідженні MANPOWER2018 (n=2483) було показано поліпшення УЗД-картини у 68% пацієнтів, а також значуще зниження АЛТ, АСТ, гамма-глутамілтрансферидази (ГГТ) (p<0,05) на тлі прийому ЕФЛ. У 5 рандомізованих контрольованих дослідженнях (n=410) на тлі застосування ЕФЛ продемонстровано зниження ступеня стеатозу за даними УЗД, комп'ютерної томографії та біопсії печінки порівняно з контрольною групою (плацебо або відсутність терапії). Цитопротекторний вплив ЕФЛ був підтверджений у понад 20 дослідженнях *in vitro* і в 145 – *in vivo* із 43 різними типами експериментальних моделей на 8 видах лабораторних тварин. У тих рандомізованих контрольованих дослідженнях, під час яких було виявлено вплив на стеатоз (Sas et al., 2013; Li, 2000; Yin D., Kong L., 2000; Gonciarz Z. et al., 1988), тривалість прийому ЕФЛ у дозі 1800 мг на добу (600 мг 3 рази на добу) становила 3-6 міс.

Після завершення власне наукової програми відбулась інтелектуальна вікторина, переможцями якої стали лікарі з Івано-Франківська, Луцька, Кременчука, Тернополя та Рівного. Крім того, учасники конференції поставили доповідачам багато питань щодо особливостей застосування препаратів на основі ЕФЛ у пацієнтів із НАЖХП і супутньою патологією жовчовивідних шляхів, а також в осіб, що отримують фармакотерапію іншими лікарськими засобами (зокрема, замісну гормональну терапію), та щодо значення ЕФЛ як універсальних мембранопротекторів для всіх клітин організму, впливу гепатопротекторів на показники ліпідного обміну, особливостей діагностики НАСГ та криптогенного ЦП, методів мотивації пацієнтів до дотримання дієти та виконання фізичних вправ, особливостей раціонального харчування, медикаментозних уражень печінки тощо.

Підготувала **Ангела Томічева**





НОВОСТИ ВОЗ

С 18 по 24 ноября проводилась **Всемирная неделя правильного использования антибиотиков** под лозунгом «Будущее антибиотиков зависит от нас». Целью проведения мероприятия является повышение осведомленности общественности во всем мире о проблеме антибиотикорезистентности (АБР) и пропаганда передового опыта в этой сфере среди общественности, работников здравоохранения и лиц, ответственных за выработку политики, с тем чтобы не допустить дальнейшего развития и распространения устойчивости к антибиотикам (АБ). С момента открытия АБ эти лекарственные средства стали краеугольным камнем современной медицины. Вместе с тем постоянное нерациональное и неправильное использование АБ в практике охраны здоровья человека и животных способствует возникновению и распространению АБР, которая возникает тогда, когда микроорганизмы, например бактерии, становятся устойчивыми к действию лекарственных средств, применяемых для их лечения.

Охрана здоровья слуха: требования к системам здравоохранения

Потеря слуха является актуальной проблемой общественного здравоохранения. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) умеренной и более тяжелой потерей слуха страдают 466 млн мировой популяции, а при сохранении нынешних демографических тенденций к 2050 г. число таких людей может удвоиться. О масштабах проблемы свидетельствует тот факт, что одно лишь воздействие громких звуков подвергает риску потери слуха свыше 1 млрд молодых людей. Во всем мире потеря слуха занимает 5-е место среди ведущих причин инвалидности, в основном из-за негативного воздействия глухоты на межличностные отношения, когнитивную деятельность, образование, трудоустройство и участие в жизни общества. Кроме того, неоказание помощи при потере слуха оборачивается гигантским финансовым бременем и ежегодно обходится более чем в 750 млрд долларов США.

Воздействие многих факторов, вызывающих потерю слуха, можно предупредить в рамках профилактических мер по охране здоровья населения. Важно обеспечить раннее выявление проблем и оказание помощи уже пострадавшим лицам. К числу доступных технологий, позволяющих повсеместно решать проблему потери слуха, относятся слуховые аппараты, кохлеарные имплантаты, использование жестовых языков и ассистивных технологий. Принятая в 2017 г. резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения «Предупреждение глухоты и потери слуха» содержит призыв к государствам активизировать действия в этой области. Благодаря принятию резолюции несколько государств укрепили свою службу охраны здоровья слуха; другие страны приступают к разработке стратегий общественного здравоохранения в отношении потери слуха. При этом, однако, нерешенными остаются такие вопросы, как недостаток квалифицированных кадров, дефицит финансовых ресурсов и низкая информированность общества.

Эти проблемы могут быть решены путем интеграции профилактики и лечения болезней органов слуха в работу систем здравоохранения в рамках усилий по достижению всеобщего охвата услугами здравоохранения (ВОУЗ). В 2015 г., после принятия Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций Целей в области устойчивого развития, ВОЗ и ее государства-члены обязались обеспечить ВОУЗ к 2030 г. Постановление указанной цели свидетельствует о важности укрепления как систем первичной медико-санитарной помощи, так и систем здравоохранения в целом, а это основные подходы, позволяющие добиться предоставления комплексной помощи, ориентированной на нужды людей и не создающей финансовых трудностей. Интеграция задач по профилактике и лечению болезней органов слуха в эти направления развития общественного здравоохранения – ключевое условие обеспечения стабильного и справедливого доступа к услугам для каждого человека. ВОЗ разработала научно обоснованные рекомендации по снижению риска потери слуха, а также инструменты, которые помогут государственным органам планировать и внедрять услуги по профилактике и лечению болезней органов слуха.

Данный тематический выпуск призван привлечь дополнительное внимание к этой теме, продемонстрировав последствия неоказания помощи лицам с потерей слуха и проявления неравенства в доступе к услугам по профилактике и лечению болезней органов слуха. В нем также предлагаются возможные механизмы интеграции профилактики и лечения болезней органов слуха в общий спектр услуг, предоставляемых в рамках систем здравоохранения, и освещается проблематика укрепления потенциала медицинских учреждений в области охраны здоровья органов слуха. В ряде статей описываются технические решения, позволяющие расширить доступ к профилактике и лечению органов слуха и более эффективно включать эту деятельность в работу систем здравоохранения, и приводятся примеры инновационных мер политики, которые можно использовать в качестве моделей для расширения доступа к услугам в недостаточно охваченных ими районах мира.

Тематический выпуск выходит в преддверии первой ассамблеи членов Всемирного форума по проблемам слуха, которая пройдет в декабре этого года в штаб-квартире ВОЗ в Женеве (Швейцария). В работе ассамблеи примут участие представители всех сторон, заинтересованных в развитии сотрудничества по этим вопросам в целях укрепления охраны здоровья органов слуха во всем мире. Материалы данного выпуска также предваряют собой выход Всемирного доклада по проблемам слуха, в котором будет представлен комплекс научно обоснованных мер по совершенствованию профилактики и лечения болезней органов слуха в рамках укрепления систем здравоохранения.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первые контактные линзы, замедляющие прогрессирование близорукости у детей

15 ноября Агентство по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration – FDA) одобрило первые контактные линзы MiSight, предназначенные для замедления прогрессирования миопии у детей в возрасте от 8 до 12 лет. Это мягкие контактные линзы однократного использования. Они не предназначены для ношения в течение ночи и должны быть выброшены в конце дня.

«Линзы MiSight являются первым одобренным FDA продуктом, который замедляет прогрессирование миопии у детей, что в конечном итоге может означать снижение риска развития других проблем со зрением», – отметила Малвина Эйдельман (Malvina Eidelman), директор отделения офтальмологических, анестезиологических, респираторных, ЛОР-аппаратов и стоматологических устройств в Центре приборов и радиологического здоровья FDA.

Близорукость часто встречается у детей, и с возрастом она нередко прогрессирует. Развитие тяжелой близорукости в детстве увеличивает риск возникновения других проблем со зрением в зрелом возрасте (например, ранняя катаракта или отслоение сетчатки). Мягкие контактные линзы MiSight для ежедневного ношения предназначены для коррекции близорукости и замедления прогрессирования миопии у детей. Линзы не только исправляют ошибку преломления, подобно стандартной корректирующей линзе, но и посредством

концентрических периферических колец фокусируют часть света перед сетчаткой. Считается, что это уменьшает стимул, вызывающий прогрессирование близорукости.

Линзы получили одобрение на основе результатов проспективного клинического исследования. В рамках трехлетнего рандомизированного контролируемого клинического исследования с участием 135 детей в возрасте от 8 до 12 лет было показано, что у детей, носивших в течение трех лет линзы MiSight, наблюдалось замедление прогрессирования миопии по сравнению с теми детьми, которые пользовались обычными мягкими контактными линзами. В дополнение, чтобы оценить уровень развития инфекции роговицы у детей и подростков, ежедневно использующих мягкие контактные линзы, FDA проанализировало данные, полученные в ходе ретроспективного анализа медицинских записей 782 детей в возрасте от 8 до 12 лет в семи глазных клиниках, также продемонстрировавшие эффективность линз MiSight.

Линзы MiSight производит компания CooperVision Inc.

FDA разрешило производство первого таргетного препарата для лечения серповидноклеточной анемии с тяжелыми осложнениями

15 ноября FDA одобрило Адаквео/Adakveo (кризанлизумаба-tmca) – препарат, предназначенный для снижения частоты вазоокклюзионного криза. Это распространенное болезненное осложнение серповидноклеточной анемии, возникающее при затруднении кровообращения серповидными эритроцитами у пациентов в возрасте старше 16 лет.

Кризанлизумаба-tmca – первый таргетный препарат, одобренный для лечения серповидноклеточной анемии как лекарственное средство, ингибирующее селектин – вещество, способствующее слипанию клеток и приводящее к вазоокклюзионному кризу. Лекарственное средство проходило рассмотрение в приоритетном порядке и получило статус орфанного.

Серповидноклеточная анемия – наследственное заболевание крови, при котором происходит синтез аномального гемоглобина S, в результате чего эритроциты приобретают серповидную форму. Это ограничивает поток в кровеносных сосудах и доставку кислорода к тканям организма, что приводит к сильной боли и повреждению органов. Заболевание также характеризуется тяжелым хроническим воспалением, результатом которого является вазоокклюзионный кризис, сопровождающийся эпизодами сильной боли и повреждением органов. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, серповидноклеточная анемия поражает примерно 100 тыс. американцев. Заболевание чаще всего развивается у афроамериканцев: 1 из каждых 365 рожденных детей имеет это заболевание.

«Adakveo – это первая таргетная терапия, одобренная для лечения серповидноклеточной анемии, которая, в частности, ингибирует селектин – вещество, способствующее слипанию клеток и приводящее к вазоокклюзионному кризису», – сказал Ричард Паздур (Richard Pazdur), директор Онкологического центра передового опыта FDA и исполняющий обязанности директора Управления онкологических заболеваний в Центре оценки и исследований лекарственных средств FDA. «Вазоокклюзионный кризис может быть чрезвычайно болезненным и является частой причиной посещений отделения неотложной помощи и госпитализации пациентов с серповидноклеточной анемией».

Решение об одобрении препарата было сделано на основе результатов рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования, в котором приняли участие 198 пациентов с серповидноклеточной анемией и вазоокклюзионным кризом в анамнезе. У пациентов, получавших препарат, наблюдалось меньшее количество обращений за медицинской помощью из-за вазоокклюзионного криза в год по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Кроме того, 36% пациентов, получавших Adakveo, не испытывали вазоокклюзионный кризис во время исследования, и это продлило время, когда пациенты впервые испытали его после начала лечения, с 1,4 до 4,1 мес.

У пациентов, принимающих Adakveo, в качестве побочных эффектов были зафиксированы боль в спине, тошнота, лихорадка и артралгия. Медицинским работникам рекомендуется контролировать пациентов на наличие инфузионных реакций и при их проявлении прекратить назначение Adakveo.

Препарат производит компания Novartis.

FDA одобрило препарат для лечения устойчивых инфекций мочевыводящих путей

14 ноября FDA выдало разрешение на одобрение препарата Фетроджа/Fetroja (цефидерокол) – антибактериального препарата для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с осложненными инфекциями мочевыводящих путей (ИМП), включая инфекции почек, вызванные чувствительными граммотрицательными микроорганизмами, альтернативные варианты лечения которых недостаточны или отсутствуют.

«Сегодняшнее одобрение предоставляет дополнительный вариант терапии у пациентов с ИМП, альтернативные варианты лечения которых недостаточны или отсутствуют», – считает Джон Фарли (John Farley), исполняющий обязанности директора Управления инфекционных заболеваний Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA. «Ключевой глобальной проблемой, с которой FDA сталкивается как агентство общественного здравоохранения, является борьба с угрозой инфекций, например ИМП, устойчивых к противомикробным препаратам. Это одобрение представляет собой еще один шаг вперед в общих усилиях FDA по обеспечению безопасных и эффективных противомикробных препаратов для лечения пациентов».

Безопасность и эффективность препарата Fetroja были продемонстрированы в исследовании с участием 448 пациентов с осложненными ИМП. Из числа пациентов, которым вводили препарат, 72,6% имели разрешение симптомов и эрадикацию бактерий приблизительно через семь дней после завершения лечения, по сравнению с 54,6% у пациентов, получавших альтернативный АБ. Частота клинического ответа была одинаковой между двумя группами лечения.

В инструкции цефидерокола имеется предупреждение относительно более высокой смертности от всех причин, наблюдаемой у пациентов, получавших цефидерокол, по сравнению с теми, кто принимал другие АБ в клиническом исследовании, у критических больных с инфекциями, вызванными граммотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Причина повышения смертности не установлена. Некоторые из смертей наступили в результате осложнений или сопутствующих заболеваний.

Более высокий уровень смертности от всех причин наблюдался у пациентов, которых лечили по поводу приобретенной в больнице / связанной с искусственной вентиляцией легких пневмонии (то есть нозокомиальной пневмонии), инфекций кровотока или сепсиса. Безопасность и эффективность цефидерокола не были установлены для лечения этих типов инфекций, предупреждает FDA.

Наиболее частые побочные реакции, наблюдаемые у пациентов, получавших препарат, включали диарею, запор, тошноту, рвоту, повышение уровня печеночных ферментов, сыпь, реакции в месте инфузии, кандидоз, кашель, головную боль и гипокалиемию. Fetroja не следует использовать у лиц с тяжелой гиперчувствительностью к бета-лактамам антибактериальным препаратам в анамнезе.

Препарат производит компания Shionogi & Co., Ltd.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Персонализированные подходы к ведению больных с функциональной гастроинтестинальной патологией



С.М. Ткач

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) охватывают группу состояний, характеризующихся хроническими или рецидивирующими симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) без биохимических или структурных отклонений. Наиболее широко известные ФГИР включают функциональную диспепсию (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК), при этом все чаще диагностируются и другие состояния, такие как функциональный запор, функциональное вздутие и синдром функциональной боли в животе. ФГИР широко распространены, в частности СРК отмечается примерно у 10-15% населения Северной Америки (в некоторых исследованиях – до 20%). Аналогичные показатели распространенности (7-20,4%) отмечаются и при ФД. Хотя ФГИР, как правило, не способствуют увеличению смертности, они значимо снижают качество жизни пациентов, часто приводят к многочисленным необоснованным, нередко повторным, диагностическим обследованиям и влекут за собой значительные расходы.

Несмотря на высокую распространенность ФГИР, их диагностика и лечение остаются сложными из-за неоднородного характера заболевания и частого перекреста симптоматики. Тем не менее благодаря улучшению точности диагностики и более глубокому пониманию патофизиологии, лежащей в основе этих состояний, у пациентов со схожими симптомокомплексами в разных категориях ФГИР можно выявить специфические патофизиологические механизмы, что позволяет проводить целенаправленную терапию с повышенными шансами на успех.

Еще четыре десятилетия назад впервые вместо «диагноза исключения» была предложена первичная диагностика СРК на основе симптомов (Римские критерии I), после чего различные симптоматические критерии пересматривались и совершенствовались почти каждое десятилетие. По мере выявления более специфических механизмов эти расстройства, вместо того чтобы объединяться под «зонтичным» диагнозом ФГИР, стали идентифицироваться как определенные специфические диагнозы. Ниже рассмотрены некоторые конкретные фенотипы в рамках ФГИР, требующие специализированного целевого лечения в зависимости от патофизиологических механизмов, лежащих в их основе. С ростом признания важности периферических механизмов в этиологии и патогенезе СРК в области ФГИР наблюдается ренессанс, который прогрессирует от подхода «помогло или не помогло» в облегчении симптомов до целевого персонализированного лечения на основании конкретного диагноза и фармакогеномики.

Желудочная дисфункция как основа для лечения функциональной диспепсии

Функциональная диспепсия в соответствии с Римскими критериями IV определяется как любая комбинация чувства переполненности и раннего насыщения после приема пищи, боли и жжения в эпигастрии, возникающая не менее трех дней в неделю в течение последних трех месяцев, с началом не менее шести месяцев до оценки. ФД подразделяется на постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС) и эпигастральный болевой синдром (ЭБС), в зависимости от того, связаны ли симптомы с приемом пищи. При отсутствии тревожных симптомов и признаков лечение может быть начато эмпирически, без эндоскопического исследования. К тому времени, когда пациенты попадают к гастроэнтерологу, большинство из них уже лечились или пробовали различные антисекреторные препараты. В зависимости от предполагаемой первопричины симптомов клиницист может эмпирически назначить прокинетики при ПДС либо ингибитор протонной помпы (ИПП) или центральный нейромодулятор при ЭБС.

Несмотря на то что существует множество возможных механизмов патофизиологии ФД, нарушение функции желудка (ОЖ) и нарушения опорожнения желудка (ОЖ) и нарушения желудочной аккомодации (ЖА) встречаются чаще всего, коррелируют с симптомами и являются основными потенциальными мишенями для лечения. Так, у 1287 пациентов с ФД и замедлением ОЖ чаще отмечались тошнота и рвота, потеря веса и реже – вздутие живота. Наличие тошноты, рвоты и отрыжки значительно различались у пациентов с нормальной, повышенной или пониженной желудочной аккомодацией. Метаанализ 25 исследований показал выраженную связь между замедлением ОЖ и тошнотой, рвотой, болью в животе и чувством раннего насыщения у пациентов с диспепсией. Обзор текущей литературы показывает большую неоднородность результатов диагностики ОЖ, в связи с чем все условия тестирования этого состояния должно строго выполняться (соответствующие тестовый завтрак, продолжительность тестирования и т. д.).

У больных ФД с нарушением функции желудка, в частности при наличии нарушений ОЖ и/или ЖА, препаратами выбора являются прокинетики (метоклопрамид, домперидон, итоприд) или фундальные релаксанты (буспирон). При наличии диспепсических симптомов и нормальной желудочной функции назначаются центральные модуляторы боли, такие как трициклические антидепрессанты в малых дозах (нортриптилин, амитриптилин). При дуоденальной гиперсенситивности преимущество имеет комбинация антидепрессантов, блокирующих 5-НТ₂- и 5-НТ₃-рецепторы (миртазапин) и α_{2δ}-лигандов (прегабалин). Важно помнить, что эти препараты, особенно миртазапин, не только действуют как модуляторы боли, но и способны уменьшать имеющуюся желудочную дисфункцию. Имеются данные, что при недостаточной эффективности лечения ФД дополнительный лечебный эффект можно ожидать при применении ацотиамида. При сопутствующем сахарным диабетом с гастропарезом хороший симптоматический эффект оказывает реламорелин, являющийся антагонистом грелина.

Механизмы и лечение функциональных кишечных расстройств

Функциональные кишечные расстройства (ФКР) включают в себя различные субтипы СРК – СРК с диареей (СРК-Д), СРК с запором (СРК-З), СРК смешанного типа (СРК-См), функциональную диарею и функциональный запор, функциональное вздутие живота. Согласно Римским критериям IV основным фактором, отличающим СРК от других ФКР, является наличие боли и ее связь с дефекацией. При всех ФКР, как и при ФД, желателно уточнять ведущие патофизиологические

механизмы, лежащие в их основе и являющиеся мишенью для целенаправленной терапии.

Диссинергия мышц тазового дна, инертная кишка и перекрест с другими ФКР с запором

Установлено, что среди пациентов с ФКР с запором, по крайней мере, 30% страдают диссинергией тазового дна (ДТД), а около 5% имеют инертную толстую кишку (вследствие потери нейронов или интерстициальных клеток Кайяля в миеэлектрическом нервном сплетении). Почти у 50% пациентов с ДТД запор также сопровождается замедлением кишечного транзита. Обследование таких больных всегда должно начинаться с аноректального исследования, включающего пальцевое ректальное исследование, аноректальную манометрию и тест выталкивания ректального баллончика. При пальцевом исследовании прямой кишки можно выявить повышение тонуса анального сфинктера или парадоксальное сокращение мышц тазового дна, ассоциированные с нарушением релаксации анального сфинктера или измененным ректоанальным давлением. Выталкивание ректального баллончика более чем за 60 с считается характерным для идентификации расстройств ректальной эвакуации, однако имеет низкую чувствительность. Если при пальцевом ректальном исследовании выявляется инвагинация или пролапс органов тазового дна, желателно провести магнитно-резонансную дефекографию для исследования особенностей ректальной области во время активной эвакуации. При нормальных результатах аноректального исследования рекомендуется изучение кишечного транзита при помощи рентгеноконтрастных маркеров, кишечной скинтиграфии, капсулы SmartPill или видеокапсульной эндоскопии.

В тех случаях, если тест выталкивания ректального баллончика превышает 60 с или определяются нарушенные параметры аноректальной манометрии, проводится лечение ДТД, прежде всего при помощи «терапии обратной связью» (ТОС), при которой пациент учится самостоятельно воздействовать на мышцы тазового дна и анальные сфинктеры, используя визуальный контроль показателей аноректальной манометрии. ТОС эффективна почти у 60% пациентов с ДТД, что выше, чем при применении диеты, физических упражнений и слабительных для лечения запора.

У пациентов с нарушением моторики толстой кишки, рефрактерных к лечению слабительными, дальнейшее обследование включает в себя проведение кишечной манометрии или исследования с баростатом для определения активности кишечной моторики, включая индуцированный пищей гастроколитический рефлекс и ответ на прием раздражающих слабительных и ингибиторов холинэстеразы

(неостигмин). Если в ответ на физиологические или фармакологические стимулы определяется сниженная двигательная активность кишки, проводится лечение пероральными ингибиторами холинэстеразы (пиридостигмин). У пациентов со сниженной двигательной активностью кишки также применяется селективный агонист 5-НТ₄-рецепторов пруклоприд, одобренный FDA для этих целей. В тех случаях, если пациент не отвечает на лечение неостигмином или другими средствами, включая пруклоприд, рассматривается вариант проведения лапароскопической колэктомии с илеоректальным анастомозом.

Диарея, связанная с мальабсорбцией желчных кислот

Это состояние обычно наблюдается при повреждении или резекции подвздошной кишки. В то же время последними исследованиями установлено, что у 25-50% пациентов с функциональной диареей или СРК-Д также имеет место мальабсорбция желчных кислот (ЖК), при которой эффективны секвестранты ЖК. При первичной или идиопатической мальабсорбции ЖК их потеря с калом происходит при отсутствии повреждения подвздошной кишки или других структурных гастроинтестинальных расстройств. В таких случаях большое значение имеет недостаточная ингибция синтеза ЖК под влиянием фактора роста фибробластов-19 (FGF-19), когда по механизму обратной связи возрастает печеночная продукция ЖК. Кроме того, характерны генетические вариации со стороны рецепторов гепатоцитов или ассоциированных протеинов, таких как KLB и FGFR4, которые активируются FGF-19 и снижают активность CYP7A1 – цитохромного изоэнзима, участвующего в синтезе ЖК, и повышают кишечную проницаемость, секрецию воды и продукцию слизи, а также двигательную активность кишки.

При обследовании таких пациентов необходимо проводить количественное определение ЖК в кале. В пользу диагноза мальабсорбции ЖК свидетельствует экскреция первичных ЖК (хенодеоксихолевая и деоксихолевая кислоты) >2337 μmol за 48 ч, или >10%. Небольшое повышение ЖК в кале следует трактовать с осторожностью, поскольку оно может быть связано с уменьшением пассивной абсорбции ЖК в кишке при ускоренном кишечном транзите. При положительном диагнозе мальабсорбции ЖК обычно применяются секвестранты ЖК, такие как холестирамин и коlestипол. Более эффективен и лучше переносится колесевелам, однако его применение ограничено высокой стоимостью.

Мальабсорбция дисахаридаз

Во всем мире в среднем около 65% взрослых имеют сниженную способность переваривать лактозу, хотя этот уровень колеблется от <10% в Северной Европе до >90% в Юго-Восточной Азии. При недостатке или отсутствии лактазы в щеточной каемке тонкой кишки лактоза не превращается в моносахариды (глюкозу и галактозу), в связи с чем в кишке не всасывается, а под воздействием кишечных комменсальных бактерий разрушается с выделением водорода, что может сопровождаться абдоминальной болью, вздутием и растяжением живота, флатуленцией и диареей. Лактазная недостаточность легко диагностируется при

помощи водородного дыхательного теста. Следует отметить, что лактазная недостаточность может определяться почти у 25% пациентов с СРК-Д, а у 52% пациентов ее наличие не сопровождается симптоматикой. Большинство пациентов с лактазной недостаточностью хорошо переносят прием лактозы, эквивалентный 240 мл молока, особенно если он разделен на несколько приемов.

Недостаточность сукрозы-изомальтазы и мальабсорбция глюкозы-галактозы являются более редкими врожденными состояниями, однако часто в детском возрасте не диагностируются, в связи с чем необъяснимая симптоматика может персистировать до зрелого возраста. В качестве диагностического метода используют изучение биоптатов проксимального отдела тонкой кишки.

Абдоминальная боль, вздутие и диета с ограничением ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов

У пациентов с преобладанием боли или вздутия живота большую роль играют ферментируемые олиго-, ди- и моносахариды и полиолы (FODMAP), поскольку их ограничение в питании оказывает существенный клинический эффект. Известно, что люди биологически не способны ферментативно расщеплять фруктозо-фруктозные связи, необходимые для переваривания олигосахаридов, которые составляют фруктаны и галактаны. Полиолы, или сахарные спирты, также не полностью абсорбируются и могут достигать кишечника в целостности и сохранности. Все эти компоненты способны ферментироваться подобно непереваженной лактозе и вызывать осмотическую диарею, приводя к симптомам СРК-Д. Поэтому до назначения полноценной диеты с низким содержанием FODMAP необходимо исключить наличие лактазной недостаточности. Моносахариды и дисахариды, как правило, абсорбируются при помощи транспортеров щеточной каемки кишечника и ферментов и при отсутствии врожденных дефектов всасывания углеводов не должны вызывать значительных расстройств ЖКТ.

Если при соблюдении диеты с низким содержанием FODMAP симптомы контролируются, диету постепенно расширяют в соответствии с переносимостью диетических компонентов, чтобы предоставить пациентам большее разнообразие источников питания и улучшить качество их жизни. Если симптомы контролируются плохо или эффекта нет, рассматривают вопрос о применении центральных нейромодуляторов.

Больным СРК-3 или функциональным запором полезны добавки пищевых волокон. Кроме того, им назначают пребиотики – ингредиенты, которые не перевариваются в кишечнике человека, но поддерживают рост кишечной микробиоты (КМ) и способствуют улучшению кишечного микробиома. И наоборот, подвергнутые значительной кулинарной обработке и рафинированные продукты могут быть связаны с более высоким риском развития СРК. Пищевые волокна, а также пребиотики чаще всего используются эмпирически, и неясно, можно ли на основании фенотипа выделить лучших кандидатов для этих методов лечения.

Вздутие и диарея, связанные с синдромом избыточного бактериального роста

Нарушения кишечной моторики могут predispose больных с ФКР к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), часто проявляющегося диареей, вздутием и абдоминальной болью. Общепринятыми для диагностики СИБР в клинической практике являются водородный или метановый дыхательный тесты с лактулозой или глюкозой (чувствительность и специфичность: 31-68% и 44-100%, 20-93% и 30-86% соответственно). Селективный не всасывающийся кишечный антибиотик рифаксимин-а в суточной дозе 1200 мг/сут – один из основных препаратов для лечения СРК без запоров, особенно в сочетании с СИБР. Согласно результатам нескольких

рандомизированных клинических исследований и метаанализов, рифаксимин-а оказывал достоверный эффект в отношении уменьшения симптоматики СРК, в связи с чем в 2015 г. был одобрен FDA для лечения СРК с диареей. Это решение основано на данных трех клинических исследований III фазы: TARGET 1, TARGET 2 и TARGET 3 с участием более чем 3 тыс. пациентов. В каждом исследовании рифаксимин-а хорошо переносился с общей частотой побочных эффектов, сопоставимой с таковой при применении плацебо.

Повторные курсы лечения рифаксимин-а у пациентов с СРК с диареей были также безопасны и эффективны, как и первоначальный, поскольку его действие на нормальную кишечную микрофлору ограничивается периодом применения и он не вызывает развития резистентности. Более того, показатели качества жизни пациентов с СРК после двух повторных курсов рифаксимино-а по сравнению с плацебо достоверно улучшились. Кроме того, в последние годы установлено, что рифаксимин-а обладает собственными пробиотическими свойствами, в частности увеличивает количество полезных *Lactobacillus*. В этой связи в последнее время рифаксимин-а рассматривается даже не как селективный кишечный антибиотик, а как кишечный эубиотик. Связаны ли благоприятные эффекты рифаксимино-а в отношении СРК-подобных симптомов с эрадикацией/уменьшением СИБР или модификацией ферментирующей кишечной микробиоты, пока остается неясным.

Взаимодействия головной мозг – кишка – кишечная проницаемость – кишечный микробиом

В авторитетном обзоре 2014 года отмечается, что до сих пор неясно, вызваны ли симптомы СРК изменениями в передаче сигналов головного мозга к кишечнику или первичным нарушением КМ и участвуют ли они в измененных взаимодействиях между мозгом и кишечником. Последние данные частично подтверждают эти взаимодействия за счет повышенной кишечной проницаемости. Это взаимодействие, вероятно, лежит в основе сильной связи между ФГИР и психологическими расстройствами, поскольку до 50-94% пациентов с СРК имеют признаки сопутствующего общего тревожного расстройства или депрессии. De Palma и соавт. показали, что трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) от пациентов с СРК мышам со стерильным кишечником приводило к развитию не только ускоренного транзита через ЖКТ и дисфункции кишечного барьера, но и тревожному поведению, по сравнению с теми, кому проводили ТФМ от контрольных пациентов. В дополнение к центральному нейромодуляторам пациентам с сопутствующими психологическими расстройствами может быть полезна когнитивно-поведенческая терапия или гипнотерапия.

Исследования *in vitro* показали, что у пациентов с СРК имеется повышенная проницаемость слизистой оболочки толстой кишки для макромолекул и живых бактерий, а также слизистой 12-перстной кишки для пищевых аллергенов. Эти данные могут объяснять влияние бактерий или их токсинов на функцию мозга, поскольку установлена корреляция кишечной проницаемости со структурой и функцией мозга. В частности, выявлено, что пробиотик *B. infantis* M-63 был эффективен для улучшения психического здоровья пациентов, у которых после стресса (наводнение) развился СРК, что может быть связано с восстановлением микробного баланса и улучшением функционирования оси «кишечник-головной мозг».

ТФМ также изучалась в качестве потенциального лечения ФГИР, особенно СРК, с целью восстановления кишечного микробиома до здорового состояния. Однако в этом направлении необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить соответствующую цель изменения КМ и уточнить состав микробиоты «здоровой кишки». Необходимо проводить тщательное исследование безопасности ТФМ при ФГИР, которые не являются

опасными для жизни состояниями, а также оценить ее долгосрочную эффективность. Чтобы продвинуться в этой области, нужны дальнейшие исследования кишечной проницаемости с применением неинвазивных методов, способных убедительно продемонстрировать эффективность различных вмешательств (диета, пробиотики, ТФМ, фармакологические препараты) в восстановлении барьерной функции кишки. До настоящего времени ни одно из трех исследований (изучение кишечной проницаемости, кишечного микробиома или визуализация головного мозга) не применяется как вариант персонализированной медицины.

Персонализация лечения ФГИР на основе геномики Фармакогеномика и лекарственная фармакокинетика

Фармакогеномика оценивает влияние изменений в генетическом коде отдельного пациента на метаболизм лекарств или терапевтическую мишень. Генетические различия в метаболизме лекарств могут стать причиной увеличения или уменьшения ответа на стандартную дозу препарата у разных пациентов, что может привести к непреднамеренной токсичности или недостаточной эффективности соответственно. Ферменты цитохрома P450 (CYP450) отвечают за метаболизм фазы I многих лекарств, а генетические изменения в некоторых из этих ферментов могут обуславливать терапевтический ответ при лечении ФГИР.

Модуляторы центральной боли, в том числе трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), часто используются для лечения боли у пациентов с ФГИР, метаболизируются ферментом CYP2D6, который имеет более 100 генетических вариаций, определяющих функциональность ферментов. Было показано, что число функциональных генов CYP2D6 коррелирует с метаболизмом нор-триптилина, но клинические последствия этого наблюдения, за исключением отдельных пациентов, в клинических испытаниях или на практике все еще не доказаны.

CYP2C19 отвечает за метаболизм ИПП. Повышенная активность вариантов CYP2C19 у так называемых «быстрых метаболизаторов» может приводить к плохому ответу на ИПП у пациентов с функциональной диспепсией. В этих случаях следует применять рабепразол или эзомепразол, которые в меньшей степени зависят или не метаболизируются CYP2C19, а взаимодействуют в основном с CYP3A4. Система CYP3A4 также отвечает за метаболизм антагониста 5-HT₃-рецептора алосетрона, используемого при лечении СРК-Д. Снижение активности вариантов CYP3A4 или одновременное использование бензодиазепинов, которые также метаболизируются тем же ферментом, может привести к усилению эффектов препарата и более высокому риску токсичности.

Мутации и генетические варианты при ФГИР

Хотя конкретные генетические варианты в качестве терапевтических мишеней еще не идентифицированы, существует несколько полиморфизмов, изменяющих гастроинтестинальный транзит и способных влиять на развитие ФГИР. Серотонин-транспортный белок (SERT), расположенный на пресинаптическом нейроне, высвобождает 5-HT из синапсов, ограничивая последующую активацию рецепторов, стимулирующих транзит в толстой кишке. Аллельные варианты гена 5-HTTLPR, который определяет синтез белка SERT, могут вызывать снижение его количества, приводя к увеличению серотонинергической активации и ускорению транзита по толстой кишке. Также отмечено, что наличие вариаций, вызывающих снижение SERT, снижает также ответ на антагонист рецептора 5-HT₃ алосетрон, а также повышает ответ на агонист рецептора 5-HT₄ тегацерод, применяемые при лечении СРК.

Экспрессия генов слизистой оболочки и ФГИР

В нескольких исследованиях оценивали экспрессию гена слизистой оболочки при

ФГИР, прежде всего – у пациентов с СРК. В когорте пациентов с СРК-Д предыдущие исследования показали измененную транскрипцию белков, участвующих в ионном транспорте, барьерной функции, иммунной регуляции и активации тучных клеток в слизистой оболочке тощей, толстой и прямой кишки. Дальнейшее изучение этих изменений позволит лучше понять патофизиологию СРК и потенциально повлиять на развитие будущих терапевтических целей.

Следует отметить, что представленные выше рекомендации имеют сегодня ограничения, связанные с отсутствием возможности проведения «глубокого фенотипирования» даже в специализированных или академических центрах. Например, это касается исследований с использованием ядерной медицины SPECT или проведения МРТ для изучения аккомодации желудка. Кроме того, в настоящее время существует значительная неоднородность в протоколах тестирования и интерпретации результатов, что приводит к отсутствию стандартизации как в клинических условиях, так и при проведении исследований. Это часто наблюдается при определении скорости опорожнения желудка – использование разных протоколов приема пищи приводит к различным результатам. Аналогично, нормальные показатели теста выталкивания ректального баллона в разных центрах колеблются в диапазоне от 60 с до 3 мин. Наконец, пока еще недостаточно убедительных доказательств того, что глубокое изучение фенотипа пациента приведет к улучшению результатов лечения, отчасти из-за отсутствия доступных эффективных методов лечения, особенно при гастропарезе и нарушении аккомодации желудка. Тем не менее следует ожидать, что в будущем ситуация улучшится за счет стандартизации измерений в исследовательской и клинической практике, что будет способствовать разработке новых эффективных целевых методов лечения.

Выводы

Таким образом, наступает время для персонализации лечения ФГИР, основанного на «глубоком фенотипировании» пациентов. Сегодня после всестороннего обследования с помощью современных методов больных ФГИР уже не следует рассматривать как диагнозы исключения. Вместо этого после тщательного анамнеза пациенты должны проходить соответствующее тестирование в зависимости от профиля симптомов, что позволит установить вероятные подтипы ФГИР с последующим целевым лечением. Эти изменения в подходе ведения больных должны улучшить соблюдение режима терапии, снизить общие затраты на обследование и потенциально уменьшить разочарование от лечения как со стороны пациентов, так и со стороны врачей. Сегодня фармакогеномика уже имеет клиническое значение при использовании центральных нейромодуляторов и ИПП у пациентов без адекватного терапевтического ответа. Более глубокое понимание патофизиологии этих расстройств и стандартизация клинически применяемых диагностических тестов должны обеспечить и более точную персонализацию диагностики и ведения пациентов с ФГИР. Поскольку этиология и патофизиология этих расстройств в значительной степени уже изучены, следует ожидать, что определенные симптомы будут классифицированы под соответствующими новыми диагнозами, а такое «зонтичное» понятие, как ФГИР, в конечном итоге заменят отдельными и специфическими заболеваниями. В частности, это уже показано на примерах запора из-за замедленного кишечного транзита или диссинергии тазового дна и диареи вследствие мальабсорбции желчных кислот или СИБР. Уже проведенные многочисленные исследования продемонстрировали клиническую значимость этих фенотипов для персонализации медицины и улучшения результатов лечения.

Список литературы находится в редакции.



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметионін

Быстрый результат при
лечении заболеваний печени^{2,3}

Скорость в действии – ощущение бодрости

Гептрал® быстро нормализует уровень
печеночных ферментов, снижает
симптомы усталости и утомляемости,
замедляет прогрессирование
хронического гепатита^{*, 1-4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРО ПРЕПАРАТ ГЕПТРАЛ®

Регистрационные удостоверения МЗ Украины: № UA/6993/01/02 действительно до 18.05.2021; № UA/6993/02/02 действительно до 21.06.2021.

Состав. 1 флакон с лиофилизированным порошком или 1 таблетка содержит 949 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 500 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для раствора для инъекций. Таблетки кишечнорастворимые. **Показания.** Внутривенный холестаз у взрослых, в том числе у больных хроническим гепатитом различной этиологии и циррозом печени; внутривенный холестаз беременных. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или к какому-либо вспомогательному веществу препарата. Генетические дефекты, влияющие на метионинный цикл и/или вызывающие гомоцистинурию и/или гипергомоцистеинемию (например, недостаточность цистатионин-бета-синтазы, дефект метаболизма витамина В₁₂). **Особенности применения.** Необходимо контролировать уровни аммиака у пациентов с прецирротической или цирротической стадией гипергаммониемии, которые применяют таблетки адеметионина. Поскольку недостаточность витамина В₁₂ и фолиевой кислоты (фолатов) может вызвать уменьшение концентрации адеметионина, пациентам из группы риска (анемии, заболевания печени, беременность или вероятность развития витаминной недостаточности из-за других заболеваний либо способа питания, такого, как вегетарианство) необходимо регулярно проводить анализ крови для проверки плазменных уровней этих веществ. Если выявлена недостаточность, рекомендуется лечение витамином В₁₂ и/или фолиевой кислотой (фолатами) до или во время применения адеметионина. Адеметионин не рекомендуется для применения у пациентов с биполярными психозами. Были сообщения о пациентах, у которых произошел переход от депрессии к гипомании или мании при лечении адеметионином. Пациенты с депрессией обычно находятся в группе риска суицида или других серьезных поступков, поэтому такие пациенты требуют тщательного наблюдения и постоянной психиатрической помощи во время лечения адеметионином с целью адекватной оценки и лечения симптомов депрессии. Влияние на иммунологический анализ гомоцистеина. Адеметионин влияет на иммунологический анализ гомоцистеина, результаты которого могут ошибочно указывать на повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов, которые принимают адеметионин. В связи с этим таким пациентам рекомендуется применять неиммунологические методы определения уровня гомоцистеина в плазме крови. **Способ применения и дозы.** Лечение может

начаться с парентерального введения препарата с последующим применением препарата в форме таблеток или сразу с применения таблеток. Суточную дозу таблеток можно распределить на 2-3 приема. **Начальная терапия.** **Перорально (внутри):** рекомендованная доза составляет 10-25 мг/кг массы тела в сутки. Обычная начальная доза составляет 800 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1600 мг. **Внутривенно или внутримышечно:** рекомендованная доза составляет 5-12 мг/кг массы тела в сутки на протяжении двух недель. Обычная начальная доза составляет 500 мг/сутки, общая суточная доза не должна превышать 1000 мг (для парентерального введения применять препарат Гептрал® в форме порошка лиофилизированного для приготовления раствора для инъекций в комплексе с растворителем). **Поддерживающая терапия.** Применять внутрь 800-1600 мг/сутки. Длительность терапии зависит от тяжести и течения заболевания и определяется врачом индивидуально. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая. Для лучшего всасывания активного вещества и для полного терапевтического эффекта таблетки следует принимать между приемами пищи. Таблетку препарата Гептрал® следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом. Если таблетки имеют другой цвет, кроме как от белого до желтоватого (из-за нарушения целостности алюминиевой обертки), рекомендовано воздержаться от их применения.

Для внутривенного или внутримышечного применения лиофилизированный порошок растворить в специальном растворителе, который прилагается, непосредственно перед применением. Для внутривенного введения необходимую дозу адеметионина следует развести в 250 мл физиологического раствора или 5 % раствора декстрозы (глюкозы) и провести инфузию медленно в течение 1-2 часов. Неиспользованную часть раствора нужно выбросить. Адеметионин не следует смешивать со щелочными растворами или с растворами, содержащими ионы кальция. Если лиофилизированный порошок имеет другой цвет, кроме от белого до желтоватого (из-за наличия трещин во флаконе или из-за воздействия повышенной температуры), необходимо воздержаться от его применения. Пациенты пожилого возраста. Лечение пациентов пожилого возраста рекомендуется начинать с наименьшей рекомендованной дозы.

Побочные реакции. Наиболее часто во время лечения адеметионином сообщалось о боли в животе, астении, головной боли, тревоге, бессоннице, диарее и тошноте, кожном зуде. Другие побочные реакции см. в полной инструкции для медицинского применения лекарственного средства. **Применение в период беременности или кормления грудью.** В ходе клинических исследований у женщин, которые принимали адеметионин в III триместре беременности,

не наблюдалось каких-либо побочных реакций. Адеметионин следует применять только в случае крайней необходимости в первых двух триместрах беременности. В период кормления грудью адеметионин применяют только тогда, когда потенциальная польза от его применения превышает потенциальный риск для младенца. **Дети.** Безопасность и эффективность применения адеметионина у детей не установлены. **Категория отпуска.** По рецепту.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников, для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, порошок лиофилизированный для раствора для инъекций по 500 мг от 05.07.2019; и в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ГЕПТРАЛ®, таблетки кишечнорастворимые по 500 мг от 01.10.2018.

* у пациентов с хроническими заболеваниями печени с ВПХ; * ВПХ – внутривенный холестаз.

Литература: 1. Инструкция по применению препарата Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Ther. p 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. Adefmetionine 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.



Адеметіонін у лікуванні хворих на хронічний гепатит С

9 жовтня в м. Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної інфектології. Медицина подорожей», присвячена 100-річчю від дня народження професора О.С. Сокол. Програма конференції охоплювала питання діагностики, лікування та профілактики ВІЛ-інфекції, хронічних вірусних гепатитів, діарейних хвороб, гострих респіраторних і трансмісивних захворювань.



Значну увагу учасників привернув виступ професора кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктора медичних наук, професора Леоніда Леонідовича Пінського, що стосувався використання адеметіоніну в лікуванні хворих на хронічний гепатит С. У цій статті виступ представлено у форматі «запитання – відповідь».

? Чим характеризується сучасний стан проблеми гепатитів?

– Ми живемо в еру безжовтяничної патології печінки. Часто хронічні гепатити мають практично безсимптомний перебіг, єдиним проявом захворювання виступає виражена слабкість, на яку часто не звертають уваги ні пацієнти, ні лікарі. Починаючи з 2015 р. кількість трансплантацій печінки, проведених із приводу хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС), почала знижуватися завдяки впровадженню безінтерферонових пангенотипованих фармакотерапевтичних схем лікування. Своєчасне виявлення й етіотропне лікування вірусних гепатитів дають можливість подовжити життя цим хворим й уникнути тяжких ускладнень, передусім цирозу печінки. Натомість дедалі більш небезпечним стає епідемічне розповсюдження неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). За даними американських учених, за перше півріччя 2019 р. у групі жінок віком понад 50 років із підвищеною масою тіла головною причиною цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, що потребують пересадки печінки, став НАСГ замість ХВГС.

? Які обстеження є головними в діагностиці хронічних гепатитів?

– Після верифікації етіологічного фактора ураження печінки безперечно корисним є тест Фібромакс, який на основі біохімічних показників крові дає змогу оцінити вираженість фіброзу та стеатозу печінки, активність некрозапального процесу, а також виявити алкогольний стеатогепатит. Окрім того, слід звернути увагу на визначення феритину в сироватці крові, оскільки цей показник корелює з вираженістю фіброзу печінки. Динамічне спостереження за цими лабораторними маркерами слід продовжувати навіть після повної елімінації вірусу при ХВГС. У значній кількості випадків навіть при негативних результатах полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на вірус гепатиту С після успішного лікування у хворих відбувається прогресування фіброзу, здебільшого зумовлене коморбідними НАСГ і гемохроматозом печінки. Ще одним важливим обстеженням виступає визначення рівня α -фетопротеїну, котрий є маркером гепатоцелюлярної карциноми. У разі виявлення пухлини на ранній стадії її можна лікувати шляхом локального введення спирту та термоабляції під контролем ультразвукового дослідження.

? Які скарги дають змогу виявити хронічні захворювання печінки?

– Діагностика ускладнюється тим, що на ранніх стадіях хронічного ураження печінки мають безсимптомний, у тому числі безжовтяничний, перебіг. У період загострення 80-90% хворих можуть мати неспецифічні скарги: слабкість, утомлюваність, відсутність апетиту тощо. Особливу увагу слід звернути на підвищену втомлюваність, яка трапляється в 20% загальної популяції та 80% пацієнтів із захворюваннями печінки. За визначенням Chaudhuri та Behan (2000), підвищена втомлюваність являє собою зниження працездатності при виконанні завдань, які потребують самомотивації, або сприйняття цих завдань як складніших. Якщо пацієнту встановлюють діагноз синдрому хронічної втоми, варто виключити наявність у нього вірусного чи неалкогольного ураження печінки.

? Чому при хворобах печінки виникає підвищена втомлюваність?

– Часто втома є єдиним симптомом ураження печінки. У таких випадках знижується рівень адеметіоніну, зростає концентрація прозапальних цитокинів (фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів І β та 6), активується перекисне окиснення ліпідів. Ці процеси передають відповідні сигнали до мозку, запускаючи поведінкові зміни. Крім втоми, типовими ознаками розладів із боку печінки є затуманення свідомості, соціальне відчуження, розлади сну, зміни настрою, депресія, тривожність. Цікаво, що звичайні антидепресанти при депресії та втомлюваності печінкового генезу неефективні, а ще часто стан хворого

погіршується внаслідок гепатотоксичності цих лікарських засобів (Pieter C.J. et al., 2004).

? Як об'єктивно оцінити втомлюваність пацієнта?

– Для цього є міжнародна шкала оцінки втомлюваності (Fatigue Assessment Scale, FAS). Цей опитувальник включає 10 запитань, 5 з яких відображають фізичну втомлюваність і 5 – розумову. Оцінка результатів є такою: 10-21 бал – відсутність втоми, 22-34 – патологічна втома, 35 і більше – виражена патологічна втома. Хоча симптом підвищеної втомлюваності на перший погляд здається несуттєвим, нехтувати ним не слід, оскільки втомлюваність виступає предиктором смерті у хворих на хронічну патологію печінки (Jones D.E. et al., 2006).

? Охарактеризуйте, будь ласка, можливості та небезпеки противірусного лікування.

– Нині в терапевтичному арсеналі представлений широкий спектр противірусних безінтерферонових пангенотипованих препаратів, які, втім, не завжди можна комбінувати з іншими лікарськими засобами. Так, смертельно небезпечним є одночасне застосування софосбувіру/велпатасвіру з аміодароном. Від прийому останньої таблетки аміодарону до початку противірусної терапії має минути не менш як 3 міс. Небезпечним є також поєднання противірусних засобів із дигоксином, карведилолом, амлодипіном, дилтіаземом, більшістю статинів. Що стосується пероральних антитромбоцитарних препаратів, то відносно безпечним є лише клопідогрель, тому перед початком противірусної терапії слід обов'язково коригувати інше лікування, передусім кардіологічного профілю.

Слід зауважити, що, крім противірусних засобів, у комплексному лікуванні гепатитів із синдромом холестазу повинні застосовуватися гепатопротекторні препарати, зокрема адеметіонін (Гептрал®).

? Які функції виконує адеметіонін в організмі?

– Адеметіонін є фізіологічною складовою метаболізму клітин печінки – гепатоцитів. За хімічною структурою ця молекула являє собою похідне амінокислоти метіоніну й аденозинтрифосфату. Місцем первинного синтезу адеметіоніну є печінка, котра виробляє близько 8 г цієї речовини на добу, а місцями головного споживання – печінка та мозок. При їх ушкодженні різними ендогенними й екзогенними факторами рівень цього метаболіту істотно знижується, що посилює ураження печінки та призводить до розвитку запального процесу, а надалі – до незворотних дистрофічних і структурних змін цього органа. Це потребує проведення замісної терапії для відновлення головного джерела метильних груп в організмі та учасника понад 100 біохімічних реакцій у печінці й мозку.

? Які точки прикладання дії адеметіоніну (препарату Гептрал®)?

– Як і ендогенний адеметіонін, Гептрал® виступає донором метильних груп, які в гепатоцитах необхідні для синтезу фосфатидилхоліну та ДНК, тобто для перебігу повноцінної репарації та регенерації клітин, а в головному мозку – для синтезу нейромедіаторів. Загалом можна сказати, що Гептрал® має два основні фокуси дії: по-перше, знижує рівень біохімічних маркерів внутрішньопечінкового холестазу та цитолізу, а по-друге, зменшує вираженість патологічної втоми. Важливо, що ефекти спостерігаються вже на сьомий день терапії, і пацієнти відчують суттєве покращення стану.

? Чи можете Ви навести клінічний приклад застосування препарату Гептрал®?

– Пацієнт К., 39 років, скаржився на виражену втому, зниження працездатності, періодичну гіркоту в роті, потемніння сечі та знебарвлення калу, незначне свербіння шкіри. Рівень втоми за FAS становив 41 бал (виражена патологічна втомлюваність). Лабораторні показники були такими: аланінамінотрансфераза – 92 Од/л, аспартатамінотрансфераза – 75 Од/л, γ -глутамілтранспептидаза – 95 Од/л, лужна фосфатаза – 152 Од/л, загальний білок – 73 г/л, альбумін – 46 г/л, загальний білірубін – 52 мкмоль/л, прямий білірубін – 29 мкмоль/л, тимолова проба – 11 Од. При проведенні ПЛР було виявлено 2,3 млн копій вірусу гепатиту С на мл (генотип вірусу – 1a). Результати тесту Фібромакс виявили помірно виражений фіброз (F1-F2), виражену активність (A2), помірно виражений стеатоз (S1), підвищений рівень NASH-тесту (N1). Було встановлено такий клінічний діагноз: ХВГС, виражена активність (A2), помірно виражений фіброз (F1-F2), помірно виражений стеатоз печінки (S1), помірно виражений цитолітичний і холестатичний синдром зі збереженою білоксинтетичною функцією печінки.

ДОВІДКА «ЗУ»

S-аденозил-L-метіонін, або адеметіонін (Гептрал®), є добре вивченою амінокислотою з відмінними показниками ефективності та безпеки. Адеметіонін являє собою плейотропну молекулу, залучену до низки клітинних реакцій, передусім до трансметилування, транссульфурування й амінопропілування (Lu S.C., 2000; Lieber C.S., Packer L., 2002). Адеметіонін виступає головним донором метильних груп (Loepen W.A., 2006), відновлює печінкові запаси глутатіону та зменшує ураження печінки різного генезу (Lieber C.S. et al., 1990; Cederbaum A.I. et al., 2010), регулює ріст, диференціацію й апоптоз гепатоцитів (Mato J.M., Lu S.C., 2007). У пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки знижується рівень адеметіоніну, що може посилювати пошкодження цього органа (Cai J. et al., 1996; Anstee Q.M., Day C.P., 2012). Зв'язок між внутрішньопечінковим умістом адеметіоніну та фіброзом печінки було неодноразово підтверджено в експериментальних моделях (Anstee Q.M., Goldin R.D., 2006; Wortham M. et al., 2008).

Показано, що адеметіонін може ефективно та безпечно використовуватися для зменшення жовтяниці, насамперед у разі хронічного гепатиту В (Hogowitz S., 1999; Chavez M., 2000). У дослідженні B. Qin і співавт. (2000) за участю пацієнтів із вірусним гепатитом й асоційованим внутрішньопечінковим стазом жовчі лікування адеметіоніном супроводжувалося вираженішим зниженням рівня печінкових ферментів і зростанням умісту альбуміну порівняно з калію/магнію аспартатом. Ефективність ліквідації свербіння в групі адеметіоніну становила 86,67%, ліквідації анорексії – 82,35%, що достовірно перевищувало показники контрольної групи. Призначення препарату Гептрал® також зменшує яскравість клінічної симптоматики та покращує лабораторні показники в пацієнтів з алкогольним стеатогепатитом (Shankar R. et al., 2014) і неалкогольною хворобою печінки (Virukalpattigopalratnem M.P. et al., 2013). Автори наведених досліджень відзначили відмінну переносимість препарату Гептрал® та відсутність побічних реакцій.

Отже, наявна доказова база свідчить, що адеметіонін відіграє важливу фізіологічну роль у ході клітинних реакцій. У разі хвороб печінки різної етіології продукція адеметіоніну погіршується, що є однією з причин виникнення симптоматики, зокрема втоми. Нестача адеметіоніну підсилює окисний стрес, погіршує функції мітохондрій гепатоцитів, активує гепатоцелюлярний апоптоз, спричиняє злоякісну трансформацію клітин печінки. Своєю чергою, є дані, що призначення адеметіоніну підвищує чутливість до інтерферонотерапії (Angstee Q.A., Day C.P., 2012).

Препарат адеметіоніну Гептрал® представлений у двох лікарських формах: ліофілізованого порошку для розчину для ін'єкцій і таблеток, – що дозволяє підбирати оптимальний режим гепатопротекції для кожного пацієнта. Лікування зазвичай розпочинають із парентерального введення (внутрішньом'язово чи внутрішньовенно 2 тиж) з подальшим переходом на таблетовану форму.

Виражена патологічна втомлюваність (FAS – 41 бал). Стартова терапія включала Гептрал® (500 мг внутрішньом'язово щодня протягом 14 днів), розчин 2,5% тіазотної кислоти (4 мл внутрішньом'язово щодня протягом 10 днів), урсодезоксихолеву кислоту (250 мг 3 р/добу 2 тиж), гідрогель метилкремніевої кислоти (1 столова ложка 2 р/добу 10 днів), вітамін Е (200 мг 3 р/добу 2 тиж). Після проведення ініціальної гепатопротекторної терапії було розпочато противірусне лікування: софосбувір 400 мг до їди 1 р/добу 3 міс, велпатасвір 100 мг до їди 1 р/добу 3 міс. Терапію препаратом Гептрал® і тіазотною кислотою було продовжено в пероральній формі (по 500 мг 2 р/добу 2 міс та 100 мг 3 р/добу 1 міс відповідно). Через 3 міс лікування спостерігалися відмінні результати, що було підтверджено покращенням лабораторних показників. Так, рівень аланінамінотрансферази знизився до 34 Од/л, аспартатамінотрансферази – до 26 Од/л, γ -глутамілтранспептидази – до 44 Од/л, лужної фосфатази – до 88 Од/л. Кількісна ПЛР вірусу не виявила.

Отже, клінічний приклад демонструє швидку та потужну гепатопротекторну дію препарату Гептрал®. Включення цього препарату в комплексні схеми лікування вірусних гепатитів із синдромом холестазу дає змогу пришвидшити одужання та нормалізувати стан і функції печінки.

Підготувала Лариса Стрільчук



Ефективність та безпека препарату Арлеверт® порівняно з бетагістином (48 мг/добу) в пацієнтів із периферичним вестибулярним запамороченням: проспективне міжнародне багатоцентрове подвійне сліпе клінічне дослідження

Запаморочення (вертіго) – ілюзія руху власного тіла та/або руху оточуючих об'єктів – належить до числа симптомів, на які найчастіше скаржаться пацієнти в щоденній клінічній практиці [1, 2]. За даними проведеного в Німеччині репрезентативного опитування, поширеність запаморочення протягом життя в загальній популяції дорослих становить 7,4%. При цьому вертіго достовірно частіше зустрічається в жінок та осіб похилого й старечого віку [3-5].

Запаморочення зумовлює істотні обмеження щоденної активності пацієнтів і, як наслідок, знижує якість життя, пов'язану зі здоров'ям [3, 4]. Отже, симптоматичне лікування запаморочення є вкрай важливим для негайного полегшення стану пацієнтів, навіть якщо фонові вестибулярні розлади, що зумовили появу цього симптому, поки не є чітко діагностованими. Наразі для симптоматичного лікування вестибулярного запаморочення доступні різні препарати, з-поміж них найчастіше призначається бетагістину гідрохлорид, зазвичай у дозі 16 мг тричі на добу. Бетагістин є аналогом гістаміну, який діє як слабкий агоніст H₁-рецепторів і потужний агоніст H₃-рецепторів [11]. Препарат схвалений для лікування хвороби Мен'єра та периферичного вестибулярного запаморочення. Лікарі первинної ланки охорони здоров'я часто призначають бетагістин у випадку неспецифічної симптоматики й етіології запаморочення [10].

Понад три десятиліття в лікуванні запаморочення різного походження також успішно застосовується препарат на основі фіксованої дозової комбінації (ФДК) цинаризину (20 мг) та дименгідринату (40 мг) (Арлеверт®, Hennig Arzneimittel). Його ефективність при запамороченні базується на подвійному механізмі дії. Цинаризин як специфічний блокатор кальцієвих каналів діє переважно на периферичну вестибулярну систему шляхом інгібування інфлюксу кальцію у вестибулярні волоскові клітини, таким чином регулюючи аферентну вестибулярну передачу сигналів у них [15, 16]. Антигістамінний засіб дименгідрилат чинить позитивний ефект щодо усунення запаморочення та блювання шляхом інгібування функцій гістамінових і холінергічних рецепторів у вестибулярних ядрах та блювотному центрі довгастого мозку [17, 18]. Обидва активні компоненти препарату синергічно доповнюють дію один одного [19]. Ефективність і безпека препарату Арлеверт® були продемонстровані в декількох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях та в дослідженнях з активним контролем, участь у яких

брали пацієнти з різними типами запаморочення [19-28], а також у метааналізі 5 окремих рандомізованих контрольованих досліджень [29].

Це дослідження було сплановане для подальшого вивчення ефективності та безпеки препарату Арлеверт® у пацієнтів із запамороченням, спричиненим периферичними вестибулярними розладами, – патологією, яка часто зустрічається в щоденній клінічній практиці та асоціюється з істотним погіршенням пов'язаної зі здоров'ям якості життя пацієнтів. Мета дослідження полягала в доведенні ефективності препарату Арлеверт® й обґрунтуванні його застосування як потенційно корисної альтернативи бетагістину гідрохлориду в пацієнтів із запамороченням, пов'язаним із різноманітними периферичними вестибулярними розладами.

Пацієнти та методи

До дослідження були включені 306 амбулаторних пацієнтів жіночої (60,1%) та чоловічої статі (віком ≥ 18 років, середній вік – 53,5 років) із периферичним вестибулярним запамороченням різного генезу (включно з досить неспецифічною або нез'ясованою патологією). У дослідження не були включені пацієнти з більш чітко визначеними периферичними вестибулярними розладами, для

яких доступне специфічне лікування (підтверджена хвороба чи синдром Мен'єра, доброякісне позиційне пароксизмальне запаморочення, білатеральна вестибулопатія), а також із гострими периферичними вестибулярними розладами, наявність яких потребувала госпіталізації. Діагнози периферичного вестибулярного запаморочення встановлювалися лікарями-дослідниками (всі вони були досвідченими неврологами) переважно на підставі даних анамнезу та клінічних обстежень, як-от аналіз патернів вестибуло-спинальних рухів (постурографія) й електроністамографія (ЕНГ). Щоб бути визнаними придатними для включення в дослідження, пацієнти повинні були мати інтенсивність як мінімум одного із 6 окремих симптомів запаморочення (дистазія та хисткість при ході, нестійкість, відчуття обертання, схильність до падінь, відчуття підйому над поверхнею, тимчасова втрата свідомості), оцінка якої за 5-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) становила ≥ 2 балів («середня»).

Дизайн дослідження

Це було рандомізоване подвійне сліпе міжнародне клінічне дослідження в паралельних групах. Воно проводилося з липня 2013 р. по квітень 2015 р. на базі 8 ЛОР-клінік,

розташованих в Австрії, Чеській Республіці, Болгарії та Росії. Включені до дослідження пацієнти були рандомізовані (в співвідношенні 1:1) для отримання ФДК цинаризину (20 мг) / дименгідринату (40 мг) (Арлеверт®, Hennig Arzneimittel; n=152) або бетагістину дигідрохлориду 16 мг (Бетаверт® N, Hennig Arzneimittel; n=154) протягом 4 тиж (28 \pm 2 дні). Кожний препарат призначався в поєднанні з плацебо у формі таблеток, ідентичних відповідному активному препарату порівняння за своїм розміром, масою, кольором, формою та смаком; тобто фактично всі пацієнти приймали 2 таблетки 3 р/добу (зранку та ввечері після їди) – 1 таблетку активного цинаризину/дименгідринату + 1 таблетку плацебо, що імітувала бетагістин (група цинаризину/дименгідринату), або 1 таблетку активного бетагістину + 1 таблетку плацебо, що імітувала цинаризин/дименгідрилат (група бетагістину).

Оцінки ефективності та безпеки

Первинною кінцевою точкою ефективності була зміна середнього значення бальної оцінки запаморочення (mean vertigo score, MVS) за комбінованою шкалою з 12 пунктів на тлі застосування препарату Арлеверт® та бетагістину – від вихідного стану до завершення лікування (4 тиж; 28 \pm 2 дні). Вторинні кінцеві точки оцінки ефективності включали зміну середнього значення бальної оцінки запаморочення (MVS) від вихідного значення до значення на 2-му візиті (1 тиж; 7 \pm 2 дні), середню зміну оцінки за 2-ма субшкалами із 6 пунктів кожна (6 симптомів запаморочення; запаморочення внаслідок дії 6 тригерних факторів), здатність пацієнта до виконання повсякденних видів діяльності, а також оцінку загальної ефективності лікування самими пацієнтами та лікарями. Протягом усього дослідження здійснювалася реєстрація небажаних явищ (НЯ) зі встановленням їхнього ступеня тяжкості та ймовірності зв'язку з прийомом досліджуваного препарату.

Результати

Популяція аналізу згідно з протоколом охопила 294 пацієнти, які завершили дослідження. До аналізу безпеки увійшли дані всіх рандомізованих пацієнтів. Найчастішим діагнозом був «симптомокомплекс, подібний до такого при синдромі/хворобі Мен'єра» – неспецифічний стан, що

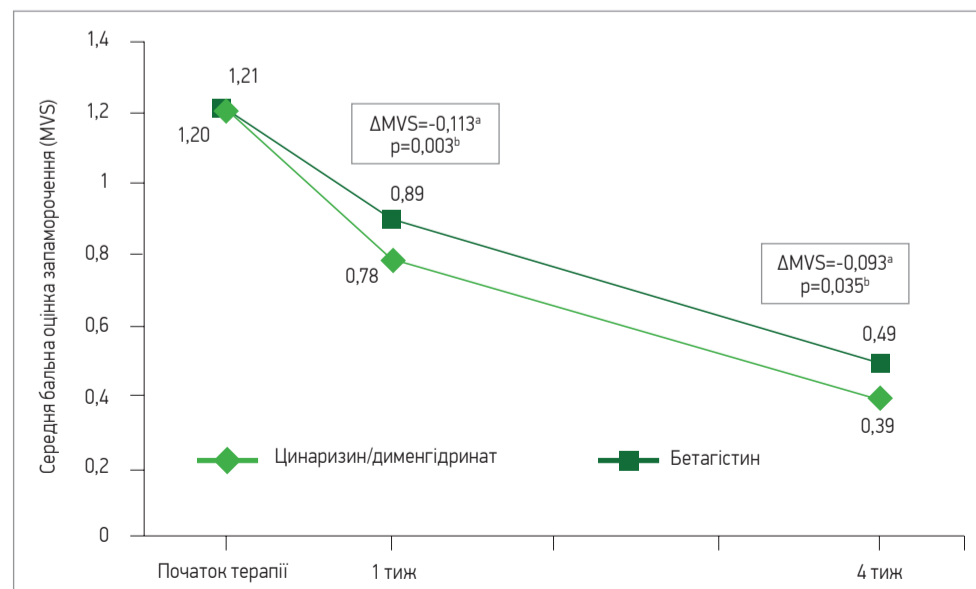


Рис. Зменшення середнього значення бальної оцінки запаморочення (MVS) протягом 4-тижневого лікування препаратом Арлеверт® (n=146) або бетагістином дигідрохлоридом 16 мг (n=148)

Примітки: ^a ΔMVS – різниця в межі середнього значення MVS (ФДК – бетагістин);
^b коваріаційний аналіз із вихідними значеннями як коваріатами.

включає пацієнтів, які страждають на вестибулярне запаморочення, асоційоване з різними ступенями шуму у вухах та/або втратою слуху, але не включає пацієнтів з підтвердженим діагнозом хвороби чи синдрому Мен'єра. Наступними за частотою встановлення діагнозу були: «інше периферичне запаморочення» (в тому числі «неуточнене периферичне запаморочення»), а також «лабіринтна дисфункція». Між групами лікування не зафіксовано достовірних розбіжностей за вихідними демографічними та клінічними характеристиками.

Як показано на рисунку, симптоми запаморочення в обох групах лікування достовірно ослабли в ході 4-тижневого лікування ($p < 0,001$). Межа середнього значення MVS через 4 тиж становила 0,395 для препарату Арлеверт® та 0,488 для групи бетагістину, різниця між групами дорівнювала -0,093 (95% ДІ -0,180; -0,007). Отже, 95% ДІ для різниці в межі середнього значення MVS між препаратами був не тільки повністю нижчим за граничне значення 0,3, а й нижчим за нуль, надаючи докази переваги досліджуваного препарату Арлеверт® перед бетагістином через 4 тиж лікування ($p = 0,035$; первинна кінцева точка). Порівняно з первинним аналізом протокольної популяції ($n = 294$), результати ІТТ-аналізу (аналіз даних усіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначеним лікуванням, $n = 303$) навіть дещо більше свідчили на користь препарату

Арлеверт® – із різницею в MVS через 4 тиж лікування, що дорівнювала -0,117 (95% ДІ -0,210; -0,025; $p = 0,013$).

Що стосується вторинних кінцевих точок оцінки ефективності, то були отримані докази переваги препарату Арлеверт® перед бетагістином у зменшенні середньої бальної оцінки запаморочення (MVS, межа середнього значення) вже через 1 тиж лікування (рис.): розрахована різниця становила -0,113 (95% ДІ -0,188; -0,037; $p = 0,003$). Те саме було відзначено й щодо комбінованої бальної оцінки лише 6 (неспровокованих) симптомів запаморочення (тобто без впливу тригерних факторів) як через 1 тиж (різниця межі середнього значення -0,146; 95% ДІ від -0,232 до -0,059; $p = 0,001$), так і через 4 тиж (різниця межі середнього значення -0,111; 95% ДІ від -0,199 до -0,023; $p = 0,013$).

Через 1 тиж прийому препаратів 49,3% пацієнтів у групі цинаризину/дименгідринату оцінили загальну ефективність лікування як «дуже значне покращення» або як «значне покращення» порівняно з 21,6% пацієнтів у групі бетагістину. На момент закінчення 4-тижневого курсу терапії ці показники збільшилися до 71,2% та 62,8% відповідно, проте без статистично достовірної різниці між групами лікування ($p = 0,138$).

Як засвідчив аналіз даних щодо безпеки, лише у 12 (3,9%) із 306 рандомізованих пацієнтів (у 4 пацієнтів

(2,6%) у групі цинаризину/дименгідринату та у 8 пацієнтів (5,2%) у групі бетагістину) було зареєстровано загалом 13 несерйозних НЯ, 7 з яких були кваліфіковані дослідниками як «можливо» або «ймовірно» пов'язані з лікуванням. На момент завершення дослідження 61,1% пацієнтів у групі цинаризину/дименгідринату оцінили переносимість препарату як «дуже хорошу» порівняно із 49,3% у групі бетагістину. Решта (за винятком трьох) пацієнтів у кожній групі лікування оцінили переносимість препаратів як «хорошу» (36,9% та 48,6% відповідно). Оцінки переносимості терапії з боку лікарів-дослідників були практично ідентичні наданим пацієнтами.

Обговорення

Загалом більш високу ефективність препарату Арлеверт® порівняно з бетагістином можна пояснити ширшим спектром активності комбінованого препарату з огляду на той факт, що цинаризин і дименгідринат чинять фармакологічний вплив на різні ділянки вестибулярної системи, а також синергічно доповнюють дію один одного. Цинаризин переважно впливає на периферичну вестибулярну систему, а дименгідринат – на центральну вестибулярну систему. Завдяки цьому подвійному механізму дії Арлеверт® ефективно полегшує запаморочення, спричинене різноманітними вестибулярними розладами. Бетагістин,

що є структурним аналогом гістаміну, як вважається, діє переважно на периферичну вестибулярну систему, хоча точний механізм його дії ще належить з'ясувати.

Препарат Арлеверт® виявився більш ефективним, ніж бетагістин, з огляду зменшення середньої бальної оцінки запаморочення (MVS) як через 4 тиж ($p = 0,035$; первинна кінцева точка ефективності), так і через 1 тиж лікування ($p = 0,003$).

Висновки

Препарат Арлеверт® виявився більш ефективним, ніж бетагістин у дозі 48 мг на добу, в лікуванні периферичного вестибулярного запаморочення, асоційованого з різними патологіями. Враховуючи високий і більш сприятливий профіль безпеки препарату Арлеверт®, цей комбінований препарат є потужною й оптимальною альтернативою бетагістину в лікуванні пацієнтів із зазначеним типом запаморочення.

Стаття друкується в скороченні.

Повний список літератури, що включає 35 джерел, знаходиться в редакції.

Scholtz A.W., Hahn A., Stefflova B. et al. Efficacy and Safety of a Fixed Combination of Cinnarizine 20 mg and Dimenhydrinate 40 mg vs Betahistine Dihydrochloride 16 mg in Patients with Peripheral Vestibular Vertigo: A Prospective, Multinational, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Non-inferiority Clinical Trial. Clinical Drug Investigation. Published online: 30 September 2019. <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00858-6>

Переклала з англ. **Олена Зотова**

АНОНС

Кафедра дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Українська академія дерматовенерології

Medical Knowledge Hub

Ювілейна науково-практична конференція

Дерматовенерологія в розробках молодих науковців

28 листопада, м. Київ

Тематика заходу

- Діагностика захворювань шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом
- Міждисциплінарні питання в практиці дерматовенеролога
- Хронічні дерматози та дерматологічні синдроми
- Алергодерматози
- Венерологія
- Дитяча дерматовенерологія
- Естетична медицина

Запрошуємо молодих науковців (віком до 40 років) – інтернів, магістрів, аспірантів, пошукачів, лікарів-дерматовенерологів – доповісти результати своїх наукових робіт (регламент доповіді – 10 хв) або поділитися цікавими клінічними випадками з власної практики (регламент доповіді – до 5 хв).

Учасники матимуть можливість безкоштовно надрукувати тези доповідей або фрагменти наукових робіт у збірнику матеріалів конференції.

Оргкомітет

Бардова К.О., Боровиков В.М.
Контактні телефони: +380 (44) 413-53-52, +380 (98) 467-07-77
E-mail: derma-nmapo@ukr.net

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи
ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2020:

20-22.02.2020 м.Київ
23-25.04.2020 м.Ужгород
18-20.06.2020 м.Івано-Франківськ
10-12.09.2020 м.Львів
29-31.10.2020 м.Одеса

EndoSchool



А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Лабораторная диагностика тромботической микроангиопатии

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) – это патологический процесс, сопровождающийся системным тромбозом вследствие окклюзии сосудов микроциркуляторного русла (артериол, капилляров) различных органов, который приводит к микроангиопатической гемолитической анемии (МАГА), тромбоцитопении и повреждению органов [1-3].

ТМА классифицируют на первичные и вторичные. Первичные ТМА включают в себя тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) и атипичный (аГУС). К многочисленным вторичным ТМА относятся: преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли, вирус иммунодефицита человека, грипп H1N1, гломерулонефрит, метилмалоновая ацидурия с гомоцистинурией, некоторые лекарственные препараты, ионизирующее излучение, трансплантация солидных органов и костного мозга.

Наиболее известными заболеваниями, в основе которых лежит ТМА, являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТТП является редким гематологическим заболеванием с распространенностью 10 случаев на 1 млн человек. Первый острый эпизод возникает в зрелом возрасте (90% всех случаев ТТП), но может встречаться у детей и подростков (10%). Кроме аутоиммунного механизма, лежащего в основе ТТП, описаны редкие неиммунные формы (синдром Апшоу-Шульмана). ТТП встречается в 2 раза чаще у женщин и ее клиническое течение характеризуется тенденцией к рецидивам. Несмотря на терапевтическое лечение, ТТП остается опасным для жизни заболеванием с уровнем смертности от 10 до 20%.

Патофизиология ТТП

Начиная с 1924 г. (Эли Мошковиц описал фатальный клинический случай тромботической микроангиопатии) и до 80-90-х годов XX ст., этиология ТТП оставалась неизвестной со смертельным исходом в 90% случаев. Эмпирическое лечение с заменой плазмы у пациентов в этот период показало значительное улучшение прогноза при ТТП, что позволило добиться выживаемости в 85% случаев.

Роль фактора Виллебранда и дефицит ADAMTS13 в развитии ТТП

Фактор фон Виллебранда является мультимерным белком, участвующим в инициации слипания тромбоцитов. Он синтезируется и высвобождается эндотелиальными клетками и хранится в органеллах цитоплазмы, называемыми гранулами Вайбеля-Паллада. Мономеры фактора Виллебранда с м. в. 200-300 кДа образуют мультимеры глобулярной конформации с м. в. 500-30 000 кДа, которые снижают его взаимодействие с тромбоцитами.

Связь между патофизиологией ТТП и фВ была показана в работе J. Моаке. Он обнаружил, что у пациентов с хроническим рецидивирующим ТТП

в больших количествах циркулирует высокомолекулярный фВ – как в период острой фазы, так и во время ремиссии. Так как эти необычно большие мультимеры отсутствуют в нормальной плазме, исследователь предположил, что должна существовать протеаза для расщепления гипердигезивных мультимеров фВ. Таким белком оказался ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin-1-like domains, member 13) – металлопротеаза, принадлежащая семейству пептидазных белков, которые в 1996 г. независимо друг от друга выделили исследователи Н. М. Tsai и М. Furlan. ADAMTS13 синтезируется в звездчатых клетках печени и эндотелиальных клетках сосудов в виде гликопротеина с м. в. 180 кДа [22, 23]. Кроме того, биологически активный ADAMTS13 синтезируют подоциты почек, тубулярные эпителиальные клетки и тромбоциты [24-26]. После структурных изменений в эндоплазматическом ретикулуме ADAMTS13 становится активным

и выделяется в качестве активного фермента в циркуляцию крови [27], где происходит расщепление высокомолекулярного фВ между остатками тирозина 842 и метионина 843 домена А2. При дефиците ADAMTS13 наблюдается фВ-зависимое накопление тромбоцитов, что в конечном итоге приводит к микрососудистому тромбозу и ТТП (рис. 1).

ADAMTS13 регулирует функциональную активность фВ, способствуя ограничению роста тромбов в микроциркуляторном русле. Дефицит ADAMTS13 может быть обусловлен мутациями генов, которые кодируют синтез этого фермента, или выработкой к нему антител.

Лабораторная диагностика ТТП

Диагностика ТТП с участием ADAMTS13 включает определение следующих лабораторных тестов [28]:

- активность ADAMTS13 для подтверждения клинического диагноза ТТП;
- анти-ADAMTS13 IgG для установления причины дефицита ADAMTS13;

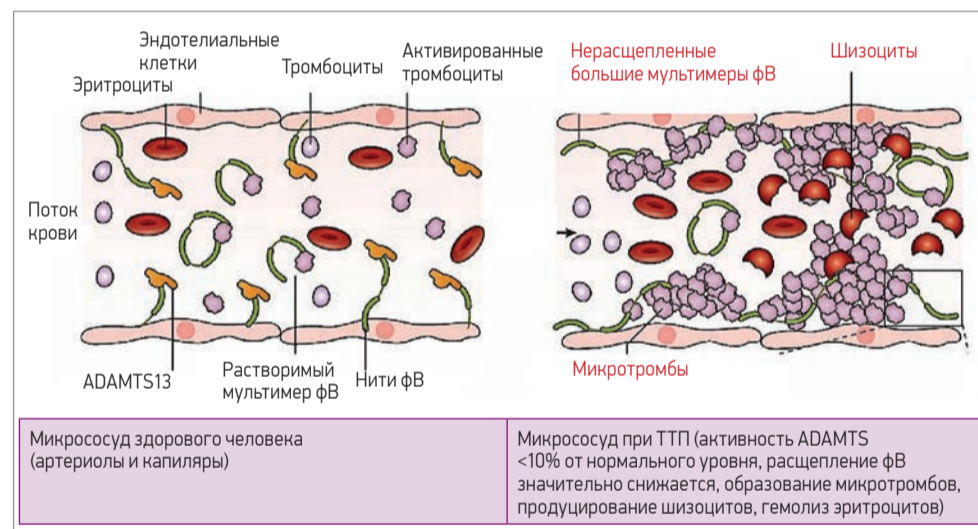


Рис. 1. Микрососуд здорового человека при ТТП

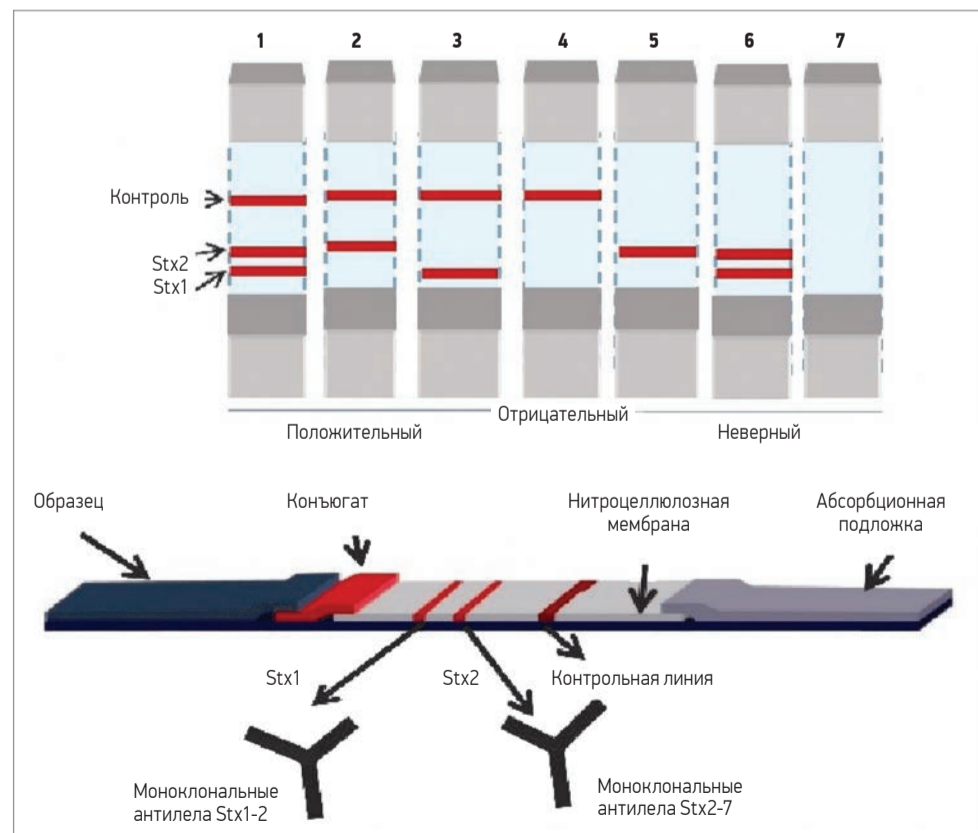


Рис. 2. Схематическое изображение тест-системы при проведении иммуноанализа с латеральным потоком для определения *E. coli* O157:H7

• в отдельных случаях – секвенирование гена ADAMTS13.

Для дифференциальной диагностики приобретенной и врожденной формы ADAMTS13 применяют алгоритм.

Уровни ADAMTS13 <10% при наличии антител характерны для большинства пациентов с ТТП. Эти пациенты реагируют на обмен плазмы и иммуносупрессию. Пациенты с уровнями ADAMTS13 ≥10% и без антител не будут реагировать на такие методы лечения. Для них необходимо искать другие причины тромбоцитопении и анемии, которые включают: ДВС-синдром, сепсис, рак, преэклампсию, системный склероз, СКВ, злокачественную гипертензию, отторжение почечного трансплантата. Среди пациентов редко встречается наличие низкого уровня ADAMTS13 без присутствия аутоантител. Такие пациенты должны пройти генетическое тестирование ADAMTS13, так как им потребуются только инфузия плазмы без иммуносупрессии. Генетическое тестирование также показано для детей, женщин с рецидивирующими эпизодами во время беременности, людей с положительным семейным анамнезом или при наличии других клинических признаков.

Интерпретация теста ADAMTS13

Норма: Активность – 50-140%, ингибитор не выявлен.

• Активность – 0-5%, острая фаза синдрома Мошковица. Пациенты нуждаются в немедленном введении плазмы с металлопротеиназой.

• Активность – 6-7%, признак генетической мутации и синдрома Апшоу-Шульмана.

• Активность – ниже 40%, осложнения беременности, ДВС-синдром, онкологические заболевания, послеоперационные вмешательства.

Гемолитико-уремический синдром

ТМА с первичным обнаружением почечной недостаточности называется гемолитическим уремическим синдромом (ГУС).

Наиболее распространенной формой является заражение кишечной палочкой *Escherichia coli* (серотипы O157:H7, O111:H8, O103:H2, O123, O26 или др., которые продуцируют шигатоксин), что сопровождается кровавой диареей. Эта форма называется ЕНЕС-ГУС (энтерогеморрагическая *E. coli*, ЕНЕС) или STEC-ГУС [29]. ГУС при респираторной инфекции (*Streptococcus pneumoniae*) или SP-ГУС встречается крайне редко [30]. Если ни одна из инфекций не определена, тогда подозревают атипичный ГУС, который обусловлен генетическими нарушениями или изменениями иммунной системы, характеризующимися патологией системы комплемента [31]. У детей около 80-90% случаев вызваны ЕНЕС-ГУС, 5-10% относятся к аГУС и менее 5% – к SP-ГУС [32].

Все патофизиологические формы ГУС имеют опосредованное повреждение эндотелиальных клеток, которое в основном поражает капилляры почек.

Если ГУС обусловлен действием кратковременного триггера (запускающий фактор), такого как шигатоксин (энтерогеморрагическая *Escherichia coli*), инфекции *Streptococcus pneumoniae* или лекарственных препаратов, то после удаления триггера и поддерживающей терапии происходит спонтанная ремиссия. В случае генетического дефекта или приобретенной дисрегуляции комплемента или системы гемостаза ТМА может привести к повреждению органов (обычно почки) даже после удаления триггера. Примером этого являются комплемент-регуляторные дефекты, вызванные мутациями фактора Н, фактора I, факторов В, С3 или мембранным кофактором белка (MCP) или аутоантителами к фактору Н. Запускающими факторами также могут быть: злокачественная опухоль, беременность, трансплантация стволовых клеток, инфекции, лекарственные препараты. В редких случаях наблюдаются мутации генов, участвующих в системе свертывания крови, такие как диацилглицеролкиназа E (DGKE) и тромбомодулин, которые характерны в основном для детей до одного года [33].

Типичный гемолитико-уремический синдром

Типичный гемолитико-уремический синдром (тГУС) – это острое заболевание, при котором на фоне инфекционно-обусловленной диареи в продромальном периоде развиваются неиммунная микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и острая почечная недостаточность.

В 1955 г. С. Gasser ввел термин у пациентов с почечной недостаточностью после кровавой диареи, а в 1978 г. М. Rahaman показал связь между ГУС и *Shigella* инфекцией [34]. Самым распространенными продуцентами шигатоксина являются серотипы ЕНЕСО157:Н7 и О104:Н4.

Основным фактором патогенности считается шигаподобный токсин (Stx), который продуцирует также *Shigella dysenteriae* 1 типа. Выделяют два семейства Stx – Stx1 и Stx2. Показано, что *E. coli*, выделенная от больных ГУС, продуцирует либо оба токсина (Stx1 и Stx2), либо только Stx2. Источниками передачи шигатоксина являются: крупный рогатый скот, олени, овцы, козы, лошади, собаки, птицы, мухи. А источники заражения для человека: навоз и кормушки в хозяйствах (повышенный риск заражения в сельской местности); молоко; мясо (при убое скота); нехлорированная вода; грязные фрукты и овощи (ростки редиса, салат, яблочный сидр); контакт с инфицированными животными или экскрементами человека; непастеризованный яблочный сок; контакт с зараженными людьми

(в детских учреждениях). Средний интервал проявления болезни составляет 3 дня (от 1 до 8 дней). Типичными начальными проявлениями являются: спазмы в брюшной полости, слабость, олигоанурия. Геморрагическая диарея встречается в 70% случаев. ГУС обычно диагностируется через 6 дней после начала диареи с такими симптомами как рвота (30-60%), лихорадка (30%), повышение количества лейкоцитов.

Патофизиологический механизм тГУС

При кишечной инфекции шигатоксин проходит через стенку кишечника и транспортируется в кровотоке нейтрофилами, моноцитами и тромбоцитами. Далее связывается с эндотелиальными клетками почки через CD77 (кластер дифференцировки, CD77 или глоболтриаосилцерамид, Gb3), вызывая гибель клеток и высвобождая фактор Виллебранда. Интерлейкины (IL-1, IL-6) и фактор некроза опухоли (TNF) усиливают экспрессию рецепторов шигатоксинов на поверхности эндотелиальных клеток. Поврежденные клетки экспрессируют поверхностный высокомолекулярный фактор Виллебранда, который инициирует слипание тромбоцитов через взаимодействие с гликопротеином Ib. Шигатоксины также вызывают экспрессию тканевого фактора на эндотелиальных клетках, что приводит к активации фактора VII и образованию фибрина. При этом происходит тромбоз почечных сосудов, который может захватывать другие сосуды. Наблюдается активация системы комплемента и дальнейшее разрушение эндотелиальных клеток.

Лабораторная диагностика ГУС

Лабораторные исследования следует выполнять в первые сутки госпитализации пациента в стационар до начала антибактериальной терапии. При этом показаны следующие тесты:

- посев кала для выявления культуры STEC (среда MacConkey для *E. coli* O157:H7);
- определение в сыворотке крови антител к липополисахариду (O157 LPS);
- определение шигатоксина в кале или ректальной мазке методом ПЦР;
- разработка быстрых тестов для определения *E. coli* O157:H7 в кале [35] (рис. 2).

Атипичный гемолитико-уремический синдром

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная

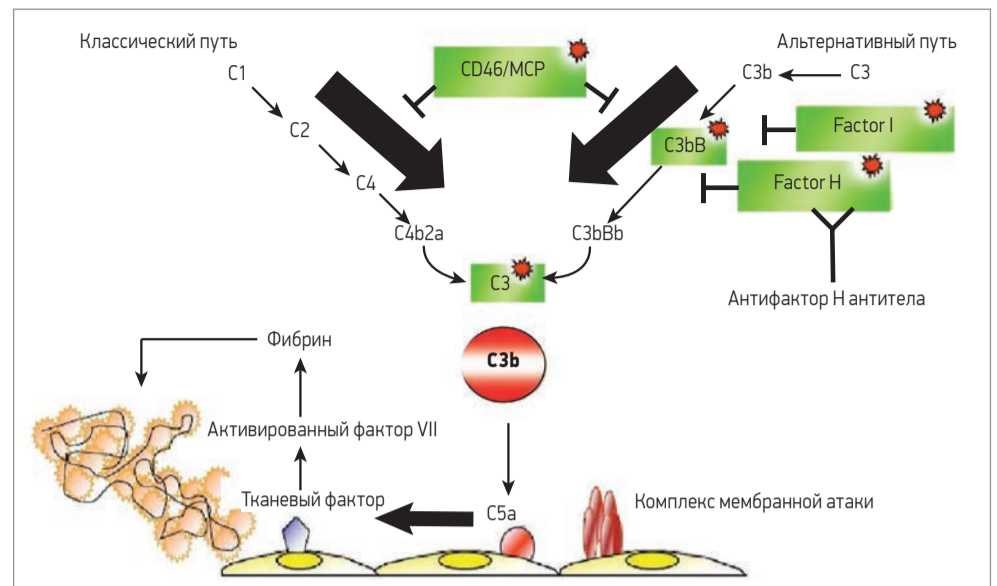


Рис. 3. Альтернативный механизм пути комплемента при аГУС

тромботическая микроангиопатия). В 1998 г. Р. Warwicker и соавт. первыми связали развитие аГУС с генетическими нарушениями, опубликовав наблюдение развития аГУС.

Распространенность аГУС составляет 10% от распространенности типичного ГУС (0,2 на 100 тыс. населения, из которых 40% больных аГУС – взрослые). Атипичный ГУС подразделяют на семейный (10-20%) и спорадический (80-90%). В основе аГУС лежат мутации регуляторных белков системы комплемента, такие как: комплементарный фактор Н (CFH), мембранный кофакторный протеин (MCP), комплементарный фактор I (CFI), тромбомодулин (THBD), фактор (В), фактор С3, а также антитела к CFH.

Патофизиологический механизм аГУС

При активации комплемента образуется С3-конвертаза, расщепляющая С3 на малый (С3а) и большой (С3b) фрагменты, которая опсонизируется на поверхности микробной клетки и формирует мембраноатакующий комплекс (МАК), состоящий из С5b, С6, С7, С8 и С9. Это приводит к осмотическому лизису клетки. Чтобы активированная система комплемента не уничтожила собственные клетки, на их поверхности расположены белки-регуляторы. Часть таких белков синтезируется в печени и циркулирует в плазме крови в неактивном состоянии. К таким белкам относят комплементарный фактор Н (CFH), фактор I (CFI) и мембранный кофакторный протеин, закрепленный на поверхности клеток (CD46). Фактор I, главный из вышеперечисленных факторов, расщепляет С3b и С4b. Фактор Н и CD46 являются кофакторами фактора комплемента I. Первый из них связывается с гликозаминогликанами собственных клеток организма, отсутствующими на мембранах бактериальных клеток, а также ингибирует активность С3-конвертазы. При мутации данных регуляторных белков происходит утрата защиты эндотелиальных клеток от повреждения конечными продуктами активации альтернативного пути комплемента (рис. 3).

Мутации в генах, имеющиеся у пациентов с аГУС, приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток (ЭК) от активации системы комплемента вследствие дефицита или функциональных нарушений белков-регуляторов. Это вызывает повреждение ЭК с последующим образованием тромбов в сосудах микроциркуляторного русла. Преимущественное поражение почек при аГУС связано с особым строением эндотелия клубочков, которое обеспечивает повышенную чувствительность к повреждению, обусловленному нарушенной регуляцией комплемента.

Наиболее частой причиной аГУС считается мутация фактора Н – основного регуляторного белка, ограничивающего активность альтернативного пути комплемента. Его дефицит, как и дефицит других регуляторных протеинов, как плазменных, так и мембраносвязанных (факторы: Н, I, MCP), приводит к безудержной и постоянной активации альтернативного пути, завершающегося образованием мембраноатакующего комплекса. Последний поддерживает механизмы сосудистого повреждения и тромбообразования. У небольшого числа больных спорадическая форма аГУС может быть обусловлена присутствием антител к фактору Н.

На сегодняшний день аГУС рассматривают как катастрофически протекающее угрожающее жизни системное заболевание с неблагоприятным прогнозом (70% больных умирают в момент первого эпизода).

Мутации в генах комплемента при аГУС представлены в таблице [36].

Лабораторные тесты при аГУС

Для подтверждения аГУС рекомендовано проведение следующих тестов [37]:

- мутации/делеции генов комплемента (С3, CD46 (MCP), CFB, CFH, CFHR1, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFH1);
- мутации генов белков системы коагуляции (плазминоген, тромбомодулин);
- анти-CFH.

Выводы

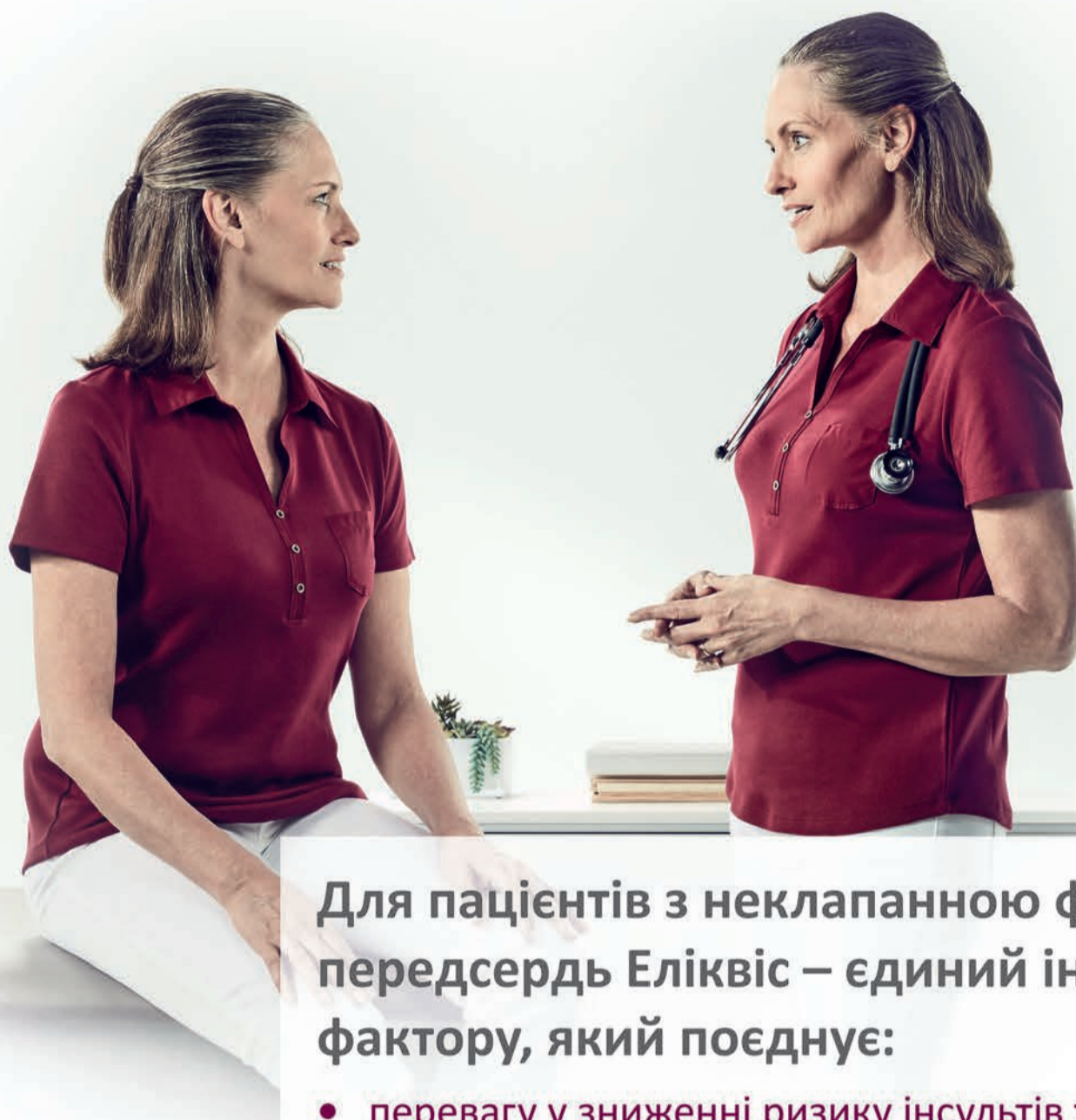
ТМА может проявляться при самых разных заболеваниях и относится к неотложным гематологическим заболеваниям, которые требуют срочного вмешательства. В настоящее время для таких форм ТМА, как ТТП и ГУС, определены молекулярные механизмы их развития и ранние методы лабораторной диагностики. Также имеется возможность дифференцировать ТТП от аГУС. Так, для ТТП характерен дефицит ADAMTS13, при котором мультимеры фактора Виллебранда не расщепляются. Данный лабораторный тест позволит врачам отличить ТТП от аГУС (включая исследование мутации генов комплемента). К сожалению, специфические методы диагностики, такие как определение активности ADAMTS13, анализ на шигатоксин, не только не входят в перечень исследований экспресс-лабораторий, но они доступны не всем крупным медицинским учреждениям. Однако рутинные тесты, выполняемые во многих лабораториях (повышение ЛДГ, снижение гаптоглобина, идентификация шизоцитов, отрицательный тест Кумбса), за очень короткий промежуток времени позволяют подтвердить соответствующий диагноз.

Список литературы находится в редакции.

Таблица. Мутации в генах комплемента при аГУС

Идентифицированные генетические аномалии в регуляторных белках комплемента при аГУС			
Измененный белок	Ген	Причина неконтролируемой активации комплемента	Частота (%)
Фактор Н	CFH	Нарушено связывание с эндотелием, снижена инактивация С3b	20-30
Фактор HR1, R3	CFHR1/3	Ассоциирован с появлением анти-CFH антител	6
Мембранный кофакторный протеин	MCP (CD46)	Нарушена экспрессия на поверхности клеток (снижает их защиту)	6
Фактор I	CFI	Не функционирует как основной кофактор для остальных ингибиторов комплемента	4-10
Фактор В	CFB	Приводит к стабилизации и активации С3 конвертазы	1-2
Комплемент С3	С3	Резистентный к инактивации С3	5-10
Тромбомодулин	THBD	Снижение инактивации С3b	5
Мутация не идентифицирована	Не идентифицирован	Не идентифицирован	30-50

ЯКЩО ОБИРАТИ ДЛЯ СЕБЕ, ЧИ РОЗГЛЯНУЛИ Б ВИ ПОЄДНАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ?



Для пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь Еліквіс – єдиний інгібітор Ха фактору, який поєднує:

- перевагу у зниженні ризику інсультів та системних емболій порівняно з варфарином¹
- перевагу у зниженні ризику великих кровотеч порівняно з варфарином¹

Оберіть поєднання ефективності та безпеки при застосуванні препарату Еліквіс

ЕЛІКВІС (апіксабан), таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки по 5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 3, по 6 або по 10 блистерів у паці з картону. Таблетки по 5 мг, по 14 таблеток у блистері, по 2 блистери у паці з картону. Таблетки по 2,5 мг, по 10 таблеток у блистері, по 2 блистери у паці з картону. **Коротка інструкція для медичного застосування препарату. Показання до застосування:** профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Таблетки по 2,5 мг: профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. **Протипоказання:** гіперчутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжного компонента. Клінічно значуща активна кровотеча. Захворювання печінки, які супроводжуються коагулопатією та клінічно суттєвим ризиком кровотечі. Патологія або стан, що супроводжується значним ризиком сильної кровотечі. Одночасне застосування будь-яких інших антикоагулянтів, наприклад нефракціонованого гепарину, низькомолекулярних гепаринів, похідних гепарину, пероральних антикоагулянтів, за винятком специфічних випадків зміни антикоагулянтної терапії або введення нефракціонованого гепарину у дозах, необхідних для забезпечення прохідності центрального венозного або артеріального катетера. **Спосіб застосування та дози:** препарат застосовують перорально, запиваючи водою, з їжею чи без їжі. Рекомендована доза препарату для профілактики венозної тромбоемболії у разі протезування колінного або кульшового суглоба становить 2,5 мг перорально двічі на день. Першу дозу слід прийняти через 12-24 години після операції. Рекомендована тривалість лікування пацієнтів, що перенесли операцію з метою заміни кульшового суглоба становить 32-38 днів; колінного – 10-14 днів. Рекомендована доза препарату при профілактиці інсульту та системної емболії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь становить 5 мг перорально двічі на день. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 10 мг перорально двічі на день протягом перших 7 днів. Потім препарат застосовують у дозуванні 5 мг перорально двічі на день. Доза Еліквісу для лікування гострого тромбозу глибоких вен та легеневої емболії становить 2,5 мг перорально двічі на добу. Якщо пацієнту показана профілактика рецидивів, дозу 2,5 мг двічі на добу слід починати приймати після завершення 6-місячного курсу лікування препаратом Еліквіс у дозі 5 мг двічі на добу або курсу лікування іншим антикоагулянтом. **Побічні реакції:** частими небажаними реакціями були кровотеча, контузія, носова кровотеча та гематома. Застосування Еліквіс може бути пов'язане зі збільшенням ризику прихованої або явної кровотечі з будь-яких тканин або органів, що може призвести до постгеморагічної анемії. **Особливості застосування:** даних про застосування апіксабану вагітним жінкам немає. На сьогоднішній день невідомо, чи виділяється апіксабан або його метаболіти з грудним молоком людини. Пацієнтам з рівнем креатиніну сироватки ≥ 133 мкмоль/л і віком ≥ 80 років або з масою тіла ≤ 60 кг слід призначати меншу дозу апіксабану, а саме 2,5 мг двічі на добу. Пацієнти з ознаками тяжкого порушення функцій нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) також повинні приймати 2,5 мг двічі на день. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій:** слід проявляти обережність, при паралельному використанні нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи ацетилсаліцилову кислоту. Не рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки, у пацієнтів, які отримують системне лікування потужними інгібіторами СYP3A4 та P-gp, інгібіторами протеази ВІЛ. Одночасне застосування препарату Еліквіс та потужних препаратів-індукторів СYP3A4 та P-gp може призвести до зниження експозиції апіксабану. **Фармакологічні властивості:** апіксабан є потужним оборотним прямим та високоелективним інгібітором активної ділянки фактора Ха, призначеним для перорального прийому. Пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.** Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. **Ресстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13699/01/01, UA/13699/01/02, затверджено Наказом МОЗУ № 1554 від 05.07.2019 р.**

Еліквіс
апіксабан

Література: 1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation N Engl J Med 2011; 365: 981 -992.

За додатковою інформацією звертайтеся у: Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Pfizer

Ведення пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь після перенесеного внутрішньочерепного крововиливу: тандем невролога та кардіолога

25-27 вересня в Києві відбувся XX Національний конгрес кардіологів України – щорічний масштабний форум, який традиційно викликає активну зацікавленість як науковців, так і лікарів-практиків. Цього року наукова програма конгресу охоплювала широке коло міждисциплінарних клінічних проблем, і однією з найважливіших стали кардіocereбральні порушення. Зокрема, багато доповідей було присвячено практичним аспектам ведення пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь (НФП), яка наразі є загальноновизнаним фактором ризику розвитку мозкового інсульту.

Розглянути зазначену проблему з позицій невролога та кардіолога учасникам конгресу запропонували керівник інсультного центру Універсальної клініки «Оберіг», кандидат медичних наук Юрій Володимирович Фломін і старший науковий співробітник відділу аритмій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», кандидат медичних наук Таїсія В'ячеславівна Гетьман.



Керівник інсультного центру Універсальної клініки «Оберіг», кандидат медичних наук Ю.В. Фломін навів клінічний випадок ведення пацієнта з НФП та супутньою патологією, який переніс внутрішньочерепний крововилив (ВЧК).

– Пацієнт Ж., чоловік віком 66 років, колишній офіцер. Увечері 18.06.2019 р. впав у ванній кімнаті, коли приймав душ. Коли пацієнт, який зміг самостійно піднятися на ноги, вийшов звдти, його дружина звернула

увагу, що він не відповідав на її запитання. Пацієнт самостійно попрямував до спальні та ліг відпочивати. Уранці 19.06.2019 р. жінка помітила в чоловіка порушення мови і слабкість правих кінцівок та наполягла на госпіталізацію в Олександрівську лікарню м. Києва. Того ж дня пацієнту була виконана комп'ютерна томографія голови, під час якої в глибоких відділах лівої півкулі головного мозку був виявлений крововилив. При падінні пацієнт отримав забій у ділянці правого кульшового суглоба, де утворилася велика гематома м'яких тканин.

З анамнезу відомо, що протягом 20 років пацієнт страждає на панкреатогенний цукровий діабет (ЦД) та отримує лікування інсуліном. Протягом 13 років має медикаментозно контролювану артеріальну гіпертензію (АГ) (артеріальний тиск (АТ) 120-130 мм рт. ст.). З 2011 р. зазначається НФП, з 2017 р. – у постійній формі, через що було призначено лікування ривароксабаном у дозі 15 мг 1 раз на добу.

Після 2 тиж лікування (04.07.2019 р.) пацієнта перевели в Універсальну клініку «Оберіг». Під час огляду були констатовані: наявність тяжких когнітивних порушень та психомоторного збудження; незадовільне виконання словесних інструкцій; помірна сенсомоторна афазія; помірний правобічний геміпарез; правобічна гемігіпестезія. Ходити самостійно пацієнт не міг, потребував сторонньої допомоги в повсякденній життєдіяльності.

Лабораторні дослідження (10.07.2019 р.): МНС – 1,44, АЧТЧ – 28,1 с, тропонін І високочутливий – 6,2 нг/л, D-димер (гепаринізована кров) – 0,561 мкг/мл, креатинін – 88 мкмоль/л, кліренс креатиніну (формула Кокрофта-Голта) – 99 мл/хв.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку (10.07.2019 р.) – ознаки внутрішньомозкового крововиливу в глибоких відділах лівої півкулі.

Консультативний висновок кардіолога: ішемічна хвороба серця: дифузний кардіосклероз. Постійна форма ФП. АГ, III ст., I ст., ризик дуже високий. Серцева недостатність I ст.

Консультативний висновок ендокринолога: ЦД, панкреатогенний (інсулінопотребуючий), тяжка форма в стані компенсації. Хронічна діабетична хвороба нирок G2/A1. Діабетична мікро- та макроангіопатія нижніх кінцівок. Облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок.

Консультативний висновок хірурга: нагноєна гематома правого стегна, стан після хірургічного лікування.

Слід зазначити, що пацієнт Ж. став одним із перших хворих у нашій практиці, в якого виник ВЧК на тлі лікування новими прямими оральними антикоагулянтами (ПОАК), а саме – ривароксабаном у дозі 15 мг. Для того щоб вірно визначити подальшу тактику лікування такого хворого, необхідно відповісти на наступні важливі питання:

- ✓ Чи обґрунтоване було призначення ривароксабану в цілому?
- ✓ Чи були достатніми підстави для вибору саме такої дози ривароксабану – 15 мг 1 раз на добу?
- ✓ Яким є ризик інсульту та кровотеч у цього пацієнта після перенесеного ВЧК та забою м'яких тканин?
- ✓ Які засоби вторинної профілактики треба призначити пацієнту?
- ✓ Як знизити ризик геморагічних ускладнень?



Оскільки зазвичай ці складні питання обговорюються неврологами в тандем з кардіологами, наведений клінічний випадок прокоментувала **старший науковий співробітник відділу аритмій серця ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», кандидат медичних наук Т.В. Гетьман** – ФП уперше була діагностована в пацієнта Ж. у 2011 р., а ривароксабан призначений у 2017 р. – тобто коли пацієнту виповнилося 64 роки. Щоби визначити, наскільки обґрунтованим було призначення ривароксабану, варто ретроспективно оцінити ризик інсульту та кровотеч у пацієнта у 2017 р. за шкалами CHA₂DS₂-VASc та HAS-BLED відповідно. За шкалою CHA₂DS₂-VASc оцінка складала 3 бали (наявність таких критеріїв, як гіпертензія, ЦД, судинне захворювання – облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок), за шкалою HAS-BLED – 0 балів. Тобто на момент призначення ривароксабану пацієнт Ж. мав високий ризик ішемічного інсульту та низький ризик кровотеч. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2016) через високий ризик ішемічного інсульту (оцінка ≥ 2 бали за шкалою CHA₂DS₂-VASc) призначення ПОАК пацієнту Ж. було однозначно показано. На той момент був зроблений вибір на користь призначення ривароксабану. Але з огляду на те що в пацієнта Ж. був нормальний кліренс креатиніну, згідно з інструкцією для медичного застосування хворий мав отримувати цей препарат у дозі 20 мг, а не 15 мг (доза 15 мг призначається в разі значень кліренсу креатиніну в діапазоні 15-50 мл/хв). Проспективні дані щодо зниження дози ПОАК за наявності факторів ризику кровотеч доступні тільки для дабігатрану та едоксабану. Що ж до ривароксабану та апіксабану, то в рекомендаціях Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA) із застосування ПОАК чітко вказується на небезпеку порушення інструкцій для медичного застосування та необґрунтованого зниження дози цих препаратів («off-label»), оскільки це асоціюється зі збільшенням ризику інсульту, при цьому ризик кровотеч ніяк не змінюється (Yao X. et al., 2017). Таким чином, слід уникати «off-label» зниження дози ПОАК за відсутності показань.

У наведеному клінічному випадку виникли питання щодо необхідності призначення пацієнту з НФП вторинної профілактики вже після перенесеного ВЧК та термінів її початку. Згідно із сучасними рекомендаціями для аргументованого вибору тактики подальшого ведення таких хворих необхідно час від часу переоцінювати ризики інсульту та кровотеч за відповідними шкалами. Станом на 2019 р. після перенесеного ВЧК оцінка за шкалою CHA₂DS₂-VASc у пацієнта Ж. складала вже 6 балів (наявність гіпертензії, ЦД, інсульту в анамнезі, судинного захворювання, а також вік 65-74 роки), а оцінка за шкалою HAS-BLED – 3 бали (інсульт, кровотечі, похилий вік – >65 років). Якщо врахувати ще 2 ймовірні фактори ризику кровотеч – неконтрольовану АГ і прийом лікарських засобів, то оцінка ризику кровотечі за шкалою HAS-BLED узагалі зростає до 5 балів. Отже, наразі можна констатувати, що пацієнт Ж. має високий ризик не лише ішемічного інсульту, а й кровотеч.

Для здійснення вторинної профілактики інсульту за наявності НФП керівництво ESC (Kirchhof P. et al., 2016) чітко рекомендує віддавати перевагу ПОАК (апіксабан, дабігатран, ривароксабан,

едоксабан) перед антагоністами вітаміну К (клас рекомендацій I, рівень доказовості А). Треба звернути особливу увагу на те, що антитромбоцитарна терапія не рекомендована для запобігання інсульту незалежно від ступеня його ризику (клас рекомендацій III (шкода), рівень доказовості А). Метааналіз 4 рандомізованих контрольованих досліджень з оцінки застосування ПОАК (Ruff C.T. et al., 2014) продемонстрував достовірне зниження ризику ВЧК (приблизно на 50%), а також смертності внаслідок усіх причин (приблизно на 10%) на тлі прийому цих препаратів порівняно з варфарином. Тому у вторинній профілактиці в пацієнтів, що перенесли ВЧК, віддається перевага саме ПОАК. Сьогодні всі нові ПОАК визнані високоєфективними лікарськими засобами, що достовірно знижують ризик як ВЧК, так і ішемічного інсульту (табл.) (Connolly S.J. et al., 2009; Lip G.Y. et al., 2014; Patel M.R. et al., 2011; Lopes R.D. et al., 2012; Giugliano R.P. et al., 2013; Granger C.B. et al., 2011).

За результатами дослідження ARISTOTLE ризик розвитку масивних кровотеч був достовірно нижчим (на 31%) на тлі застосування апіксабану, тому саме цьому ПОАК доцільно віддавати перевагу при веденні хворих із високим ризиком кровотеч (оцінка за шкалою HAS-BLED ≥ 3 бали). Дослідження ARISTOTLE також переконливо продемонструвало зниження частоти інсультів та системних емболій у пацієнтів із високим ризиком інсульту (оцінка за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 бали) на тлі терапії апіксабаном порівняно із варфарином (Lopes R.D. et al., 2012).

Стосовно питання про терміни поновлення прийому ПОАК після перенесеного ВЧК слід зазначити, що оцінка необхідності відновлення антикоагуляції має проводитися індивідуально для кожного пацієнта. Це рішення ухвалює мультидисциплінарна команда фахівців. Якщо фактори ризику кровотечі усунені, відновлення прийому ПОАК можливе вже через 4-8 тиж після ВЧК. Більш пізній початок (не раніше ніж через 8 тиж) зазвичай практикується в пацієнтів із додатковими факторами ризику кровотеч (масивний ВЧК, одразу декілька церебральних крововиливів, похилий та старечий вік, продовження кровотечі після припинення прийому ПОАК або її виникнення на тлі прийому цих препаратів в адекватній/зниженій дозі, неконтрольована АГ, зловживання алкоголем тощо). Перш ніж знов призначити ПОАК пацієнтам, які перенесли ВЧК, украй важливо забезпечити адекватний контроль АТ. У рекомендаціях ESH/ESC із ведення пацієнтів з АГ та НФП (2018) наголошується, що застосування пероральних антикоагулянтів потребує особливої уваги за наявності високого АТ (систолический АТ (САТ) ≥ 180 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ ≥ 100 мм рт. ст.); цільовим є рівень САТ принаймні <140 мм рт. ст., бажаним – <130 мм рт. ст.

Отже, призначаючи пацієнту з НФП той чи інший ПОАК, лікар прагне захистити пацієнта від інсульту та водночас – мінімізувати ризик розвитку кровотеч. Згідно з результатами доказових клінічних досліджень високої якості (зокрема, дослідження ARISTOTLE) такий ПОАК, як апіксабан, дає можливість успішно вирішити обидва ці завдання, оскільки він доведено знижує ризик інсульту та системних емболій та є більш безпечним щодо ризику розвитку масивних кровотеч та ВЧК порівняно з варфарином.

По закінченні дискусії **Ю.В. Фломін** зазначив, що аналіз наведеного клінічного випадку яскраво продемонстрував, як саме кардіолог та невролог використовують у своїй повсякденній практиці результати останніх наукових досліджень щодо ведення пацієнтів із НФП. Юрій Володимирович підкреслив, що у випадку з пацієнтом Ж. первинно обраний ПОАК був призначений правильно, але не в адекватній дозі. На жаль, деякі лікарі помилково вважають, що призначення ривароксабану в зниженій дозі (15 мг) робить лікування безпечнішим – насправді ж така точка зору не має під собою достатнього наукового підґрунтя. Тому дозування всіх доступних нині ПОАК має здійснюватися лише згідно з відповідними інструкціями для медичного застосування.

Що ж до подальшої долі пацієнта Ж., то, безумовно, через наявність постійної форми НФП хворий потребує проведення адекватної антикоагулянтної терапії і після перенесеного ВЧК. У цьому клінічному випадку вдалося досягнути надійного медикаментозного контролю АТ ($\leq 130/80$ мм рт. ст.), і вже через 6 тиж від появи перших симптомів ВЧК пацієнту був призначений апіксабан у дозі 5 мг 2 рази на добу. Цей препарат було обрано відповідно до проведеної оцінки ризику кровотеч, а також побоювань пацієнта та його родини щодо продовження прийому саме того ПОАК, на тлі застосування якого виник ВЧК. Окрім апіксабану хворий отримував також раміпріл, амлодіпін, бісопролол, метформін та препарати інсуліну тривалої дії. Пацієнту були надані рекомендації з корекції способу життя та призначений наступний візит до судинного невролога й ендокринолога з попереднім виконанням лабораторних аналізів, а також розроблена індивідуальна програма фізичної реабілітації. Уже після призначення апіксабану пацієнту була виконана повторна МРТ головного мозку, за результатами якої констатована стабільність внутрішньомозкової гематоми без збільшення її розмірів. Під час контрольного візиту 1,5 міс потому лікар констатував виражену позитивну динаміку неврологічного відновлення після перенесеного ВЧК та засвідчив високу прихильність пацієнта до прийому апіксабану в якості антикоагулянтного препарату для вторинної профілактики.

Підготувала Анжела Томічева

Стаття друкується за підтримки компанії «Пфайзер».

PP-ELI-UKR-0047

Таблиця. Дані щодо ефективності та безпеки ПОАК, зареєстрованих в Україні

Подія та показник зниження її відносного ризику	Дослідження		
	RE-LY: дабігатран проти варфарину (Lip G.Y. et al., 2014; Conolly S. et al., 2010)	ROCKET-AF: ривароксабан проти варфарину (Patel M.R. et al., 2011)	ARISTOTLE: апіксабан проти варфарину (Granger C.B. et al., 2011)
Внутрішньочерепний крововилив	72%	33%	58%
Масивна кровотеча	15%	Як варфарин	31%
Шлунково-кишкова кровотеча	Як варфарин	50%	Як варфарин
Інсульт/системна емболія	35%	Як варфарин	21%
Загальна смертність	14%	Як варфарин	11%
Серцево-судинна смертність	15%	Як варфарин	Як варфарин

Остеоартроз: оптимізація лікування

За матеріалами науково-практичної конференції «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», 31 жовтня – 1 листопада, м. Київ

У рамках заходу, організованого Асоціацією ревматологів України, значна увага приділялася міждисциплінарним проблемам. Найважливішою та найпоширенішою з них, безумовно, є остеоартроз (ОА) – захворювання, лікуванням якого займаються як ревматологи, так і представники багатьох інших спеціальностей, зокрема ортопеди-травматологи, терапевти, сімейні лікарі. Діагностика ОА та ведення пацієнтів із цією патологією активно та докладно обговорювалися під час конференції.



Завідувач відділення ревматології з Центром імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні, доктор медичних наук Дмитро Геннадійович Рекалов присвятив доповідь можливим альтернативним рішенням у стратегіях лікування ОА.

– Поза сумнівом, ОА – найпоширеніша форма ураження суглобів, що наразі є головним чинником

інвалідації населення в усьому світі. ОА – це хронічне дегенеративне захворювання суглобів, яке зазвичай виникає в зрілому та похилому віці й характеризується деструкцією й ерозивними змінами суглобового хряща. За аналогією з атеросклерозом, який уражає судини, ОА є універсальним маркером старіння хряща та кістки. Донедавна ОА розглядали як захворювання, що спричиняє патологічні зміни тільки в суглобовому хрящі. Нині запропонована концепція ОА як захворювання з ушкодженням усього суглоба, а не лише його окремих структур. Згідно з даними офіційної статистики, розповсюдженість ОА в Україні становить 2515,7 випадку на 100 тис. населення, захворюваність – 527,0 випадків на 100 тис. населення. Показник первинної інвалідації дорослого населення внаслідок ОА дорівнює 0,6 на 10 тис. осіб, працездатного населення – 0,7 на 10 тис. осіб.

У підходах до діагностики, терапії та спостереження хворих на ОА останнім часом відбуваються парадигмальні зміни. Україн необхідно чітко визначити ключові мішені та конкретні цілі лікування ОА, подібно до тих, що загальновідомі для таких захворювань, як цукровий діабет (ЦД), артеріальна гіпертензія (АГ), ревматоїдний артрит тощо. Також потрібні додаткові рекомендації щодо лікування в пацієнтів з ОА інших патологічних станів, не пов'язаних з ураженням опорно-рухового апарату. На жаль, понад 50% хворих на ОА мають ті чи інші супутні захворювання.

Оновлений алгоритм ведення пацієнта з ОА колінних суглобів, нещодавно представлений експертами Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO, Bruyere O. et al., 2019), першим кроком базисної терапії пропонує застосовувати нефармакологічні підходи: навчання пацієнтів, зміну способу життя, зниження маси тіла, фізичні вправи. Крім того, на першому етапі як засоби медикаментозного лікування рекомендується застосовувати препарати на основі глюкозаміну та/або хондроїтину, а також топічні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) або капсаїцин. За недостатньої ефективності базисного лікування переходять до засобів удосконаленого фармакологічного контролю: призначають пероральні селективні та неселективні НПЗП (з обов'язковим урахуванням факторів ризику), а також внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти та/або кортикостероїдів (КС). Останні спроби фармако-терапії, до яких вдаються при збереженні стійкої симптоматики попри всі вищевказані заходи, включають призначення опіоїдів короткої дії та дулоксетину. На пізніх стадіях хвороби за неможливості досягти покращення клінічного стану виконують оперативне втручання (тотальна заміна суглоба), призначають опіоїдні анальгетики та використовують допоміжні засоби для полегшення пересування і зменшення навантаження на суглоби (милиці, ортези тощо).

Особливу увагу слід звертати на своєчасну корекцію коморбідних станів у пацієнтів з ОА, насамперед на порушення з боку центральної нервової системи (ЦНС). Вважається, що ОА може розглядатися як стан зі змішаним хронічним боєм, що потребує специфічних індивідуалізованих підходів до лікування. Хоча ОА історично асоціювався з периферичним боєм, пов'язаним з ураженням суглобів і запаленням, наразі вважається, що ОА може розглядатися як стан зі змішаним хронічним боєм. Зокрема, деякі дослідники припускають, що зниження порога больової

чутливості та збудження чи сенситизація ЦНС можуть впливати на тяжкість ОА, а отже, це потребує специфічних індивідуалізованих підходів до лікування. Критичне значення для хворих на ОА має контроль маси тіла. Показано, що пацієнти середнього віку з ОА мають у 5 разів вищий показник захворюваності на метаболічний синдром (Puenpatom R.A. et al., 2009). У хворих на ОА, не пов'язаних з ожирінням, компоненти метаболічного синдрому (ЦД, АГ чи дисліпідемія) можуть спільно чи самостійно впливати на патофізіологію основного захворювання (Alberti K.G. et al., 2005). Дуже поширеною проблемою є коморбідність ОА та серцево-судинної патології. Встановлено, що порівняно зі здоровими людьми пацієнти з ОА мають на 26% підвищений ризик кардіоваскулярних захворювань (Rahman M.M., 2013), а біль у колінному суглобі є одним із предикторів кардіоваскулярної смерті (Kluzek S., 2016). Відомою всім клініцистам та дуже поширеною серед пацієнтів з ОА проблемою є НПЗП-індуковані гастропатії, пов'язані із широким використанням цих засобів.

Поряд з оновленим алгоритмом ESCEO з ведення пацієнтів з ОА колінного суглоба в травні поточного року в рамках щорічного заходу Міжнародного товариства з вивчення остеоартрозу (OARSI) також були представлені нові рекомендації (McAlindon T., 2019). Оновлені настанови OARSI охоплюють питання пацієнт-орієнтованого лікування 3 основних фенотипів ОА: ОА колінного суглоба, ОА кульшового суглоба та поліартикулярного варіанту ОА. Крім того, в документі розглядається індивідуалізоване лікування з урахуванням приналежності пацієнта до тієї чи іншої групи коморбідності: відсутність супутньої патології, гастроінтестинальні ураження, кардіоваскулярна патологія, остеопороз, розповсюджена больова патологія (фіброміалгія та/або депресія). В останній версії рекомендацій особливу увагу привертає той факт, що ацетамінофен (парацетамол), який тривалий час розглядався як базисний препарат першої лінії, не був рекомендований більшістю експертів для будь-якого фенотипу ОА чи групи коморбідності.

Традиційно дискусійним питанням є вибір хондропротекторів, які доцільно застосовувати при ОА. В оновленому алгоритмі ESCEO (Bruyere O. et al., 2019) наголошується, що серед усіх доступних препаратів глюкозаміну та хондроїтину може бути чітко рекомендовано застосування рецептурних препаратів глюкозаміну та хондроїтину, які мають фармацевтичний ступінь чистоти та відповідну доказову базу. При цьому відомо, що хондроїтин може впливати на абсорбцію глюкозаміну, знижуючи його біодоступність на 50-75% (Altman R.D., 2009). Через це комбінація глюкозаміну та хондроїтину може бути не рекомендована до застосування на першому етапі реалізації алгоритму базисної терапії (слабка рекомендація). Дані досліджень фармакокінетики дійсно демонструють, що хондроїтинсульфат може впливати на абсорбцію глюкозаміну (Persiani S., 2005). Незважаючи на цю інформацію, отриману в ході досліджень за участю здорових добровольців, дані рандомізованих контрольованих досліджень (GAIT, 2006; MOVES, 2016; Fransen M. et al., 2015) підтверджують вищу ефективність саме комбінованого (хондроїтинсульфат + глюкозамін) лікування в плані зменшення болю порівняно з монотерапією хондроїтином чи глюкозаміном. При цьому структурно-модифікуючий ефект комбінації хондроїтинсульфату та глюкозаміну також був більш вираженим, ніж при монотерапії хондроїтином чи глюкозаміном (Fransen M. et al., 2015).

Важливі висновки щодо ефективності комбінованого застосування хондроїтину та глюкозаміну були зроблені й у ході нещодавнього масштабного метаналізу C. Zeng і співавт. (2015), до якого було включено 54 клінічні дослідження за участю загалом 16 427 пацієнтів з ОА колінного суглоба. Завданням метааналізу було оцінити ефективність і безпеку глюкозаміну, хондроїтину, їх комбінації або целекоксибу в лікуванні ОА колінного суглоба в порівнянні з відповідними показниками для плацебо. Автори дійшли

висновку, що лише комбінація глюкозаміну та хондроїтину продемонструвала клінічно достовірне покращення функції суглоба порівняно з вихідним станом; тобто цей аналіз надав докази симптоматичної ефективності зазначеної комбінації. Слід також зауважити, що ефективність і високий профіль безпеки комбінації глюкозаміну та хондроїтину (на прикладі відомого препарату Терафлекс®) у хворих на ОА колінного суглоба були неодноразово підтверджені й у дослідженнях українських учених.

За влучним висловом президента ESCEO, керівника відділу метаболізму кісткової та хрящової тканини Університету м. Льеж (Бельгія), професора Жана-Іва Реджинстера, «...за наявності протиріч у терапевтичних рекомендаціях практикуючому лікарю варто використовувати свій клінічний досвід для розроблення плану лікування, узгодженого з пацієнтом». Цей підхід наразі видається оптимальним у вирішенні питання про призначення та вибір симптоматичних препаратів сповільненої дії для лікування ОА (SYSADOA), які протягом тривалого часу використовуються ревматологами в реальній клінічній практиці з метою впливу як на больовий синдром, так і на прогресування цього захворювання.



У виступі головного лікаря медичного центру «Клініка сучасної ревматології» (м. Київ), кандидата медичних наук Семена Христофоровича Тер-Вартаняна було висвітлено роль немедикаментозних методів у комплексному лікуванні ОА.

– У рекомендаціях усіх профільних товариств з лікування ОА (ESCEO, OARSI, EULAR та ін.) провідні позиції відведено навчанню хворих і немедикаментозним методам. На жаль, учені та клініцисти приділяють цим підходам значно меншу увагу, ніж фармакотерапії, хоча немедикаментозне лікування є вкрай актуальним і доступним для використання в реальній практиці. У науковій літературі, присвяченій ОА, превалює думка про складний запальний генез загибелі хряща в процесі розвитку дегенеративної патології суглобів, однак повністю ігнорується така першопричина, як гіпотрофія/атрофія та дисбаланс функціонування м'язів сегмента з формуванням нестабільності суглоба та його інтермітуючої макро- або мікроконгруентності (Sofat N. et al., 2011; Doerti M., 1993).

Основним симптомом ОА, що змушує пацієнта звернутися за спеціалізованою допомогою, безумовно, є біль. Часто виявляється невідповідність тяжкості клінічних і рентгенологічних проявів захворювання, яка пояснюється особливостями формування та іррадіації болю при патології суглобів. Залучення до патологічного процесу не тільки внутрішньосуглобових і періартикулярних тканин, а й кістково-м'язового та сухожилково-зв'язкового апарату всієї нижньої кінцівки зумовлює багатофакторність формування больового синдрому та необхідність комплексного підходу до складання програм реабілітації.

Наскільки різноманітними можуть бути причини виникнення больового синдрому при ОА, можна наочно побачити на прикладі ОА колінних суглобів. Найпоширенішою причиною, безперечно, є синовіт, але біль також може бути спричинений формуванням остеофітів, ураженням тканин, що оточують суглоб (зв'язок, капсули, жирових подушок), гіпотрофією чотирьохголового м'яза стегна з формуванням нестабільності суглоба, спазмом навколишніх м'язів, підвищенням внутрішньокісткового тиску у зв'язку з венозним застоєм, механічним тиском на оголену кістку тощо.

Стратегія і тактика лікування ОА передбачає комплексний вплив на всі етіопатогенетичні ланки процесу та клінічну симптоматику захворювання для досягнення максимально можливих результатів. Методи лікування ОА, що існують на сьогодні, є недостатньо ефективними, чинять короточасну дію, потребують постійного контролю ризику розвитку побічних ефектів та ускладнень використовуваних методів. Вищевикладене робить актуальним удосконалення лікувально-реабілітаційних заходів при ОА, зокрема фізіотерапії, що дозволить підвищити ефективність лікування, оптимізувати терміни реабілітації та покращити якість життя пацієнтів.

На перший план при складанні лікувальних програм виходять немедикаментозні методи: це фізичне навантаження, засоби фізичної та мануальної терапії, масаж. Обов'язковими компонентами є різні засоби ортопедичної корекції, що використовуються вже на ранніх стадіях ОА, і, за необхідності, допоміжні пристрої. При цьому справедливо вважається, що якість реабілітації з включенням в неї вищезазначених немедикаментозних методів забезпечує щонайменше 50% успіху артропластики, а при консервативному лікуванні – визначає тривалість ремісії та сповільнення прогресування захворювання. Включення в програми лікування пацієнтів з ОА фармакотерапії здійснюється при недостатній ефективності немедикаментозних заходів. Ізольоване застосування фармакопрепаратів не забезпечує стійкого клінічного результату, оскільки не створює умов для полегшення функціонування суглоба.

Отже, на докладний розгляд заслуговують декілька широко вживаних нині методів немедикаментозного лікування ОА. Одним з найпоширеніших і найдоступніших з них є масаж. Він відновлює фізичну працездатність, покращує функціональний стан нервово-м'язового та суглобово-зв'язкового апарату, дозволяє усунути рефлекторний м'язовий спазм, активізувати кровообіг у тканинах суглобів, ліквідувати лімфеновний спазм і нормалізувати внутрішньокістковий тиск. Під впливом масажних процедур підвищуються еластичність, тонус і скоротливість м'язів, усувається м'язова атрофія. Усе більшого визнання фахівців набуває й такий сучасний метод, як електроіміпульсія (ЕМС), що передбачає застосування імпульсних токів різної форми та частоти для відновлення функції ураженого нервово-м'язового апарату. ЕМС дещо схожа на «гімнастику для ледачих»: людина не рухається, але її м'язи працюють. За допомогою наскірних електродів на нервові закінчення подається імпульс, і м'язи починають активно скорочуватися. Цей метод може успішно використовуватися не тільки в лікувальних закладах, а й у домашніх умовах. На сьогодні розроблено багато програм ЕМС, розрахованих на усунення болювого синдрому в ділянці суглоба. Згідно з результатами метааналізу 27 РКД (Zeng S. et al., 2015), більш високою ефективністю щодо усунення болювого синдрому при ОА колінних суглобів характеризуються інтерференційні токи.

Ефективність немедикаментозного лікування ОА підвищується при поєднаному застосуванні різних методів. Так, Y.G. Park і співавт. (2013) у ході порівняльного дослідження продемонстрували достовірно вищу ефективність курсу вібраційного масажу в поєднанні з фізичними вправами порівняно із застосуванням лише вправ. Дещо пізніше P. Wang і співавт. (2016) довели більшу ефективність застосування вібраційної платформи та фізичних вправ для укріплення чотирьохголового м'яза стегна, ніж окремого курсу фізичних вправ.

Сучасним неінвазивним методом фізіотерапії, що заснований на перетворенні електромагнітних коливань в акустичні хвилі інфразвукового діапазону, є екстракорпоральна ударно-хвильова терапія (ЕУВТ). ЕУВТ зменшує біль, активізує мікроциркуляцію та неогенез, чинить протизапальну дію, стимулює синтез волокон хряща. Позитивний вплив ударної хвилі на сполучнотканинну структуру, кісткову, м'язову та хрящову тканини створює вагомі передумови для включення ЕУВТ у програми лікування ОА. Ефективність ЕУВТ у терапії ОА відзначали в дослідженнях K. Jin-Hong і співавт. (2015) та Z. Zhao і співавт. (2013).

Одним з основних методів, із застосування якого слід розпочинати лікування хворих на ОА, є освітні програми, котрі можуть мати форму індивідуальних бесід або групових зустрічей у форматі шкіл для профільних пацієнтів. У рамках цих заходів пацієнтів з ОА слід навчити:

- правильним стереотипам повсякденних рухів, що знижують навантаження на суглоби (обмежити рухи, пов'язані з підвищеним навантаженням на суглобовий хрящ, уникати фіксованих поз, чергувати періоди рухової активності з періодами спокою, розвантажувати суглоби ніг у положенні лежачи або сидячи тощо);
- щоденній лікувальній гімнастиці, самомасажу;
- правилам застосування індивідуально підібраних ортопедичних пристроїв (устілок, ортезів, ціпків, милиць);
- вибору зручного (без підборів) взуття;
- способам контролю маси тіла;
- розумінню сутності захворювання та обґрунтованості довготривалої терапії хондропротекторами.

Отже, включення фізіотерапевтичних засобів у програму реабілітації ОА спрямоване на досягнення анальгетичного, протизапального та репаративно-регенеративного ефектів, відновлення функціональної активності уражених суглобів і, як наслідок, підвищення якості життя пацієнтів. R. Brakke і співавт. (2012) відзначають, що більшу ймовірність позитивної відповіді на застосування методів фізіотерапії для лікування ОА мають пацієнти з легкими формами захворювання.

Солідну доказову базу в комплексному лікуванні ОА кульшових і колінних суглобів має лікувальна фізкультура (ЛФК). Спеціальні вправи, підібрані інструктором із ЛФК, мають виконуватися регулярно та лише в період ремісії, при цьому вони не повинні викликати біль. Беззаперечними перевагами ЛФК є її здатність збільшувати об'єм рухів у суглобах, знижувати м'язовий тонус, покращувати кровообіг і живлення хряща в ураженому суглобі. ЛФК зменшує біль, робить пацієнта більш мобільним і покращує якість його життя. Є дані про те, що ефективність ЛФК підвищується за умови поєднання регулярного виконання вправ із прийомом хондропротекторів. Так, у дослідженні S.G. Petersen і співавт. (2010) вивчалися зміни рівнів олігомеричного протеїну хрящової матриці (cartilage oligomeric matrix protein – COMP) у плазмі крові та С-телопептиду колагену II типу в сечі (C-telopeptide of type-2 collagen – СТХ-II) як маркерів метаболізму хрящової тканини в пацієнтів з ОА колінного суглоба під впливом ЛФК у поєднанні з глюкозаміном, ібупрофеном або плацебо. Було продемонстровано, що рівень COMP у плазмі крові достовірно знижувався за 12 тижнів силових тренувань на тлі прийому глюкозаміну. Це підтверджує сприятливий вплив хондропротекторів на метаболізм хрящової тканини в умовах фізичних навантажень у хворих на ОА колінного суглоба. У 2016 р. також були надруковані результати дослідження J.P. Raynauld і співавт. (2016), присвяченого вивченню довготривалих ефектів глюкозаміну та хондроїтинсульфату на прогресування структурних змін у колінному суглобі при ОА. Тривалий

період спостереження (6 років) показав, що терапія комбінацією глюкозаміну та хондроїтинсульфату сприяла достовірному зниженню втрати об'єму хряща, що доводить її структурно-модифікуючий ефект.

На фармринку України представлені високоякісні хондропротекторні препарати під торговою маркою Терафлекс®, що містять комбінації глюкозаміну з хондроїтинсульфатом, а також з НПЗП. Так, до складу препарату Терафлекс® входять глюкозаміну гідрохлорид 500 мг і хондроїтинсульфат 400 мг, його приймають по 1 капсулі тричі на добу. У складі препарату Терафлекс Адванс® до глюкозаміну сульфату 250 мг і хондроїтинсульфату 200 мг додано ібупрофен 100 мг. Терафлекс Адванс® призначається по 2 капсули 2-3 рази на добу. Наш клінічний досвід вказує на безперечну доцільність поєднання медикаментозної терапії препаратами Терафлекс Адванс® та Терафлекс® із програмою ЛФК. Схема такого комплексного лікування передбачає призначення препарату Терафлекс Адванс® (2 капсули 3 рази на добу) з 1-го по 3-й тиждень, а з 4-го тижня – початок активної ЛФК та перехід на прийом препарату Терафлекс® по 1 капсулі тричі на добу. Рекомендована тривалість підтримувального лікування із застосуванням препарату Терафлекс® має становити не менш ніж 6 міс.

Таким чином, комплекс лікувальних і реабілітаційних заходів при ОА має включати в себе фізіотерапевтичні методи, масаж, ЛФК, вплив на тканини, що оточують суглоб, а також тривалий прийом хондропротекторів.

Підготувала **Ангела Томічева**

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ



ПОСИЛЕНА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ



1-й КРОК ВПРОДОВЖ ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ

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



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

- Терафлекс® по 3 капсули на добу



theraflex.com.ua

*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.
Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
РП Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00
L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.

І.П. Мазур, д.м.н., професор кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, президент ГО «Асоціація стоматологів України», м. Київ

Історичні аспекти організації стоматологічної служби в Україні

До 100-річчя організації стоматологічної служби України

Наказами Народного комісаріату охорони здоров'я України за № 3 від 5 квітня 1920 року «Про організацію зуболікарських секцій при губернських відділах охорони здоров'я» та № 4 від 10 квітня 1920 року «Про організацію державної зуболікарської допомоги» запроваджено нову організаційно-економічну модель стоматологічної допомоги, побудованої на принципах безоплатності, доступності, кваліфікованості, комплексності та профілактики захворювань. Аналіз багаторічного досвіду дає змогу глибше осмислити підґрунтя досягнень і помилок, визначити закономірності еволюційного розвитку спеціальності та вжити найкращі напрацювання на створення фундаменту стоматології майбутнього.

У XIX столітті в Україні спостерігався поступовий перехід зуболікування від цілительства у формі народної медицини, цирульної справи та ремісничого зуболікування до виокремлення стоматології (одонтології) як самостійної лікарської спеціальності.

На початку XX століття в Україні готували спеціалістів у галузі стоматології приватні зуболікарські школи в Києві, Одесі, Харкові, Катеринославі, Львові. Проте фахівців бракувало, і стоматологічну допомогу надавали переважно земські лікарі, фельдшери. Лікування в одонтологів чи зубних лікарів могли собі дозволити заможні верстви населення, переважно у великих містах [1].

Якщо питанням лікування населення загалом приділяли увагу земства, то стоматологічним здоров'ям опікувалися одонтологічні товариства. Також вони значною мірою впливали на державну службу охорони здоров'я. Питання, які обговорювалися на засіданнях та дискутувалися у фахових виданнях, актуальні й сьогодні. На засіданні Одонтологічного товариства 9 листопада 1913 року зубний лікар І. Гершанський зробив доповідь про проблеми захворюваності зубів серед учнів, де виклав статистичні дані карієсу в дітей міст Москви (90%), Харкова (95,5% у дівчат і 98% у хлопців) та Одеси (від 72% до 95% залежно від школи). Потім порівняв можливість стоматологічної допомоги дітям у Німеччині (більш ніж 200 шкільних амбулаторій) і Одесі (одна амбулаторія, що надавала стоматологічну допомогу дітям безоплатно). Із запитанням: «І що ж тут може зробити одна амбулаторія?» – доповідач звернувся до членів Товариства і читачів журналу «Зубоврачебный ежемесячник» (І. Гершанський, «Чи достатньо в Одесі однієї зуболікарської шкільної амбулаторії?») [2]. У журналі «Зубоврачебный ежемесячник» був розділ «Громадська та шкільна гігієна зубів і порожнини рота», де друкували статті з питань нових методів профілактики та лікування зубів у дітей, організації та діяльності шкільних амбулаторій («Постанова амбулаторії для учнів міських і народних училищ та зуболікарська діяльність у ній»).

Зуболікарські амбулаторії для пересічних людей утримувалися на пожертви меценатів і не мали адміністративного підпорядкування. Наприкінці XIX століття в Києві надавали безкоштовну невідкладну стоматологічну допомогу ночами, а роботу зубних лікарів оплачували добровільними пожертвами.

Державна політика створення системи стоматологічної допомоги

Радикальні зміни в освіті та організації практичної зуболікарської допомоги відбулися після Жовтневої революції. З приходом до влади більшовиків в Україні впроваджують систему охорони здоров'я, організовану Миколою Олександровичем Семашком. Реалізувалися основні постулати соціалістичної системи охорони здоров'я – принципи загальнодоступності, безоплатності та кваліфікованості медичної допомоги. Держава створювала й контролювала систему централізованого управління медичними закладами, джерелами фінансування якої були загальні податки. Для побудови нової системи запроваджували націоналізацію приватних лікарень, руйнували приватну лікарську практику. У газеті «Известия» М.О. Семашко писав: «Ми маємо реальну можливість побудувати нашу медичну систему... і ми скоро покінчимо з ганебним (і для тих, хто дає, і для тих, хто бере) пережитком капіталістичного ладу – приватною практикою» [3].

Свідченням того, яке болісно сприймала лікарська спільнота ці радикальні зміни, є постанова правління Товариства російських лікарів пам'яті М.І. Пирогова, опублікована в журналі «Общественный врач». Товариство було утворене 1883 року, об'єднувало лікарів усіх спеціальностей і мало вагу в суспільстві. У постанові сказано: «Товариство російських лікарів пам'яті М.І. Пирогова разом з усією країною... болісно переживає потривання й не може залишатися мовчазним свідком подій, що руйнують підвалини демократичного ладу і призводять до розвалу і загибелі» [4].

Після відновлення діяльності Народного комісаріату охорони здоров'я України в лютому 1920 року головної зусилля нової влади було спрямовано на подолання епідемії висипного тифу й інших інфекційних хвороб, що спонукало видати наказ: «Усе медичне майно на території України оголошується народним добром та підлягає розподілу тільки через місцеві відділи охорони здоров'я і військово-санітарні управління з націоналізованих аптек і аптечних складів, фабрик і лабораторій цивільного і військового відомства». Було націоналізовано сферу охорони здоров'я – усі лікувальні та санітарні заклади, як приватні, так і ті, що належали медичним товариствам і відомствам; запроваджено трудову повинність для медичних працівників [5].

5 квітня 1920 року наказом № 3 «Про організацію зуболікарських секцій при губернських відділах охорони здоров'я» реорганізовано приватні зуболікарські клініки в державні установи, що надавали стоматологічну допомогу. Народний комісаріат охорони здоров'я України пропонував усім губернським відділам охорони здоров'я організувати зуболікарські підвідділи з метою надання безоплатної кваліфікованої зуболікарської допомоги населенню. Головними завданнями новостворених зуболікарських підвідділів були: співпраця з науковими та практичними закладами із зуболікування, спостереження за виконанням розпоряджень Народного комісаріату та губернських відділів охорони здоров'я, облік і реєстрація зубних амбулаторій, зуболікарських кабінетів, зуботехнічних майстерень, облік зубних лікарів (дантистів) та зубних техніків. До завдань підвідділів також належав облік та сприяння правильному розподілові зуболікарських матеріалів серед лікувальних закладів, зубних лікарів і техніків. Наказ підписано заступником народного комісара охорони здоров'я М.А. Костом та завідувачем зуболікарського підвідділу В. Владимировим [6].

Наступним заходом був наказ № 4 від 10 квітня 1920 року «Про організацію державної зуболікарської допомоги». Фактично цим наказом запроваджували принципово нову організаційно-економічну систему надання стоматологічної допомоги. Стоматологія як галузь медицини стала невід'ємним складником медичної допомоги,

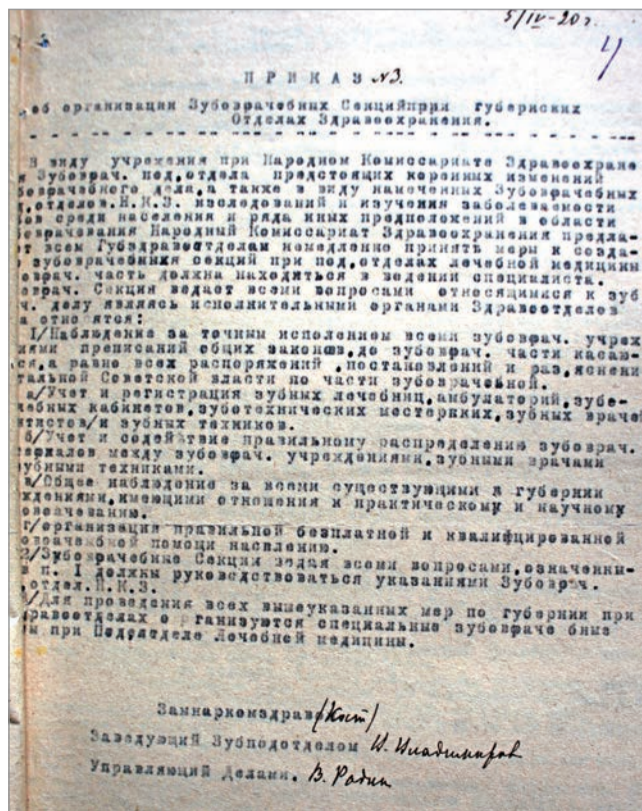


Рис. 1. Наказ № 3 «Про організацію зуболікарських секцій при губернських відділах охорони здоров'я»



І.П. Мазур

побудованим на засадах доступності, кваліфікованості, комплексності. Створювали мережеву систему надання допомоги в державних амбулаторно-поліклінічних умовах та спеціалізованих стоматологічних стаціонарах у багатопрофільних лікарнях, яка була підпорядкована губернським одонтологічним підвідділам і Народному комісаріатові охорони здоров'я України. Новою системою усталено державне регулювання, планування та контроль системи надання стоматологічної допомоги. Головним завданням створеної державної системи зуболікування була організація масової зуболікувальної та зуботехнічної допомоги для робітничого класу та селян, яку надавали безоплатно. З 1929 року запроваджено централізовану форму фінансування системи охорони здоров'я з державного бюджету [7].

Перші нормативно-правові документи в галузі організації стоматологічної допомоги

Величезну й копітку роботу щодо роз'яснення наказу № 4 здійснював Одонтологічний підвідділ Народного комісаріату охорони здоров'я України. Уже 13 квітня 1920 року видано інструкцію про організацію зуболікарської допомоги в державних амбулаторіях за підписом народного комісара охорони здоров'я М.Г. Гуревича. Інструкцією передбачено, як має бути організована зуболікарська допомога в державних амбулаторіях. Першим пунктом визначено, що зуболікарська й зуботехнічна допомога надаються безкоштовно. Інструкція роз'яснювала, як облаштовувати державні амбулаторії, організовувати приймання пацієнтів. Визначено площу приміщень, де надається зуболікарська допомога, обґрунтовано потребу кімнати для очікування площею не менш як 25 м², а також роздягальні. В амбулаторіях на три і більше кількості крисел треба облаштовувати хірургічну кімнату, де стіни облицьовані кахлями, а на підлозі постелено лінолеум – для кращого гігієнічного оброблення. Особливу увагу приділено освітленню і вентиляції приміщень [6].

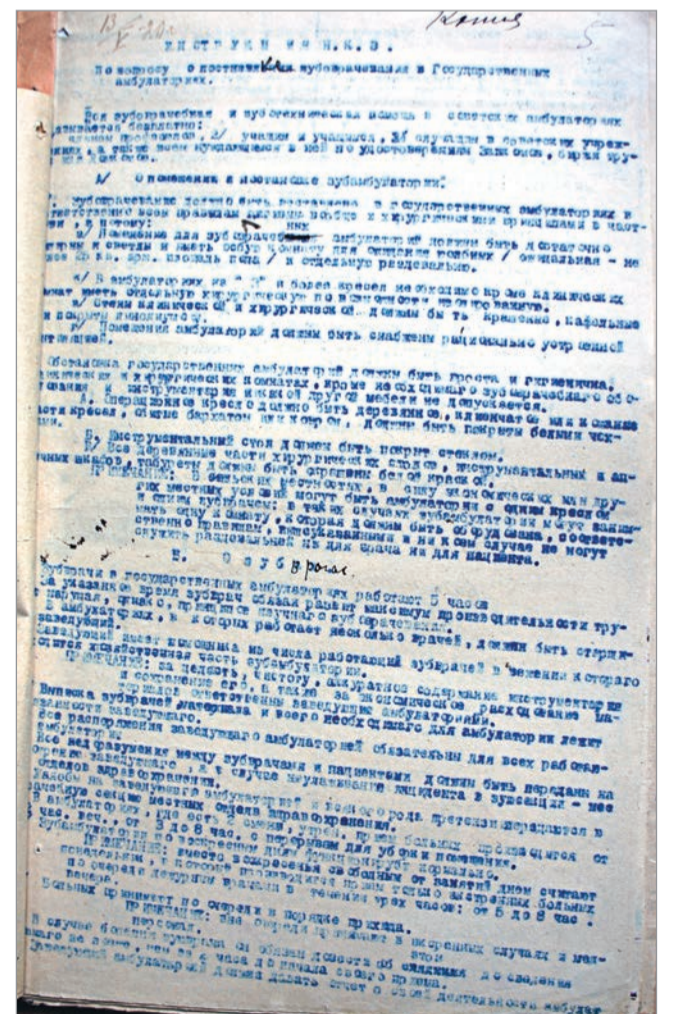


Рис. 2. Інструкція про організацію зуболікарської допомоги в державних амбулаторіях

Окремий пункт містив рекомендації щодо облаштування державних амбулаторій у сільській місцевості. З огляду на економічне становище, у селі дозволено організувати зуболікарську амбулаторію в одній кімнаті, а роздягальня для лікаря мала бути в другій кімнаті.

Інструкція визначала тривалість роботи лікаря – п'ять годин, коли лікар має «розвинути максимум производительности труда, не нарушая, однако, принципы научного зубо-врачевания». Надання зуболікарської допомоги було організовано у дві зміни; під час перерви між змінами провадили прибирання та дезінфекцію приміщень. Визначено роль завідувачів відділень, які крім лікувальної здійснювали ще й господарську діяльність і розглядали скарги хворих. До обов'язків лікаря належала санітарно-освітня робота у формі лекцій, співбесід щодо гігієни порожнини рота й профілактики стоматологічних захворювань серед робітників та селян [6].

В іншій інструкції (щодо параграфа 2 наказу «Про організацію державної зуболікарської допомоги») висвітлено етапи реєквізиції зуболікарських кабінетів та інструментів. Першочерговий реєквізіції підлягали зуболікарські кабінети, у яких з тих чи тих причин не провадили лікування, а також кабінети померлих лікарів. Останніми реєквізували кабінети лікарів, що працюють на державній службі або мобілізовані на фронт, а також лікарів вільної практики. Інструкція визначала, як мають бути обладнані кабінети лікарів вільної практики (норма мінімуму інвентарю для лікаря і зубного техніка, що провадять фахову діяльність). Не дозволено мати більш ніж одне стоматологічне крісло і бормашину. Утім, окремих пунктів інструкції застерігав можливість мати висококваліфікованим спеціалістам більший за визначену норму мінімум обладнання. Передбачено відшкодування коштів за зуболікарський інструментарій – «при реєквізиції провадити оплату відповідно до інструкції Одонтологічного підвідділу Народного комісаріату охорони здоров'я України» [6].

«Для забезпечення єдиної і точної реєстрації зубних хвороб» у всіх державних зуболікарських амбулаторіях облік пацієнтів, стан стоматологічного здоров'я і проведене лікування мали фіксуватися в реєстраційній картці – історії хвороби за єдиною формою, затвердженою Одонтологічним підвідділом Наркомату. В інструкції із застосування реєстраційних карток від 19 травня 1920 року, підписаній завідувачем підвідділу Штернбергом, детально перелічено графі й визначено, як подавати інформацію про каріозні (підкреслювати), пломбовані (обвести кружечком) і зруйновані зуби. Окрема «Інструкція із застосування реєстраційної картки для дітей дошкільного та шкільного віку» регулювала облік дітей у державних зуболікарських амбулаторіях [6]. Щомісяця амбулаторії мали подавати звіт в одонтологічні підвідділи губернських відділів охорони здоров'я, де зібрану статистику інформацію опрацьовували й узагальнювали.

Складна воєнно-політична ситуація в Україні спонукає Наркомат охорони здоров'я до мобілізації лікарів, спеціалістів, зубних лікарів і техніків. Декретом від 20 листопада 1919 року мобілізували зубних лікарів – чоловіків, молодших

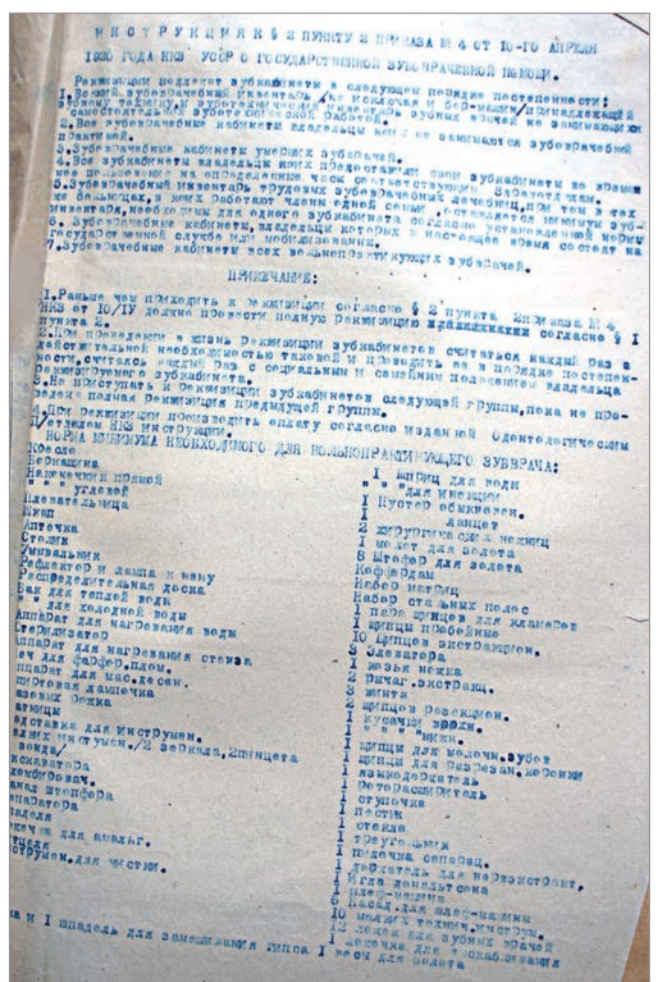


Рис. 3. Інструкція щодо етапів реєквізиції зуболікарських кабінетів та переліку інструментів для лікарів вільної практики

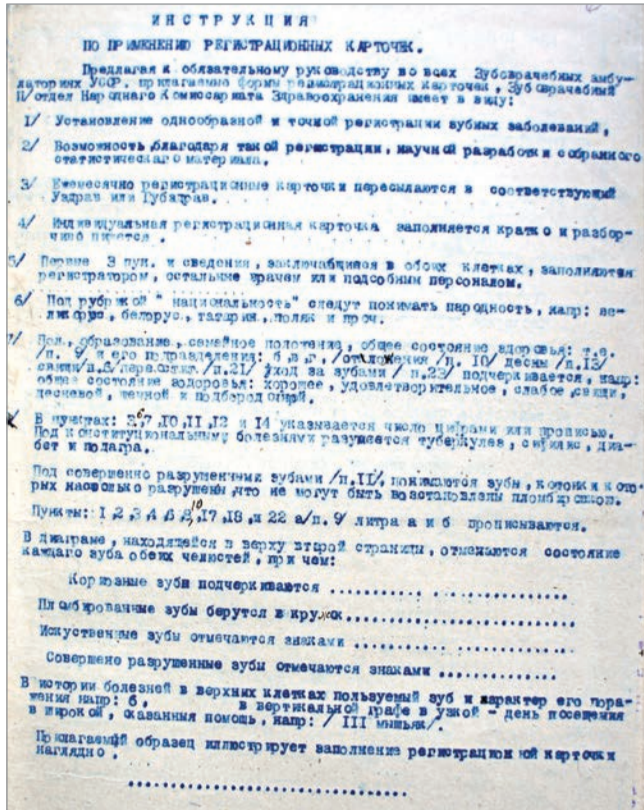


Рис. 4. Інструкція із застосування реєстраційних карток

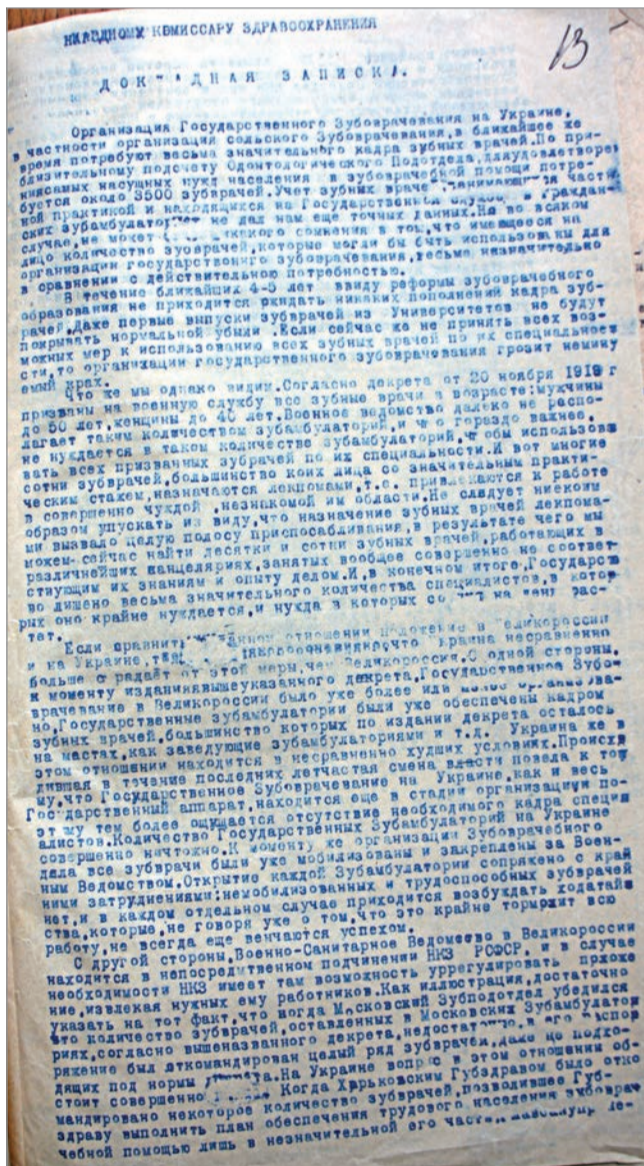


Рис. 5. Доповідна записка завідувача зуболікарського підвідділу Штернберга народному комісарів охорони здоров'я М.О. Семашка про стан стоматологічної допомоги населенню

за 50 років, і жінок, молодших за 40 років. Відповідно до ухвали колегії Народного комісаріату охорони здоров'я за підписом М.О. Семашка від мобілізації звільняли керівників зуболікарських підвідділів, викладачів університетів. Проте стан стоматологічної допомоги в країні погіршився. 19 червня 1920 року завідувач підвідділу Штернберг спрямовує до Народного комісаріату доповідну записку з приводу дефіциту стоматологічних кадрів: «Наступні 4-5 років з урахуванням реформи зуболікарської освіти немає сенсу очікувати поповнення кадрового складу зубних лікарів». За підрахунками Одонтологічного підвідділу, для забезпечення стоматологічною допомогою мешканців України треба мати 3500 зубних лікарів. «Облік зубних лікарів, які мають приватну практику, і тих лікарів, що працюють на державній службі в громадських амбулаторіях, не дав точних даних... кількість зубних лікарів, яких можна було б залучити до організації державного зуболікування, значно нижча від справжньої потреби», – сказано в доповідній записці Штернберга [6].



Рис. 6. Стоматологічна допомога у складі амбулаторно-поліклінічної медичної допомоги (плакат)

Головні принципи побудови системи стоматологічної допомоги

Важливим напрямом роботи в новій системі охорони здоров'я була профілактика захворювань шляхом запровадження загальної диспансеризації населення, уживання оздоровчих та санітарних заходів. Державна політика охорони здоров'я була спрямована на «людину-трудівника, а працю визнавала головним рушієм господарського й духовного життя народу», тому мали бути створені найкращі умови для робітників – авангарду радянського суспільства.

В Україні за тяжких 1920-х років упроваджували комплексний підхід до надання медичної допомоги й профілактики основних захворювань у людини [7]. Стоматологічну допомогу надавали в державних зуболікарських амбулаторіях, а також в амбулаторно-поліклінічних умовах. Утверджувалася система надання амбулаторно-поліклінічної медичної допомоги за дільничним принципом: лікарі-стоматологи працювали разом із терапевтами, хірургами, гінекологами та іншими медиками. На великих заводах, інших промислових підприємствах створювали медико-санітарні амбулаторії (цехи), що надавали медичну і стоматологічну допомогу робітникам за місцем праці. До складу бригад таких амбулаторій належали терапевти, хірурги, зубні лікарі. Так реалізовувався гуманний принцип радянської медицини – стоматологія стала невід'ємною частиною медичної допомоги.

Стоматологічне лікування розглядали в контексті надання медичної допомоги. Значна кількість наукових досліджень в Україні й за кордоном продемонструвала вплив стоматологічних захворювань на загальний стан здоров'я людини, ускладнення перебігу патологічних процесів у порожнині рота на тлі загальносоматичних хвороб. Наукові дослідження, ґрунтовані на сучасних засадах доказової медицини, підтверджують правильність комплексного підходу до надання медичної і стоматологічної допомоги.

Аналіз архівних матеріалів показує процес утворення й розвитку стоматологічної служби в Україні. Сто років тому було впроваджено державну систему організації високоякісної стоматологічної допомоги як невід'ємної складника медичної допомоги. Головні принципи нової організаційно-економічної моделі стоматологічної допомоги – це безоплатність, доступність, кваліфікованість, комплексність. Державне регулювання системи охорони здоров'я передбачало планування й контроль надання стоматологічної допомоги через губернські, а згодом обласні одонтологічні підвідділи, які були підпорядковані Народному комісаріатові охорони здоров'я, а згодом Міністерству охорони здоров'я України. Протягом сторіччя створювалася мережа стоматологічних поліклінік, стоматологічних відділень у складі багатопрофільних поліклінік, стоматологічні кабінети в лікарнях, госпрозрахункові стоматологічні клініки, шелепно-лицеві відділення у складі лікарень. Медичні університети здійснюють фахову підготовку спеціалістів із вищою освітою – лікарів-стоматологів, що надають стоматологічну допомогу.

Минає сторічний етап історичного розвитку стоматологічної служби в Україні. Багаторічна історія – найкращий матеріал для аналізу досвіду. Настав час угілити в життя здобутки, створивши тривкий фундамент стоматології майбутнього.

Список літератури знаходиться в редакції.



Лікування глаукоми, хвороби сухого ока та фототоксичного ураження сітківки: останні новини з Рефракційного пленеру

«Рефракційний пленер'19», що відбувся 17-19 жовтня у м. Києві, традиційно зібрав у своїх залах чималу кількість офтальмологів й оптометристів країни. Масштабна наукова програма конференції включала доповіді, присвячені питанням діагностики та лікування різноманітних патологічних станів ока.



У ході сателітного симпозиуму компанії Théa (Франція) професор Anton Hommer (м. Відень, Австрія) представив **сучасні тенденції в терапії глаукоми.**

– Діагноз первинної відкритокутової глаукоми переважно встановлюється у віковому періоді 50-70 років, тому при веденні цих пацієнтів слід враховувати оцінювану тривалість життя, ймовірні побічні ефекти, недостатній комплаєнс і наявні супутні захворювання поверхні ока (ПО). Відтак, виникає потреба в лікуванні глаукоми за допомогою засобів, які не ушкоджують ПО. Такий засіб існує, це таблетований ацетазоламід. Однак цей препарат призначається лише на короткий термін – протягом кількох тижнів, а в реальних умовах лікар працює з пацієнтами, які мають отримувати терапію значно довше. Так, при встановленні діагнозу глаукоми пацієнту віком 60 років останній мусить лікувати цей стан у середньому впродовж 25 років. В Україні очікувана тривалість життя є значно меншою, ніж у європейських країнах, – 66,7 року для чоловіків і 76,5 року для жінок. При цьому монотерапія первинної відкритокутової глаукоми впродовж лише 5 років передбачає інстиляцію 1825 крапель у кожне око.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства глаукоми, метою лікування цього захворювання є збереження зорової функції відповідно до індивідуальних потреб кожного пацієнта упродовж його очікуваної тривалості життя з мінімальними побічними ефектами або за їх відсутності без порушення щоденної життєдіяльності та з мінімальними витратами.

Цей тривіальний постулат є надзвичайно важливим. Отже, завданнями лікаря є зменшити кількість інстиляцій, покращити переносимість лікування та мінімізувати ймовірність побічних ефектів, таким чином покращивши комплаєнс пацієнта і підтримуючи баланс між ефективністю терапії та вираженістю небажаних явищ.

На слізну плівку (СП) негативно впливає велика кількість чинників, серед яких ревматичні захворювання, робота за комп'ютером, водіння автомобіля, кондиціонування повітря, вживання β -блокаторів, контрацептивів і снодійних засобів, куріння, вплив вітру та сонця, менопауза, цукровий діабет, застосування очних крапель із консервантами тощо. Глаукома та хвороби ПО характеризуються низкою спільних рис, як-от: виникнення в похилому віці, позитивна тривалість, наявність місцевих розладів і потреба в хронічному топічному лікуванні.

Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) 2009 року видало рекомендації, в яких було вказано, що безконсервантні топічні засоби особливо важливі для хворих, які отримують довготривале лікування, наприклад для пацієнтів із глаукомою. **Висновки ЕМА та Комітету медичних засобів для застосування в людей (2017) свідчать, що часто застосовуваний консервант бензалконію хлорид (БАХ) може посилювати запалення кон'юнктиви та негативно впливати на рогівку.**

Дослідження PESO (Boimer S. et al., 2009) було присвячене вивченню зв'язку застосування консервантних крапель і наслідків хірургічних втручань у пацієнтів із глаукомою. Автори з'ясували, що час до невдачі хірургічного лікування зворотно корелював із кількістю БАХ-умісних засобів, застосованих до операції, тобто чим більше консервантних крапель було інстильовано, тим швидше відбувалася післяопераційна декомпенсація (підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ) і виникла потреба в повторному втручанні). **Було зроблено висновок, що значне за обсягом застосування БАХ-умісних крапель є фактором ризику ранніх невдач антиглаукомної хірургії незалежно від кількості використовуваних видів медикаментів.**

Золотим стандартом лікування глаукоми є аналоги простагландинів (АПП). АПП F2 α є проліками, які активуються лише при проходженні через рогівку, тому до цих засобів часто додають БАХ. Французьке експериментальне дослідження з'ясувало, що БАХ здатен проникати в здорове око та потрапляти в такі ділянки, як трабекулярна сітка й оптичний нерв, які є ключовими в патофізіології глаукоми (Brignole-Baudouin F. et al., 2012). А.М. Stevens і співавт. (2012) встановили, що навіть короткотривале застосування крапель тимололу, що містять БАХ, спричиняє запалення в передньому сегменті ока в пацієнтів, які раніше не лікувалися і не підлягали інтраокулярним хірургічним втручанням. Дослідження А. Kestelyn і співавт. (2017) передбачало переведення пацієнтів із БАХ-умісних крапель на безконсервантний препарат латанопросту Монопрост (Théa, Франція), після чого спостерігалася істотно менша кількість запальних реакцій із боку передньої камери. Перевагою Монопросту є наявність унікального запатентованого матриксу Протріаксин, що складається з 3 полімерів, які дозволяють зберігати препарат розчиненим і стабільним при кімнатній температурі.

J.F. Rouland і співавт. (2013) порівнювали Монопрост з Ксалатаном (оригінальним латанопростом з консервантом БАХ) у пацієнтів із глаукомою й офтальмогіпертензією. Через 3 міс лікування середнє зниження ВОТ у групі

Монопросту становило 36%, у групі Ксалатану – 38%, однак при цьому застосування Монопросту супроводжувалося достовірно меншою частотою розвитку помірно тяжкої / тяжкої гіперемії кон'юнктиви (на 42-й день лікування – 20,2% проти 30,6%; $p=0,003$; на 84-й день лікування – 21,4% проти 29,1%; $p=0,02$). Крім того, інстиляції Монопросту характеризувалися меншою глобальною суб'єктивною оцінкою симптомів із боку ока.

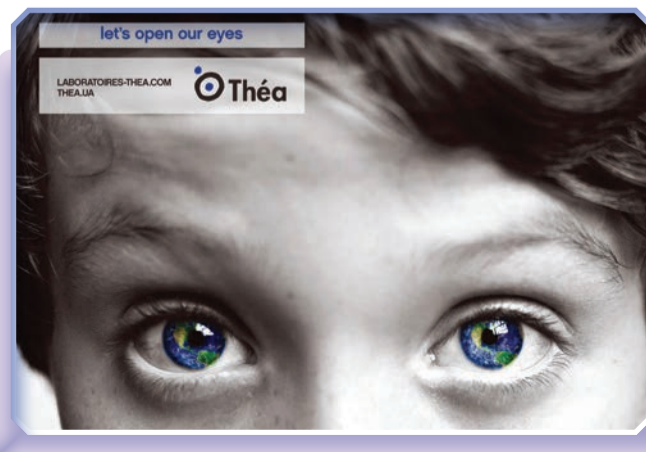
Таким чином, безконсервантний 0,005% латанопрост (Монопрост) і Ксалатан характеризувалися однаковою ефективністю, проте Монопросту була властива краща переносимість (менша кількість несприятливих симптомів при інстиляції, менша ймовірність розвитку кон'юнктивальної гіперемії).

Особливістю дослідження F. Arpel і співавт. (2016) був дуже цікавий дизайн, суть якого полягала в тому, що кожен учасник упродовж 6 тиж отримував Монопрост або консервантний латанопрост, а на наступні 6 тиж препарат замінювали на інший. Середнє зниження ВОТ у групі Монопросту дорівнювало 28,1% від вихідного рівня (6,4 мм рт. ст.), натомість у групі БАХ-умісного засобу – 27,9% (6,3 мм рт. ст.). **Автори відзначили хорошу ефективність Монопросту навіть у ранні ранкові години, а також хороший профіль безпеки та хорошу переносимість цього АПП.**

М.А. Esonomou і співавт. (2017) порівнювали ефективність та переносимість консервантних і безконсервантних крапель латанопросту протягом 12 міс застосування. Було встановлено, що середній ВОТ за умови використання цих засобів не відрізнявся, але перехід із БАХ-умісного латанопросту на безконсервантний супроводжувався зменшенням частоти нечіткого зору при інстиляції на 15,1%, появи болю чи дискомфорту на 47,2%. Також при зазначеній зміні лікування на 25,8% зменшувалося відчуття печіння між інстиляціями та на 30,0% – відчуття сухості ока. Отже, **перехід на безконсервантний латанопрост забезпечував високу ефективність стосовно зниження ВОТ на тлі покращення переносимості та якості життя пацієнта в порівнянні з використанням консервантних крапель.**

J.M. Martinez de la Casa і співавт. (2017) проаналізували рівні 27 прозапальних цитокінів у слізній рідині пацієнтів із глаукомою та з'ясували, що лікування консервантним латанопростом супроводжується зростанням практично всіх цих показників. Подібна дія консервантів здатна призводити до загострення хвороб ПО, апоптозу епітелію рогівки та розвитку низки побічних ефектів. Водночас на тлі прийому Монопросту експресія всіх прозапальних агентів залишилася незмінною.

Таким чином, сучасне лікування глаукоми передбачає застосування безконсервантних препаратів, що дозволяє зменшити запалення, покращити переносимість терапії та, відповідно, прихильність пацієнтів до неї, а також збільшити ймовірність успішного хірургічного лікування.





Завідувач кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Павло Андрійович Бездітко представив учасникам пленеру доповідь під назвою «*Allis inserviendo consumor: світячи іншим, згоряю сам?*». Вважається, що цей вислів був девізом голландського лікаря

Ніколаса ван Тьюльпа, який жив і практикував у XVII ст.

– **Офтальмологія належить до топ-4 медичних спеціальностей, де лікарі щасливі на своїй роботі, однак, на жаль, ця спеціальність супроводжується низкою ергономічних небезпек.** Опитування 325 практикуючих лікарів-офтальмологів Сполученого королівства (1994) показало, що 54% учасників страждають від сильних болів у спині, причому частота останніх корелює з лікарським стажем. Більш нове аналогічне дослідження встановило, що цей показник зріс до 64%. 3-поміж американських офтальмологів 52% опитаних повідомили про біль у шиї, верхній частині тіла чи нижній частині спини, у зв'язку з яким 15% учасників опитування були змушені припинити професійну діяльність. Особливо високий ризик розвитку спінальних розладів фіксується у вітреоретинальних хірургів: 55% представників цієї спеціалізації повідомляють про болі в спині та шиї, а 7% – потребують операції із цього приводу. Регульований окуляр операційного мікроскопа здатен запобігти таким болям і знизити ризик більш серйозного ураження хребта в майбутньому.

Комп'ютеризація офтальмології чинить додатковий несприятливий вплив на здоров'я лікарів, оскільки тривала робота за монітором може спричинити напруження шиї та плечей, а також комп'ютерний зоровий синдром. Причини широкого розповсюдження сухості ока серед активних користувачів комп'ютера включають зменшення частоти кліпання у 2-3 рази та широке розкривання очей, яке збільшує випаровування вологості з ПО.

Рішенням цієї проблеми є застосування засобу Теалоз® Дуо, який являє собою гіпотонічний розчин на основі трегалози без консервантів. Трегалоза – речовина природного походження, присутня в організмах тварин і рослин, здатних виживати в екстремально сухих умовах.

Трегалоза захищає та стабілізує клітинну мембрану, запобігаючи денатурації білків і пошкодженню ліпідів, а також виявляє антиоксидантні властивості. Другим активним компонентом засобу Теалоз® Дуо є гіалуронова кислота, що підвищує доцільність застосування цих крапель при патологічних станах рогівки. Теалоз® Дуо поставляється в багатодозовому флаконі, патентована система якого здійснює пропускання крапель через 0,2 мкм мембранний фільтр, запобігаючи мікробній контамінації розчину. Один флакон Теалоз® Дуо містить 300 крапель і може використовуватися до 3 міс після першого відкриття. Важливо, що цей офтальмологічний розчин можна застосовувати при носінні контактних лінз.

Світло, яке використовується при проведенні офтальмологічної діагностики та хірургічних втручань, також є небезпечним для лікаря. Сучасні галогенові та діодні лампи створюють значний рівень синього світла, що становить потенційну фотохімічну небезпеку для сітківки. Експериментальні дослідження підтверджують, що синє світло та світлодіодне опромінення спричиняють загибель клітин пігментного епітелію та сповільнюють ріст нових клітин. Процес ушкодження сітківки короткохвильовим видимим випромінюванням (синім світлом) являє собою повільну фотохімічну ланцюгову реакцію, результати якої накопичуються впродовж усього життя.

Ризик ураження ока зростає паралельно збільшенню тривалості обстеження та яскравості світла. Найчастіше небезпечні рівні експозиції перевищуються офтальмологами-хірургами при проведенні складних операцій та офтальмологами-терапевтами при розширеному обстеженні органа зору. Алгоритм

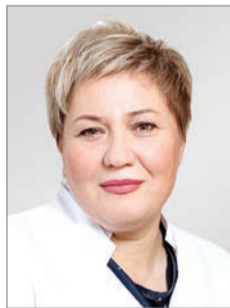
обстеження пацієнтів із патологічними станами сітківки передбачає щонайменше пряму та непряму офтальмоскопію, контактну біоміокроскопію із щільною лампою, дослідження за допомогою фундускамери. **Оскільки впродовж дня лікар-офтальмолог оглядає до 20 пацієнтів і навіть більше, він повинен у кожному конкретному випадку визначати об'єм досліджень задля уникнення надмірного навантаження на власні очі.** Для профілактики фототоксичного ураження слід ретельно вивчати інструкції для користувачів медичних приладів і застосовувати найнижчу можливу інтенсивність світла, яка забезпечує прийнятну візуалізацію робочого поля.

Відповідно до результатів сучасних досліджень, стан пігментного епітелію сітківки можна покращити за допомогою таких нутрицевтиків, як каротиноїди, ω_3 -поліненасичені жирні кислоти (ω_3 -ПНЖК), ресвератрол, вітамін D. Так, каротиноїди лютеїн та зеаксантин накопичуються переважно в зовнішніх сегментах фоторецепторів, шарі волокон Генле, клітинах зовнішнього та внутрішнього плексиформного шарів фовеальної ділянки та клітинах пігментного епітелію, захищаючи макулу від несприятливого впливу синьої частини спектра, вільних радикалів і продуктів перекисного окиснення ліпідів. Сумарна концентрація лютеїну та зеаксантину в центральній ділянці сітківки визначає оптичну щільність макулярного пігменту.

Доведено, що цей показник достовірно підвищується при застосуванні вітамінно-мінеральних добавок, що містять ці каротиноїди та ω_3 -ПНЖК. Дієтична добавка Нутроф® Форте (Théa, Франція) містить в одній капсулі лютеїн і зеаксантин у дозах 10 та 2 мг відповідно, вітаміни С та Е, цинк, мідь і селен, ω_3 -ПНЖК, а також ресвератрол і вітамін D.

У пацієнтів, які приймають Нутроф®, зафіксовано статистично достовірне збільшення оптичної щільності макулярного пігменту, виражене навіть у хворих із віковою макулярною дегенерацією. Дієтична добавка Нутроф® Форте додатково містить вітамін D, який, відповідно до результатів досліджень, покращує гостроту зору; зменшує інтенсивність запалення сітківки та накопичення β -амілоїду (останній, як відомо, є маркером старіння); скорочує кількість ретинальних макрофагів і покращує їхню морфологію (Kim E.C. et al., 2014; Reins R.Y., McDermott A.M., 2015). **Застосування Нутроф® Форте для профілактики фототоксичних уражень і захисту макулярної ділянки в лікарів-офтальмологів є доцільним упродовж усієї професійної кар'єри, особливо важливо вживати цей засіб лікарям старшого віку.**

Загалом відновлення структури та функції пігментного епітелію сітківки, корекція метаболічних процесів у ньому, антиоксидантне лікування є пріоритетними напрямками профілактики та терапії фототоксичних уражень сітківки та макулярної ділянки як в офтальмологічних пацієнтів, так і в лікарів-офтальмологів.



Головний лікар Центру лазерної хірургії ока «Візіум» (м. Київ), кандидат медичних наук Лариса Миколаївна Коваленко у своєму виступі охарактеризувала **значення поверхні ока для функціональних результатів керато-рефракційних втручань.**

– Рефракційна хірургія об'єднує низку процедур, які мають на меті зміну рефракції ока шляхом впливу на рогівку та/або кришталік, що є головними компонентами рефракції. **Ексимер-лазерна корекція (ЕЛК) зору, що застосовується в клінічній практиці понад 25 років, є найбільш передбачуваним і безпечним втручанням для усунення аметропії.** Кількість пацієнтів, яким було виконано це втручання, уже перевищила 20 млн. Тільки в США щороку проводиться більш ніж 1 млн операцій LASIK. Поряд із передбачуваністю та безпекою

перевагами ЕЛК є ефективність, точність, швидкість виконання та реабілітації. У більшості випадків пацієнти, яким планується проведення ЕЛК, – люди працездатного віку, вони розраховують на швидку реабілітацію та мають високі вимоги як до якості післяопераційної гостроти зору, так і до відсутності суб'єктивних відчуттів після втручання (Малютин І.С. і соавт., 2014). **Факторами, що впливають на результат рефракційної лазерної хірургії,** є вихідний ступінь аметропії, вибір оптимального методу корекції, умови роботи, тривалість застосування контактної корекції, вплив довкілля та особливості клімату, стать пацієнта і стан ПО. Остання включає кон'юнктиву, рогівку, мейбомієві залози та додаткові слізні залози. Саме ХСО є причиною значної частки (20-40%) випадків незадоволення пацієнтів результатами рефракційної хірургії. У ранньому післяопераційному періоді на сухість ока, його подразнення та почервоніння, відчуття стороннього тіла в оці, свербіння, сльозотечу, печіння скаржаться до 95% пацієнтів. Через 1 міс після операції ХСО зберігається у 60% хворих, утім, упродовж подальших 6-12 міс більшість симптомів зникає.

Рекомендації DEWS II стосовно ведення ятрогенної ХСО передбачають застосування безконсервантних сльозозамінників. Вимоги до ідеального сльозозамінника включають комфорт під час інстиляції, мінімальне затуманювання зору, здатність рівномірно розповсюджуватися поверхнею рогівки, швидкий ефект, подовжену фіксацію на рогівці для тривалого захисту епітелію, можливість застосування з контактними лінзами та відсутність консервантів. Зазначеним вимогам відповідає **офтальмологічний розчин Теалоз® Дуо (Théa, Франція).**

Поєднання двох основних компонентів цього засобу, трегалози та гіалуронової кислоти, є більш ефективним в усуненні симптомів сухого ока, ніж використання їх поодиночі, оскільки забезпечує більш виражене та тривале потовщення СП.

Окрім відновлення та стабілізації останньої, компоненти Теалоз® Дуо коригують гіперосмолярність, зменшують вміст прозапальних маркерів у слізній рідині, підвищують щільність келихоподібних клітин, зменшують пошкодження ПО. Дослідження С. Fariselli і співавт. (2018) виявило, що 2 міс лікування Теалоз® Дуо (по 1 краплі 3 р/день) забезпечують достовірне зниження вмісту прозапальних інтерлейкінів-1 β , -6 та -8.

Поряд із штучними сльозами в лікуванні ятрогенної ХСО після рефракційних хірургічних втручань важливе місце посідає гігієна повік. Лікування постоперативного сухого ока має тривати 6-8 міс.

Нами було проведено дослідження за участю 45 пацієнтів, які підлягали ЕЛК. У контрольній групі (44 ока) застосовувалася рутинна базисна схема (антибіотик і кортикостероїд упродовж 7 днів, Теалоз® Дуо впродовж 6 міс). В основній групі (46 очей) цю схему було доповнено терапевтичною гігієною повік до та після корекції. Терапевтична гігієна повік передбачала теплові компреси, самомасаж повік зі стерильним гелем Теагель® (Théa, Франція) та обробку реберного краю повіки серветкою Блефаклін® (Théa, Франція) 1-2 р/день протягом 14 днів до операції. У ранньому післяопераційному періоді проводили лише обробку серветкою Блефаклін®. Після ретельного аналізу низки клінічних й інструментальних показників було зроблено висновок, що **застосування терапевтичної гігієни повік у сукупності з використанням Теалоз® Дуо сприяло підвищенню стабільності СП, відновленню параметрів сльозопродукції й усуненню об'єктивних клінічних ознак сухого ока. Пацієнти основної групи демонстрували переваги в стабілізації зорових функцій і рефракційних показників у післяопераційному періоді.**

Таким чином, включення в післяопераційне ведення пацієнтів безконсервантного сльозозамінника Теалоз® Дуо та гігієни повік за допомогою гелю Теагель® і серветок Блефаклін® дозволяє покращити результати оперативного втручання за рахунок усунення симптомів ятрогенної ХСО.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Стратегії зменшення оксидативного стресу в пацієнтів із глаукомою

Глаукома є провідною причиною порушень зору й незворотної сліпоти в цілому світі. Ця хвороба характеризується прогресивним ушкодженням і відмиранням гангліонарних клітин сітківки (ГКС) та волокон зорового нерва. Патогенетичними механізмами глаукоми виступають оксидативний стрес (ОС), запалення, ексайтотоксичність, ураження судин і гіпоксія, дисфункція глії та порушення аксонального транспорту. Загибель клітин за глаукоми є наслідком апоптозу, тригером якого виступає ОС, опосередкований, своєю чергою, мітохондріальним ушкодженням, запаленням, ендотеліальною дисфункцією та гіпоксією.

Поточні можливості лікування первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) є досить обмеженими. Попри зниження внутрішньоочного тиску (ВОТ) сповільнити прогресування глаукоми здебільшого неможливо. У зв'язку із цим треба точніше визначити патогенетичні механізми цього захворювання, зокрема ВОТ-незалежні, покращити діагностичні технології і створити більш ефективні методи лікування.

Натепер у лікування глаукоми впроваджуються нові терапевтичні стратегії, зокрема застосування антиоксидантів та есенціальних жирних кислот (ЕЖК), нейротрофічних агентів, антагоністів рецепторів аденозину, стовбурових клітин і генної терапії.

З огляду на важливу роль ОС у патогенезі ПВКГ науковці активно вивчають роль антиоксидантів. Дехто з авторів зазначає, що вживання великої кількості фруктів та овочів із високим вмістом антиоксидантів може захистити очі від розвитку й прогресування глаукоми. Додатки цих мікронутрієнтів посилюють антиоксидантний захист, запобігають хворобі або здатні відтермінувати початок її. Утім, інші дослідники не виявили відчутних переваг за умов перорального вживання антиоксидантів пацієнтами з ПВКГ протягом 2 років. Отже, питання залишається нерозв'язаним.

У цьому матеріалі розглянуто поточні концепції ОС і нітрозативного стресу (НС), роль активних форм кисню (АФК) і азоту (АФА) у розвитку та прогресуванні ПВКГ, наявні експериментальні та клінічні дослідження антиоксидантів, ЕЖК та інших природних складників за глаукоми.

Поточні концепції лікування глаукоми

Глаукома характеризується повільною прогресивною дегенерацією ГКС і аксонів зорового нерва. Утрата зору через глаукому є незворотною, тож не можна недооцінити важливості ранньої діагностики й лікування цієї хвороби. Головним фактором ризику є підвищений ВОТ, а зниження його виступає єдиним методом лікування глаукоми з доведеною ефективністю. Натепер є два підходи до ефективного медикаментозного зниження ВОТ: зменшення вироблення водянистої вологи (ВВ) за допомогою β-блокаторів, інгібіторів карбоангідрази і/або симпатоміметичних засобів, а також покращення відпливу ВВ за допомогою холінергічних/парасимпатоміметичних

препаратів, аналогів простагландинів (АПП) або поєднання їх із симпатоміметичними засобами.

Проте наявні розбіжності щодо ступеня зниження ВОТ за допомогою цих засобів. Так, результати метааналізу показали, що рівень медикаментозного зниження ВОТ варіюється від 17% (бринзоламід) до 33% (бімапрост). Відповідно до рекомендацій Європейського товариства глаукоми, препаратами першого вибору є АПП, β-блокатори, α-2 агоністи та топічні інгібітори карбоангідрази. Загалом АПП найбільш ефективні у зниженні ВОТ. Інші гіпотензивні очні краплі застосовують як терапію другої лінії або в разі непереносимості чи побічних ефектів АПП. Глаукома є тривалим захворюванням, тому важить комплаєнс пацієнта.

Якщо медикаментозне лікування не дає достатнього зниження ВОТ, показані лазерні або хірургічні втручання. Лазерні втручання передбачають аргонну і селективну трабекулопластику. Проте в більшості пацієнтів здобутий операцією ефект поступово зменшується. Основні хірургічні операції зі зниження ВОТ – це трабекулектомія і непенетруюча глибока склеректомія.

Безперечно, що офтальмогіпертензія відіграє значну роль у глаукоматозному ушкодженні ГКС, але для покращення зорової функції та гальмування хвороби не досить терапевтичного контролю ВОТ. Окрім того, глаукоматозні зміни спостерігаються і в осіб

з нормальним ВОТ, що свідчить про роль інших факторів та механізмів у патогенезі глаукоми. Погіршення зору за глаукоми є наслідком дегенерації зорового нерва, тож імовірно, що нейропротективні, нейрогенераторні та нейромодулювальні стратегії можуть сповільнювати чи навіть зупинити прогресування глаукоми.

ОС і НС за глауками: дослідження і маркери

Три останні декади дослідження виявили механізми впливу ОС (дисбалансу про- й антиоксидантних реакцій у клітині) на ушкодження клітин шляхом перекисного окиснення жирів, білків, вуглеводів, нуклеїнових кислот та основ. Однак точні сигнальні шляхи, що регулюються АФК, достеменно не відомі.

Є ендогенні й екзогенні джерела АФК. Так, ці молекули можуть утворюватися мітохондріями, ендоплазматичним ретикуломом і пероксисомами (рис.), а також деякими ферментами під час відповідних реакцій. Крім того, АФК формуються зовнішніми впливами.

НС наслідком дії АФА також здатен спричинити ушкодження і загибель клітин. АФА продукуються з оксиду азоту шляхом реакції із супероксидним аніоном, у результаті чого утворюється пероксинітрид та інші високореактивні молекули.

Згадані вище ендогенні процеси можуть поглиблюватися під дією різних екзогенних агентів, зокрема

ультрафіолетового опромінення, токсичних речовин, куріння й забруднення (рис.).

Продемонстровано, що зміни окисно-відновних процесів пов'язано із запаленням, апоптозом, ексайтотоксичністю, судинними розладами і/або дисфункцією глії. Багато питань патогенезу глаукоми залишаються нерозв'язаними, проте поглиблене розуміння клітинних і молекулярних засад розвитку і прогресування цього захворювання допомагає лікувати пацієнта.

Молекули-маркери ОС широко вивчалися як на тваринних моделях, так і у пацієнтів із глаукомою. Ці молекули можна поділити на про- й антиоксиданти.

Біомаркери-прооксиданти

Малоновий діальдегід (МДА) є найбільш вивченим побічним продуктом перекисного окиснення ліпідів. У багатьох дослідженнях виявлено істотно вищий рівень МДА в осіб із глаукомою порівняно з групою контролю. У метааналізі Benoist d'Azy і співавт. ПВКГ супроводжував підвищений рівень МДА у сироватці й у ВВ. Nucci і співавт. та Chang і співавт. здобули аналогічний результат. Автори цього огляду повідомили про вищу концентрацію МДА у ВВ осіб із глаукомою порівняно з пацієнтами, що підлягали оперативному втручанню з приводу катаракти.

Іншими маркерами ОС виступають 4-гідроксинафеналь (4-ГНН) та 8-гідрокси-2'-деоксигуанозин (8-ОН-деоксигуанозин). 4-ГНН являє собою побічний продукт перекисного окиснення ліпідів, концентрація якого зростає за умов ОС. Зазначена молекула відіграє важливу роль у пересиланні сигналу між клітинами. Своєю чергою, 8-ОН-деоксигуанозин є одним із найбільш поширених ушкоджувальних чинників ОС у ядерній та мітохондріальній ДНК. Malone і співавт. з'ясували, що 4-ГНН є нейротоксичним, бо знижує життєздатність астроцитів у культурі. Chang і співавт. повідомили про вищу концентрацію 4-ГНН у сироватці крові пацієнтів із ПВКГ порівняно з групою контролю, хоча різниця не була істотною. Також відомо про зростання рівня 8-ОН-деоксигуанозину за ПВКГ.

НС у разі глаукоми також добре вивчили. Luthra і співавт. продемонстрували, що маркером опосередкованого пероксинітридом окисного ураження за глаукоми може виступати нітротирозин. Автори цього огляду провели дослідження випадок-контроль і виявили достовірно підвищений вміст оксиду азоту у ВВ пацієнтів із ПВКГ порівняно з особами з катарактою. Openkova і співавт. мають аналогічні результати й повідомили про підвищення рівня NO та метаболітів його в сироватці крові і слізній рідині осіб із ПВКГ. Наведені

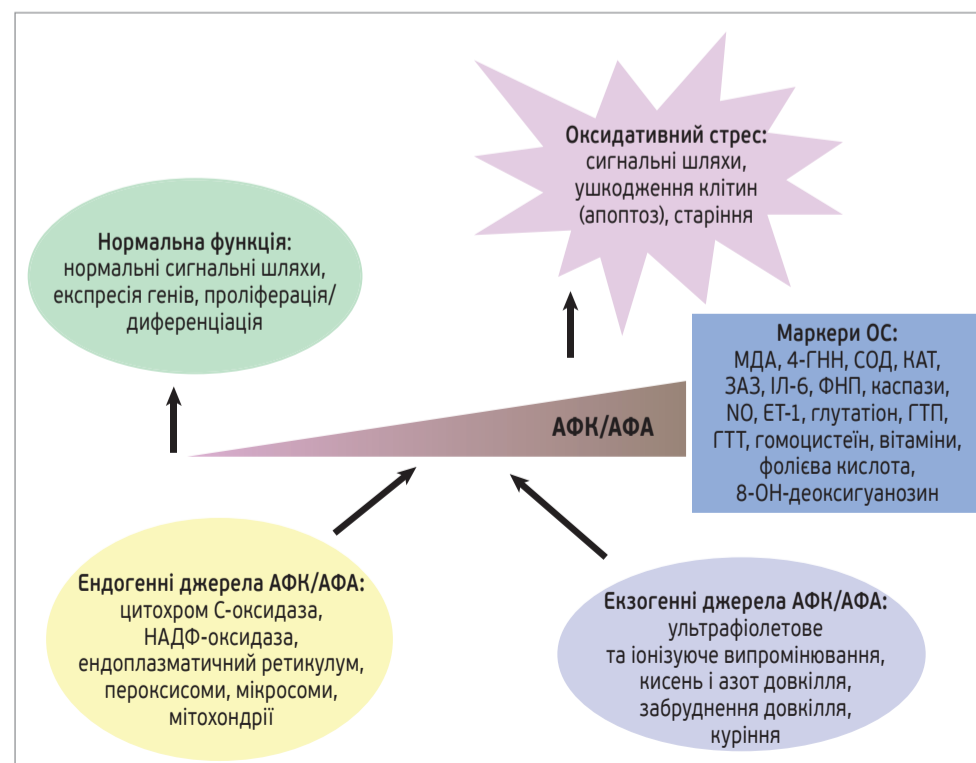


Рис. Ендогенні й екзогенні джерела АФК/АФА та механізми клітинної відповіді

Примітки: ІЛ-6 – інтерлейкін-6; ET-1 – ендотелін-1; ФНП – фактор некрозу пухлин.

результати підтверджують роль NO як потенційного біомаркера для виявлення осіб із високим ризиком прогресування глаукоми й втрати зору.

Біомаркери-антиоксиданти

Загалом антиоксиданти протидіють утворенню АФК і АФА, формуючи перший природний бар'єр захисту від окисного uszkodження за глаукоми. Коли йдеться про ці речовини, слід зважати на походження їх: ендо- чи екзогенне. Ендогенні антиоксиданти переважно являють собою ферменти; з-поміж них супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КАТ), глутатіон-пероксидаза (ГТП) та глутатіон-трансфераза (ГТТ). Також антиоксидантну дію має широкий спектр неферментних молекул (глутатіон, коензим Q₁₀ та його кофактори). Головними екзогенними антиоксидантами є вітаміни Е та С, β-каротин та флавоноїди, а також мінерали, що беруть участь у редокс-реакціях (селен, мідь, цинк, марганець, залізо). Goyal і співавт. виявили підвищену активність СОД і ГТП на тлі зменшення рівня вітамінів С та Е у пацієнтів із ПВКГ. Під цим оглядом потенційним антиоксидантом може виступати мелатонін. Показано, що цей гормон здатен захищати тканини ока від ОС, тому аналоги його є багатонадійними засобами лікування глаукоми.

Vagnis і співавт. повідомили про зниження експресії СОД і ГТП у ВВ осіб із ПВКГ порівняно з контрольною групою. Rokicki і співавт. виявили істотне зростання активності ГТП і КАТ у еритроцитах пацієнтів із ПВКГ порівняно з контролем. Автори цього огляду зафіксували у групі пацієнтів із глаукомою істотно нижчі рівні вітамінів С та Е, а також ГТП.

Незалежно від походження й типу антиоксидантів, важливим показником є загальна антиоксидантна здатність (ЗАЗ), яка відбиває сумарний антиоксидантний статус у біологічних системах. Повідомлено, що у пацієнтів із глаукомою ЗАЗ є зниженою. Є також дані, що низька ЗАЗ асоціюється з тяжчим ураженням полів зору в разі ПВКГ.

Експериментальні моделі глаукоми

Найпоширенішим способом формування експериментальної глаукоми у щурів і кроликів є коагуляція вен лімба, а також внутрішньокамерні ін'єкції гіалуронової кислоти, віскоеластичного матеріалу, латексних мікросфер. Також використовують трансгенних мишей DBA/2J (D2) із глаукомою, у яких спонтанно розвивається підвищений ВОТ. В експериментах на тваринах показано, що ОС призводить до перекисного окиснення ліпідів, змін конформації білків і uszkodження нуклеїнових кислот з активацією апоптотичних сигналів, яка спричиняє загибель ГКС.

Експериментальні дослідження антиоксидантів

З теоретичного погляду гальмування вироблення АФК/АФА разом із посиленням антиоксидантного захисту можуть покращити виживаність клітин.

У моделі глаукоми на щурах дефіцит вітаміну Е сприяв посиленню перекисного окиснення ліпідів та загибелі ГКС порівняно з контрольною групою. Інші дослідники винайшли контактні лінзи, навантажені вітаміном Е на додаток до тимололу й дорзоламиду, і продемонстрували ефективність таких лінз у зниженні ВОТ. У мишей із генетичною схильністю до глаукоми вживання вітаміну В₃ усувало ранні ознаки глаукоми і стримувало прогресування її. Xu і співавт. показали, що вітамін С допомагає запобігти прогресуванню глаукоми. Ammar і співавт. зробили висновок, що ресвератрол, сечова кислота, аскорбінова кислота та відновлений глутатіон захищають клітини трабекулярної сітки від H₂O₂-опосередкованого uszkodження.

Відомо, що коензим Q₁₀ здатен захищати нейрони від окисного uszkodження й гальмувати утворення АФК. Nucci і співавт., Russo і співавт., Nakajima і співавт. повідомили, що коензим Q₁₀ запобігав uszkodженню ГКС за підвищеного ВОТ. Lee і співавт. зазначили гальмування ексайтотоксичності глутамату під дією коензиму Q₁₀. Аналізуючи перекичний стрес у клітинах трабекулярної сітки людини, Famili і співавт. з'ясували, що внесення у культуру клітин етилпірувату покращувало виживаність цих клітин.

У дослідженнях на трансгенних мишах із глаукомою та in vitro на культурах ГКС Kim і співавт. показали, що ОС посилював uszkodження й втрату мітохондрій шляхом підвищення динамін-спряженого білка 1 (ДСБ1) у сітківці мишей. Науковці зробили висновок, що гальмування вивільнення цього білка запобігає uszkodженню ГКС і аксонів зорових нейронів шляхом збереження цілісності та функціонування мітохондрій.

Повідомлено також про гіпотензивний ефект мелатоніну та агоніста його МТ3 рецепторів, продемонстрований на експериментальній моделі.

Експериментальні дослідження ЕЖК

ЕЖК омега (ω)-6 і ω-3 характеризуються протизапальними, антиангіогенними, антитромботичними, гіполіпідемічними та судинорозширювальними властивостями. Відомо також, що надмір ω-6 ЕЖК чи дисбаланс співвідношення ω-3/ω-6 здатні спричинити запальні, метаболічні, автоімунні, кардіо- та цереброваскулярні хвороби, а також рак, нейродегенеративні розлади й старіння.

Nguyen і співавт. продемонстрували, що надходження ω-3 ЕЖК з їжею сприяє зниженню ВОТ шляхом збільшення відпливу ВВ. Tourtas і співавт. також зробили висновок, що ω-3 ЕЖК можуть забезпечувати профілактику глаукоми. Inman і співавт. продемонстрували, що вживання α-ліпоевої кислоти трансгенними мишами DBA/2J спричиняло істотне зниження загибелі та дисфункції ГКС. Своєю чергою, Schebelen і співавт. повідомили, що в моделі глаукоми на щурах застосування комбінації ω-6 і ω-3 має більш виражену ретинопотективну дію за підвищеного ВОТ, ніж будь-який один із цих компонентів. Huang і співавт. вважають, що пероральне вживання олії печінки

тріски, що містить велику кількість докозагексаєнової кислоти, захищає від глаукоматозного uszkodження.

Експериментальні дослідження інших речовин природного походження

Такі природні сполуки, як поліфеноли кави, зеленого чаю, чорного шоколаду та вина, антоціанозиди чорниці й лохини, а також інші компоненти малини, ожини, перцю, зелені, винограду та тропічних фруктів мають антиоксидантні властивості. Osborne і співавт. виявили, що пероральне вживання епігалокатехіну щурами призводить до зменшення індукованої світлом загибелі нейронів сітківки. Chu і співавт., у експериментах яких щури вживали зеленого чаю, повідомляють, що сітківка всмоктувала найбільшу кількість галокатехіну, а ВВ – епігалокатехіну. Здобуті дані свідчать, що вживання зеленого чаю здатне захистити наші очі від ОС.

Щодо медикаментів, то Lee і співавт. виявили протективну дію на ГКС α2-агоніста адренорецепторів бримонідину.

Ефект уживання окремих продуктів природного походження вивчали на тваринних моделях дегенерації сітківки. Boatright і співавт. та Fernández-Sánchez і співавт. оцінювали дію системних ін'єкцій тауроурсодеоксихолевої кислоти (ТУДХК) – складника ведмежої жовчі – у моделі дегенерації сітківки на мишах. Виявилось, що ТУДХК здатна захищати клітини сітківки від дегенеративних uszkodжень. Fernández-Sánchez і співавт. повідомили про зменшення дегенеративного uszkodження сітківки у трансгенних щурів P23H під дією ведмежої жовчі й сафраналу – складника шафрану.

Показано також, що органічні кислоти екстракту гінкго дволопатевого (Ginkgo biloba, ЕГБ) чинять антиоксидантну, протизапальну, антипроліферативну та протиалергійну дію. У зв'язку із цими ефектами ЕГБ потенційно здатен запобігати ОС у мітохондріях та здійснювати захист ГКС у пацієнтів із глаукомою.

Клінічні дослідження антиоксидантів, ЕЖК та інших речовин природного походження за глаукоми

Окремі пероральні антиоксиданти (ЕГБ, антоціаніни, вітаміни, шафран та ЕЖК) вивчали в дослідженнях з участю хворих із ПВКГ та нормотензивною глаукомою (НТГ). Клінічні ефекти цих речовин оцінювали за зниженням ВОТ чи змінами показників автоматичної периметрії, оптично-когерентної томографії, електроретинографії, визначення кровотоку в оці.

Quaranta і співавт. показали, що біодобавка ЕГБ покращувала показники периметрії у пацієнтів із НТГ порівняно з вихідними даними, не знижуючи, проте, рівня ВОТ. Згодом продемонстровано, що вживання ЕГБ (80 мг двічі на день) або антоціанінів лохини (60 мг двічі на день) протягом майже 2 років асоціювалося з покращенням гостроти зору у хворих на НТГ.

Автори іншого дослідження зробили висновок, що вживання ЕГБ у дозі 80 мг двічі на добу протягом 4 років

сповільнювало динаміку хвороби у пацієнтів із НТГ і прогресуванням втрати полів зору. Застосування 80 мг ЕГБ двічі на день протягом 4 тиж покращувало перипапільярний кровотік у сітківці пацієнтів із НТГ.

На противагу цим результатам, новітнє дослідження з участю хворих на НТГ не виявило покращень наслідком уживання 40 мг ЕГБ тричі на день протягом 4 тиж. Призначення ЕГБ у дозі 40 мг двічі на день протягом 6 міс пацієнтам із ПВКГ істотно корелювало з покращенням індексів периметрії та сповільненням зниження товщини перипапільярного шару нервових волокон сітківки.

Сприятливий вплив на стан ока у хворих із глаукомою продемонстрували й інші речовини. Уживання екстракту антоціанінів чорної смородини (50 мг на день протягом 2 років) асоціювалося із менш вираженим погіршенням середнього відхилення при периметрії та посиленням кровотоку в оці, ніж у групі контролю. Ті самі автори повідомили, що антоціаніни чорної смородини знижували ВОТ як у здорових осіб, так і у хворих на ПВКГ. ВОТ-знижувальний ефект у хворих із ПВКГ виявлено і за умов уживання екстракту шафрану (30 мг на день протягом 4 тиж). Застосування епігалокатехіну галату протягом 3 міс покращувало параметри електроретинограми (але не периметричні індекси) у пацієнтів з офтальмогіпертензією та ПВКГ.

Mutolo і співавт. нещодавно показали, що вживання комбінації форсколіну, гомотаурину, карнозину, фолієвої кислоти, магнію та вітамінів В₃, В₂ та В₆ протягом 12 міс асоціювалося зі зниженням ВОТ та покращенням параметрів електроретинограми (через 6, 9 та 12 міс), а також з покращенням фовеальної чутливості (через 12 міс).

Утім, інші рандомізовані контрольовані дослідження не виявили сприятливих змін у периметричних індексах, товщині перипапільярного шару нервових волокон сітківки та товщині комплексу гангліонарних клітин макули у пацієнтів, що 2 роки вживали ω-3 ЕЖК.

Висновки

Низка експериментальних і клінічних досліджень довела, що антиоксиданти, ω-3/ω-6 ЕЖК та деякі інші сполуки природного походження допомагають регулювати ВОТ, а також захищають ГКС від ОС і НС у разі глаукоми. Постає питання: чи можна впровадити ці речовини в лікування глаукоми? Завдання подальших досліджень – на молекулярному рівні вивчити вплив антиоксидантів і ЕЖК на передній та задній сегменти ока за глаукоми, а також з'ясувати, чи забезпечують ці біодобавки сталий ефект, здатний запобігти атрофії зорового нерва і незворотній сліпоті.

Стаття друкється в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Pinazo-Duran M.D., Shoaie-Nia K., Zanón-Moreno V. et al. Strategies to Reduce Oxidative Stress in Glaucoma Patients. *Curr Neuropharmacol.* 2018 Aug; 16 (7): 903-918.

Переклала з англ. Лариса Стрільчук

Сравнение эффективности интравитреального имплантата дексаметазона с интравитреальными инъекциями анти-VEGF для лечения макулярного отека, вызванного окклюзией ветки вены сетчатки

В этом метаанализе сравнивались эффективность и безопасность интравитреального введения дексаметазона (DEX) и ингибитора фактора роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) при лечении макулярного отека, вызванного окклюзией ветки вены сетчатки (OBBC).

Методы. Был проведен всесторонний поиск опубликованных исследований, сравнивающих DEX с анти-VEGF для лечения макулярного отека, вызванного OBBC, в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Web of Science. Результаты выбранных исследований включали остроту зрения с максимальной коррекцией (ОЗМК), центральную толщину макулы (ЦТМ) и побочные эффекты. Для анализа данных использовался Review Manager (RevMan) 5.3.

Результаты. В метаанализ были включены шесть исследований, сравнивающих эффективность и безопасность DEX и анти-VEGF. Через 1 мес применения DEX было достигнуто среднее значение ОЗМК, превосходящее таковое, достигнутое применением анти-VEGF (CO -0,11; P<0,0001). Через 3 мес среднее значение ОЗМК существенно отличалось (CO -0,06; P=0,03) при лечении DEX и анти-VEGF, тогда как среднее изменение ОЗМК было таким же, как при лечении (CO -0,06; P=0,11). Однако ни среднее значение, ни среднее изменение ОЗМК не показали существенной разницы при лечении DEX или анти-VEGF через 6 мес (CO 0,08 и 0,06; P=0,06 и P=0,43 соответственно). Среднее значение и среднее изменение ЦТМ были значительно ниже в группе DEX, чем в группе анти-VEGF через 1 мес (CO -53,63 и -60,1 мкм; P<0,00001 и P=0,005 соответственно). Однако через 3 мес эти показатели были одинаковыми между группами DEX и анти-VEGF (CO 17,4 и 18,01 мкм; P=0,74 и P=0,72 соответственно). Хотя среднее значение ЦТМ в группе анти-VEGF не было значительно ниже, чем в группе DEX через 6 мес (CO 55,53; P=0,07), среднее изменение ЦТМ в сравнении с исходным уровнем, достигнутое лечением анти-VEGF, было значительно выше полученного с помощью DEX (MD 75,53; P=0,0002). Что касается побочных эффектов, то статистически значимых различий в частоте развития катаракты не наблюдалось (IP 4,25; P=0,07), но лечение DEX привело к более высокому риску повышения внутриглазного давления в сравнении с лечением анти-VEGF (OR 12,04; P=0,006).

Выводы. Результаты исследования показывают, что восстановление остроты зрения и ЦТМ было эффективнее в группе DEX, чем в группе анти-VEGF через 1 и 3 мес, хотя разница в ЦТМ через 3 мес не была значимой. Тем не менее не было отмечено никаких существенных различий с точки зрения остроты зрения и ЦТМ между двумя группами спустя 6 мес наблюдения. Таким образом, DEX может быть рекомендован в качестве основного варианта лечения макулярного отека, связанного с OBBC.

Ji K., et al. Comparison of dexamethasone intravitreal implant with intravitreal anti-VEGF injections for the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion: a meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2019.

Связь между сахарным диабетом 2 типа, сухостью глаз и дисфункцией мейбомиевых желез

Целью исследования было оценить состояние мейбомиевых желез (МЖ), глазной поверхности и функцию слезовыделения у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, а также изучить связь между данными состояниями.

Методы. В проспективном исследовании приняли участие 76 мужчин: 37 – с СД 2 типа со средней продолжительностью заболевания от 5 до 7 лет и 36 лиц контрольной группы. После заполнения опросника индекса поражения поверхности глаза (OSDI) была проведена неинвазивная оценка времени разрыва слезной пленки (NIBUT) и характера липидного слоя слезы с использованием метода интерферометрии и показателя высоты мениска слезной жидкости. Поверхность глаза изучали с помощью окрашивания лиссаминовым зеленым, а морфологию желез – с помощью оценки линии Маркса (аномалии краев век); мейбомиева секрета также была оценена. Результаты проанализированы с использованием статистических методов Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни, корреляций Спирмена.

Результаты. Средний возраст пациентов составлял 59±8 лет; у 71% участников отмечалась дисфункция МЖ (76% – из группы диабетиков и 67% – из контрольной группы). Показатели OSDI были значительно выше (p=0,01) в группе диабетиков. Была обнаружена положительная корреляция между гликемией и симптомами (p=0,0005), а также сильная корреляция между HbA_{1c} и OSDI при дисфункции МЖ. Показатель NIBUT был ниже в контрольной группе (2,47±1,2 против 2,9±1,2 с), со значительной обратной корреляцией (52,22%) с воспалением МЖ.

Выводы. Дисфункция МЖ у пациентов с СД 2 типа протекает тяжелее в сравнении с пациентами без диабета. Значительная продолжительность СД связана с основными симптомами и изменениями в МЖ. В группе больных СД отмечались значительные изменения функции слезовыделения, что объясняет появление сухости глаз и высокую степень корреляции с воспалением и обструкцией МЖ.

Sandra Johanna G.P., et al. Correlation between type 2 diabetes, dry eye and Meibomian glands dysfunction. *J. Optom.* 2019.

Диагностические критерии определения толщины слоя нервных волокон сетчатки и аномалий ширины нейроретинального края при глаукоме

Хотя измерение минимальной ширины обода мембраны Бруха (BMO-MRW) и толщины слоя нервных волокон сетчатки (RNFLT) с помощью оптической когерентной

томографии (ОКТ) широко используется в диагностической оценке глаукомы, нет единого мнения по поводу диагностических критериев определения отклонений в показателях BMO-MRW и RNFLT. В этом исследовании изучались чувствительность и специфичность различных диагностических критериев на основе отчетов о применении ОКТ для выявления глаукомы.

Методы. 340 глаз 137 пациентов с глаукомой и 87 здоровых людей, все с осевой длиной ≤26 мм, подвергались глобальным и секторальным BMO-MRW и RNFLT, измеренным с помощью ОКТ Spectralis (Heidelberg Engineering). Были рассмотрены шесть диагностических критериев: глобальный показатель <5-го или 1-го перцентиля; ≥1 секторального показателя <5-го или 1-го перцентиля; надвисочный и/или подвисочный показатели <5-го или 1-го перцентиля. Сравнились чувствительность и специфичность оценки BMO-MRW/RNFLT для выявления глаукомы.

Результаты. Среди шести исследованных критериев надвисочный и/или подвисочный показатели <5-го перцентиля продемонстрировали наивысшие чувствительность и специфичность для выявления глаукомы. Отклонения в показателях надвисочной и/или подвисочной RNFLT обладали более высокой чувствительностью, чем надвисочной и/или подвисочной BMO-MRW, для выявления легкой (97,9 и 88,4% соответственно; p=0,006) и средней степени глаукомы (98,4 и 93,6% соответственно; p=0,006) при одинаковой специфичности (96,1%).

Выводы. Надвисочная и/или подвисочная RNFLT/BMO-MRW <5-го перцентиля дают более точные диагностические показатели для выявления глаукомы с помощью RNFLT и достигают более высокой чувствительности, чем BMO-MRW, при той же специфичности у пациентов без высокой степени близорукости.

Zheng F., et al. Diagnostic criteria for detection of retinal nerve fibre layer thickness and neuroretinal rim width abnormalities in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2019.

Катаракта при переднем мегалофтальме: описание клинического случая

Передний мегалофтальм – это редкое врожденное заболевание, которое характеризуется главным образом увеличением переднего сегмента глаза. Операции по удалению катаракты при переднем мегалофтальме могут представлять трудности из-за анатомических аномалий, в то же время адаптированных хирургических методик не разрабатывалось.

Клинический случай. Женщина 37 лет с прогрессирующим ухудшением четкости зрения в правом глазу после перенесенной транзиторной лихорадки 10 мес назад. В анамнезе – гиперметропия со сферическим эквивалентом +4,00 дптр. В ходе общего обследования была установлена двусторонняя варусная деформация дистальных межфаланговых суставов на мизинцах. Пациентка отрицала глазные заболевания в семейном анамнезе, а у ее сестры отмечалось врожденное удвоение матки. В ходе первичных осмотров скорректированная острота зрения составляла расстояние вытянутой руки OD и 20/33 OS. Внутриглазное давление – 15 и 16 мм рт. ст. соответственно. Горизонтальный диаметр роговицы – 14 мм OD и 13,88 мм OS, а осевая длина – 24,87 мм OD и 25 мм OS. Снимок переднего сегмента показал двустороннюю атрофию радужной оболочки с дефицитом расширения зрачка и белой кортикальной зрелой катарактой в правом глазу. ОКТ переднего сегмента показала наличие расширенных передних камер с обратной вогнутостью радужной оболочки в горизонтальной проекции билатерально. Ультразвуковая биомикроскопия выявила периферические передние синехии и гребенчатые связки в углу камеры в обоих глазах и непрозрачную линзу с явно удлиненными поддерживающими связками в правом глазу. После факэмульсификации с целью лучшей стабилизации интраокулярной линзы (ИОЛ) была имплантирована специально отобранная цельная складная ИОЛ с каркасной гапстикой. В рамках наблюдения визуальная реабилитация проходила относительно успешно, а более низкая степень дислокации ИОЛ в сравнении с предыдущими отчетами была подтверждена с помощью aberromетрии OPD-Scan III.

Выводы. В данном обзоре представлен случай врожденного переднего мегалофтальма с белой катарактой после факэмульсификации и имплантации ИОЛ. Это первый отчет со сравнением различных формул расчета мощности ИОЛ при переднем мегалофтальме. В сравнении с формулами SRK/T и Holladay II формула Хайгиса является более точной для расчета ИОЛ при переднем мегалофтальме в описанном случае. Кроме того, тщательный подбор ИОЛ необходим для их лучшей стабилизации у пациентов с данной патологией.

Miao A., et al. How many challenges we may encounter in anterior megalophthalmos with white cataract: a case report. *BMC Ophthalmol.* 2019.

Необычный случай разрыва заднего лентиконуса

В данном обзоре описывается случай внезапной потери зрения у 14-летнего мальчика на правом глазу в течение 10 дней. У больного были диагностированы общая катаракта и разрыв заднего лентиконуса. Проводилась лентикюлярная аспирация с помощью ирригационного/аспирационного зонда. Затем последовали передняя витрэктомия и имплантация цельной ИОЛ в капсульный мешок. В послеоперационном периоде у пациента был хороший визуальный результат без признаков внутриглазного воспаления.

Хотя разрыв заднего лентиконуса является редким заболеванием, с ним можно столкнуться в повседневной практике. В таких случаях имплантация цельной ИОЛ может быть выполнена безопасно, если переднее стекловидное тело тщательно удалено.

Subudhi P., et al. Unusual case of ruptured posterior lenticonus. *J. Cataract Refract. Surg.* 2019.

Подготовила Дарья Мазепина

Всеукраинская конференция «Актуальные вопросы офтальмологии»: в центре внимания — глаукома

В начале октября практикующие офтальмологи встретились в Ивано-Франковске на очередной Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии». Организаторы подготовили множество различных секций: редкие случаи в офтальмологии, глаукома, инновационные подходы в диагностике и лечении глазных болезней, офтальмоонкология, заболевания переднего отдела глаза, неотложная помощь при поражении глаз, аномалии рефракции, пластическая хирургия, воспалительные заболевания сосудистого тракта. Такое тематическое разнообразие сделало работу конференции насыщенной и плодотворной.



Среди множества интересных докладов, прозвучавших в ходе конференции, особый интерес участников вызвало сообщение **доктора медицинских наук Марию Андреевну Знаменскую (г. Киев)** на тему «Современные методы визуализации глазного дна в диагностике глаукомы».

Глаукоматозное поражение диска зрительного нерва (ДЗН) является лидирующей причиной развития необратимой слепоты во всем мире. В настоящее время на земном шаре 4,5-5,0 млн больных глаукомой уже потеряли зрение, к 2020 г. это число возрастет до 11 млн случаев. Несмотря на такие впечатляющие цифры, согласно статистическим данным, в развитых странах 50% больных глаукомой не знают о своем заболевании, в развивающихся странах этот показатель значительно выше – заболевание вовремя не диагностируется у 90% пациентов.

В таких условиях большое значение имеет ранняя и своевременная диагностика глаукомы. Среди множества диагностических методов докладчик уделила внимание наиболее современному – оптической когерентной томографии (ОКТ). По мнению М.А. Знаменской, ОКТ обладает рядом значимых преимуществ по сравнению с другими методами: она позволяет выявить структурные нарушения ДЗН за несколько лет до появления жалоб и первых клинических признаков. При помощи ОКТ можно с высокой точностью диагностировать ранние стадии глаукомы, а также осуществлять динамическое наблюдение за пациентами, у которых заподозрено эпизодическое или латентное повышение внутриглазного давления (ВГД), контролировать эффективность медикаментозного лечения и корректировать врачебные назначения. ОКТ позволяет сделать обоснованный вывод о целесообразности выполнения лазерной или хирургической коррекции. Современные томографы последнего поколения обладают инновационной функцией ангиографии: разработанный алгоритм декорреляции амплитуды с разделением спектра позволяет визуализировать кровеносные сосуды глазного дна. Благодаря ОКТ-ангиографии

у больных глаукомой теперь можно оценить состояние перипапиллярной сосудистой сети, васкуляризацию зрительного нерва и макулярной зоны, сравнить особенности кровоснабжения двух глаз. ОКТ-ангиография – новое слово в диагностике глаукомы. Именно этот метод исследования считается одним из наиболее информативных для ранней диагностики заболевания, так как позволяет рассчитать плотность сосудов, косвенно оценить степень кровоснабжения ДЗН. Посредством ОКТ-ангиографии можно наблюдать за состоянием пациента в динамике, корректировать терапию, получая всю информацию о состоянии ДЗН в цифровых значениях.

Несмотря на инновационность и высокую разрешающую способность указанных методик, при оценке результатов ОКТ и ОКТ-ангиографии иногда допускаются ошибки. Основным фактором, способным повлиять на изучаемые параметры, является движение глазного яблока. Даже незначительная двигательная активность во время КТ-сканирования сказывается на расчетах по определению толщины слоя нервных волокон. Поэтому для обеспечения высокого качества проводимого обследования необходимо обеспечить полную неподвижность исследуемых глазных яблок.

Немало ошибок допускается при оценке прозрачности оптических сред. Наличие катаракты, изменений стекловидного тела способно затруднить оценку толщины слоя нервных волокон, приводя к неоправданному завышению или занижению анализируемых показателей.

При проведении ОКТ, ОКТ-ангиографии необходимо учитывать анатомические особенности строения зрительного нерва. При его косом вхождении изменяются параметры экскавации ДЗН (соотношение диска к экскавации; «правило ISNT», характеризующее особенности определения размеров нейроретинального ободка), что обуславливает гипердиагностику глаукомы или необоснованное отрицание этого заболевания.

Особое внимание следует уделять оценке состояния ДЗН у пациентов с глаукомой и высокой степенью миопии. В подобных ситуациях определение толщины нервных волокон в ходе ОКТ может быть недостаточным, первостепенное значение приобретает изучение толщины ганглионарных клеток. Определение указанных показателей позволяет подтвердить диагноз глаукомы и опровергнуть наличие иной офтальмологической патологии.

Источник диагностических ошибок при выполнении ОКТ порой кроется в неточном определении размеров нейроретинального ободка вследствие увеличения/уменьшения размера глазного яблока. При увеличении размера глаза на 1 мм допустимым считается уменьшение толщины слоя нервных волокон на 2,2 мкм. Еще один значимый фактор, который иногда не учитывают при анализе результатов ОКТ, – это расовые отличия в толщине слоя нервных волокон: у европейцев его средние значения составляют 98±11 мкм, у латиноамериканцев – 103±12 мкм, у азиатов – 105±9 мкм.

Допускаются ошибки при оценке ганглионарного комплекса, ведь анализировать его размер можно по совокупности данных (толщине слоя нервных волокон, ганглионарных клеток, внутреннего плексиформного слоя) либо на основании определения только толщины слоя ганглионарных клеток / внутреннего плексиформного слоя.

Характеризуя преимущества ОКТ и ОКТ-ангиографии, докладчик подчеркнула целесообразность использования этих методик для оценки эффективности лечения. Наиболее впечатляющие результаты консервативной терапии отмечаются при применении современных антиглаукоматозных препаратов – аналогов простагландина F_{2α}, в частности травопроста (Травинор).

Травинор является препаратом первого выбора в терапии глаукомы. Он имеет большую доказательную базу, подтверждающую его высокую эффективность и безопасность. Помимо выраженного гипотензивного действия (снижение ВГД более чем на 30% от исходного), травопрост улучшает показатели гемодинамики и нормализует венозный отток из глаза. Применение Травинора обеспечивает поддержание целевого ВГД на протяжении суток и более. Оптимальные фармакокинетические характеристики позволяют использовать препарат 1 р/сут, что обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению.

Пациенты с прогрессирующим течением глаукомы нуждаются в комплексной антиглаукоматозной терапии. В таких случаях используются препараты, содержащие ингибитор карбоангидразы II (дорзоламид) и β-блокатор (тимолол). Дорзитим – комбинированный препарат, содержащий дорзоламид (20 мг/мл) и тимолол (5 мг/мл). Его применение позволяет снизить ВГД на 30% по сравнению с исходным уровнем. Дорзитим имеет удобный режим применения: 1 капля препарата закапывается в конъюнктивальный мешок 2 р/сут. Докладчик подчеркнула, что Травинор и Дорзитим также могут использоваться в лечении различных отечных форм макулодистрофий и оказывать выраженное положительное влияние.

Таким образом, комплексный подход к визуализации ДЗН является основой точной диагностики глаукомы, а применение современных офтальмологических гипотензивных препаратов (Травинора, Дорзитима) – залогом эффективного лечения.

Подготовила **Лада Матвеева**



СПРАВКА «ЗУ»

Травинор и Дорзитим – это противоглаукомные препараты, выпускаемые отечественным производителем (АО «Киевский витаминный завод»). Каждый из них эффективно снижает ВГД, однако за счет разных механизмов. Травинор (травопрост) увеличивает отток внутриглазной жидкости по трабекулярной сетке и увеосклеральному пути, а Дорзитим (комбинация дорзоламида и тимолола) уменьшает секрецию внутриглазной жидкости за счет мощной блокады карбоангидразы II (дорзоламида гидрохлорид), а также неселективного ингибирования β-адренергических рецепторов (тимолол). Преимуществом Травинора является его способность улучшать кровоснабжение ДЗН за счет усиления притока крови, Дорзитима – снижение ВГД без развития характерных побочных эффектов, характерных для миотических средств (ночной слепоты, спазма аккомодации, сужения зрачка). Комбинированная терапия Травинором и Дорзитимом позволяет добиться более выраженного снижения ВГД, чем монотерапия каждым препаратом в отдельности. Оба препарата имеют удобный режим применения: Травинор закапывается в конъюнктивальный мешок 1 р/сут (максимальный эффект развивается при введении препарата вечером), Дорзитим – утром и вечером. Высокое качество Травинора и Дорзитима, удобный режим приема, идеальный профиль безопасности, экономическая доступность делают эти препараты оптимальными средствами для моно- и комбинированной терапии глаукомы.

Эффективне зниження ВГД

ДОРЗОЛАМІД + ТИМОЛОЛ

ТРАВОПРОСТ

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!
vitamin.com.ua



Церезим® 400 ОД

іміглюцераза

ПРИ ХВОРОБІ ГОШЕ

ПОТУЖНИЙ ЗАХИСТ ВІД КІСТКОВИХ УРАЖЕНЬ¹⁻⁵

**ЦЕРЕЗИМ® 400 ОД ПРОДЕМОНСТРУВАВ
КЛІНІЧНУ ЕФЕКТИВНІСТЬ У ЛІКУВАННІ
КІСТКОВИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ХВОРОБІ ГОШЕ:**

- Значно знижуючи ризик аваскулярного некрозу при початку лікування протягом 2 років після встановлення діагнозу¹
- Значно покращуючи мінеральну щільність кісток і знижуючи ризик уражень кісток, таких як переломи, деструкції кісткових пластинок, інфаркти кісток^{2,3}
- Значно знижуючи кісткові болі протягом **3 місяців**² та знижуючи кісткові кризи протягом **12 місяців**

ЗАХИСТІТЬ КІСТКИ З УПЕВНЕНІСТЮ¹⁻⁵

1. Mistry PK, et al. Br J Haematol. 2009;147(4):561-570. 2. Sims KB, et al. Clin Genet. 2008;73(5):430-440. 3. Wenstrup RJ, et al. J Bone Miner Res. 2007;22(1):119-126. 4. Charrow J, et al. Clin Genet. 2007;71(3):205-211. 5. Genzyme Corporation. Cerezyme Web site. http://www.cerezyme.com/healthcare/about_cerezyme.aspx. Last accessed March 21, 2019.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна».

Адреса: вул. Жиланська, 48-50А, м. Київ 01033.

Тел. (044) 354-20-00, факс (044) 354-20-01.

www.sanofigenzyme.com

SANOFI GENZYME 

Інформація про лікарський засіб Церезим® 400 ОД

Склад: діюча речовина: іміглюцераза; 1 флакон препарату містить 400 ОД іміглюцерази. Лікарська форма. Порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій. Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему та метаболічні процеси. Ензими. Код АТХ А16А В02. Показання. Церезим® 400 ОД (іміглюцераза) показаний для тривалої ферментозамісної терапії хворих з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше нейронопатичного типу (тип 1) або хронічного нейронопатичного типу (тип 3), які мають клінічно значущі неневрологічні прояви хвороби. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Досліджень щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Обмежені дані (насамперед отримані зі спонтанних повідомлень та опублікованих оглядів) стосовно понад 150 вагітних, які приймали Церезим® 400 ОД, показують, що застосування препарату доцільне для забезпечення контролю за хворобою Гоше під час вагітності. Годування груддю. Невідомо, чи потрапляє активна речовина препарату у грудне молоко жінки, однак ферменти, вірогідно, перетравлюються у шлунково-кишковому тракті дитини. Слід бути обережними при застосуванні препарату Церезим® 400 ОД жінкам, які годують груддю. Спосіб застосування та дози. Лікування пацієнта необхідно здійснювати під наглядом лікаря, який має достатній досвід та володіє знаннями щодо лікування хвороби Гоше. Дозування. Дозу препарату Церезим® 400 ОД визначають індивідуально для кожного хворого з урахуванням клінічних проявів захворювання. Була показана ефективність різних схем дозування щодо деяких або усіх неневрологічних проявів захворювання. Застосування початкової дози 60 ОД/кг 1 раз на 2 тижні призводить до покращення гематологічних та вісцеральних параметрів через 6 місяців від початку терапії, а подальше лікування препаратом Церезим® 400 ОД зупиняє прогресування або зменшує тяжкість уражень кісткової системи. Введення найменшої дози, яка становить 15 ОД/кг маси тіла 1 раз на 2 тижні, призводить до покращення гематологічних параметрів і зменшення проявів органомегалії, проте не впливає на кісткову симптоматику. Стандартною схемою лікування є одноразова внутрішньовенна інфузія препарату Церезим® 400 ОД кожні 2 тижні. Побічні реакції. Диспное, кашель, кропив'янка/ангіоневротичний набряк, свербіж, висипання, реакції підвищеної чутливості та інші побічні реакції (див. Інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску. За рецептом.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018.

Інформація надана скорочено. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб для публікації у виданнях, призначених для медичних і фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціальних семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні, Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ №1504 від 16.08.2018. Даний матеріал підготовлено на основі матеріалу GZEMA.CERZ.14.09.0197(1). Всі права на зміст матеріалу (включно з правами на фотозображення) захищені та належать Genzyme Corporation.

GZEMA.CERZ.17.05.0253(2)
29 March 2019

Орфанні захворювання: мультидисциплінарний погляд на державно-приватне партнерство

Ведення орфанної патології залишається однією з найгостріших проблем вітчизняної охорони здоров'я. Щоб привернути увагу суспільства до потреб людей із рідкісними хворобами, 10 жовтня в Києві відбувся форум «Гуманітарна допомога пацієнтам з орфаними захворюваннями: ефективна модель партнерства держави та приватного сектора».

За словами модератора зустрічі Андрія Вікторовича Куликова, в державі зроблено чимало на шляху до забезпечення пацієнтів необхідними обстеженнями, медикаментами. Наприклад, в Україні є власна лабораторія для діагностики рідкісних хвороб на базі Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» (м. Київ). Громадська спілка «Орфанні захворювання України» є членом Європейської організації з рідкісних захворювань (EURORDIS) – альянсу 869 пацієнтських організацій із 71 країни, які працюють, щоб покращити життя 30 млн осіб з рідкісними хворобами.

Після ухвалення 2014 року закону про орфанні захворювання в країні було впроваджено істотні зміни для полегшення життя пацієнтів, утім, актуальним залишається питання забезпечення необхідними ліками: через брак бюджетних коштів лише третина хворих отримує терапію, якої потребує пожиттєво.

Сьогодні допомогу надає соціально відповідальний бізнес. Так, «Санофі Джензайм» є першою компанією, яка 17 років тому за запитом МОЗ України та лікарської спільноти започаткувала гуманітарну програму надання допомоги українським пацієнтам. За 17 років існування програми компанія забезпечила пацієнтів України ліками на суму понад 1,5 млрд грн.

Допомога пацієнтам: сучасний стан і перспективи

Заступник міністра охорони здоров'я України Михайло Степанович Загрійчук запевнив, що питання розробки ефективного алгоритму забезпечення медикаментами осіб з орфаними хворобами – одне із пріоритетних у планах нової команди МОЗ.

Найбільш гострими проблемами, за словами М.С. Загрійчука, є відсутність реєстру рідкісних патологій та підрахунок кількості пацієнтів із тим чи іншим захворюванням. Відповідно, немає вихідних даних для обчислення необхідних витрат для надання допомоги таким пацієнтам. Заступник міністра із лікувальної роботи акцентував увагу на тому, що надалі робота МОЗ буде спрямована на подолання цих проблем та всебічну підтримку осіб з орфаними хворобами. Станом на сьогодні державний бюджет не дозволяє покрити витрати для допомоги всім пацієнтам, тож і надалі розроблятимуться стратегії взаємодії із соціально відповідальним бізнесом.

Проблемні моменти законодавчої бази у сфері орфанних хвороб

Заступник голови Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування Артем Васильович Дубнов коментував недоліки законодавства про орфанні захворювання. На його думку, положення Закону України «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» від 2014 року, метою якого було забезпечити пацієнтів препаратами, не врегульовані нормативно-правовими актами Кабінету Міністрів України, що унеможливує повноцінну реалізацію. Тому ведеться активна робота над стратегією 2020-2025 рр., що спрямована на створення умов для мінімізації суб'єктивних факторів впливу на можливість отримання медикаментів пацієнтами з орфаними хворобами. Також принциповим є питання формування реєстру пацієнтів із зазначенням діагнозу для подальшого оперування цими даними на державному рівні.

А.В. Дубнов висловив подяку фармацевтичній компанії «Санофі», що протягом 17 років надає пацієнтам необхідні ліки на безкоштовній основі.

До завдань, які мають бути виконані найближчим часом, А.В. Дубнов відніс:

- спрощення процедури реєстрації лікарських засобів для терапії рідкісних захворювань з метою полегшення роботи фармацевтичних організацій та надання пацієнтам доступу до ліків;
- залучення більшої кількості фармацевтичних компаній для співпраці та надання допомоги у тих сферах, у яких держава потребує підтримки.

Член Комітету ВРУ з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування Лада Валентинівна Булах висловила переконання, що завдяки роботі оновленого на 90% комітету, метою якого є захист права громадян на життя (а ліки, нагадаємо, – засіб реалізації цього права), у сфері охорони здоров'я будуть запроваджені суттєві зміни. Так, 2018 року бюджет МОЗ дорівнював 95 млрд грн, тоді як 2019 року він збільшився до 108 млрд грн. Незважаючи на те що загальна сума видатків держави на охорону здоров'я збільшилась, у першому варіанті проекту бюджету Міністерства економічного розвитку і торгівлі України витрати на охорону здоров'я зросли, натомість на закупівлю ліків – зменшились. Уже відомо, що в держбюджеті 2020, ухваленому в першому читанні, фінансування орфанних захворювань збільшене на 800 млн грн порівняно з поточним роком.

Забезпечення лікарськими засобами

Генеральний директор ДП «Медичні закупівлі України» Арсен Куатович Жумаділов поділяє думку про важливість створення реєстру пацієнтів для нівелювання ризику перевитрат та неефективного використання коштів. Нагальним питанням є оновлення національної стратегії державної програми щодо планування діяльності у сфері орфанних захворювань. Та, що існувала, включала близько 40 програм лікування, які стосувалися серцево-судинної патології, онкології, трансплантології, рідкісних хвороб тощо. Майбутня система має переглянути пріоритети фінансування та залучити ресурси місцевих бюджетів в умовах децентралізації та наявності значних фінансових можливостей на місцях. Наразі складнощі виникають через відсутність підтримки ідеї спрямування коштів на медикаментозну терапію пацієнтів з рідкісними хворобами та деяких ліків у національному переліку.

ДП «Медичні закупівлі України» було створене у 2018 р. для реалізації рішень МОЗ стосовно забезпечення препаратами та медичними виробами. Цей поступ планується підтримувати та розвивати надалі. У контексті забезпечення ліками А.К. Жумаділов висловив подяку компанії «Санофі», яка запропонувала безоплатну допомогу тим, хто її потребує. Залучення інших компаній до програми «Корпоративна соціальна відповідальність» дозволить відкрити нові перспективи у цьому напрямі.

Пріоритети у сфері допомоги пацієнтам з орфаними захворюваннями

Голова громадської спілки «Орфанні захворювання України» Тетяна Григорівна Кулеша висловила подяку за віднесення проблеми рідкісних патологій до пріоритетних. Наразі накопичено масив даних про реальний стан і кількість пацієнтів, а також висунуто пропозицію проголосити 2020-й роком державної підтримки орфанних хворих, оскільки він є високосним, та 29 лютого – Днем орфанного хворого. Т.Г. Кулеша зауважила, що має сподівання на розширення фінансування таких пацієнтів й акцентувала увагу на необхідності створення чіткої стратегії, додатково запропонувавши підтримку й участь спілки, наприклад, в аналізі та наданні інформації про світову практику.

Звичайно, вона не змогла оминати увагою компанію «Санофі», за підтримки котрої деякі хворі отримали можливість жити та створювати сім'ї, незважаючи на орфанну патологію.

Гуманітарна програма Sanofi Genzyme в усьому світі є тимчасовим рішенням для забезпечення пацієнтів життєво необхідними лікарськими засобами з моменту встановлення діагнозу до початку лікування за рахунок державної програми. Зважаючи на складне соціально-економічне становище України, компанія продовжує йти назустріч пацієнтам, надаючи їм життєво необхідне лікування за рахунок власних коштів.

Гуманітарна програма Sanofi Genzyme – це шанс на життя для пацієнтів із рідкісними захворюваннями, які не мають доступу до лікування державним коштом, хоча воно передбачене Основами законодавства України про охорону здоров'я від 19.11.1992 № 2801-XII.

Заради пацієнтів

22 пацієнти в Україні отримують лікування в межах гуманітарної програми Sanofi Genzyme¹

14 пацієнтів отримують лікування в межах гуманітарної програми вже понад 10 років

4 пацієнти було включено у гуманітарну програму Sanofi Genzyme з початку 2019 р.

6 пацієнток стали мамами 9 здорових малюків, перебуваючи на лікуванні в межах гуманітарної програми Sanofi Genzyme

3 метою партнерства

Гуманітарна програма Sanofi Genzyme була започаткована в Україні 2002 року і тривалий час була єдиною можливістю для українських пацієнтів із рідкісними захворюваннями одержати життєво необхідне лікування

Окрім гуманітарної програми, Sanofi Genzyme надає підтримку у діагностиці орфанних захворювань та навчанні лікарів. Завдяки гуманітарній програмі Sanofi Genzyme багато лікарів отримали перший досвід у терапії пацієнта з рідкісною хворобою

За період дії в Україні гуманітарної програми компанії Sanofi Genzyme її обсяг за всіма нозологіями вже сягнув 1,5 млрд грн

Примітка: ¹ дані станом на жовтень 2019 р.

Продовження на стор. 46.

Орфанні захворювання: мультидисциплінарний погляд на державно-приватне партнерство

Продовження. Початок на стор. 45.

«Якщо Україна справді хоче стати європейською країною, необхідно впроваджувати європейські цінності, а життя громадянина є першочерговою з них», – підсумувала Т.Г. Кулеша.

Міжнародна гуманітарна програма: право на життя має кожен

Заступник директора гуманітарних програм «Санофі Джензайм» Ясміна Ахренс (Jasmina Ahrens) пояснила основні принципи компанії, які можна охарактеризувати так: «Біотехнологічна галузь існує, щоб створити революцію у медичній сфері невирішених проблем, але завдання полягає в тому, щоб забезпечити терапією людей, які потребують такої допомоги». Основна мета гуманітарної програми – забезпечити пацієнтів із рідкісними захворюваннями терапією в умовах обмеження доступу до такої терапії.

Гуманітарна програма компанії надає допомогу більш ніж 900 пацієнтам із 65 країн світу. Понад 3500 хворих були врятовані завдяки цьому проекту. Загалом 17 років «Санофі Джензайм» розвиває в Україні гуманітарні ініціативи, наразі 22 українські пацієнти завдячують їй за можливість жити.

За словами Я. Ахренс, «Санофі Джензайм» переважно отримує запит на допомогу від кваліфікованих лікарів, тому налагодження кращої взаємодії у плані державно-приватного партнерства має розвиватися. Важливий елемент місії компанії – підтримувати розвиток надійної взаємодії із системою охорони здоров'я та покращувати життя хворих, надаючи їм право на соціальну реалізацію та створення щасливих родин.

Реалії фінансування в «епіцентрі допомоги» орфанним хворим

Лікар-педіатр Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» Наталія В'ячеславівна Самоненко розповіла, що в лікарні налагоджено ефективний консультативний, діагностичний та лікувальний процес. До Центру орфанних захворювань систематично надсилається інформація з усієї України щодо реального стану та кількості пацієнтів. Н.В. Самоненко стверджує, що дуже мало хворих отримують оптимальну терапію, найгірше постає питання їхньої фінансової неспроможності приймати дорогі ліки пожиттєво. Гуманітарна допомога та державна підтримка – єдині можливі джерела надходження препаратів для пацієнта. Утім, на сьогодні держава абсолютно не задовольняє потреби у медикаментах.

Прицільної уваги потребує проблема тривалості процедури надання ліків орфанному хворому після встановлення діагнозу навіть за умови участі

в гуманітарній програмі, адже через втрату дорогоцінного часу значно погіршуються стан здоров'я та прогноз. Мінімальний термін проходження всіх етапів оформлення становить 6-18 місяців. Н.В. Самоненко навела яскравий клінічний випадок діагностування хвороби у 2-річному віці. Уже через два місяці пацієнтка отримувала специфічне лікування завдяки гуманітарній допомозі від «Санофі», тоді як державну підтримку було надано лише через 24 місяці. Якби гуманітарну допомогу від «Санофі» не було організовано настільки вчасно, дівчинка би просто не дочекалася державної підтримки...

Наразі гуманітарна підтримка забезпечується роками. Так, «Санофі» вже більш ніж 15 років рятує життя деяких пацієнтів. Проте Наталія В'ячеславівна занепокоєна, чи надаватиметься допомога протягом усього життя хворого, інакше він буде змушений розраховувати лише на державу або втратити надію на порятунок.

Державно-приватне партнерство: можливості та виклики

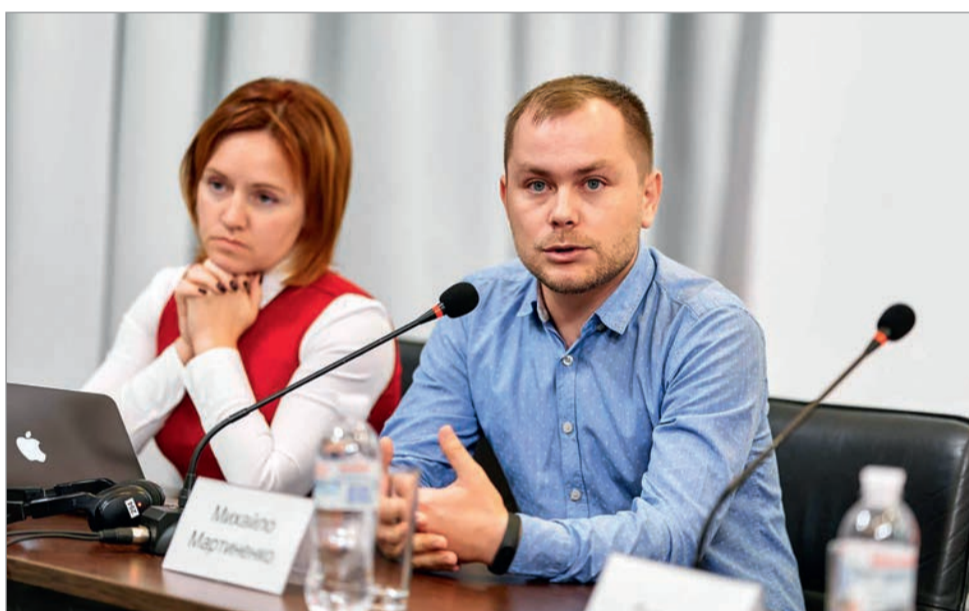
Юридичний консультант МОЗ України Марина Костянтинівна Слободніченко вважає, що класичного державно-приватного партнерства за гуманітарної допомоги не існує, натомість такий формат наразі є благодійністю. Для того щоб державно-приватна співпраця відбулася, з одного боку, має бути надано допомогу, з іншого – створено реєстр, сформовано стратегію, чітко зазначено статті видатків, які повинні йти конкретно на орфанні захворювання, знайдено джерела фінансування.

Крім того, можливо започаткувати класичну модель державно-приватного партнерства – концесію, при якій інвестори спрямовують кошти, приміром, на підтримання діагностичних центрів; програма медичних гарантій поступово відшкодуватиме затрачені кошти. М.К. Слободніченко закликає шукати додаткові формати співпраці держави та приватних партнерів для успішної допомоги орфанним хворим.

Пацієнт з орфанним захворюванням: пряма мова

Михайло Мартиненко, пацієнт з хворобою Гоше, який отримує лікування за гуманітарною програмою «Санофі Джензайм» протягом понад 15 років, описує період від встановлення діагнозу у 2001 р. до отримання першої дози препарату у 2004 р. як «тернистий шлях». Тоді його батьки у розпачі зверталися до підрозділів МОЗ та не отримували життєво необхідної підтримки для дитини з фатальним рідкісним захворюванням. Зрештою саме гуманітарна програма «Санофі Джензайм» урятувала хлопцеві життя. «За час мого лікування змінилося п'ять президентів, але лише компанія «Санофі Джензайм» допомагає мені жити кожного дня», – зауважує М. Мартиненко.

Підготувала **Маргарита Марчук**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України^{С R}
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

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

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 405 грн;
- на 6 місяців – 810 грн;
- на 12 місяців – 1620 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Акушерство,
гінекологія, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія,
ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 570 грн,
на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія,
гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія,
психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія,
тиреологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пulьмонологія,
алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія,
гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія,
травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн,
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн
на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія,
нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 380 грн
на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28(29)**; e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Відділ передплати: **+380 (044) 364-40-28**, e-mail: **podpiska@health-ua.com**, **www.health-ua.com**Здоров'я України^{С R}
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті

www.health-ua.com

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

Эффективность вейпинга в отказе от табакокурения: данные доказательной медицины

Электронные сигареты (е-сигареты, или вейпы) изначально создавались и разрабатывались как средство, помогающее полностью отказаться от вредной привычки – курения табака. В настоящее время отношение общества к вейпингу достаточно противоречиво: есть как ярые сторонники, так и непримиримые противники. Однако, несмотря на то что смеси для парения, содержащие никотин, не являются абсолютно безопасными для организма, риск для здоровья при применении вейпов снижается до 5% по сравнению с использованием традиционных сигарет (McNeill A. et al., 2018).

Учитывая первоначальный замысел создания е-сигарет, в этой публикации мы постарались проанализировать данные доказательной медицины, характеризующие эффективность электронных сигарет в отказе от табакокурения. Этот аспект использования е-сигарет чрезвычайно важен, учитывая их безрецептурную доступность, дешевизну (по сравнению с лекарственными средствами, используемыми для проведения никотинзаместительной терапии – НЗТ), популярность у подростков, потенциальную возможность использования в общественных местах.

Преодоление никотиновой зависимости: современные возможности

Современные методики отказа от курения предполагают применение комбинированного подхода: сочетания бихевиоральной поддержки с назначением НЗТ при помощи медикаментов, способных уменьшить дискомфорт, возникающий при попытке отказа от этой вредной привычки (McEwen A. et al., 2006). Залогом эффективного преодоления пагубного пристрастия к никотину является применение дополнительных методов, позволяющих уменьшить влияние разнообразных сенсомоторных стимулов, таких как запах и вкус дыма, вдыхание/выдыхание паров никотина, специфические ощущения в дыхательных путях, необходимость держания сигареты в руках (Przulj D. et al., 2012).

Вейпинг позволяет сохранить сенсомоторные ощущения, столь необходимые курильщикам, значительно сократив при этом количество вдыхаемого никотина и других вредных веществ (Hajek P. et al., 2019). В настоящее время английские специалисты Центров по борьбе с курением (Stop Smoking Services – SSS) активно рекомендуют вейпинг желающим бросить курить. Такой подход основывается на отчете Национальной организации Action on smoking and health (ASH, 2019): в Великобритании около 1,5 млн курильщиков

избавились от этой пагубной привычки при помощи вейпинга, причем впоследствии почти 700 тыс. активных курильщиков смогли отказаться и от парения никотина.

Вейпинг и отказ от курения: доказательная база

На протяжении последних нескольких лет количество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов, изучавших различные нюансы вейпинга, в том числе сравнивавших результативность/безопасность вейпов и традиционных сигарет, значительно возросло. В настоящее время в электронной базе Pubmed представлены 96 публикаций, в которых освещаются результаты РКИ, посвященных вейпингу, из них 85 статей опубликованы в 2015-2019 гг. Практически все метаанализы, рассматривающие медицинские аспекты применения е-сигарет (n=18), представлены общественности на протяжении последних 5 лет.

Свидетельствуют метаанализы

Один из первых метаанализов эффективности вейпинга в отказе от курения выполнили представители Кокрановского сотрудничества. Н. McRobbie и соавт. (2014) тщательно изучили результаты 2 РКИ. Дизайн отобранных РКИ предполагал сравнение е-сигарет с плацебо (в качестве последнего использовали вейпы, в которых жидкость для парения не содержала никотина). Эксперты установили, что вейперы, пользовавшиеся никотинсодержащими е-сигаретами, почти в 2 раза чаще воздерживались от табакокурения на протяжении 6 мес в отличие от представителей контрольной группы (9 vs 4% соответственно; относительный риск (ОР) 2,29; 95% ДИ 1,05-4,96). В одном из вошедших в этот метаанализ когортных исследований сравнивали результативность вейпинга с никотиновыми пластырями и не зафиксировали

достоверных межгрупповых отличий. Однако специалисты Кокрановского сотрудничества не смогли исключить наличие клинически значимых отличий между этими двумя методиками (ОР 1,26; 95% ДИ 0,68-2,34). Авторы метаанализа подчеркивают, что активные вейперы смогли почти в 2 раза сократить потребление обычных сигарет (36%) по сравнению с плацебо (27%; ОР 1,31; 95% ДИ 1,02-1,68) и никотиновых пластырей (61 vs 44% соответственно; ОР 1,41; 95% ДИ 1,20-1,67). Частота возникновения нежелательных явлений у приверженцев вейпинга на протяжении 12 мес существенно не отличалась от таковой у участников группы плацебо. Несмотря на полученные доказательства эффективности вейпинга в качестве вспомогательного средства для отказа от курения, эксперты Кокрановского сотрудничества не сформулировали каких-либо рекомендаций по клиническому применению е-сигарет, приняв во внимание небольшое количество РКИ, а также отсутствие биохимического контроля прекращения табакокурения.

Последующий метаанализ, проведенный в 2015 г., основывался уже на результатах 6 исследований (n=7551). М. Rahman и коллеги представили убедительные доказательства превосходства никотинсодержащих е-сигарет в отказе от курения по сравнению с парением жидкости без никотина (суммарный ОР 2,29; 95% ДИ 1,05-4,97). При помощи 6-месячного вейпинга от табакокурения смогли отказаться 224 (18%) участника: использование вейпов с никотином ассоциировалось с успешным отказом от курения (суммарная величина эффекта 0,20; 95% ДИ 0,11-0,28), а также с достоверным сокращением количества использованных сигарет.

Метаанализ, представленный М. Wang и соавт. (2016), подтвердил высокую приверженность к вейпингу лиц, курящих в настоящее время, по сравнению с ранее не курившими взрослыми (16,1 vs 9,47% соответственно; ОР 14,89; 95% ДИ 7,70-28,78). Продолжающееся курение традиционных сигарет ассоциировалось с возрастанием вероятности использования вейпов в ближайшем будущем (ОР 14,67; 95% ДИ 11,04-19,49).

В том же году авторитетный журнал The Lancet Respiratory Medicine представил результаты систематического обзора и метаанализа 38 исследований, выполненного под руководством S. Kalkhoran (2016). В этой работе получены совершенно противоположные данные: как утверждают американские ученые, шансы бросить курить у вейперов на 28% ниже таковых у курильщиков, не пользующихся вейпами (отношение шансов (ОШ) 0,72; 95% ДИ 0,57-0,91). Отсутствие зависимости между использованием е-сигарет и успешным

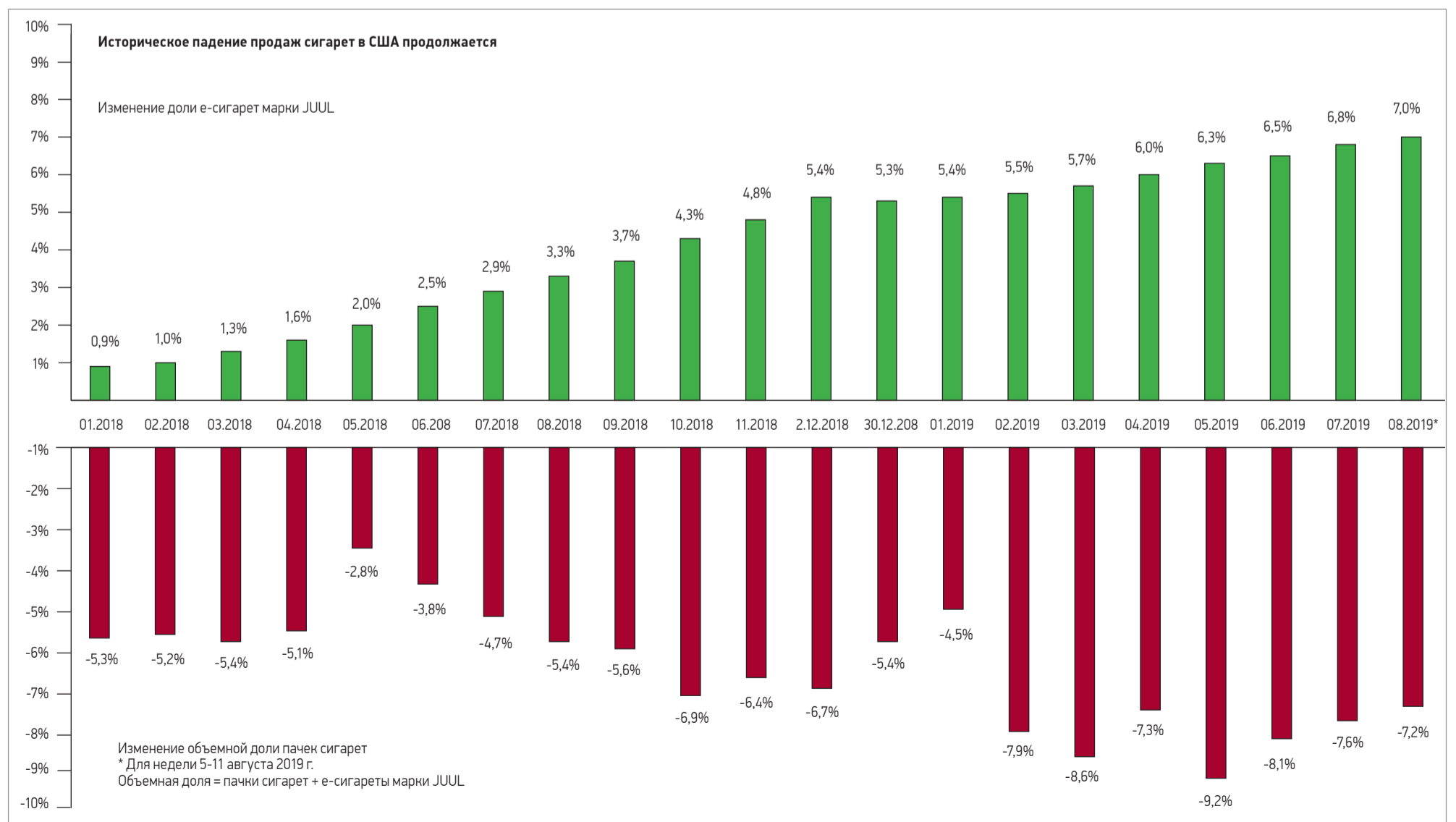


График демонстрирует обратнопропорциональную зависимость: электронные сигареты (зеленые столбцы) в США приводят к сокращению потребления табака (красные столбцы)

отказом от курения зафиксировано в исследованиях, в которых анализировалась вся популяция курильщиков вне зависимости от намерения бросить курить (ОШ 0,63; 95% ДИ 0,45-0,86), а также в испытаниях, изучавших результативность вейпинга исключительно у курильщиков, заинтересованных в преодолении вредной привычки (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,60-1,23; $p=0,94$). Другие характеристики исследований (дизайн, изучаемая популяция, группы сравнения, контрольные показатели, длительность вейпинга, биохимическая верификация абстиненции, дефиниция применения е-сигарет) также не влияли на суммарный размер эффекта (во всех случаях $p \geq 0,77$). Основываясь на полученных данных, S. Kalkhoran и соавт. констатировали, что использование е-сигарет ассоциировано со значительно меньшей вероятностью успешного отказа от курения. Следует, впрочем, отметить, что в этой работе не изучалась результативность вейпинга в зависимости от типа использованной жидкости для парения – с никотином или без него.

Данный нюанс проанализировали S. Khoudigian и коллеги (2016) в рамках метаанализа 5 исследований, однако так и не смогли пролить свет на целесообразность использования вейпинга по медицинским показаниям. Авторы установили, что использование никотинсодержащих е-сигарет повышает вероятность успешного отказа от табакокурения (9%) по сравнению с плацебо (е-сигаретами без никотина; 5%), подчеркнув при этом недостоверность межгрупповых различий (ОР 2,02; 95% ДИ 0,97-4,22). Исследователи также не зафиксировали значимых статистических отличий между обеими группами в твердости намерения бросить курить (ОР -0,22; 95% ДИ от -0,80 до 0,36), степени раздражительности (ОР -0,03; 95% ДИ от -0,38 до 0,31), беспокойства (ОР -0,01; 95% ДИ от -0,35 до 0,32), плохой концентрации (ОР -0,01; 95% ДИ от -0,35 до 0,32), депрессии (ОР -0,01; 95% ДИ от -0,22 до 0,20), голода (ОР -0,01; 95% ДИ от -0,32 до 0,30), среднем количестве нетяжелых побочных эффектов (ОР -0,09; 95% ДИ от -0,28 до 0,46). По мнению S. Khoudigian, принять взвешенное решение о возможности использования вейпинга в медицинских целях можно только после проведения большего количества РКИ высокого качества.

Эту точку зрения разделяют французские ученые, представившие результаты метаанализа 2 РКИ (Vanderkam P. et al., 2016). Хотя полученные данные подтверждали уменьшение потребления никотина спустя 6 мес активного использования никотинсодержащих е-смесей по сравнению с плацебо (ОР 1,30; 95% ДИ 1,02-1,66), а также возрастание частоты отказа от курения уже через 3 мес парения указанных смесей (ОР 2,55; 95% ДИ 1,31-4,98), исследователи настаивают на дальнейшем изучении безопасности продолжительного вейпинга.

Еще один метаанализ 3 РКИ ($n=1007$) также констатировал наличие «ограниченного количества доказательных данных», подтверждающих потенциальную целесообразность парения никотинсодержащих смесей с целью отказа от курения (ОР 2,03; 95% ДИ 0,94-4,38; $p=0,07$) по сравнению с вейпингом смесей, лишенных никотина (El Dib R. et al., 2017). Авторы этого систематического обзора и метаанализа вновь подчеркнули необходимость проведения хорошо спланированных РКИ с использованием биохимического контроля достижения конечных точек.

Результаты недавно опубликованных РКИ

Пожелания ведущих экспертов в отношении тщательного дальнейшего изучения данной проблемы оказались услышаны, и 2018-2019 гг. ознаменовались публикацией результатов более чем 20 РКИ, раскрывающих различные особенности влияния вейпинга на организм парящего и окружающих его людей. Многие из этих исследований сравнивали эффективность е-сигарет и НЗТ.

Одна из таких работ, ТЕС, выполнена английскими учеными. P. Hajek и соавт. (2019) распределили 886 курильщиков старше 18 лет, желавших отказаться от вредной привычки, на 2 группы – НЗТ ($n=446$) и вейпинга ($n=438$) на протяжении 12 нед. При проведении первоначального отбора участники исследования не выражали предпочтений по желательному для них виду лечения, а также не пользовались е-сигаретами. В течение последующих 12 мес состояние пациентов оценивали амбулаторно, их консультировали по телефону; у всех парильщиков, констатировавших уменьшение потребления сигарет на $\geq 50\%$ либо полный отказ от курения, определяли содержание монооксида углерода в выдыхаемом воздухе (биохимический контроль).

Спустя год в группе НЗТ полностью отказались от использования табачной продукции смогли 9,9% участников, тогда как в группе вейпинга – 18,0% (ОР 1,83; 95% ДИ 1,30-2,58; $p < 0,001$). Применение е-сигарет ассоциировалось с достоверно более высоким уровнем достижения конечной точки, чем проведение НЗТ. Приверженность к проводимому лечению в группе парения значительно превосходила таковую в группе НЗТ, в отличие от участников группы сравнения вейперы реже испытывали желание отказаться от электронных сигарет в течение 4 нед после прекращения табакокурения. Пациентов из группы НЗТ достоверно чаще беспокоили кашель и мокрота. Исследователи также подчеркнули экологическую доступность вейпинга в отличие от препаратов для НЗТ. Основываясь на полученных данных, P. Hajek и соавт. (2019) констатировали высокую эффективность е-сигарет по сравнению с НЗТ в отказе от курения, а кроме

того, подчеркнули целесообразность выдачи стартового набора для вейпинга в центрах SSS, поскольку данная мера позволит повысить результативность и рентабельность парения.

Что эффективнее: вейпинг по-американски или по-английски?

Большинство опубликованных работ, посвященных результативности вейпинга, выполнены американскими и британскими исследователями, поэтому можно сравнить некоторые особенности национальных подходов к его использованию.

В США большое распространение получили е-сигареты, выпускаемые под торговой маркой Juul. В одном из последних исследований рассматривалась вероятность отказа от курения традиционных сигарет при использовании Juul – электронных сигарет закрытого типа, которые предполагают использование картриджей, заполненных в стерильных условиях производителем в соответствии со всеми релевантными стандартами качества и производственным стандартом GMP, без возможности пользователя что-либо домешивать самостоятельно (Russell C. et al., 2019). В опросе, проведенном этими учеными, приняли участие 15 456 взрослых американцев, которые приобрели стартовый набор Juul в розничной сети или интернет-магазине в течение последних 7 дней. В ходе этого онлайн-исследования регистрировали частоту использования традиционных сигарет, электронных сигарет Juul и других вейпов на протяжении 30 дней, 3 и 6 мес с момента приобретения Juul. Как показал анализ полученных результатов, распространенность абстиненции от табакокурения в течение последних 30 дней в популяции рандомизированных пациентов составила 31,6% (выборка intent-to-treat, ITT), а в группе пациентов, завершивших исследование по протоколу, – 54,0% ($n=9040$; 58,5% ITT-популяции). С. Russell и коллеги установили, что уровень абстиненции от табачной продукции оказался на 30% ниже у вейперов, пользовавшихся е-смесью с ароматами мяты/манго, по сравнению с участниками, применявшими жидкости со вкусом табака. Другими факторами успешного отказа от курения оказались ежедневное парение (в отличие от эпизодического), приобретение стартового комплекта Juul в розничной точке, а не в интернет-магазине, твердое первоначальное намерение преодолеть вредную привычку. Высокий риск неэффективности использования вейпинга для отказа от курения можно ожидать среди курильщиков с большим стажем (регулярное применение табачных изделий на протяжении ≥ 20 лет), при ежедневном использовании значительного количества сигарет (≥ 10 штук/сут), а также в случае интенсивного курения в течение 30 дней до включения в исследование. Таким образом, почти треть курильщиков, прошедших процедуру рандомизации, и 50% участников, находившихся на протяжении 6 мес под динамическим наблюдением, констатировали, что применение электронных сигарет Juul помогает воздерживаться от курения традиционных сигарет в течение 30 дней.

В Великобритании большое значение уделяют рекомендациям Национальной организации АШН – активного участника Рамочной конвенции по борьбе против табака, которые активно внедряются в клиническую практику в центрах SSS. В обеих странах, помимо рассмотрения вопроса о целесообразности использования вейпинга по медицинским показаниям, широко обсуждается оптимальный и допустимый уровень содержания никотина в е-сигаретах. Ранее США и Великобритания придерживались положения, что курильщики с максимально выраженной никотиновой зависимостью нуждаются в применении смесей для парения с высоким (35 мг/мл) / очень высоким (59 мг/мл) содержанием никотина, что позволяет преодолеть сильную физиологическую зависимость при помощи всего нескольких затяжек. По мере ослабления тяги к никотину предполагался постепенный переход на е-смеси с меньшим содержанием никотина (от 34 до 1 мг/мл). Например, в США в настоящее время нет ограничений по содержанию никотина в вейпах, один из самых популярных продуктов – Juul – доступен в нескольких формах: 59 и 35 мг/мл. Управление здравоохранения Канады официально решило, что оптимальной концентрацией никотина в е-сигаретах является 60 мг/мл, иначе они не будут удовлетворять заядлых курильщиков при попытке отказа от табака. Однако в странах Европейского союза (ЕС) после публикации Директивы по использованию табачной продукции, ограничивающей уровень никотина, применение таких смесей для парения законодательно ограничено. Например, в Великобритании доступна продукция Juul с максимальным содержанием никотина 20 мг/мл. При этом эксперты в сфере электронных сигарет обращают внимание, что данное ограничение установлено без научной аргументации и не учитывает, что электронные сигареты доставляют более чем в 2 раза меньше никотина в плазму крови по сравнению с обычными сигаретами. Специалисты считают, что именно показатели концентрации никотина в плазме крови пользователя должны учитываться, поскольку задачей е-сигарет является преодоление никотиновой абстиненции.

В отчете АШН отмечается еще один немаловажный факт: 48% вейперов утверждают, что с течением времени они продолжают парить те же е-смеси, которыми пользовались в самом начале применения е-сигарет, не уменьшая

концентрацию никотина. При этом только 44% парильщиков стали использовать жидкости для парения с меньшим содержанием никотина, а 7% пользователей, наоборот, увеличили концентрацию никотина в е-смесях. Английские специалисты подчеркивают, что парильщики, преодолевшие никотиновую зависимость и отказавшиеся от табакокурения, следовали рекомендациям по снижению содержания никотина в жидкостях для парения (отчет АШН, 2019).

Основываясь на полученных данных, представители АШН резюмировали, что е-сигареты, содержащие до 20 мг/мл никотина, могут позиционироваться как товары широкого потребления, тогда как е-смеси с уровнем никотина ≥ 20 мг/мл должны продавать компании, имеющие разрешение на торговлю лекарственными средствами. В настоящее время многие ученые и практикующие врачи высказывают мнение о том, что целесообразно позиционировать е-сигареты с высоким содержанием никотина исключительно как медицинское средство, имеющее строгие показания к назначению, и что их внешний вид должен быть максимально простым, лишенным каких-либо притягательных эстетических или модных характеристик.

Вейпинг и подростки

M. Wang и соавт. (2016) выразили обеспокоенность по поводу значительного распространения е-сигарет среди подростков (15,19%) по сравнению со взрослой популяцией и рекомендовали принять меры по ограничению вейпинга никотинсодержащих смесей у несовершеннолетних. Более настораживающие данные получили J. Zhong и коллеги (2016), авторы метаанализа 6 исследований, которые отметили 2-кратное возрастание намерения попробовать традиционные сигареты у ранее не куривших подростков – активных приверженцев вейпинга (ОШ 2,21; 95% ДИ 1,86-2,61).

S. Soneji и соавт. (2017) обратили внимание медицинской общественности на проблему вейпинга среди подростков и лиц, недавно достигших совершеннолетия. По данным международной группы ученых, 30,4% ранее куривших молодых людей и 7,9% подростков, никогда не пользовавшихся табачной продукцией, становятся приверженцами традиционных сигарет после 30-дневного вейпинга (ОШ 3,62; 95% ДИ 2,42-5,41). Средняя длительность последнего табакокурения составляет, как правило, 30 дней. Получив такие данные, исследователи категорически настаивают на необходимости жесткого регулирования условий продажи е-сигарет с потенциальным ограничением доступа молодежи к этой продукции, чтобы снизить воздействие токсических веществ и никотина на организм подростков.

Достаточно жесткую позицию своих коллег по этому вопросу поддерживают M. Vasiljevic и соавт. (2018), проанализировавшие результаты 3 исследований вейпинга у подростков 11-16 лет ($n=1935$). Оказывается, дети, подвергавшиеся воздействию эффективной аудио- и видеорекламы е-сигарет, считают вред от эпизодического выкуривания 1-2 традиционных сигарет минимальным, по сравнению с детьми, не смотревшими подобные рекламные ролики ($Z=2,13$; $p=0,033$). Исследователи констатировали, что воздействие любой рекламной продукции е-сигарет (профилактической, ароматизированной, неароматизированной) изменяет восприятие вреда 1-2-кратного использования традиционной табачной продукции ($Z=3,21$; $p=0,001$). Этот метаанализ дополняет имеющиеся данные о том, что воздействие рекламы е-сигарет искажает восприятие детьми вреда здоровью, наносимого эпизодическим курением табака.

Резюмируя вышеизложенное

Согласно представленным данным доказательной медицины, с помощью вейпинга никотинсодержащих смесей можно отказаться от использования традиционной табачной продукции. Вероятно, применение е-смесей с высоким / очень высоким уровнем никотина должно рассматриваться в исключительных случаях высокой степени физической зависимости от никотина. Возможно, выступление экспертов FDA, которое ожидается в ближайшее время, сможет внести ясность в этот вопрос и специалисты наконец получат четкие рекомендации по применению е-смесей. Тем временем в США и Канаде электронные сигареты с концентрацией никотина в 59-60 мг/мл привели к ускорению отказа от табака до 8,2% в год. Тенденция сокращения распространенности курения продолжает оставаться положительной.

Учитывая временное отсутствие отечественной нормативной базы в отношении вейпинга и применения е-жидкостей для парения, практическим врачам надо, как говорят, держать руку на пульсе – быть в курсе последних международных публикаций, чтобы рекомендовать пациентам наиболее эффективный, безопасный и экономически доступный способ отказа от курения. Сохранение здоровья нации – это важнейшая задача системы здравоохранения любой страны, поэтому информационная поддержка, раскрывающая достоинства и недостатки вейпинга, может предотвратить приобщение детей и подростков к пагубной привычке.

Подготовила Татьяна Можина

Партнерский проект при содействии «Джуул Лабс Украина»

Пасивні сенсори

Найбільш розповсюдженими приладами, оснащеними пасивними сенсорами, є смартфони. За даними Pew Research Center, 81% дорослих жителів Північної Америки мають смартфон. Сучасні мобільні телефони обладнані дев'ятиосьовим інерційним сенсором руху, що відмічає рух і положення телефону в тривимірному просторі; трьохосьовим акселерометром, який вимірює прискорення руху; трьохосьовим гіроскопом для виміру ротації девайса навколо трьох осей; а також магнетометром, що компенсує магнітний зсув для більш точного визначення положення в просторі. Ці сенсори дозволяють вимірювати фізичні показники, наприклад кількість кроків людини за добу. Більшість смартфонів також можуть визначати географічне місцезнаходження, атмосферний тиск, освітлення, голос і тиск на сенсорний екран приладу. Таким чином, можливо використовувати смартфон як детектор падінь, спірометр (за допомогою визначення тиску повітря на мікрофон), а також для вимірювання частоти серцевих скорочень.

Останнім часом широкого використання набувають «розумні» годинники і фітнес-браслети. У 2017 р. у США 17% дорослих використовували такі прилади. Оскільки фітнес-браслети та смарт-годинники оснащені тими ж сенсорами, що й смартфони, вони можуть використовуватися для детекції рухів, асоційованих із курінням і судомною активністю. Часто ці девайси обладнані фотоплетизмографічними сенсорами, що здатні вимірювати пульс і зміни частоти серцевих скорочень. Наразі два прилади мають дозвіл Управління з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) за формою 510(k), вони можуть виконати електрокардіографічне дослідження за допомогою вбудованих у смартфон чи розумний годинник електродів і таким чином діагностувати фібриляцію передсердь.

Інновації у світі електронних сенсорів відкривають багато нових можливостей для їх клінічного застосування. Так, за допомогою сенсорних патчів можна виміряти м'язову активність й оцінити поставу; радіочастотні сенсори, що розміщуються поверх одягу, можуть виявити набряк легень; «розумні» тканини можуть виміряти зміни сили, тиску, вологості та температури, що може стати в пригоді під час неврологічної реабілітації.

У 2017 р. FDA була ухвалена нова технологія моніторингу прихильності пацієнтів до фармакотерапії. Її суть полягає в тому, що в таблетку вбудовується мініатюрний сенсор. Коли таблетка потрапляє в кисле середовище шлунка, цей сенсор відправляє сигнал на сенсорний патч (Hafezi et al.).



Мобільні прилади та здоров'я

Цифрові технології в сучасному світі дедалі більше охоплюють усі сфери життя, в тому числі галузь охорони здоров'я. Пропонуємо до уваги читачів огляд сучасних можливостей віддаленої діагностики та терапії захворювань за допомогою мобільних девайсів. При цьому зупинимося й на різноманітних організаційних, правових та етичних викликах, що постають перед суспільством у зв'язку із впровадженням технологій мобільного здоров'я.

Смартфони та девайси разом із сенсорами, вбудованими в інші повсякденні об'єкти, створюють так званий Інтернет речей (Internet of Things). Наприклад, житло, обладнане технологією «Розумний дім», може бути оснащене руховими й іншими сенсорами, які здатні слідкувати за ознаками життєдіяльності та руховою активністю (включно з падіннями) людей похилого віку (Majumder et al.). У Чикаго діє проект «Масив речей» (Array of Things), який збирає дані

від 500 сенсорів щодо забруднення повітря, шуму, температури, а також пішохідного та транспортного руху. Ці дані використовуються для дослідження впливу факторів навколишнього середовища на розвиток хвороб.

Активні сенсори

Суб'єктивні відчуття, такі як біль та інші симптоми, наразі можуть бути зібрані тільки під час опитування пацієнта. Донедавна ця інформація збиралася у формі опитувальників,

які заповнювалися пацієнтом з інтервалами в кілька тижнів чи місяців. Ці опитувальники включали запитання про частоту певних симптомів чи явищ за певний період часу, наприклад протягом останнього тижня. Але з поширенням гаджетів стало можливим упровадження кардинально іншого підходу до збору суб'єктивних даних. Так звана екологічна миттєва оцінка (ecologic momentary assessment, EMA) включає в себе повторюваний збір інформації про поведінку та досвід суб'єкта на цей момент у реальному часі та природному середовищі суб'єкта (Shiffman et al.).

Екологічна миттєва оцінка дозволяє уникнути помилок при пригадуванні, які виникають під час заповнення опитувальників. Цей метод можна використовувати багато разів на день, щоб зафіксувати зміни у відповіді пацієнта за короткий період часу. Зазвичай миттєва оцінка проводиться у формі простих текстових повідомлень або мобільних додатків із короткими запитаннями з кількома варіантами відповіді. За допомогою цього підходу можна збирати інформацію про перебіг таких станів, як хронічний біль, тривожність, залежність від психоактивних речовин та ін. Метод екологічної миттєвої оцінки є багатобачним не тільки в розрізі соціально-поведінкових наук, а й для застосування в лікуванні та клінічних дослідженнях.

Функціональні тести

За допомогою технологій мобільного здоров'я можна доповнювати стандартні тести функціонального навантаження. Прикладами цього можуть слугувати виконання 6-хвилинного тесту ходьби з використанням сенсора руху в смартфоні, оцінка тремору голосу при хворобі Паркінсона за допомогою мікрофона смартфона, а також оцінка когнітивних функцій, таких як пам'ять і швидкість реакції, за допомогою мобільних додатків. Наразі багато методів функціональної оцінки перебувають на етапі розроблення, але дані про користь цих методів є обмеженими.

Цифрові біомаркери

«Сирі» сенсорні дані, наприклад тривимірні акселерометрія, не можуть бути використані клініцистами або пацієнтами; для цього вони мають пройти процес обробки і перетворитися на цифрові біомаркери. Цифрові біомаркери – це зібрані за допомогою цифрових технологій фізіологічні та поведінкові виміри, які можуть пояснювати, передбачати події, пов'язані зі здоров'ям, або впливати на них. Прикладами цифрових біомаркерів можуть слугувати кількість пройдених кроків за день або середня нічна тривалість сну. Процес ідентифікації й оцінки клінічно значимих цифрових біомаркерів поки на початковому етапі. Потрібні об'єднані зусилля інженерів,

Децентралізовані клінічні дослідження проводяться за допомогою технологій телемедицини, мобільного здоров'я або на базі місцевих закладів охорони здоров'я з використанням таких процедур, як віртуальне залучення учасників, пересилка досліджуваних продуктів учасникам чи оцінка результатів за допомогою смартфонів.

Цифрові біомаркери – зібрані за допомогою цифрових технологій фізіологічні та поведінкові показники, які можуть пояснювати, передбачати події, пов'язані зі здоров'ям, або впливати на них.

Цифрова діагностика – застосування зовнішніх сенсорів, мобільних додатків, соціальних мереж і технологій визначення місцезнаходження, самостійно або в комбінації, для діагностики медичних станів.

Цифровий досвід пацієнта – сума всіх онлайн-взаємодій пацієнта (через веб-сайт, мобільні прилади, девайси) з організацією охорони здоров'я на всіх етапах надання медичних послуг.

Цифрова терапія – використання методів мобільного здоров'я самостійно або в комбінації з лікарськими препаратами й іншими терапевтичними втручаннями.

Екологічна миттєва оцінка – повторюваний збір інформації про поведінку та досвід суб'єкта на цей момент, у реальному часі та природному середовищі суб'єкта.

Дозвіл FDA надається медичним пристроям I та II класу, які становлять мінімальний ризик для здоров'я. Перед виведенням на ринок вони мають отримати дозвіл FDA за формою 510(k), тобто продемонструвати еквівалентність пристрою, раніше віднесеному FDA до одного з трьох класів.

Інтернет речей – мережа повсякденних об'єктів, обладнаних сенсорами та програмним забезпеченням, які зв'язані між собою та можуть обмінюватися інформацією через інтернет.

Медичний прилад – засіб чи інструмент, який використовується для діагностики хвороб і станів здоров'я, або для їх лікування, полегшення симптомів та попередження розвитку хвороб. Для досягнення цих цілей медичний прилад не вступає в хімічні та метаболічні взаємодії на поверхні або всередині тіла людини.

Метадані – дані, що описують і надають інформацію про інші дані (наприклад, про автора документа, розмір зображення, характеристики пристрою).

Мобільне здоров'я – застосування сенсорів, мобільних додатків, соціальних мереж і технологій визначення місцезнаходження для отримання інформації щодо стану здоров'я людини, в тому числі з метою діагностики, лікування та попередження захворювань.

Дані про здоров'я, згенеровані пацієнтом, – дані, що стосуються здоров'я, створені, записані, або зібрані пацієнтом.

Програмне забезпечення як медичний пристрій – програмне забезпечення, що призначене для медичних цілей і не є частиною фізичного медичного пристрою.



спеціалістів із комп'ютерних наук і наук про дані, клініцистів та клінічних дослідників.

Цифрова діагностика і терапія

За даними метааналізу Noah, Keller, Mosadeghi і співавт., саме лише дистанційне спостереження за пацієнтами не покращує клінічних результатів. Так звана цифрова терапія використовує методи мобільного здоров'я самостійно або в комбінації з лікарськими препаратами й іншими терапевтичними втручаннями. Успішним прикладом доказового застосування цього методу є цифрова когнітивно-поведінкова терапія безсоння, зловживання психоактивними речовинами, синдрому гіперактивності та дефіциту уваги. Також є різноманітні системи нагадувань і корекції поведінки для ведення пацієнтів із такими захворюваннями, як цукровий діабет та артеріальна гіпертензія. Цифрова терапія, що поєднує інноваційні прилади та новітнє програмне забезпечення, включає в себе, наприклад, «розумні» інгалятори, які відслідковують частоту, час і місце їхнього застосування; програми віртуальної реальності для менеджменту болю; а також лікування панічних атак із використанням моніторів CO₂.

Наступним кроком може стати впровадження технологій цифрової

діагностики. Наприклад, прилади для діагностики хвороби Паркінсона можуть аналізувати дані про поставу, ходу та голос людини, а моніторинг очних рухів може допомогти в розпізнаванні розладів аутистичного спектра. Ці й інші методи є багатообіцяючими, але потребують масштабних клінічних досліджень перед впровадженням.

Механізми та наслідки впровадження технологій мобільного здоров'я окреслено в таблиці.

Найвні виклики

На шляху впровадження технологій цифрового здоров'я перед суспільством постає багато питань. Проблеми інтеграції мобільного здоров'я з клінікою пов'язані, по-перше, з великою кількістю даних, а по-друге, зі значною зайнятістю та перевантаженням спеціалістів охорони здоров'я. Вирішення цих завдань можливе шляхом визначення найбільш значимих біомаркерів, які презентуватимуться клініцистам і впливатимуть на їхні рішення. Також необхідно працювати над інтеграцією й оптимізацією даних, отриманих із різних девайсів та операційних систем (наприклад, Android та iOS), та наданням пацієнтам технічної підтримки в користуванні сенсорами та додатками мобільного здоров'я.

Механізми	Приклади	Потенційна вигода	Потенційна шкода
Когнітивна допомога пацієнтам (у розумінні або обмірковуваних проблеми)	Візуалізація рівня глюкози крові, дієти, фізичної активності та використання інсуліну в пацієнтів із ЦД 1 типу	Розуміння індивідуальної відповіді рівня глюкози крові на дієту та вправи	Неправильна інтерпретація, заплутування пацієнта
Когнітивна допомога спеціалістам охорони здоров'я	Візуалізація й узагальнення показників артеріального тиску, вимірянних у пацієнтів удома	Швидка оцінка амбулаторного контролю артеріального тиску без необхідності вираховувати середній рівень домашнього артеріального тиску	
Допомога пацієнтам у прийнятті рішень	Нагадування про прийом ліків	Покращення комплаєнсу	Спрощення причин поганої прихильності до терапії до забування прийняти ліки
Допомога лікарям у прийнятті рішень	Сповіщення, коли пацієнт використовує «розумний» інгалятор частіше певного порогового значення	Корекція лікування на більш ранній стадії захворювання	Хибні сповіщення, велика кількість сповіщень; неможливість надання відповіді в режимі реального часу
Мотивація для пацієнтів	Встановлення адаптивних цілей і винагород за кількість пройдених кроків	Індивідуальні стратегії для ініціювання та підтримання змін поведінки	

Важливим викликом є розробка законодавства, що регулюватиме технології цифрового здоров'я, зокрема їхню безпеку у використанні, приватність і збереження даних. Як і будь-які інноваційні технології, мобільне здоров'я ставить перед суспільством багато етичних питань. Непокій той факт, що користування смартфонами й інтернетом менш доступне для вразливих категорій населення (пацієнти з низьким рівнем доходу, особи з інвалідністю, люди похилого віку, жителі сільської місцевості). Менше охоплення таких пацієнтів технологіями мобільного здоров'я може ще більше посилити нерівність у питаннях надання медичної допомоги.

Для вирішення цих проблем необхідні спільні зусилля розробників приладів і програмного забезпечення, законодавчих та регуляторних органів, клініцистів й інших працівників охорони здоров'я, спрямовані на створення максимально безпечної, прозорої, взаємоінтегрованої та доступної для населення системи надання послуг цифрового здоров'я.

Стаття підготована за матеріалами: Sim I. Mobile Devices and Health. New England Journal of Medicine. 2019; 381 (10): 956-968. doi: 10.1056/NEJMr1806949.

Підготувала Ганна Гавришченко

АНОНС

Українська асоціація сімейної медицини
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
За підтримки МОЗ України

Всеукраїнська науково-практична конференція
з міжнародною участю

Компетенції сімейного лікаря в питаннях реабілітації пацієнтів

5-6 грудня, м. Київ

Місце проведення: Національний центр ділового та культурного співробітництва «Український дім» (вул. Хрещатик, 2).

Завдання конференції – мотивувати лікарів загальної практики – сімейної медицини (ЗП-СМ) удосконалювати практичні навички з питань надання реабілітаційних послуг пацієнтам після перенесених гострих порушень мозкового кровообігу, гострого інфаркту міокарда, оперативних втручань на органах черевної порожнини, ендопротезування; за наявності проблем із хребтом та ін.; а також визначити індикатори якості в роботі сімейного лікаря.

До участі в заході запрошуються лікарі первинної медичної допомоги, головні лікарі та заступники ЦПМД, медичні сестри ЗП-СМ, викладачі кафедр ЗП-СМ, експерти департаментів та управлінь охорони здоров'я зі спеціальності ЗП-СМ, молоді науковці.

Оргкомітет

Матюха Л.Ф., e-mail: mlarysa@gmail.com
Петренко О.В., e-mail: ok_18@ukr.ne



АСОЦІАЦІЯ
ДІЄТОЛОГІВ
УКРАЇНИ

Група компаній
ME
МедЕксперт

ПЕРША НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК: КОЛИ, КОМУ ТА З ЯКОЮ МЕТОЮ»

12.12.2019-13.12.2019



+38 044 498 0880
SM.MEDEXPERT@GMAIL.COM
UDA.IN.UA
MED-EXPERT.COM.UA

РЕЄСТРАЦІЯ ПЛАТНА

М. КИЇВ, ВУЛ.ВОЛОДИМИРСЬКА, 55
ВЕЛИКИЙ КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛ НАН УКРАЇНИ



Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 как независимый маркер риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти в мире. По оценкам экспертов, ССЗ уносят жизнь 17,9 миллиона человек ежегодно, что составляет примерно 31% всех смертей в мире, из которых 85% связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда и инсульт. Из-за их широкой распространенности и высокой смертности ССЗ стали основной проблемой общественного здравоохранения.

Хотя традиционные факторы риска для этих патологических состояний, к которым относятся гипертензия, сахарный диабет, табакокурение и гиперхолестеринемия, позволили создать модель для прогнозирования риска, до 20% пациентов с ИБС не имеют этих факторов, а 40% имеют только один. Более того, в 35% случаев у больных с ИБС, которые умерли, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) был в пределах нормальных значений. Такая стратегия с использованием модели для прогнозирования риска ССЗ является экономически неэффективной и обладает ограниченной прогностической ценностью. Дальнейшие исследования, направленные на улучшение стратификации риска при ССЗ, привели к созданию и внедрению в практическую медицину новых биомаркеров, среди которых высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP), мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Lp-PLA2). В клинических исследованиях было показано, что активность и масса Lp-PLA2 в плазме тесно связаны с атерогенными липидами и сосудистым риском, что послужило основанием для применения данного фермента в качестве биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний, а ингибирование его активности может представлять привлекательную терапевтическую стратегию.

Биохимические свойства и механизм действия Lp-PLA2

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, также известная как ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов (PAF-AH), принадлежит к суперсемейству фосфолипаз А2 и является Ca^{2+} -независимой фосфолипазой, которая кодируется геном PLA2G7, состоящим из 12 экзонов и 11 интронов, локализованных на хромосоме 6p21.2-12 (5-7). Lp-PLA2 представляет собой белок с молекулярной массой около 45,4 кДа (величина переменная из-за высокой степени гликозилирования), имеющий 441 аминокислотный остаток. Этот фермент характеризуется способностью специфически гидролизовать фактор активации тромбоцитов (1-0-алкил-2-ацетил-СН-глицерил-3-фосфорилхолин или PAF), а также

глицерофосфолипиды, содержащие короткие и/или окисленные группы жирных кислот в положении sn-2 глицеринового остова. Lp-PLA2 имеет в своем активном центре каталитическую триаду из трех аминокислот серин/аспартат/гистидин (расположенных соответственно в положениях 273, 296 и 351), которая линейно ориентирована и соответствует конформации α/β гидролазы для нейтральных липаз и эстераз, что было подтверждено его кристаллической структурой в растворе. Основными источниками Lp-PLA2 в плазме являются Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги, активированные тучные клетки и клетки печени. В крови фермент циркулирует в виде активных форм и с образованием комплексов. Так, 70-80% Lp-PLA2 связаны с ЛПНП в результате специфического взаимодействия белок-белок между N-терминальным остатком Lp-PLA2 и С-терминальным остатком аполипротеина ApoB (ApoB). Остальные 20-30% распределяются между липопротеинами высокой плотности (ЛПВП), липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеином а (Lp(a)). После окисления ЛПНП короткая ацильная группа в положении sn-2 фосфолипидов становится восприимчивой к гидролитическому действию Lp-PLA2 и продуцирует мощный провоспалительный и проатерогенный медиатор лизофосфатидилхолин (лизо-ФХ), а также окисленные неэтерифицированные жирные кислоты. Лизофосфатидилхолин является мощным хемотактантом для Т-лимфоцитов и моноцитов, индуцирует апоптоз

гладкомышечных клеток, приводит к эндотелиальной дисфункции и стимулирует экспрессию молекул адгезии и цитокинов (рис. 1).

Связь липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с риском ССЗ

Интерес к Lp-PLA2 как биомаркеру ССЗ возник после публикации отчета WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), в котором была показана положительная связь между увеличением концентрации Lp-PLA2 в крови и риском коронарных событий. Один из важных выводов WOSCOPS заключался в том, что в отличие от таких воспалительных биомаркеров, как h-CRP, количество лейкоцитов и фибриногена, только ассоциация Lp-PLA2 с риском коронарных событий не зависела от действия других факторов. Это было подтверждено в других исследованиях, включая MONICA (Monitoring of trends and determinants in cardiovascular disease), Rotterdam Study, Rancho Bernardo и Bruneck. В метаанализе Collaboration такая связь была изучена в 32 проспективных исследованиях, которые включали 79 000 участников (35 945 субъектов, не имеющих в анамнезе сосудистых заболеваний в начале исследования, 32 453 пациента со стабильной ИБС и 10 638 пациентов с диагнозом «острый коронарный синдром»). При анализе учитывалась корректировка по возрасту, полу и факторам липидного и нелипидного риска. У здоровых людей

не обнаружена связь между активностью Lp-PLA2 и коронарными заболеваниями сердца или ишемическим инсультом.

В многочисленных публикациях приводятся данные эпидемиологических исследований, наглядно подтверждающие наличие связи между уровнем Lp-PLA2 и риском возникновения ССЗ. Исследования, в которых оценивалась роль Lp-PLA2 как фактора, влияющего на стратификацию риска ССЗ, представлены в таблице.

В настоящее время определение Lp-PLA2 включено в американские и европейские протоколы оценки сердечно-сосудистого риска для пациентов: ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults (2010), AHA/ASA Guidelines for the Primary Prevention of Stroke (2011), ACE Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis (2012), European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice – European Society of Cardiology (2012).

Методы определения Lp-PLA2

Для определения Lp-PLA2 используются два метода – определение концентрации фермента (по массе) и его ферментативной активности. Необходимо отметить, что еще в 2005 г., после многолетних проспективных исследований, тест для измерения массы Lp-PLA2 был официально одобрен FDA (Food and Drug Administration, USA) для оценки риска ССЗ и ишемического инсульта.

Измерение Lp-PLA2 (по массе)

Для определения Lp-PLA2 по массе используется коммерческий набор PLAC[®] Mass Test (diaDexus Inc., South San Francisco, CA). В 2016 г. компания Diazyme Laboratories приобрела все активы diaDexus Inc., поэтому наборы PLAC[®] для пользователей сейчас предлагает Diazyme Laboratories Inc., Poway, California, USA.

Тест основан на принципе иммуноферментного анализа (ELISA, сэндвич-метод) с использованием двух специфических моноклональных антител. Плазму добавляют в лунки микропланшета с анти-Lp-PLA2 моноклональными антителами (2C10) и инкубируют в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем добавляют вторые моноклональные антитела (4B4), меченные ферментом пероксидазой хрена, и инкубируют в течение 180 мин. Лунки промывают и добавляют субстрат тетраметилбензидин. После 20 мин инкубации

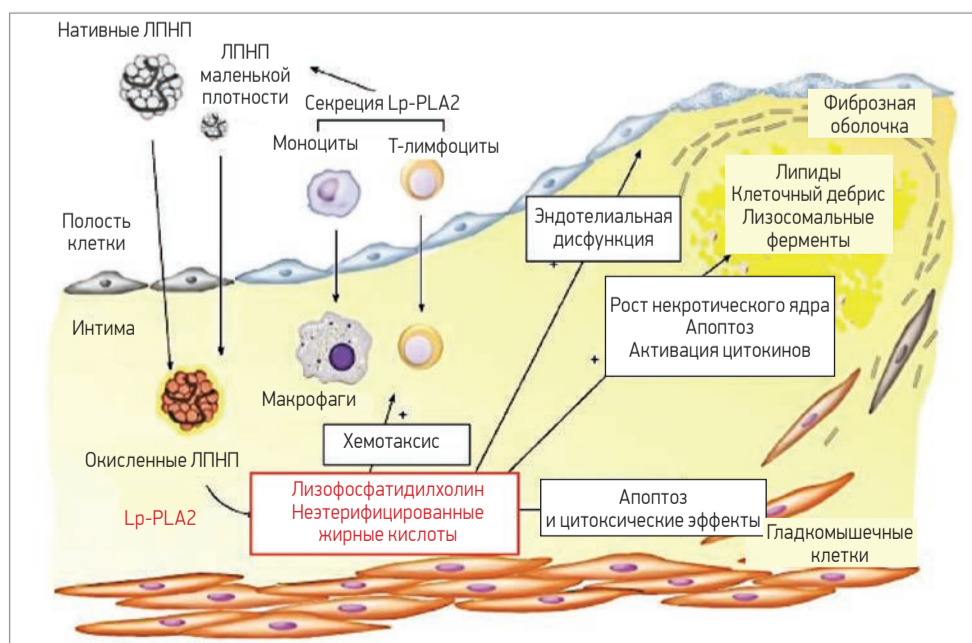


Рис. 1. Механизм действия липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2

Таблица. Оценка роли Lp-PLA2 как фактора, влияющего на стратификацию риска ССЗ в клинических исследованиях

Исследование	Определение Lp-PLA2	Количество пациентов	Возраст, лет	Длительность, лет	Факторы риска	Риск
Blake et al., 2001 (WHS)	Масса	246	>45	3	Возраст, курение, ЛНП, ЛВП, ИМТ, АГ, СД, ПИКС	Относительный риск
Packard et al., 2000 (WOSCOPS)	Масса	1740	45-70	5	Возраст, курение, фибриноген, лейкоциты, СРБ, САД, ТГ, ЛНП, ЛВП	Относительный риск
Ballantyne et al., 2004 (ARIC)	Масса	1348	45-64	6	Возраст, пол, раса, курение, САД, ЛНП, ЛВП, СД, СРБ	Отношение рисков
Koenig et al., 2004 (KAROLA)	Масса	934	45-64	14	Возраст, САД, ХС/ЛВП, ИМТ, курение, СД, алкоголь	Отношение рисков
Blaijkenberg et al., 2003 (AtheroGene)	Активность	973	>40	-	Возраст, пол, ИМТ, курение, АГ, ЛНП, ЛВП, ТГ	Отношение шансов
Brilakis et al., 2005 (Meyo Heart)	Масса	504	26-76	4	Возраст, пол, курение, АГ, ХС, ЛВП, ТГ, СРБ	Отношение рисков
Home et al., 2005 (IHCS)	Масса	1493	-	-	-	Отношение шансов
Oei et al., 2005 (Rotterdam Study)	Активность	2128	>55	7,2	Возраст, пол, ИМТ, АГ, СД, курение, ЛНП, СРБ, фибриноген, лейкоциты, дигоксин	Отношение рисков
Winkler et al., 2005 (LURIC)	Активность	3148	43-76	-	Возраст, пол, ИМТ, САД, СД, курение, СРБ, лейкоциты, алкоголь	Отношение шансов
Khusevinova et al., 2005 (HELICOR)	Масса	791	40-68	-	Возраст, пол, ИМТ, курение, алкоголь, АГ, СД	Отношение шансов
Persson et al., 2005 (Malmo Diet and Cancer Study)	Активность	5186	-	9,4	Возраст, пол, АГ, СД, ИМТ, курение, липиды, СРБ	Отношение рисков
Koenig et al., 2006 (KAROLA study)	Масса/активность	1051	30-70	4	Возраст, пол, курение, ИМ, СД, ЛВП, ЛНП, ИАПФ, NT-proBNP	Отношение рисков
Gerber et al., 2006 (Olmsted Country)	Масса	241	-	1	Возраст, пол, АГ, ИМТ, СД, курение, ЛНП, ФВ, СРБ	Отношение рисков
Corseri et al., 2006 (THROMBO)	Активность	766	>21	2,2	ИМ, ФВЛЖ, АроВ, ХС, ИМТ	Отношение рисков

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ЛНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; NT-proBNP – натрийуретический пептид; СРБ – реактивный белок; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

измеряют поглощение при 450 нм, которое прямо пропорционально концентрации Lp-PLA2 в плазме. Концентрация Lp-PLA2 выражается в единицах нг/мл (область измерения 1,2-2000 нг/мл).

Измерение Lp-PLA2 (активность)

Набор PLAC® Test Activity (Diazyme Laboratories Inc.) основан на определении ферментативной активности Lp-PLA2 в сыворотке или плазме. При определении активности Lp-PLA2 происходит гидролиз субстрата 1-миристоил-2-(4-нитрофенил-сукцинила) фосфатидилхолина в положении sn-2 с образованием окрашенного продукта реакции 4-нитрофенола. Скорость образования 4-нитрофенола измеряется спектрофотометрически, а активность фермента выражается в единицах нмоль/мин/мл (область измерения 10-382 нмоль/мин/мл).

Важно заметить, что измерения Lp-PLA2 по массе и активности представляют частично потенциально разные физиологически значимые виды Lp-PLA2. Метод определения Lp-PLA2 по массе заключается в том, что эпитопы фермента подвергаются воздействию антител в присутствии интактных липопротеинов, тогда как при анализе активности Lp-PLA2 это осуществляется после деструкции липопротеинов детергентом. Поэтому определение Lp-PLA2 по массе представляет собой «экспозиционную» Lp-PLA2, а Lp-PLA2 активность – это общие Lp-PLA2 в плазме.

Хотя в клинических исследованиях было показано, что с риском ССЗ связаны оба параметра, характеризующие Lp-PLA2 (масса и ферментативная активность), в настоящее время только тест для определения Lp-PLA2 (масса) разрешен для клинического применения. Этому тесту присвоен также знак CE, подтверждающий соответствие стандартам качества и безопасности Европейского союза.

Референсные значения Lp-PLA2

Повышение концентрации Lp-PLA2 имеет клинический пограничный

уровень – 200 нг/мл, выше которого риски резко возрастают (рис. 2).

Во многих клинических лабораториях рекомендуются следующие референсные уровни Lp-PLA2:

- низкий риск <200 (нг/мл);
- пограничный диапазон 200-235 (нг/мл);
- высокий риск >235 (нг/мл).

Клиническое использование Lp-PLA2: экспертные рекомендации

Для улучшения прогнозирования риска развития ССЗ следует измерять уровень Lp-PLA2 и использовать полученные данные в дополнение к традиционным факторам риска. Измерение уровня Lp-PLA2 рекомендуется проводить у пациентов с умеренным риском (предположительно здоровые лица с двумя или более традиционными факторами риска,

что по Фрамингемской шкале 10-летнего риска соответствует 10-20%), а также у пациентов с высоким риском (установленный диагноз ИБС или с факторами риска, равнозначными ИБС), нуждающихся в более радикальной коррекции стиля жизни и липид-модифицирующей терапии. Клиническим порогом, который дает право на переклассификацию риска, является значение Lp-PLA2 ≥ 200 нг/мл. Эта величина получена на основе обзора исследований, в которых был показан заметный рост риска наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с превышением данного порога. Таким образом, лица из группы умеренного риска, у которых были определены значения Lp-PLA2 ≥ 200 нг/мл, реклассифицируются и получают статус пациентов с высоким риском развития ИБС, а пациенты с ИБС

или факторами риска, равнозначными ИБС, и повышенным уровнем Lp-PLA2 переводятся в группу очень высокого риска (рис. 3).

Выводы

ССЗ являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в мире. Частота ССЗ в значительной степени может быть уменьшена или сведена к минимуму, если на ранней стадии выявлены факторы риска. Одним из высокоспецифических биомаркеров является липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2, которая считается самостоятельным фактором риска ССЗ.

Преимущества и отличия Lp-PLA2 по сравнению с другими тестами:

1. Увеличение уровня Lp-PLA2 не зависит от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска.
2. Lp-PLA2 является ферментом, продуцируемым макрофагами, инфильтрованными в атеросклеротических бляшках, поэтому определение его более специфично по сравнению с другими воспалительными маркерами.
3. Определение Lp-PLA2 помогает выявить скрытый риск сердечно-сосудистых событий, которые могут быть пропущены при использовании стандартных факторов риска (таких как уровень холестерина, артериальное давление, семейный анамнез, табакокурение).
4. Уровень липидов не может дать достаточно информации о состоянии стенки артерии, в то время как Lp-PLA2 отражает этот статус независимо от других сердечно-сосудистых маркеров.
5. Lp-PLA2 специфичен для сосудов и не продуцируется при других воспалительных процессах, в отличие от других воспалительных маркеров (например, hs-CRP).
6. Мониторинг за снижением Lp-PLA2 и ЛПНП в ответ на терапию является лучшим индикатором эффективности лечения по сравнению только с определением ЛПНП.
7. Lp-PLA2 имеет минимальную биологическую вариабельность.
8. По результатам определения Lp-PLA2 можно определить цель и дальнейшую стратегию лечения пациента.

Список литературы находится в редакции.

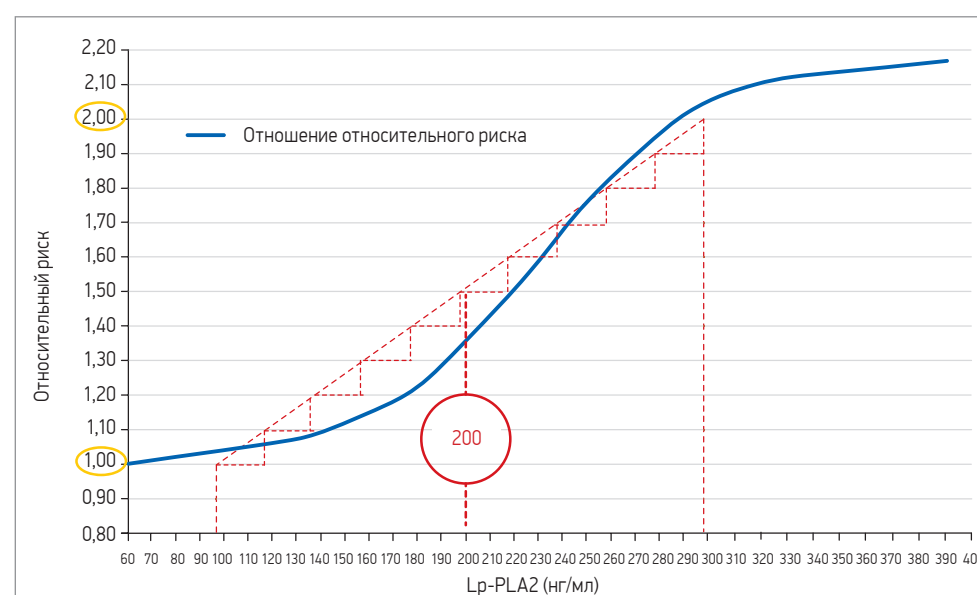


Рис. 2. Ассоциация Lp-PLA2 с риском ССЗ



Рис. 3. Алгоритм скрининга Lp-PLA2 для детализации оценки сердечно-сосудистого риска



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹

Дименгідрилат + цинаризин



ПЕРША ЛІНІЯ лікування запаморочення⁴

Швидка дія^{4,5,*}

№1 у Німеччині²

Ефективніший
за бетагістин та
інші препарати⁴

Добре
переноситься^{3,4}



По

1 таб.
3 рази на день¹



* Вже протягом першого тижня.

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

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

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

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

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

АРЛЕВЕРТ®. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідрилату 40 мг;

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу.

Протипоказання. Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі та інше. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

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

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

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

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

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

UA_Arl-02-2019_V1_Poster. Затверджено 25.03.2019



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**