



Доктор медичних наук, професор
Сергей Пухлик

**Роль и место
антигистаминных препаратов
в лечении ринитов**

Читайте на сторінці **6**



Доктор медичних наук, професор
Сергій Риков

**Особливості лікування дитячих
офтальмологічних хвороб:
проблеми та їх вирішення
в сучасних умовах**



Читайте в рубриці **Офтальмологія**
на сторінці **20**



Доктор медичних наук, професор
Ірина Мазур

**Інфекційно-запальні процеси
в ротовій порожнині:
сучасні аспекти фармакологічної
терапії та профілактики**

Читайте на сторінці **18**



Алерзин

левоцетиризин

**ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК
ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЇ***



*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризину дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну) < 10 мл/хв). Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



АЛЬФАХОЛІН®

ХОЛІНУ АЛЬФОСЦЕРАТ

Лікує⁴ ментальні розлади при травматичних, дегенеративних та судинних ураженнях ЦНС^{1,3}

Активує роботу мозку та корегує біохімічні ушкодження мембран¹

Покращує пам'ять та пізнавальні здібності¹

Позитивно впливає на показники емоційного стану і поведінки¹



Усвідомлюй ясно, думай швидше, пам'ятай потрібне!²

Розчин оральний, 600 мг/7мл, 7 мл, №10

Має апельсиновий смак. Приймати по 1 флакону розчину 2 рази на добу. Тривалість лікування лікар визначає індивідуально.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ОРАЛЬНИЙ. РП UA/17917/01/01. **Склад:** діюча речовина: choline alfoscerate; 7 мл препарату містять холіну альфосцерату 600 мг. **Лікарська форма.** Розчин оральний. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07AX02. **Фармакокінетика.** Холіну альфосцерат є лікарським засобом, який належить до групи центральних холіноміметиків із переважним впливом на центральну нервову систему (ЦНС). Альфахолін® позитивно впливає на функцію пам'яті та пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану і поведінки, погіршення яких було зумовлене розвитком інволюційної патології головного мозку. Холіну альфосцерат як носій холіну і попередній агент фосфатидилхоліну має потенційну спроможність запобігати і коригувати біохімічні ушкодження, які мають особливе значення серед патогенних факторів психоорганічного інволюційного синдрому, тобто може впливати на знижений холінергічний тонус і змінений фосфоліпідний склад оболонок нервових клітин. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і сприяє відновленню свідомості при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** Психоорганічний синдром на фоні інволюційних та дегенеративних процесів в головному мозку, наслідки цереброваскулярної недостатності або первинні та вторинні когнітивні порушення в літніх людей, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації уваги. Порушення поведінки та афективної сфери в людей літнього віку: емоційна лабільність, підвищена дратівливість, байдужість до навколишнього середовища, псевдомеланхолія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Період вагітності або годування груддю. Вік пацієнта до 18 років (у зв'язку з відсутністю даних). Виражене психомоторне збудження в пацієнтів із психотичними розладами. **Спосіб застосування та дози.** Приймати по 1 флакону розчину орального 2 рази на добу. Вказана доза може бути збільшена лікарем. Діти. Досвід застосування дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. На початку лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є мимовільними і не потребують припинення лікування, але можливе тимчасове зниження дози. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Розчин для ін'єкцій, 1000 мг/4 мл, 4 мл, № 5

Вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу 15-20 днів.

АЛЬФАХОЛІН® РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ. РП UA/17917/02/01 **Склад:** 1 ампула по 4 мл розчину містить холіну альфосцерату 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на нервову систему. Парасимпатоміметики. Холіну альфосцерат. Код АТХ N07A X02. **Фармакокінетика.** Механізм дії ґрунтується на тому, що при потрапленні в організм холіну альфосцерат розщеплюється під дією ферментів на холін і гліцерофосфат: холін бере участь у біосинтезі ацетилхоліну — одного з основних медіаторів нервового збудження; гліцерофосфат є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) нейронної мембрани. Таким чином, Альфахолін® покращує передачу нервових імпульсів у холінергічних нейронах; позитивно впливає на пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів. Альфахолін® покращує церебральний кровоток, посилює метаболічні процеси в головному мозку, активує структури ретикулярної формації головного мозку і відновлює свідомість при травматичному ушкодженні головного мозку. **Показання.** • Гострий період тяжкої черепно-мозкової травми з переважно стовбуровим рівнем ушкодження (порушення свідомості, коматозний стан, вогнищева пікуальна симптоматика, симптоми ушкодження стовбура мозку). • Дегенеративно-інволюційні мозкові психоорганічні синдроми або вторинні наслідки цереброваскулярної недостатності, тобто первинні та вторинні порушення розумової діяльності в людей літнього віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням здатності до концентрації; зміни в емоційній сфері та сфері поведінки: емоційна нестабільність, дратівливість, байдужість до навколишнього середовища; псевдомеланхолія в людей літнього віку. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лікарського засобу або до його компонентів. Психотичний синдром, при тяжкому психомоторному збудженні. Період вагітності або годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** При гострих станах Альфахолін® вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно (повільно) по 1 г (1 ампула) на добу протягом від 15 до 20 днів. **Діти.** Досвід застосування препарату Альфахолін® дітям відсутній. **Побічні реакції.** Як правило, лікарський засіб добре переноситься навіть при тривалому застосуванні. Можливі реакції в місці введення. Протягом перших днів або тижнів лікування можуть виникати такі прояви побічних реакцій: тривога, ажитація, безсоння. Ці симптоми є тимчасовими і не потребують припинення лікування, але може знадобитися тимчасове зниження дози. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для ін'єкцій. 2. Цей вираз є рекламним слоганом. Мається на увазі описаний в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Альфахолін® р-н для ін'єкцій та Альфахолін® р-н для перорального застосування позитивний вплив на функцію пам'яті та пізнавальні здібності. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Альфахолін® р-н для перорального застосування. 4. Під словом «лікує» мається на увазі застосовується в лікуванні. Інформація наведена в скороченому вигляді, повна інформація про лікарські засоби міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

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

Нейроповедінкові наслідки черепно-мозкової травми: актуальність і можливості корекції

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є важливою медико-соціальною проблемою. Нещодавній огляд епідеміологічних досліджень у Європі показав, що розповсюдженість ЧМТ становить 235 госпіталізованих випадків (включаючи й летальні) на 100 тис. населення. Від ЧМТ страждають переважно особи молодого працездатного віку у зв'язку зі збільшенням кількості дорожньо-транспортних пригод, воєнних конфліктів, спортивно-побутових ушкоджень. Нерідко наслідки ЧМТ спричиняють стійку втрату працездатності, а в тяжких випадках – інвалідизацію, що потребує великих матеріальних витрат для проведення лікувально-реабілітаційних заходів.

Багато пацієнтів із легкою ЧМТ і практично всі пацієнти після перенесеної середньотяжкої та тяжкої ЧМТ мають виражені та тривалі нейроповедінкові порушення й когнітивні розлади.

Особи з оточення часто описують зміни в емоційній і поведінковій сферах пацієнтів, які перенесли ЧМТ, і моделах реагування на зовнішні стимули. Особливо помітною є імпульсивність, а також нездатність пацієнта передбачати наслідки своїх дій. Імпульсивність проявляється у висловлюваннях, фізичних діях, несприятливих рішеннях і неправильних судженнях.

Іншою проблемою є дратівливість й афективна нестабільність. Пацієнти, котрі перенесли ЧМТ, стають роздратованими та частіше гніваються. Члени сім'ї часто описують перебільшені прояви емоційного вираження: плач, гнівні словесні спалахи у відповідь на незначні події. У більшості випадків постраждала особа не усвідомлює змін своєї поведінки, не може оцінити їх. Навіть коли пацієнт зізнається в певних труднощах, він часто не в змозі передбачити соціальні наслідки своїх дій як у поточній ситуації, так і в майбутньому.

Ще однією проблемою, пов'язаною з дефіцитом у сфері мотивації, є апатія. Згідно з даними R. Kant і співавт., апатія різного ступеня виникає в 60% пацієнтів, які перенесли ЧМТ. Дефіцит мотивованої поведінки може виникати в поєднанні з ушкодженнями в системі «вінагорода». Апатію часто неправильно трактують як лінь або депресію, при цьому спроби залучити людей до діяльності, в якій вони мало зацікавлені, можуть спровокувати напад агресії.

Поширеність порушень вищих мозкових функцій, які виникають у різні періоди перебігу ЧМТ, залежить від тяжкості травми та становить, за даними різних авторів, від 70 до 100%. Більшість дослідників указують, що саме когнітивні розлади (а не розлади рухової чи сенсорної сфери) найчастіше визначають ступінь інвалідизації пацієнтів, які перенесли ЧМТ. Стійкий когнітивний дефіцит є основною перешкодою до соціальної та професійної адаптації. Зазвичай спостерігається одночасний дефіцит різного ступеня для таких когнітивних доменів, як увага, короткочасна пам'ять і навчання, швидкість обробки інформації, мова, лобні виконавчі функції (вирішення проблем, контроль імпульсів, самоконтроль).

Патогенез когнітивних і поведінкових порушень унаслідок ЧМТ іще недостатньо вивчений. Наразі відомо, що важливу роль у їх розвитку відіграють зміни в нейрональних мембранах і розлади метаболізму нейромедіаторів (зокрема, ацетилхоліну, дофаміну, норадреналіну, серотоніну).

Дослідження нейрохімічного профілю дали змогу встановити роль певних речовин як маркерів біохімічного перебігу ЧМТ. Так, зниження рівня N-ацетил-аспартату при травматичному ураженні головного мозку свідчить про дисфункцію мітохондрій нейронів, підвищений рівень лактату вказує на розвиток гіпоксії, а підвищений рівень холіну та міоінозиту сигналізує про порушення цілісності мембрани та/або запалення. ЧМТ часто спричиняє активацію серотонінергічної системи, причому підвищений рівень серотоніну зазвичай поєднується зі зниженим регіональним поглинанням глюкози. Особливо чітко ця закономірність проявляється в місцях значного ушкодження мозкової тканини. Також ЧМТ зумовлює порушення центрального холінергічного тону, що чинить значний вплив на перебіг посттравматичного періоду. Як відомо, холінергічна система відіграє важливу роль у забезпеченні багатьох когнітивних сфер, особливо пам'яті й уваги, а порушення її функціонування має велике значення в генезі розладів настрою (особливо депресії).

Останнім часом порушення холінергічної регуляції при ЧМТ неабияк цікавить науковців. V. Bansal і співавт.

вказують, що холінергічна стимуляція здатна зменшувати посттравматичну реакцію запалення в мозковій тканині.

Наразі однією зі стратегій фармакотерапії травматичного ураження головного мозку є відшкодування запасів ацетилхоліну в центральній нервовій системі. Цієї мети можна досягти за рахунок застосування холіну альфосцерату – препарату, що є попередником холіну.

Холіну альфосцерат розщеплюється ферментом гліцеролфосфорилхоліндіестеразою на молекулу холіну та гліцерол-1-фосфат. Холін може бути використаний для синтезу ацетилхоліну, тоді як гліцерол-1-фосфат після фосфорилування поповнює пул фосфоліпідів, які надалі застосовуються для відновлення мембрани нейронів. Отже, холіну альфосцерат здатен відновлювати як структуру, так і функцію нейронів.

На відміну від прекурсорів ацетилхоліну першого покоління (холін, лецитин) холіну альфосцерат може легко проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і швидко включатися в метаболізм. Останніми роками було проведено чимало досліджень, які свідчать про ефективність холіну альфосцерату в лікуванні хронічної цереброваскулярної недостатності, деменції різного генезу, включаючи хворобу Альцгеймера, ішемічного інсульту. Багатоцентровими дослідженнями доведено високу ефективність холіну альфосцерату при астеничних й емоційно-вольових розладах (зниження рівня тривоги та депресії), когнітивних порушеннях різного генезу. Препарат має нейропротекторну дію, чинить активувальний вплив на структури головного мозку, покращує пізнавальні функції, увагу, запам'ятовування й відтворення інформації, а також підвищує стійкість центральної нервової системи.

На сьогодні отримано обнадійливі дані щодо результатів використання холіну альфосцерату в терапії наслідків ЧМТ. Так, в одному з досліджень вивчали ефективність холіну альфосцерату в комплексній реабілітації хворих із травматичною енцефалопатією. До нього залучили 66 пацієнтів віком від 18 до 65 років (середній вік – 62,3±5,7 року), котрі перенесли легку (струс головного мозку, забій головного мозку легкого ступеня) та середньотяжку (забій головного мозку середнього ступеня тяжкості) ЧМТ терміном від 6 міс до 3 років від моменту травми до включення в дослідження. Усі хворі були розподілені на дві групи, зіставні за віковим і статевим складом, а також за низкою клінічних характеристик.

Для оцінки ефективності терапії використовувалася:

- 1) бальна оцінка суб'єктивної вираженості неврологічних симптомів: головного болю, запаморочення, шуму у вухах, порушення сну, стомлюваності та ступеня зниження пам'яті (для цього використовували 5-крокові бальні рейтингові шкали зі стандартизованими критеріями оцінки вираженості кожного суб'єктивного симптому: від 0 (немає порушень) до 4 – грубі порушення);
- 2) коротка шкала оцінки вищих психічних функцій (Mini-Mental State Examination);
- 3) методика оперативної оцінки самопочуття, активності та настрою;
- 4) оцінка тяжкості депресії за шкалою Гамільтона;
- 5) оцінка якості життя хворих, пов'язаного зі здоров'ям;
- 6) шкала загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale);
- 7) бальна оцінка переносимості й ефективності препарату (0-5 балів).

Усім хворим призначали внутрішньовенне краплинне введення холіну альфосцерату по 1000 мг на добу у 200 мл фізіологічного розчину протягом 10 днів (із дводенною перервою на суботу та неділю) з подальшим переходом на пероральний прийом препарату в добовій дозі 1200 мг (1 капсула 3 р/день) протягом 4 тиж. Під час дослідження

заборонявся прийом інших ноотропних і метаболічних препаратів. Одночасно всі пацієнти отримували комплексну реабілітаційну програму, що включала медичний, психологічний і соціальний розділи.

Після закінчення курсу лікування у хворих обох груп відзначалося загальне поліпшення самопочуття та настрою, підвищення повсякденної активності, що підтверджується динамікою показників шкал суб'єктивної оцінки неврологічного статусу. Зафіксовано достовірне зменшення вираженості астеничних проявів, підвищення афективного тону, поліпшення концентрації уваги, появу бадьорості, підвищення самооцінки та впевненості в собі. Важливим є вплив препарату на стан емоційного фону пацієнтів у вигляді редукції симптомів депресивного розладу, зниження сумарного бала за шкалою депресії Гамільтона (Костенко О.В. і співавт., 2013).

В іншому дослідженні взяли участь 40 пацієнтів (28 чоловіків і 12 жінок) віком від 21 до 63 років (середній вік – 42 роки) з ЧМТ тяжкого ступеня. Критерії виключення: наявність тяжкої соматичної патології, внутрішньомозкової патології, що потребує оперативного втручання (епіта субдуральні гематоми, контузійні вогнища об'ємом понад 50 см³ у лобових частках і понад 30 см³ в інших ділянках головного мозку, внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) – понад 30 мм рт. ст.).

За призначеною терапією пацієнти були розподілені на дві групи по 20 осіб (по 14 чоловіків і 6 жінок). Перша група отримувала стандартизовану метаболічну, протинабрякову, ноотропну терапію й антибіотики; пацієнти другої групи – таку саму терапію, доповнену холіну альфосцератом у дозі 1000 мг/добу внутрішньовенно краплинно.

Для оцінки ефективності терапії використовувалися:

- 1) шкала коми Глазго (ШКТ) – для оцінки рівня свідомості 2 р/день;
- 2) дані епідурального сенсора ВЧТ – для оцінки динаміки внутрішньомозкового тиску при гострій травмі протягом перших 5 діб від початку терапії;
- 3) дані спіральної комп'ютерної томограми (СКТ) головного мозку – для оцінки еволюції об'ємних розмірів контузійних вогнищ у процесі лікування.

На тлі проведеної фармакотерапії в динаміці відстежувалася її ефективність протягом усього курсу (14 діб) за трьома вищезазначеними параметрами. При визначенні змін рівня порушення свідомості була виявлена позитивна динаміка середнього коефіцієнта ШКТ в обох контрольних групах із достовірно більшим рівнем у групі з використанням холіну альфосцерату з помітною позитивною динамікою вже з перших часів лікування та значним наростанням із третьої доби (p<0,05). При визначенні ВЧТ виявлено достовірну різницю в першій і другій групах з ефективною нормалізацією в другій (p<0,05). Спостерігалася чітка кореляція покращення рівня свідомості та нормалізації внутрішньомозкового тиску, котра, починаючи з третьої доби захворювання, суттєво відрізнялася в першій і другій групах (p<0,05). Також у процесі лікування було проведено серію контрольних СКТ із вимірюванням середнього сумарного об'єму вогнищ мозкової речовини й оцінкою його динаміки в процесі лікування. Ці вимірювання показали значне зменшення вогнища у другій групі порівняно з першою.

Отже, на тлі призначення холіну альфосцерату вже на третю добу спостерігалася достовірна позитивна динаміка основних неврологічних і нейрофізіологічних параметрів. Препарат доцільно призначати в гострому періоді травматичного ураження головного мозку за відсутності показань до оперативного втручання.

Нещодавно вітчизняний фармацевтичний ринок поповнив новітній препарат холіну альфосцерату – Альфахолін® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»); до його складу входить 40,5% метаболічно захищеного холіну. Метаболічний захист забезпечує вивільнення холіну в головному мозку. Альфахолін® позитивно впливає на функції пам'яті, пізнавальні здібності, а також на показники емоційного стану та поведінки, що були спричинені ЧМТ. Наявність ефективних препаратів для лікування наслідків ЧМТ є особливо актуальним питанням для нашої країни, в якій усе ще тривають бойові дії.

Підготував В'ячеслав Килимчук

30 липня в Києві в інформаційному агентстві «Укрінформ» відбулася пресконференція, присвячена проміжним результатам клінічних випробувань лікарських засобів, які полегшують перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2. Організатором події виступив Міжнародний благодійний фонд сприяння розвитку медичної та фармацевтичної науки й освіти «Ланцет».

CORONAVIRUS COVID-19

Українські вчені проводять клінічні випробування ліків від COVID-19



Участь у заході взяли генеральний директор Директорату фармацевтичного забезпечення Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України Олександр Олегович Комаріда; національні координатори клінічного випробування заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків), доктор медичних наук, професор Ігор Альбертович Зупанець і заслужений лікар України, завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська; професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук Василь Степанович Колпач; розробник технологій лікарських засобів кандидат хімічних наук Анатолій Севастьянович Шаламай.

За даними Центру громадського здоров'я, станом на 30 липня в Україні зафіксовано за добу 1197 нових випадків коронавірусної хвороби. Загальна кількість підтверджених випадків COVID-19 на 30.07.2020 становить 68 794, з них 1673 мали летальний наслідок, 38 154 пацієнти одужали.

Наразі, за даними МОЗ України, проводяться клінічні випробування чотирьох лікарських засобів проти коронавірусної хвороби.



О.С. Комаріда,
генеральний директор
Директорату
фармацевтичного
забезпечення МОЗ
України:

– Українська фармацевтична галузь не уникає глобальних викликів, які постали нині перед людством. Важливо, що наразі тривають клінічні дослідження саме вітчизняних лікарських засобів від COVID-19. МОЗ уважно слідкує за ходом цих випробувань, усіляко підтримує виробників і надає необхідну допомогу в межах чинного законодавства.

На сьогодні немає дієвих методів лікування коронавірусної хвороби. Усі противірусні препарати, зазначені в протоколах ведення пацієнтів із COVID-19, чинять неспецифічну дію, тому їх використання не забезпечує чітко вираженого ефекту.

Як зазначила професор О.А. Голубовська, захворювання, зумовлене коронавірусною інфекцією, є системним. COVID-19 спричиняє ендотеліальну дисфункцію й уражає практично всі органи та системи організму людини. В Україні госпіталізації підлягають пацієнти в середньотяжкому стані, що дає змогу запобігти розвитку тяжких форм захворювання. Оскільки засоби специфічної терапії поки що відсутні, завдання лікарів – мінімізувати ризики тяжкого перебігу хвороби.

Серед препаратів, які нині перебувають на різних стадіях клінічних досліджень з оцінки їх використання в терапії COVID-19, є засіб, який впливає

на прогресування ендотеліальної дисфункції та має імуномодулюючі властивості. Діюча речовина цього засобу – кверцетин – пригнічує розвиток імунологічних реакцій, так званий цитокіновий шторм. Слід зазначити, що першими на потенційні можливості кверцетину звернули увагу канадські науковці, котрі розпочали дослідження із застосування цього препарату в лікуванні коронавірусної хвороби ще на початку року. Наказом МОЗ України від 14 травня 2020 року № 1138 «Про проведення клінічних випробувань лікарських засобів, призначених для здійснення заходів, спрямованих на запобігання виникненню та поширенню, локалізації та ліквідацію коронавірусної хвороби (COVID-19)» затверджено проведення відкритого багатоцентрового рандомізованого дослідження з вивчення ефективності препаратів Корвітин®/Квертин (діюча речовина – кверцетин) виробництва ПАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ» в Україні в пацієнтів із пневмонією, асоційованою із SARS-CoV-2 гострою респіраторною хворобою, на тлі базисної терапії. Дослідження проходить на базі КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради (відділення для дорослих; м. Ужгород), КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги» (інфекційне відділення), кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, КНП Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня» (відділення № 4).

Проміжні дослідження показали обнадійливі результати. У рамках пресконференції національні координатори клінічного випробування прокоментували отримані дані.



І.А. Зупанець,
доктор медичних наук, професор, заслужений діяч
науки і техніки України, завідувач кафедри клінічної
фармакології та клінічної фармації Національного
фармацевтичного університету:

– Щодо препарату Корвітин® на основі кверцетину, зареєстрованого на нашому ринку як лікарський засіб із доведеною ефективністю*, накопичено великий досвід використання в лікуванні серцево-судинних захворювань. Попередні дані дослідження щодо його ефективності в терапії COVID-19 показали позитивну динаміку симптомів захворювання, при цьому побічних ефектів не виявлено. Корвітин® призначався пацієнтам із коронавірусною хворобою, в яких у анамнезі присутня серцево-судинна патологія. Таких пацієнтів у дослідженні було близько 800. У цій групі не зареєстровано жодного випадку смерті.



О.А. Голубовська,
доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України,
завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного
медичного університету ім. О.О. Богомольця:

– Корвітин® не є препаратом специфічної терапії, це не противірусний засіб. Кверцетин не впливає на основну ланку механізму розвитку патологічних змін, разом із тим він характеризується двома важливими властивостями: впливає на прогресування розвитку ендотеліальної дисфункції та чинить імуномодулюючий ефект, пригнічуючи розвиток цитокінового шторму. Саме з цими факторами – прогресуванням ендотеліальної дисфункції та цитокіновим штормом – асоціюється найтяжчий перебіг COVID-19.

ДОВІДКА «ЗУ»

* Корвітин® – капіляростабілізуючий засіб, код АТХ C05CX. За даними «Rx index» – Довідник еквівалентності лікарських засобів, Корвітин® є оригінальним препаратом рослинного біофлавоноїду кверцетину, код еквівалентності «А». Кверцетин, який входить до складу препарату, має властивості модулятора активності різних ферментів, що беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), які впливають на вільнорадикальні процеси та відповідають за клітинний біосинтез оксиду азоту, протеїназ. Інгібуюча дія кверцетину на мембранотропні ферменти, насамперед на 5-ліпооксигеназу, позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC₄ та LT_{B4}. Поряд із цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, що пояснює його кардіопротекторну дію при ішемічному й реперфузійному ураженні серця. Препарат має також антиоксидантні й імуномодулюючі властивості, знижує вироблення цитотоксичного супероксиданіону, нормалізує активацію субпопуляційного складу лімфоцитів і знижує рівень їх активації. Гальмуючи продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1β та ІЛ-8, препарат впливає на зменшення обсягу некротизованого міокарда й посилення репаративних процесів.

ЗМІСТ



ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

**Особливості лікування дитячих офтальмологічних хвороб:
проблеми та їх вирішення в сучасних умовах**
С.О. Риков, І.В. Шаргородська, В.І. Сердюченко та ін.....20-21

37-й Всесвітній конгрес з офтальмології
S. Joachim, T. Christian, E. Lim та ін..... 23-24

**Циклоспорин А в лікуванні хвороби сухого ока:
варто чи ні?** 25

**Цитидин-5'-дифосфохолін (цитиколін):
докази нейропротекторної ролі при глаукомі**..... 26-27, 29

**Хвороба сухого ока: за матеріалами
віртуального конгресу WOC 2020**..... 28-29

**Терапевтична тактика при проникаючих пораненнях
ока в дітей в умовах COVID-19**
Н.Ф. Боброва..... 30

**Діабетична ретинопатія: мультидисциплінарний підхід
до діагностики та лікування**31-33

**Сучасна офтальмологія: вплив смартфонів,
«цифрове око», блефарити та сухість очей**
С.О. Риков, П.А. Бездітко, Н.В. Малачкова та ін..... 34-35

НЕВРОЛОГІЯ

**Нейроповедінкові наслідки черепно-мозкової травми:
актуальність і можливості корекції**3

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ.....5

Оперативно про головне..... 13

АЛЕРГОЛОГІЯ

**Роль и место антигистаминных препаратов
в лечении ринитов**
С.М. Пухлик..... 6-7

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Застосування дієтичної добавки на основі L-аргініну,
L-карнітину й інозину при астенії
та синдромі хронічної втоми**.....8

**Інфекційно-запальні процеси в ротовій порожнині:
сучасні аспекти фармакологічної терапії та профілактики**
І.П. Мазур 18

**Вітамін D та поширені захворювання
в практиці сімейного лікаря** 19

РЕВМАТОЛОГІЯ

Побічні ефекти терапії глюкокортикоїдами
О.О. Гармш 11-12

КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА

**Українські вчені проводять клінічні випробування
ліків від COVID-19**
І.А. Зупанець, О.А. Голубовська, О.С. Комаріда..... 4

**Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної
терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19,
в умовах пульмонологічного відділення**
С.В. Коваленко.....14-17

НОВИНИ МОЗ



**Із 1 вересня відбудеться значне підвищення зарплат
медичних працівників**

Міністерство охорони здоров'я (МОЗ) повідомило про підвищення заробітних плат медичним працівникам із 1 вересня поточного року. При цьому керівництво відомства налаштоване й надалі підвищувати рівень зарплат. «Відверто треба визнати, що протягом майже 30 років в Україні не звертали особливу увагу на заробітну плату медичних працівників. Вона завжди перебувала на найнижчому рівні. Ми з 1 вересня піднімаємо заробітну плату. Що стосується бюджету наступного року, то ми, звичайно, закладаємо вже зовсім інші показники. На моє переконання, заробітна плата лікаря має стартувати із суми в межах 20-25 тис. грн», – зазначив Максим Степанов.

Відкрито другу чергу нового корпусу НДСЛ «Охматдит»

29 липня Президент України Володимир Зеленський і глава МОЗ М. Степанов відкрили другу чергу нового корпусу Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит». Це дасть закладу змогу надавати повний спектр допомоги онкохворим дітям, включаючи операції з пересадки кісткового мозку. Нині МОЗ працює над тим, щоби створювати такі проєкти по всій Україні, а також над покращенням матеріальної бази медичних закладів і підвищенням зарплат медикам.

«Це відділення всього онкологічного профілю й пересадки, в тому числі кісткового мозку. Це те, чого потребують наші діти. Щороку ми витрачаємо близько 1 млрд грн на лікування за кордоном наших дітей, і цієї суми не вистачає, тому що медична допомога за кордоном порівняно з Україною дорожча, інколи в декілька разів. Завдяки новому відділенню кількість дітей, яким буде надано необхідне лікування, дійсно зросте», – наголосив М. Степанов.

Завдяки введенню другого пускового комплексу відкриється 6 стаціонарних відділень: хіміотерапії онкогематологічних захворювань зі стаціонаром денного перебування; інтенсивної хіміотерапії; хіміотерапії онкогематологічних захворювань із блоком інтенсивної терапії; трансплантації кісткового мозку й інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії; онкології з ліжками інтенсивної хіміотерапії; гострої реабілітації.

Також уведено в експлуатацію референс-лабораторію з лабораторної діагностики онкогематологічних захворювань; відділ тканинного типування; кріобанк; кабінети психологів.

Увесь комплекс оновленої НДСЛ «Охматдит» становитиме понад 67 тис. м² – кілька блоків, у яких розміщуватимуться 10 сучасних хірургічних відділень, 4 відділення онкогематологічного профілю та новостворене онкологічне відділення.

**Максим Степанов: «Трансплантаційна незалежність
України стане можливою вже за 2-3 роки»**

Очільник МОЗ вважає, що досягти трансплантаційної незалежності України вдасться за 2-3 роки. Про це він заявив на щоденному брифінгу 3 серпня. «Наша мета – надавати громадянам України необхідну медичну допомогу та не змушувати їх стояти в закордонних чергах», – зауважив міністр.

За його словами, трансплантація в Україні набагато дешевша, ніж за кордоном. Розвиток національної трансплантаційної системи дасть можливість рятувати значно більше життів.

Нагадаємо, що в Україні стартував пілотний проєкт із трансплантації, до якого долучилися вже 19 закладів, які мають право проводити трансплантацію органів, і 6 закладів, де може проводитися трансплантація стовбурових клітин (ідеться про трансплантацію кісткового мозку). Це загалом 24 заклади (Черкаський обласний онкологічний диспансер має право проводити трансплантацію органів і трансплантацію стовбурових клітин).

**Оприлюднено план реформи екстреної медицини
в Україні**

На щоденному брифінгу 31 липня М. Степанов представив докладний план реформування системи екстреної медичної допомоги (ЕМД) в Україні. Нині в Україні працює 25 регіональних центрів ЕМД. У системі працює майже 40 тис. осіб, 2954 бригади, що цілодобово готові прийти українцям на допомогу.

МОЗ знає основні проблеми, котрі є сьогодні у сфері екстреної медицини: неправильно побудована мережа ЕМД, незадовільний стан автопарку, некоректні маршрути пацієнтів, відсутність достовірних статистичних даних й алгоритмів реагування при надзвичайних ситуаціях, низьке фінансове забезпечення та ін. Планується, що наступного року показник дотримання нормативу з часу доїзду швидкої до пацієнта має досягти 60% (наразі лише 30%), у 2022 році зросте до 75%, а в 2023-му – до 85%. Окрім цього, МОЗ перегляне та змінить систему маршрутизації пацієнтів, тобто до якого саме медзакладу мають направляти пацієнта в критичному стані.

«Цього року розмір фінансування ЕМД становив 6 млрд грн. Додатково уряд виділив іще 1,26 млрд грн; 922 млн грн передбачено в державному бюджеті на заміну карет швидкої допомоги, що перебувають на балансі служби ЕМД. До кінця поточного року ми плануємо закупити близько 400 автомобілів», – повідомив міністр.

За його словами, у 2021 році фінансування послуг ЕМД має бути на рівні 15,9 млрд грн, лише з такими цифрами можна говорити про якісну допомогу. «Треба передбачити близько 1,6 млрд грн на закупівлю автомобілів, що дасть змогу придбати близько 700 машин. Іще 707 авто плануємо закупити у 2022 році. Це наші пріоритети та наше бачення ЕМД. Ми чітко знаємо, куди йти та в який спосіб це робити. Упевнений, що в найближчі 2-3 роки ми зробимо ЕМД еталонною службою», – підсумував М. Степанов.

За матеріалами пресслужби МОЗ України.
<https://moz.gov.ua>

Роль и место антигистаминных препаратов в лечении ринитов

Ринит относится к гетерогенной группе заболеваний носа, характеризующихся наличием одного или нескольких назальных симптомов, таких как чиханье, зуд в носу, ринорея (передняя и задняя), заложенность носа [1]. Выделяют аллергический и неаллергический ринит, хотя некоторые формы не могут быть просто классифицированы по этим категориям [2].

Как ринологу и аллергологу, мне приходится проводить дифференциальную диагностику между очень схожими формами ринитов, прежде всего между инфекционными и неинфекционными, а среди неинфекционных – между аллергическими и неаллергическими. Для них существуют неплохо описанные диагностические алгоритмы. А вот для похожих на аллергию состояний носа – псевдоаллергического ринита, назальной гиперреактивности, локального аллергического ринита – работ практически нет. Попытаюсь восполнить этот недостаток.

Сперва следует объяснить, почему именно вышеназванные формы ринитов взяты для дифференциальной диагностики: для них характерна схожая клиническая картина, проявляющаяся симптомами раздражения – зуд в носу, чиханье, водянистая ринорея, чаще всего передняя. Практические врачи называют подобных больных «чихальщиками», в отличие от другой группы пациентов – «блокадников», для которых характерно доминирование симптомов носовой обструкции, блокады носа.

Наиболее часто встречающимся не только среди «чихальщиков», но и среди всех форм хронических ринитов является **аллергический ринит (АР)**. Это интермиттирующее или персистирующее воспаление слизистой оболочки полости носа, обусловленное сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам, в основе которого лежит воспалительная IgE-опосредованная реакция, вызванная попаданием аллергенов на слизистую полости носа. Заболевание широко распространено во многих странах, частота его в общей популяции составляет 10-20% [7].

АР проявляется четырьмя основными симптомами: выделениями из носа, затруднением носового дыхания, чиханьем и жжением в полости носа, которые носят обратимый характер после прекращения экспозиции аллергенов или под воздействием лечения [9]. В результате постоянно затрудненного носового дыхания к основным симптомам могут присоединяться головная боль, неприятное ощущение стекания отделяемого по задней стенке глотки, изменение тембра голоса [8].

Патогенез АР является классическим примером IgE-опосредованной аллергической реакции 1 типа. Сенсibilизированный человек готов к развитию аллергического воспаления, то есть к появлению симптомов в результате повторной экспозиции аллергена, в ответ на контакт с которым ранее образовались специфические антитела. Главными участниками аллергического воспаления в слизистой оболочке носа являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, а также базофилы, дендритические и эндотелиальные клетки [9]. Их участие определяет раннюю, а затем и позднюю фазу аллергической реакции. Слизистая оболочка носа обладает распознающим аллергены механизмом за счет фиксации аллергеноспецифических IgE на его высокоаффинных рецепторах в тучных клетках. Тучные клетки в физиологических условиях всегда присутствуют в подслизистом слое слизистой оболочки. Связывание аллергена

Группы препаратов	Симптомы АР				
	Чиханье	Ринорея	Заложенность носа	Зуд в носу	Явления конъюнктивита
H₁-блокаторы					
внутри	++	++	+	+++	++
интраназально	++	++	+	++	0
Глюкокортикоиды интраназально	+++	+++	+++	++	++
Кромоны					
интраназально	+	+	+	+	0
внутри	0	0	0	0	++
Деконгестанты					
интраназально	0	0	+++	0	0
внутри	0	0	+	0	0
Антихолинергические средства интраназально	0	++	0	0	0
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов внутри	0	+	++	0	++

с аллергеноспецифическим IgE является толчком, запускающим активацию тучных клеток. Дегрануляция этих клеток приводит к выделению в межклеточное пространство медиаторов воспаления, которые, действуя на клеточные структуры, вызывают общеизвестные симптомы ринита: чувство зуда в носу, чиханье и ринорею, а чуть позже – заложенность носа.

Через несколько часов после разрешения ранней фазы без дополнительной экспозиции аллергена возникает в той или иной степени выраженная поздняя отсроченная фаза аллергического ответа. В этот период в собственном слое слизистой оболочки увеличивается содержание эозинофилов и базофилов, причем их появление фактически уже было индуцировано в ранней фазе медиаторами тучных клеток.

Для диагностики поллинозов используют данные аллергологического анамнеза, результаты специфического обследования

(кожные пробы, провокационные тесты) и лабораторные методы исследования [1].

До настоящего времени основным и наиболее распространенным методом выявления «причинных» аллергенов остаются кожные пробы, проводимые аллергологами в специализированных лабораториях (аллергологических кабинетах). На достоверность результатов кожных проб могут влиять такие факторы, как прием (в том числе предшествующий) антигистаминных препаратов, сопутствующий атопический дерматит, преклонный или слишком молодой возраст пациента [2, 5]. Иногда с целью подтверждения того, что выявленный аллерген является «причинным», после кожных проб аллергологами проводится внутриносовой провокационный тест. Следует помнить, что в редких случаях данный тест может спровоцировать бронхоспазм [4].

Определение общего и специфических IgE в сыворотке крови приобретает особое



С.М. Пухлик

значение при неубедительных результатах кожных проб или при невозможности их постановки, а также при обследовании перед курсом специфической иммунотерапии. Определение аллергеноспецифических антител в сыворотке может быть ограничено высокой стоимостью исследования [4].

Существуют объективные маркеры аллергического воспаления, обнаруживаемые в назальном секрете. Практически у каждого больного АР необходимо решить вопрос о преобладании аллергического или инфекционного компонента [11]. Зачастую в этом помогает риноцитологическое исследование. Преобладание эозинофилов свидетельствует о преобладании аллергического компонента, нейтрофилов – инфекционного. Гнойный характер и эозинофилия чаще выявляются при тяжелом течении заболевания [7]. При АР увеличивается количество бокаловидных клеток. Преобладают бокаловидные клетки с округлой цитоплазмой, наполненной слизью бледно-сиреневого цвета с эксцентрично расположенными ядрами с неровными контурами либо серповидной формы, но встречаются также клетки с разорванной цитоплазмой, как бы лопнувшие от напряжения [7]. В практической работе врачам удобно применять алгоритм, показанный на рисунке [16].

Лечение АР должно осуществляться по нескольким направлениям: предупреждение контакта с аллергенами, специфическая иммунотерапия, медикаментозная терапия.

В фармакотерапии АР используют следующие группы лекарственных средств: антигистаминные препараты (обратные агонисты H₁-рецепторов), глюкокортикоиды, стабилизаторы мембран тучных клеток (кромоны), сосудосуживающие препараты (деконгестанты), реже – антихолинергические, антилейкотриеновые средства, моноклональные анти-IgE-антитела (табл. 1).

Независимо от степени тяжести АР всем пациентам показаны системные антигистаминные препараты (блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов). При легком течении АР они могут применяться в качестве монотерапии, при умеренном и тяжелом течении – в комплексе с кромогликатами либо топическими глюкокортикоидами. Широкое использование антигистаминных препаратов в качестве противоаллергических средств объясняется важной ролью гистамина в патогенезе большинства симптомов аллергических заболеваний [3]. Хотя клинические проявления АР обусловлены тем или иным набором медиаторов аллергии, только гистамин через стимуляцию H₁-рецепторов участвует практически во всех симптомах. Исключение составляет лишь поздняя фаза аллергического ответа – поддержание аллергического воспаления и связанная с этим гиперреактивность слизистой оболочки.

Псевдоаллергия (парааллергия) – патологический процесс, который с клинической точки зрения идентичен аллергической реакции 1 типа, но причины возникновения его иные, чем у истинной аллергии. Аллергоидные реакции могут провоцировать неиммунологические триггеры, вызывающие дегрануляцию тучных клеток и базофилов.

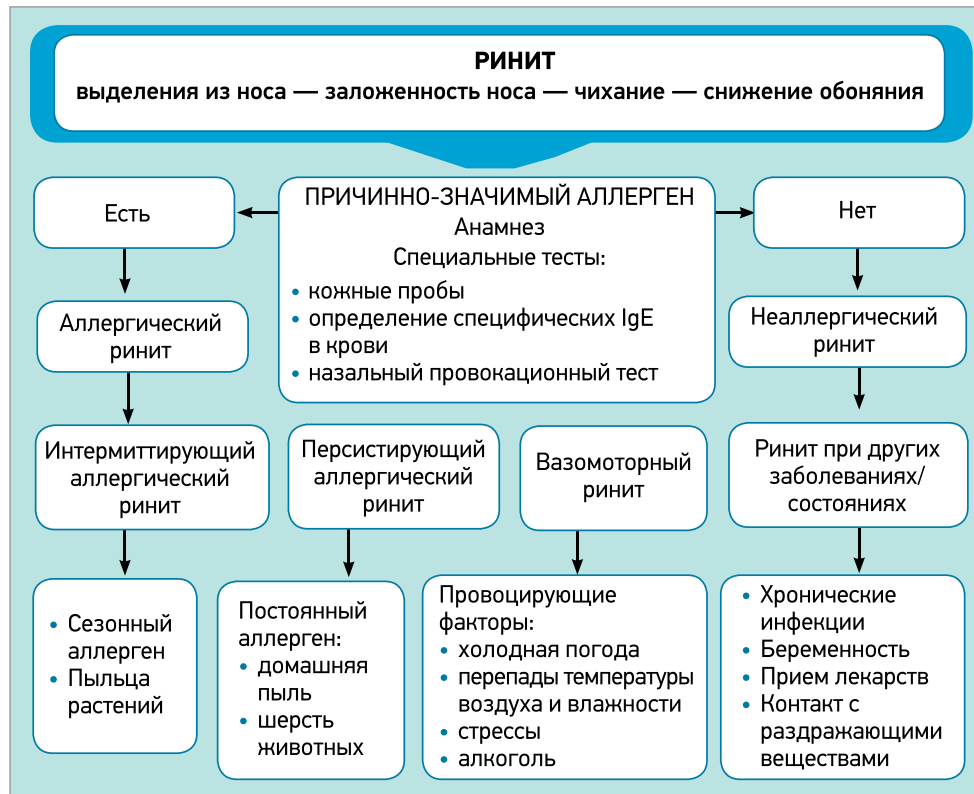


Рис. Алгоритм диагностического поиска при АР [16]

Таблица 2. Общие дифференциально-диагностические признаки аллергических и псевдоаллергических реакций		
Признаки	Аллергические реакции	Псевдоаллергические реакции
Аллергические заболевания в семье	Часто	Редко
Атопические заболевания у больного	Часто	Редко
Количество аллергена, вызывающее реакцию	Минимальное	Относительно большое
Зависимость между дозой аллергена и выраженностью реакции	Отсутствует	Присутствует
Кожные тесты со специфическими аллергенами	Обычно положительные	Отрицательные либо ложноположительные
Общий IgE в сыворотке крови	Повышен	В пределах нормы
Специфический IgE	Выявляется	Отсутствует

Или сразу же происходит выброс проводника воспалительной и аллергической реакции гистамина, а дальнейшее течение аналогично настоящей аллергии, так что отличить эти два состояния действительно сложно, тем более что антигистаминные препараты помогают в обоих случаях.

Согласно В.Е. Казмирчук (2008), различают три типа псевдоаллергических реакций:

- связанные с нарушением обмена гистамина;
- обусловленные неадекватной активацией комплемента;
- вызванные нарушением метаболизма жирных кислот, в первую очередь арахидоновой кислоты и продуктов ее обмена.

Нарушение обмена гистамина связывают с повышенной гистаминолиберацией (высвобождение гистамина); сниженной гистаминопексией (связывание гистамина); дисбактериозом; употреблением продуктов, содержащих гистамин.

Чаще всего псевдоаллергические реакции приводят к кожным проявлениям или к нарушению работы кишечника. Например, к псевдоаллергии относится такой известный синдром, как непереносимость лактозы. Специалисты говорят, что из 10 случаев пищевой аллергии 7-8 будет проявлениями псевдоаллергии, а причинами служат даже не сами продукты, а консерванты, красители и другие вспомогательные вещества. Многие непереносимости отдельных медикаментов – особенно в случае с контрастами для рентгена, некоторыми обезболивающими и растворами

для замещения плазмы крови – тоже псевдоаллергического типа.

Основной симптом – это, конечно, выброс гистамина в организм. У него достаточно типичные проявления, описанные выше, так что диагностировать гистаминную атаку несложно. Интересно, что гистамин не всегда высвобождается в ответ на вещество, которое человек не переносит. Иногда резкое похолодание или яркое солнце вызывает выброс гистамина.

Однако главной причиной псевдоаллергической симптоматики становятся вещества, известные как либераторы, или высвободители гистамина. Им не нужен иммуноглобулин для контакта, они действуют напрямую. Среди них, помимо лактозы, – вкусовые добавки (глутамат натрия, добавки магния и кальция, улучшающие вкус продуктов), различные вещества-консерванты (бензоатового или сульфидного типа и даже безобидная, казалось бы, аскорбиновая кислота – витамин С), красители (особенно тетразины), остатки удобрений (нитраты, нитриты), остатки ядов для борьбы с сельскохозяйственными вредителями (пестициды), соли тяжелых металлов.

Ответом на попадание этих веществ в организм, кроме общей интоксикации, становится массивное высвобождение гистамина, а дальше – кожная сыпь, диарея или запор, отеки, скачки давления, слезоточивость, насморк и т. д.

Среди пищевых продуктов, вызывающих ложную аллергию, «чемпионами» считаются упомянутая выше лактоза, орехи

(особенно арахис) и все, что приготовлено с ними или на их основе, рыба и другие морепродукты, многие ягоды (особенно клубника) и почти все цитрусовые.

Отличить псевдоаллергию от настоящей достаточно сложно, поскольку протекают эти реакции практически одинаково: могут слезиться глаза и свербеть в носу, появляться высыпания на коже и наблюдаться проявления анафилаксии. Для дифференциальной диагностики делают анализ на уровень иммуноглобулина IgE: в случае псевдоаллергии он не повышается, а при истинной аллергии – да. Также для определения природы аллергической реакции делают цитологические мазки и тесты кожных покровов (табл. 2).

Среди прочих каверз псевдоаллергии – возрастные рамки. Истинная аллергия, как правило, возникает в раннем возрасте и остается с человеком на всю жизнь. Сформировавшись, антиген уже никогда не станет «молчать» в ответ на аллерген. А вот ложную аллергию обычно ассоциируют с изменениями в организме. Под угрозой люди в возрасте от 35-40 лет – начинается редукция, активность яичников снижается. Именно в этом возрасте часто имеют значение плохое функционирование печени и другие метаболические особенности. У лиц старше 50 лет определяющая черта – недостаточное функционирование разных систем органов и сопутствующие заболевания. Например, проблемы с щитовидной железой или расстройства желудочно-кишечного тракта. Поэтому следует обращать внимание и на возраст человека, когда впервые начались проявления «аллергии».

В диагностике псевдоаллергии иногда помогает определение уровня диаминоксидазы (DAO), которая расщепляет гистамин. Дефицит DAO является одной из причин непереносимости гистамина, развивающейся вследствие экзогенного потребления гистамина при снижении активности DAO. Последняя снижается при употреблении алкоголя, разнообразных лекарств, хронических воспалительных заболеваниях кишечника и дефиците витамина В₆ (коэнзим DAO). Достоверным методом диагностики является кожная проба с 0,1% раствором гистамина. Сохранение папулы в месте алергопробы (прик-теста) размером ≥5 мм в течение 50 мин вместе с характерными симптомами является достоверным подтверждением диагноза пищевой непереносимости гистамина и основанием для назначения заместительной терапии фермента DAO.

При легкой стадии псевдоаллергии помогут антигистаминные препараты – таблетки либо капли в нос или глаза. Иногда достаточно однократного приема препарата для снятия симптомов. Если степень заболевания относится к разряду средней, в ход идут те же антигистамины, но уже в виде внутримышечных или внутривенных инъекций (например, Супрастин): так препарат начинает действовать быстрее. Выбор препарата врач осуществляет в соответствии с симптоматикой и с учетом того, имеет ли место, например, псевдоаллергический отек Квинке либо псевдоаллергический конъюнктивит. Может быть назначено переливание плазмы (жидкой части крови). Она обогащена С₁-ингибитором, который является ключевым регулятором процессов псевдоаллергической реакции.

Справка «ЗУ»

Антигистаминные препараты показаны как при аллергическом рините (вне зависимости от степени тяжести заболевания), так и при псевдоаллергии. На фармацевтическом рынке Украины присутствует европейский антигистаминный препарат – **Алерзин (левоцетиризин) от компании EGIS Pharmaceuticals PLC (Венгрия)**. Выпускается **Алерзин** в форме таблеток и оральных капель, что позволяет использовать его как у взрослых, так и у детей. Как известно, левоцетиризин оказывает не только мощное антигистаминное, но и противовоспалительное действие, способное обеспечить дополнительные клинические преимущества (Walsh G.M., 2009). Применение препарата 1 раз в сутки обеспечивает удобство приема и высокий комплаенс, а возможность использовать **Алерзин** в течение 12 месяцев без перерыва свидетельствует о высоком профиле безопасности.

Список литературы находится в редакции.



Алерзин

левоцетиризин

ПОПЕРЕДЖАЄ РОЗВИТОК ТА ПОЛЕГШУЄ ПЕРЕБІГ АЛЕРГІЇ*

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ*

Діти 2–6 років:

5 крапель (1,25 мг)
2 рази на добу

Дорослі та діти
старші 6 років:

20 крапель (5 мг) або 1 таблетка
1 раз на добу

*Інструкція для медичного застосування препарату Алерзин. Р.П. № UA/9862/01/01, № UA/9862/02/01. Умови відпуску: без рецепта. Діюча речовина: левоцетиризин дигідрохлорид. Фармакотерапевтична група. Антигістамінні засоби для системного застосування. Код АТХ R06A E09. Показання. Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки. Протипоказання. Підвищена чутливість до левоцетиризину або до будь-якої іншої складової даної лікарської форми, або до будь-яких похідних піперазину. Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну) < 10 мл/хв. Побічні реакції. Сонливість, стомлюваність, головний біль, сухість у роті та інші. Прийом препарату слід припинити у разі появи будь-якого із побічних ефектів і коли причина його розвитку не може бути встановлена однозначно. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПІС. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

Застосування дієтичної добавки на основі L-аргініну, L-карнітину й інозину при астенії та синдромі хронічної втоми

Термін «астенія» запозичений із грецької мови: **a-** означає відсутність, **esthénos** – енергійність, силу. У різних пацієнтів астенія супроводжується різними скаргами та відчуттями. Частота астенії як однієї з причин звернення до лікаря в амбулаторних умовах сягає майже 30%. З-поміж цих випадків частка хронічної втоми становить до 10%, а синдром хронічної втоми (СХВ) як окремий діагноз встановлюється в 0,2-0,7% звернень до лікаря.

Надзвичайно важливо відрізнити астенію від слабкості, запаморочення чи задишки, оскільки пацієнти нерідко плутають ці стани. Важливою характеристикою астенії виступає фактор часу: втома вважається тривалою, якщо утримується понад 1 міс, хронічною – при персистенції впродовж понад 6 міс. Безумовно, найефективнішим лікуванням астенії є усунення фонового патологічного стану, що її спричинив, однак у 20% випадків установити точний етіологічний діагноз неможливо. Значна поширеність астенії є передумовою її потужного несприятливого соціального й економічного впливу та причиною особливої важливості діагностики й усунення цього стану (Young P. et al., 2010).

Своєю чергою, СХВ характеризується значною втомлюваністю невідомої етіології, що є стійкою й обмежує функціональні можливості пацієнта. Відмінністю СХВ від астенії є відсутність відновлення після періоду тривалого сну чи відпочинку (Fernandez A.A. et al., 2009). Окрім того, СХВ притаманна не лише втома, а й широкий спектр інших симптомів: артралгії, м'язові, головні болі, тривожність, депресивні симптоми, когнітивні розлади,

порушення сну, низька толерантність до фізичних навантажень (Afari N., Buchwald D., 2003; Wyller V.B., 2007). Існує кілька теорій етіопатогенезу СХВ, зокрема інфекційна, імунологічна та нейроендокринна.

Точну поширеність СХВ установити неможливо, оскільки вона залежить від діагностичних критеріїв і характеристик включеного в дослідження контингенту хворих. Епідеміологічні дослідження, проведені в США та Великій Британії, зафіксували цей стан у межах від 0,007 до 2,5% загальної популяції (Jason L.A. et al., 1999). Серед пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу на первинну ланку, поширеність СХВ дорівнює 0,5-2,5% (Royal Australasian College of Physicians Working Group, 2002). СХВ переважно вражає молодих дорослих віком 20-40 років, хоча симптоми можуть виникати й у дитинстві, підлітковому та старечому віці (Engleberg N., 2002). Жінки страждають на СХВ у 2-3 рази частіше, ніж чоловіки (Royal Australasian College of Physicians Working Group, 2002). У типових випадках СХВ розвивається раптово, гостро, зазвичай у раніше здорових осіб. Стартовими симптомами переважно

Таблиця. Діагностичні критерії СХВ (Fukuda K. et al., 1994)	
1. Персистуюча хронічна втома (щонайменше 6 міс) чи інтермітуюча неояснювана хронічна втома з рецидивами, що не є результатом нещодавніх перевантажень. Не зменшується після відпочинку. Призводить до достовірного зниження активності пацієнта порівняно з вихідним рівнем	
2. Виключення інших захворювань, які можуть спричиняти хронічну втому. Після початку втоми впродовж ≥6 міс мають бути наявні чотири з перерахованих далі малих критеріїв (ознак або симптомів)	
Малі критерії:	1) нещодавнє порушення пам'яті чи концентрації
	2) одинофагія
	3) аксіяльні чи шийні аденопатії, що супроводжуються болем
	4) міалгії
	5) поліартралгії без запалення та почервоніння
	6) нетиповий головний біль (більша частота, вища інтенсивність, довша тривалість)
	7) сонливість, яка не минає після відпочинку
	8) дискомфорт після фізичного навантаження, що триває понад 24 год

виступають гарячка, біль у горлі, кашель, м'язовий біль (Strauss S., 2006). Оскільки патогномонічних ознак або специфічних тестів для діагностики СХВ не існує, діагноз встановлюється на клінічній основі після виключення інших причин утоми (депресія, отруєння фосфорорганічними сполуками чи розчинниками, інфекційні процеси, новоутворення, анемія, серцева недостатність, порушення роботи щитоподібної залози, імунodefіцити тощо) (Fernandez A.A. et al., 2009).

Діагностичні критерії СХВ, запропоновані Центром із контролю захворювань і Міжнародною групою з вивчення СХВ (1994), представлено в таблиці.

Лікування СХВ є складним і багатограним, воно може включати когнітивно-поведінкову терапію, програми фізичних навантажень, фармакотерапію тощо. Нині, в часи поліпрагмазії та перевантаження медикаментозними препаратами, продовжує укріплюватися позиція дієтичних добавок із доведеною ефективністю, що здатні сприятливо впливати на різні ланки патогенезу астенії та СХВ.

Так, амінокислота L-аргінін бере участь у синтезі оксиду азоту, виступає попередником у реакціях утворення поліамінів, проліну, глутамату, креатиніну та сечовини. У кількох клінічних та експериментальних дослідженнях було показано, що екзогенне надходження L-аргініну в дозах, які перевищують нормальне споживання цієї амінокислоти з їжею, чинить низку сприятливих фармакологічних ефектів, зокрема знижує ризик серцево-судинних захворювань, покращує імунну відповідь, протидіє гіперацидним станам шлунка (Yagi A., Suzuka A., 2016). У разі СХВ особливо важливо, що добавки L-аргініну активують роботу аденозинмонофосфаткіназного шляху, оскільки саме аденозинмонофосфаткіназа виступає ключовим ферментом енергетичного гомеостазу клітин. К. Hirstina та співавт. (2014) виявили сприятливий вплив L-аргініну на енергетичний баланс незалежно від віку та попередніх захворювань у різних популяціях пацієнтів (молоді фізично активні дорослі, особи похилого та старечого віку, хворі на стенокардію напруження).

Ще одна амінокислота – L-карнітин – теж задіяна в енергетичному метаболізмі м'язових і мозкових клітин, а також міокарда. L-карнітин і його похідні необхідні для транспорту жирних кислот у мітохондрії в процесі використання ліпідів для енергетичних потреб клітини. У дослідженні за участю осіб похилого віку зі СХВ уживання L-карнітину впродовж 6 міс забезпечило покращення як когнітивних функцій, так і фізичного стану пацієнтів (наростання м'язової маси, зниження жирової маси, зменшення вираженості втоми). Наприкінці дослідження біль у м'язах у групі L-карнітину зменшився на 27% проти 3% у групі плацебо (p<0,05); тривала втома після фізичних навантажень – на 51% проти 4% відповідно (p<0,0001); розлади сну – на 28% проти 4% (p<0,05); тяжкість утоми за бальною оцінкою – на 22,5, натомість у групі плацебо цей показник зріс на 1,2 бала (p<0,0001). Також

відзначалося зменшення вмісту загального холестерину (Malaguarnera M. et al., 2007). Показано, що добавки L-карнітину зменшують тяжкість ішемічного ушкодження міокарда (Brevetti G. et al., 1991; Liu B. et al., 1996) та чинять низку нейробіологічних ефектів: модулюють енергетичний і фосфоліпідний метаболізм, покращують морфологію синапсів та синаптичну передачу багатьох нейротрансмітерів (Pettegrew J.W. et al., 2000; Virmani A., Binienda Z., 2004). С. Ciaci та співавт. (2007) продемонстрували, що L-карнітин достовірно знижував астенію за візуально-аналоговою шкалою Скотта-Гаскінсона у хворих на целіакію. Патогенетична доцільність застосування L-карнітину при СХВ зумовлена ще й тим, що СХВ супроводжується достовірним зниженням вмісту цієї сполуки в лімфоцитах периферичної крові порівняно зі здоровими добровольцями з групи контролю. Оскільки низька внутрішньоклітинна концентрація L-карнітину та його похідних може бути причиною й імунологічних розладів, і порушень енергетичного балансу клітин і тканин при СХВ, доцільним є його застосування у вигляді дієтичних добавок (Majeed T. et al., 1995).

Інозин – синтетичне пуринове похідне з імуномодуючими та протівірусними властивостями. Інозин було схвалено як медичний препарат у 1971 р., на сьогодні він наявний на фармацевтичних ринках понад 70 країн. Інозин застосовується для лікування підгострого склерозуючого паненцефаліту, герпетичних, папіломавірусних і цитомегаловірусних інфекцій, гострих респіраторних вірусних інфекцій, кору та станів, які супроводжуються імуносупресією (Sliva J. et al., 2019). F. Diaz-Mitoma та співавт. (2003) рандомізували пацієнтів із СХВ у групі інозину та плацебо й виявили достовірне зростання активності природних кілерів у хворих, які приймали інозин (23,7±7,5 проти 14,7±3,4 у групі плацебо; p<0,03), що супроводжувалося покращенням клінічного стану учасників дослідження. Група інозину також характеризувалася достовірним збільшенням кількості CD4+ Т-хелперів. Оскільки група авторів виявила зниження активності природних кілерів у пацієнтів із СХВ, отримані результати можуть свідчити про доцільність призначення інозину цим хворим.

Дієтична добавка Танікор® (компанія «Асіно») містить 250 мг L-аргініну, 70 мг L-карнітину та 50 мг інозину в одній капсулі. Танікор® може бути рекомендований як додаткове джерело цих складників. Збалансована комбінація діючих речовин цієї дієтичної добавки сприяє нормалізації та підтриманню енергетичного метаболізму, збереженню нормального рівня холестерину в крові, захисту ліпідного шару клітинних мембран від руйнівної дії вільних радикалів. Зазначені компоненти дієтичної добавки Танікор® можуть сприяти усуненню астенії та СХВ.

Список літератури знаходиться в редакції.
Підготувала **Лариса Стрільчук**
UA-TANI-PUB-072020-023

Танікор®

Інозин/L-аргінін/L-карнітин



Сприяє покращенню ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ²

Сприяє нормалізації ЛІПІДНОГО ОБМІНУ¹

Сприяє поліпшенню ЕНЕРГО-ПОСТАЧАННЯ МІОКАРДА³

Склад: активні речовини: L-аргініну, L-карнітину тартрату, інозину; 1 капсула містить: L-аргініну 250 мг; L-карнітину 70 мг; інозину 50 мг. Допоміжні речовини: наповнювачі: кальцій карбонат, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, магнію стеарат; оболонка капсули: желатин, барвник: титану діоксид. **Рекомендації до споживання:** Танікор® може бути рекомендований в якості дієтичної добавки до раціону харчування, як додаткове джерело інозину, L-аргініну та L-карнітину. Збалансована комбінація діючих речовин сприяє підтримці нормального енергетичного обміну речовин у осіб, що мають ускладнення роботи серцево-судинної та ендокринної систем. Танікор® допомагає підтримувати нормальний рівень холестерину в крові. **Спосіб застосування та рекомендації до дозування:** дієтичну добавку рекомендовано приймати дорослим внутрішньо, до їди, не розжовувати та запивати достатньою кількістю води. Ділова доза становить для дорослих по 2 капсули 2-3 рази на добу, або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Не є лікарським засобом.

1. Schulze F., Glos S., Petruschka D. et al. (2009) L-Arginine enhances the triglyceride-lowering effect of simvastatin in patients with elevated plasma triglycerides. Nutr. Res., 29(5): 291–297. 2. Мищенко Л.А. Роль інозина, L-аргініну, L-карнітину в кардіометаболической терапії. // Здоров'я України 21 сторінка № 11-12 (432-433), 2018 р. С. 21. 3. Сидорова Н.Н. Устранение гипоксии кардиомиоцита при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: в тренде мультимедийной терапии. Здоров'я України, тематичний номер «Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія» № 4 (65) вересень 2019.

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



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

Редакційна колегія

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

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009

Передплатний індекс: 35272

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

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Тетяна Черкасова**

Контактні телефони

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

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано в ТОВ «Глянец»,
м. Київ, вул. Олександра Довженка, 3.
Підписано до друку 07.08.2020.
Замовлення №651240. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються та не рецензуються.

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

Всеукраїнська антигіпертензивна асоціація
ГО «Міжнародна асоціація медицини»
За підтримки International Society for Vascular Health



Науково-практична конференція
**Медико-соціальні проблеми
артеріальної гіпертензії
в Україні**

25-27 жовтня,
м. Львів

Місце проведення: Premier Hotel Dnister
(вул. Матейка, 6)

- Сертифікати європейського та українського зразка (сумарно до 30 балів)
- Десять іноземних спікерів
- Майстер-класи та міждисциплінарні дискусії
- Школа кардіології для сімейних лікарів та молодих фахівців-кардіологів

Контакти

+380 (98) 076-76-59
+ 38 (097) 760-63-53
+380 (67) 499-83-31

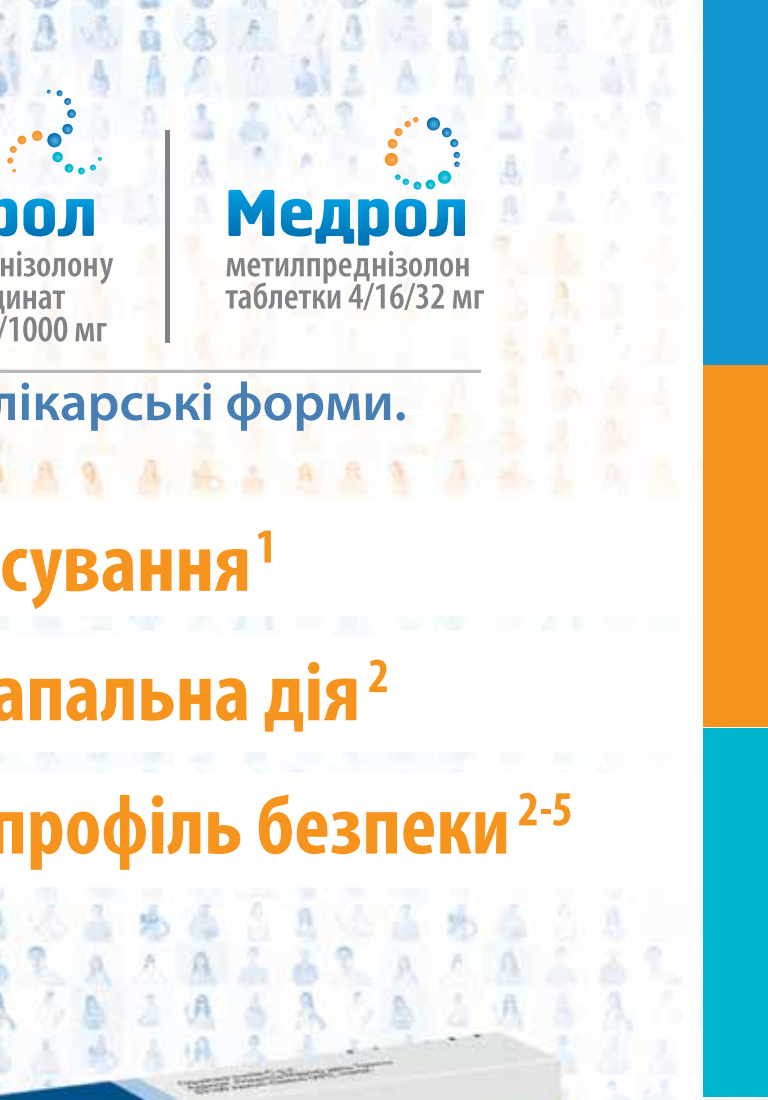


Науково-освітній проект
**ШКОЛА
ЕНДОКРИНОЛОГА**

9-12 вересня 2020 р.,
ОНЛАЙН
www.endotime.com.ua



EndoSchool



**Депо
Медрол**

метилпреднізолону
ацетат, суспензія
для ін'єкцій

**Солу
Медрол**

метилпреднізолону
натрію сукцинат
40/125/500/1000 мг

Медрол

метилпреднізолон
таблетки 4/16/32 мг

Одна молекула. 3 лікарські форми.



60 років застосування¹



Сильна протизапальна дія²



Встановлений профіль безпеки²⁻⁵



**60 РОКІВ
ДОВІРИ¹**

Контролюйте запалення там, де це необхідно

Література: 1. FDA Approved Drug products. Доступно: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> від 05.03.2020. 2. Fiel S.B., Vincken W. Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations. J Asthma. 2006;43(5):321-331. 3. Smith M.D., Ahern M.J., Roberts-Thomson P.J. Pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis: Unproved therapy, unjustified therapy, or effective adjunctive treatment? Annals of the Rheumatic Diseases. 1990;49:265-267. 4. Koyonos L., Adam B.Y., Allison G. M. et. al. A Randomized, Prospective, Double-Blind Study to Investigate the Effectiveness of Adding DepoMedrol to a Local Anesthetic Injection in Postmeniscectomy Patients With Osteoarthritis of the Knee. The American Journal of Sports Medicine. 2009; 37(6):1077-1082. 5. Czock D., Frieder K., Franz M. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. Clin Pharmacokinet. 2005;44(1): 61-98.

МЕДРОЛ (метилпреднізолон). Таблетки 4 мг по 30 таблеток в упаковці; 16 мг по 50 таблеток в упаковці; 32 мг по 20 таблеток в упаковці.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.
Показання до застосування. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози, шкірні захворювання, алергічні стани, захворювання очей і органів дихання, гематологічні та онкологічні захворювання, набряковий синдром, захворювання травного тракту та нервової системи, трансплантація органів; туберкульозний менингіт із субарахноїдальним блоком або при загрозі блока, у поєднанні з відповідною протитуберкульозною хімотерапією; трихінельоз із ураженням нервової системи або міокарда. **Спосіб застосування та дози.** Початкова доза препарату може варіювати залежно від показань. Високі дози можуть бути застосовані при таких клінічних ситуаціях, як розсіяний склероз (200 мг/добу), набряк мозку (200–1000 мг/добу) і трансплантація органів (до 7 мг/кг/добу). **Протипоказання.** Системні грибкові інфекції. Системні інфекції у тих випадках, коли специфічна протимікробна терапія не призначена. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до компонентів препарату. Введення живих або живих ослаблених вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. **Побічні реакції.** Часто спостерігаються: інфекції (включаючи підвищену сприйнятливість до виникнення інфекцій та підвищення тяжкості інфекцій з супресією клінічних симптомів), кушингоїдний синдром, затримку натрію, затримку рідини в організмі, афективний розлад (у тому числі депресивний настрій, ейфорійний настрій), артеріальну гіпертензію, пептичну виразку (з можливою перфорацією та кровотечею), атрофію шкіри, акне, м'язову слабкість, затримку росту, порушення загоєння ран, зниження рівня калію у крові. Більш детально — див. інструкцію. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A4. При супутньому застосуванні кортикостероїдів з нестероїдними протизапальними засобами може збільшуватися частота шлунково-кишкових кровотеч та виразок. Вплив метилпреднізолону на антикоагулянти для перорального застосування є варіабельним. Находили повідомлення як про посилення, так і про зниження ефектів антикоагулянтів при їх супутньому застосуванні з кортикостероїдами. Стероїди можуть знижувати терапевтичний ефект антихолінергічних засобів при лікуванні міastenії гравіс. Оскільки кортикостероїди можуть збільшувати концентрацію глюкози в крові, може виникнути необхідність у корекції дози антидіабетичних засобів. Більш детально — див. інструкцію. **Особливості застосування.** Кортикостероїди можуть підвищувати сприйнятливості до інфекцій; вони можуть маскувати деякі симптоми інфекцій; крім того, на фоні кортикостероїдної терапії можуть розвиватися нові інфекції. Можуть виникати алергічні реакції. Пацієнтам, яким проводять терапію кортикостероїдами та які піддаються впливу незвичайної стресової ситуації, показане підвищення дози швидкодіючих кортикостероїдів до, під час та після стресової ситуації. Кортикостероїди, що застосовуються протягом тривалого періоду часу у фармакологічних дозах, можуть призводити до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (вторинна аденокортикальна недостатність). Більш детально — див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Метилпреднізолон належить до групи синтетичних глюкокортикоїдів. Глюкокортикоїди не тільки виявляють істотний вплив на запальний процес та імунну відповідь, а також впливають на вуглеводний, білковий та жировий обмін, серцево-судинну систему, скелетні м'язи і центральну нервову систему. Більшість показань для застосування глюкокортикоїдів обумовлені їх протизапальними, імуносупресивними і протиперіцидними властивостями. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: UA/2047/02/01, UA/2047/02/02, UA/2047/02/03 від 13.05.2017 р., зі змінами від 21.03.2019 р.

ДЕПО-МЕДРОЛ (метилпреднізолону ацетат). Суспензія для ін'єкцій; по 40 мг у флаконах; по 1 флакону в картонній коробці.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.
Показання. Ендокринні захворювання, ревматичні захворювання, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, шлунково-кишкові захворювання, набрякові стани, захворювання органів дихання; гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. Більш детально — див. інст. **Спосіб застосування та дози.** Препарат застосовують внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, періартикулярно, інтрабурсально або шляхом введення в м'які тканини, шляхом введення в патологічний осередок та пряму кишку, інтрасиновіально. Доза повинна бути індивідуальною та залежати від тяжкості захворювання і відповіді пацієнта на лікування. Загалом тривалість лікування повинна бути якнайкоротшою (наскільки це можливо). Пацієнтам з аденогенітальним синдромом може бути достатньо одноразової внутрішньом'язової ін'єкції 40 мг кожні два тижні. Для підтримуючої терапії пацієнтів з ревматоїдним артритом доза щотижневого внутрішньом'язового введення знаходиться в діапазоні 40-120 мг. Більш детально — див. інст. **Протипоказання.** Гіперчутливість до метилпреднізолону ацетату або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. Інтракельне введення, внутрішньовенне введення, епідуральне введення, інтраназальне введення та введення в око, а також деякі інші місця ін'єкції (шкіра у ділянці черепа, ротоглотка, крилопідпідбінний вузол). Системні грибкові інфекції. Більш детально — див. інст. **Побічні реакції.** Реакції гіперчутливості до будь-яких складових препарату можуть виникати на початку терапії. Серйозні інфекції, включаючи опортуністичні, можуть виникати під час терапії кортикостероїдами. Інші побічні реакції на лікарський засіб включають: судоми, патологічні та компресійні переломи хребців, пептичні виразки з перфорацією або кровотечею, розрив сухожилля, психічні або психотичні розлади, кушингоїдні розлади, порушення толерантності до глюкози, синдром відміни стероїдів, артеріальну гіпертензію, міопатію, глаукому, катаракту, висип, затримку рідини, біль у животі, нудоту, головний біль та запаморочення. Більш детально — див. інст. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Метилпреднізолон є субстратом ферменту цитохрому P450 (CYP) і метаболізується переважно за участю ізоферменту CYP3A. При одночасному застосуванні з інгібітором CYP3A4, можливо, буде необхідно знизити дозу метилпреднізолону з метою уникнення стероїдної токсичності. При одночасному застосуванні з індуктором CYP3A4, можливо, буде необхідно збільшити дозу метилпреднізолону для досягнення бажаного ефекту. Одночасне застосування з антигіпертензивними препаратами може призвести до часткової втрати контролю над артеріальною гіпертензією, оскільки мінералокортикоїдний ефект кортикостероїдів може спричинити підвищення показників артеріального тиску. Більш детально — див. інст. **Особливості застосування.** У разі внутрішньосуглобового введення та/або іншого місцевого застосування потрібно дотримуватися стерильної методики для запобігання ятрогенним інфекціям. Внутрішньосиновіальна ін'єкція кортикостероїду може призвести до розвитку системних та місцевих ефектів. Кортикостероїдні слід застосовувати з обережністю пацієнтам з епілептичними розладами. Слід дотримуватися обережності під час тривалої терапії кортикостероїдами пацієнтів літнього віку через підвищений ризик остеопорозу, також через ризик затримки рідини, що може спричинити артеріальну гіпертензію. Більш детально — див. інст. **Фармакологічні властивості.** Депо-Медрол є стерильною суспензією для ін'єкцій, що містить синтетичний глюкокортикоїд метилпреднізолону ацетат. Він чинить сильну та тривалу протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію і проявляє більш потужний протизапальний ефект, ніж преднізолон. Окрім цього, Депо-Медрол спричиняє меншу затримку рідини та натрію, ніж преднізолон. Депо-Медрол можна вводити внутрішньом'язово для досягнення тривалої дії, а також in situ для місцевого лікування. Тривала активність препарату Депо-Медрол пов'язана з більш високим вивільненням діючої речовини. Більш детально — див. інст. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/10030/01/01 від 24.06.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1438. Зміни внесені Наказом МОЗУ № 1250 від 26.05.2020 р.

СОЛУ-МЕДРОЛ (метилпреднізолон). Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій, по 40 мг, 125 мг у двоємісних флаконах; 500 мг, 1000 мг у флаконах + 1 флакон із розчинником; по 1 флакону у картонній коробці.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.
Показання. Ендокринні розлади, ревматичні захворювання, коллагенози (системні хвороби сполучної тканини), дерматологічні захворювання, алергічні стани, офтальмологічні захворювання, захворювання шлунково-кишкового тракту, респіраторні захворювання; стани, які супроводжуються набряками; імуносупресивне лікування, гематологічні та онкологічні захворювання, захворювання нервової системи та ін. **Спосіб застосування та дози.** Солу-Медрол можна призначати у вигляді в/в або в/м ін'єкції, або у вигляді в/в інфузій. Як додаткова терапія при станах, що загрожують життю, СолуМедрол рекомендовано вводити 30 мг/кг в/в впродовж щонайменше 30 хвилин. Введення можна повторювати кожні 4-6 годин протягом 48 годин залежно від клінічної необхідності. Пульс-терапія при лікуванні ревматоїдних захворювань: 1 г/добу в/в протягом 1-4 днів або 1 г/місяць протягом 6 місяців в/в. Більш детально - див. інструкцію для застосування. **Протипоказання:** системні грибкові інфекції. Гіперчутливість до метилпреднізолону або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Солу-Медрол у дозуванні 40 мг протипоказаний пацієнтам з відомою або підозрюваною алергією на коров'яче молоко. За пацієнтами, які належать до нижченаведених особливих груп ризику, необхідно проводити ретельне медичне спостереження, а лікування вони повинні отримувати протягом якнайкоротшого періоду: діти, пацієнти з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, психіатричними симптомами в анамнезі, окремими інфекційними хворобами, зокрема туберкульозом або певними вірусними захворюваннями, наприклад герпесом або оперізуючим герпесом, що супроводжуються симптомами в ділянці ока. **Побічні реакції.** Опортуністичні інфекції, перитоніт, розвиток кушингоїдного стану, супресія гіпофізарно-аденокортикальної осі, метаболічний ацидоз, затримка натрію, затримка рідини, гіпокаліємічний алкалоз, прояви латентного цукрового діабету, підвищена потреба в інсуліні або пероральних гіпоглікемічних засобах у хворих на цукровий діабет, психічні розлади, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, петехії, пептична виразка з можливістю подальшої перфорації та кровотечі, шлункова кровотеча, панкреатит, екхімоз, потоншення шкіри, стероїдна міопатія, остеопороз. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При одночасному призначенні метилпреднізолону та циклоспорину відбувається взаємне пригнічення метаболізму. Препарати, що впливають на активність CYP3A4, можуть впливати на метаболізм метилпреднізолону і, тим самим, змінювати його кліренс. Метилпреднізолон може збільшувати кліренс хронічних високих доз аспірину. Кортикостероїди можуть як підвищувати, так і знижувати ефективність пероральних антикоагулянтів (більш детально — див. інструкцію для застосування). **Особливості застосування.** Глюкокортикостероїди можуть маскувати деякі ознаки інфекції, а під час їх застосування можуть виникати нові інфекції. Під час застосування кортикостероїдів може знижуватися опірність організму та його здатність локалізувати інфекцію. Введення живих або живих атенуюваних вакцин протипоказане пацієнтам, які отримують імуносупресивні дози кортикостероїдів. З огляду на високу частоту атрофії підшкірної клітковини слід уникати ін'єкцій в дельтоїдний м'яз. **Фармакологічні властивості.** Ін'єкційна форма метилпреднізолону (синтетичний глюкокортикостероїд) для внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення. Даний висококонцентрований розчин підходить для лікування патологічних станів, при яких необхідна ефективна та швидка дія гормону. Метилпреднізолон чинить сильну протизапальну, імуносупресивну та антиалергічну дію. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення в Україні: № UA/2047/01/01, UA/2047/01/02, UA/2047/01/03, UA/2047/01/04 від 22.07.2019 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1655. Зміни внесені Наказом МОЗУ № 856 від 13.04.2020 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

О.О. Гармш, к.м.н., старший науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Побічні ефекти терапії глюкокортикоїдами

У 2007 році робоча група Європейської протиревматичної ліги (EULAR) опублікувала рекомендації з менеджменту системної терапії глюкокортикоїдами (ГК) при ревматичних захворюваннях і визначила такі їхні основні побічні дії: серцево-судинні, ендокринні, дерматологічні й офтальмологічні захворювання, інфекції, психологічні розлади, патологія шлунково-кишкового тракту й опорно-рухового апарату (включаючи остеопороз).



О.О. Гармш

Відомо, що всі побічні ефекти ГК є дозозалежними; потенційно їх можливо уникнути за рахунок раціонального підбору дози. Проте наразі питання визначення порогової дози та терміну прийому ГК, коли користь перевищує ризик, залишається невирішеним. У метааналізі результатів рандомізованих клінічних досліджень (РКД), опублікованому 2009 року (Hoes J., 2009), кількість побічних реакцій у разі прийому ГК у дозі <30 мг/добу в пацієнтів із ревматоїдним артритом (РА) становила 43/100 пацієнто-років (95% довірчий інтервал (ДІ) 30-55). Інший метааналіз, також опублікований у 2009 році, об'єднав результати 6 РКД, порівнюючи низькі дози ГК (5-10 мг/добу) з плацебо (Ravindran V., 2009). Відповідно до цього метааналізу, групи не відрізнялися за будь-якими побічними реакціями. За даними 11-річного спостереження за пацієнтами в дослідженні COBRA, захворюваність на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет (ЦД) була вищою в групі, котра отримувала метотрексат (MTX) + сульфасалазин (ССЗ) + преднізолон порівняно з монотерапією ССЗ, але частота серцево-судинних захворювань була однаковою між двома групами (van Tuyl L., 2010).

Семирічне дослідження французької когорти хворих на ранній артрит (ESPOIR) не виявило надмірного ризику розвитку ускладнень у разі прийому низьких доз ГК (середня доза – 3,1±2,9 мг/добу). Зареєстровано лише несуттєві чисельні відмінності кількості серцево-судинних подій, інфекцій та остеопоротичних переломів серед пацієнтів, які отримували дуже низькі дози ГК, порівняно з тими, хто ніколи не отримував ГК.

Вплив ГК на серцево-судинні захворювання та смертність

Уже понад 20 років у світовій літературі дискутується питання скорочення тривалості життя у хворих на РА (порівняно із загальною популяцією) переважно за рахунок серцево-судинної токсичності ГК (Wei L., 2004; Davis J., 2007). Американськими дослідниками було вивчено асоціацію між показниками загальної та серцево-судинної смертності залежно від добової та кумулятивної дози преднізолону (Inmaculada del Rincon, 2014). Протягом 5-річного (з 1996 по 2001 рік) спостереження за 779 хворими на РА було зареєстровано 237 летальних випадків, що дорівнює показнику загальної смертності 3,2 на 100 пацієнто-років (95% ДІ 2,8-3,7), де серцево-судинна смертність становила 1,8 (95% ДІ 1,5-2,1) пацієнто-років. Порівняно з тими, хто не приймав ГК, підвищення смертності було зареєстровано в разі прийому преднізолону в дозі 8-15 мг/добу (відносний ризик (ВР) 1,78; 95% ДІ 1,22-2,60) та було дозозалежним, де ВР зростав на 1,07 (95% ДІ 1,05-1,08) на кожен міліграм преднізолону на добу. Мінімальна

кумулятивна доза, котра спричиняла зростання загальної смертності, дорівнювала 40 г (ВР 1,74; 95% ДІ 1,25-2,44) зі зростанням ВР для загальної смертності на 1,12 (95% ДІ 1,10-1,14) на кожен грам прийому ГК на рік і 1,16 для показника серцево-судинної смертності (95% ДІ 1,12-1,19). Кумулятивна доза в 40 г є реальною для багатьох пацієнтів із РА та потребує прийому 5 мг преднізолону щоденно протягом 20 років.

Однак результати 23-річного спостереження за хворими на ранній РА, котрі брали участь у дослідженні COBRA, продемонстрували зниження смертності нижче за популяційний рівень за рахунок раннього агресивного лікування «до досягнення мети» (рис. 1). Пацієнти із середньою тривалістю хвороби в 4 міс отримували в одній групі монотерапію ССЗ, а в другій – комбіновану терапію ССЗ (2 г/добу), МТХ (7,5 мг/тиж) і преднізолоном 60 мг/добу зі зниженням до 7,5 мг/добу протягом 7 тиж і відміною через 28 тиж. На основі даних дослідження було виокремлено 5 факторів, які суттєво впливали на підвищення смертності: ступінь рентгенологічного прогресування через 28 тиж лікування; високий рівень функціональної недостатності (за індексом НАQ); швидкопрогресивний перебіг артриту та наявність антигенів HLA-DR2 або 3.

Спостереження майже 10 тис. пацієнтів із бази даних національної статистики Великої Британії протягом 5 років показало, що прийом ГК у пацієнтів із РА в поєднанні з ЦД підвищує ВР смертності в 4,4 раза порівняно з тими, хто не приймав ГК (95% ДІ 3,83-5,14). За даними тієї самої бази, вірогідність призначення ГК у разі поєднання РА з ЦД була втричі нижчою, ніж за відсутності ЦД у пацієнтів із РА. Доцільно зазначити, що пацієнти з РА, котрі мали ЦД, були старшого віку (з ЦД – 64 роки vs без ЦД – 59 років), переважно чоловічої статі (з ЦД – 37% vs без ЦД – 30%), мали в анамнезі ожиріння (з ЦД – 30% vs без ЦД – 27%) і курили (з ЦД – 58% vs без ЦД – 50%), частіше приймали ГК (із ЦД – 31% vs без ЦД – 23%) і мали значно більшу кількість макроваскулярних захворювань (із ЦД – 11% vs без ЦД – 4%).

Необхідно зазначити, що ГК-індукований ЦД має деякі особливості діагностики. Зважаючи на те, що рівень глюкози підвищується через 4-6 год після прийому ГК і триває 13-16 год, дослідження глюкози натще не є інформативним (Eur. J. Rheumatol., 2018).

Для діагностики слід використовувати:

- рівень глюкози ≥ 11 ммоль/л при вибіркового визначенні (12:00 / 2 год після їди);
- глюкозотолерантний тест (2 год після їди глюкоза ≥ 11 ммоль/л);
- глюкоза натще $\geq 6,99$ ммоль/л;
- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$.

ГК-індукована наднирникова недостатність

Останніми роками проблема ГК-індукованої надниркової недостатності (НН) привертає увагу медичної спільноти. Серед ревматологічних хворих, які приймають ГК, розповсюдженість НН варіює від 14 до 63%. Її симптоми неспецифічні та в більшості випадків складаються зі втоми, нудоти, анорексії та втрати ваги, що часто трактується як загострення основного захворювання й зумовлює підвищення дози ГК. Особливістю перебігу ГК-індукованої НН є відсутність мінералокортикоїдної недостатності та (нерідко) наявних симптомів синдрому Кушинга.

Клінічний випадок, опублікований у 2019 році в журналі Indian Pediatrics, демонструє складнощі діагностики цього патологічного стану. У хворого 14 років з ювенільним ідіопатичним артритом, який протягом 3 років додатково

до базисної терапії МТХ, ССЗ й адалімумабом отримував метилпреднізолон (МП) у дозі 80 мг 1 раз на 2-3 міс внутрішньосуглобово (в/с), з'явилися транзиторні епізоди значної втоми, гарячки до 39 °С, нудоти та болю в животі. Під час ретельного збору анамнезу було встановлено, що зазначені епізоди виникають через 4-5 тиж після в/с введення МП. Пацієнт не мав відхилень зросту та розвитку, а також ознак синдрому Кушинга. За допомогою тесту із синакеном було діагностовано НН, відмінено в/с введення МП і призначено гідрокортизон у дозі 10 мг 3 р/добу в перший день епізоду, що сприяло нормалізації показників тесту із синакеном.

Згідно з наймасштабнішим метааналізом (1975-2014) щодо оцінки частоти розвитку НН під час прийому ГК при різних захворюваннях (онкологічні, дерматологічні, РА, запальні захворювання кишечника, алергологічні та трансплантологія), 32% пацієнтів мали НН за даними тесту з адренокортикотропним гормоном (АКТГ) через 24 год після останнього прийому ГК, із них клінічні ознаки спостерігалися лише у 2% (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2015). Найчастіше розвиток НН зареєстровано після в/с введення (рис. 2). Відновлення функції наднирників за даними повторного тесту з АКТГ відбувалося менш ніж у половині пацієнтів через 1-6 міс. Дослідники зазначили, що всім пацієнтам із незрозумілими симптомами після відміни ГК необхідно проводити тести для діагностики НН і за потреби призначати замісну терапію гідрокортизоном.

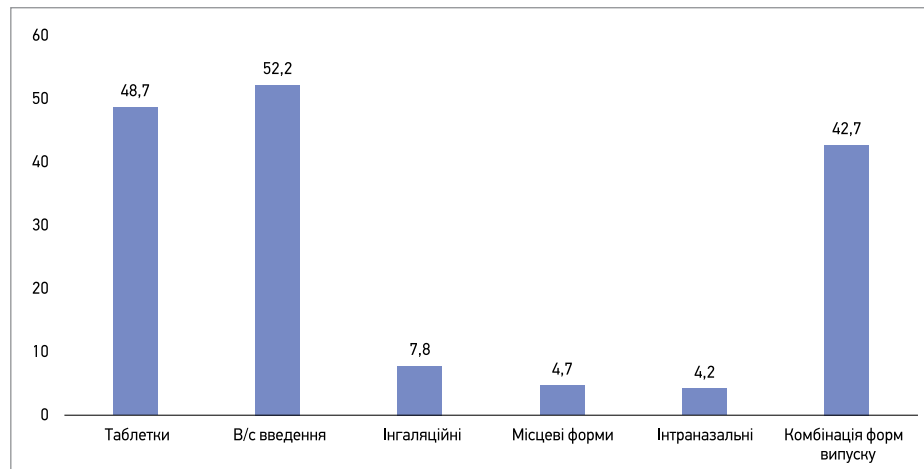


Рис. 2. Частота розвитку НН залежно від форми випуску ГК

За даними Karangizi та співавт. (2019), 46,3% пацієнтів з ураженням нирок при люпус-нефриті, АНЦА-асоційованих васкулітах і гломерулонефриті мали НН за даними тесту із синакеном без будь-яких клінічних проявів. Відновлення функції наднирників за даними повторного тесту із синакеном відбувалося від 8,7±4,6 (50% хворих) до 15,9±9,2 міс (50% хворих) й іноді тривало понад 3 роки. Аналізуючи такі фактори, як стать, вік, тривалість і дози ГК, наявність пульс-терапії, ступінь ураження нирок, не було встановлено жодного клінічного предиктора розвитку НН. Предиктором розвитку НН із чутливістю 100% виявився базальний рівень сироваткового кортизолу $\leq 119,5$ нмоль/л за умови забору лабораторних зразків не пізніше 10-ї години ранку. Використання порогових значень кортизолу, на думку дослідників, дає можливість уникнути тесту із синакеном у 30% пацієнтів. Через відсутність в Україні можливості проводити тест із синакеном і складнощі при проведенні тесту з АКТГ визначення ранкового кортизолу перед початком зниження дози ГК у пацієнтів із підозрою на розвиток НН може бути доцільним для практичної медицини.

НН розвивається не лише при використанні великих доз, а й у разі прийому преднізолону в дозі <5 мг/добу коротким терміном (<4 тиж) із повільною відміною (Joseph R., 2016).

Саме тому Інститутом здоров'я Великої Британії було розроблено рекомендації (2013) щодо відміни ГК.

Продовження на стор. 12.

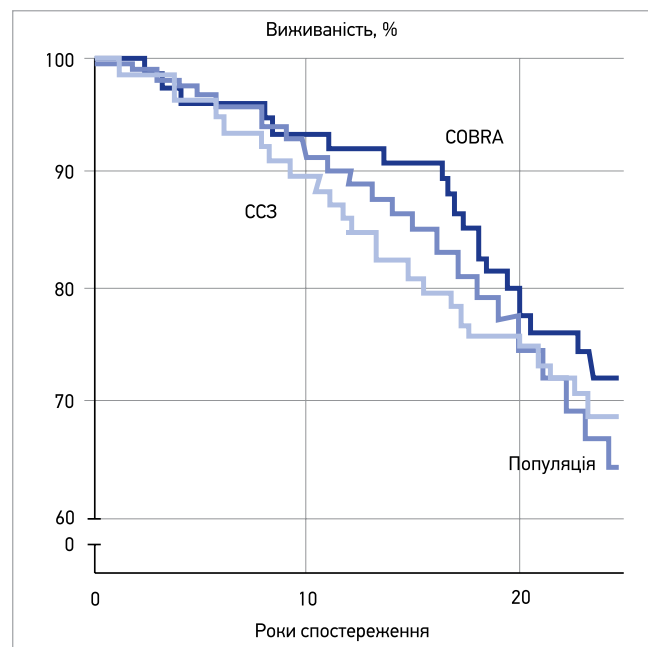


Рис. 1. 23-річна виживаність пацієнтів із РА (за даними РКД COBRA) порівняно з популяцією

Побічні ефекти терапії глюкокортикоїдами

Продовження. Початок на стор. 11.

Повільна відміна здійснюється в разі:

- прийому ГК у дозі ≥ 40 мг/добу ≥ 1 тиж;
- багаторазового прийому ГК у вечірній час;
- прийому ГК у будь-якій дозі > 3 тиж;
- прийому коротких курсів ГК протягом року після відміни ГК при попередньому довгостроковому застосуванні;
- наявності факторів ризику НН.

Після досягнення дози 7,5 мг/добу подальше зниження необхідно здійснювати повільно, приділяючи особливу увагу розвитку симптомів НН й освіти пацієнтів щодо своєчасного звернення до лікаря для діагностики та лікування НН під час зниження дози та після відміни ГК.

Механізм розвитку НН реалізується через патогенез синдрому Кушинга. Симптоми НН порівняно з клінічними проявами синдрому Кушинга наведено в таблиці 1 (Clinical Medicine, 2016).

Таблиця 1. Симптоми ятрогенного синдрому Кушинга та вторинної наднирникової недостатності	
Симптоми ятрогенного синдрому Кушинга	Симптоми вторинної наднирникової недостатності
Набір ваги – центральне ожиріння з перерозподілом жирових відкладень у ділянках тулуба	Слабкість/втома
Місяцеподібне обличчя	Нездужання
Збільшення ОЦК	Нудота
Схильність до появи гематом	Блювання
Витончення шкіри	Біль у животі
Темні стрії на животі	Анорексія / втрата ваги
Проксимальна міопатія	Міалгія
Висока сприйнятливості до інфекцій	Артралгія
Депресії, психози	Гіпотензія
Аваскулярний некроз	Порушення свідомості
Остеопороз – трабекулярна, а не кортикальна втрата кісткової маси (хребет і ребра)	Летаргії
	Раптова гіпоглікемія
	Гіпонатріємія
	Напади епілепсії
	Кома

У таблиці 2 наведено клінічні ознаки гіперчутливості та резистентності до ГК, що зумовлює розвиток побічних реакцій з одного боку й неефективності ГК – з іншого.

Таблиця 2. Клінічні прояви при гіперчутливості чи дефіциті / резистентності до глюкокортикоїдів		
Органи-мішені	Гіперчутливість до ГК	Резистентність/дефіцит ГК
Центральна нервова система	Відсутність сну, тривога, депресія, когнітивні порушення	Втома, сонливість, слабкість, когнітивні порушення
Печінка	+ глюконеогенез, + ліпогенез	Гіпоглікемія, резистентність до ЦД
Жирова тканина	Відкладення вісцерального жиру (метаболічний синдром)	Втрата ваги, стійкість до набирання ваги
Кровоносні судини	Гіпертензія	Гіпотензія
Кістки	Надмірний зріст, остеопороз	
Запальна реакція / імунітет	Імуносупресія, пригнічення протизапальних реакцій, схильність до розвитку певних інфекцій і пухлин	+ запалення, + автоімунні процеси, + алергія

ГК-індукована міопатія

Уперше ГК-індукована міопатія була описана в 1932 році Харві Кушингом у рамках клінічної картини однойменного синдрому (Cushing H., 1932).

Для ГК-індукованої міопатії характерні м'язова слабкість без больового синдрому, втома й атрофія м'язів; вона може розвиватися в гострій і хронічній формах як на етапі індукції ремісії, так і у фазі підтримувального лікування, а також у разі підвищення дози за умови загострення. Факторами ризику є призначення ГК пацієнтам похилого віку, з онкологічними захворюваннями, ураженням респіраторних м'язів, гіпопротеїнемією й обмеженими фізичними можливостями. Частіше НН розвивається в разі призначення фторованих ГК (дексаметазон, бетаметазон, триамцінолон), аніж преднізолону та МП. Доза ГК, яка індукує розвиток ГК-міопатії, є індивідуальною. У деяких пацієнтів м'язова слабкість може розвинути в разі прийому низьких доз, тоді як тривалий прийом великих доз може не супроводжуватися стероїдною міопатією. Після проведення пульс-терапії МП розвиток раптової м'язової слабкості було описано лише в стресових

ситуаціях, як-от спінальна травма чи респіраторний дистрес-синдром.

Гостра форма найчастіше розвивається під час перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії з приводу сепсису або інших станів, які лікуються великими дозами ГК. Характеризується швидкопрогресивною слабкістю проксимальних і дистальних м'язів (іноді із залученням респіраторних м'язів і багатомісячним періодом відновлення).

При хронічній формі до патологічного процесу залучаються переважно проксимальні відділи скелету, а саме м'язи тазового поясу. Значно рідше вражаються дистальні відділи. Хронічна міопатія спричиняє значну атрофію м'язів із тривалим періодом відновлення. Важливо зазначити, що ГК-індукована міопатія може бути ізольованою за відсутності інших клінічних проявів синдрому Кушинга.

На відміну від запальних міопатій лабораторні маркери не мають діагностичного значення. Рівень трансаміназ зазвичай залишається в межах норми, при гострих формах рівень креатинкінази може підвищуватися на 50%. На початку захворювання показники електронейроміографії залишаються в нормі, натомість на пізніших стадіях реєструється міопатичний патерн із наявністю короткочасних поліфазних потенціалів низької амплітуди та відсутністю спонтанної активності під час уведення голки. За результатами біопсії м'язів виявляються неспецифічна атрофія м'язових волокон ІІб типу, відсутність запальних інфільтратів, а також явища некрозу (значно рідше).

Особливі складнощі в диференційній діагностиці ГК-індукованої міопатії з основним захворюванням виникають під час лікування запальних міопатій високими дозами ГК. Зазвичай неможливо відрізнити загострення дерматополіміозиту від розвитку стероїдної міопатії.

Після виникнення ГК-індукованої міопатії ГК необхідно відмінити чи знизити дозу, якщо стан пацієнта дозволяє. Якщо пацієнт отримує дексаметазон або будь-які інші фторовані ГК, необхідно замінити їх на преднізолон/МП у мінімально ефективній дозі. Відновлення м'язової сили після відміни ГК починається через 4 тиж. Специфічного лікування стероїдної міопатії не існує. В експериментальних дослідженнях було показано ефективність амінокислот із розгалуженим ланцюгом (BCCAs, які використовують для спортивного харчування), креатину, глутаміну, DHEA й аеробних і силових фізичних вправ.

Ускладнення ГК-терапії в пацієнтів похилого віку

У 2019 році британськими й американськими дослідниками було опубліковано результати оцінки ризику інфекційних ускладнень при тривалому спостереженні за пацієнтами з ревматичною поліміалгією (РПМ) і гігантсклітинним артерійтом (ГКА). Згідно з протоколами лікування цих захворювань, ГК використовуються у великих і середніх дозах (переважно в монотерапії), потребують тривалого прийому та призначаються пацієнтам похилого віку.

За даними 20-річного (1998-2017) спостереження, майже в 40 тис. пацієнтів із РПМ і ГКА кумулятивний ризик усіх інфекцій через 1 рік лікування становив 18,3%, через 5 років – 54,7% і через 10 – 76,9% (Jianhua Wu, 2019). Найчастіше спостерігалися інфекції респіраторного тракту (27,3%), кон'юнктивіти (8,6%) і herpes zoster (7,4%). Частота бактеріальних, вірусних і фунгальних інфекцій була зіставною, тоді як паразитарні інфекції розвивалися в 4-5 разів рідше.

Загалом 22 234 (55,7%) хворих мали щонайменше одну інфекцію протягом 5-річного спостереження, серед яких 5937 (26,7%) потребували госпіталізації, а 1616 (7,3%) померли через 7 днів після встановлення діагнозу, причиною чого стали пневмонія (52,6%), інфекції сечовивідних шляхів (3,0%) і перитоніт (2,2%).

Ризик розвитку інфекцій був дозозалежним і коливався від 1,3 у разі прийому преднізолону ≤ 5 мг/добу до 2,3, коли доза перевищувала 25 мг/добу; також ВР зростав на 1,5 на кожні 1000 мг протягом року, що особливо необхідно брати до уваги при плануванні та проведенні пульс-терапії. Частота інфекційних ускладнень не залежала від віку, тривалості основного захворювання, наявності супутніх станів і вакцинації й істотно збільшувалася при використанні будь-яких парентеральних ГК.

За даними проспективного когортного дослідження (2006-2016) з використанням американської електронної бази даних (USA-Based Electronic Health Records Database), частота

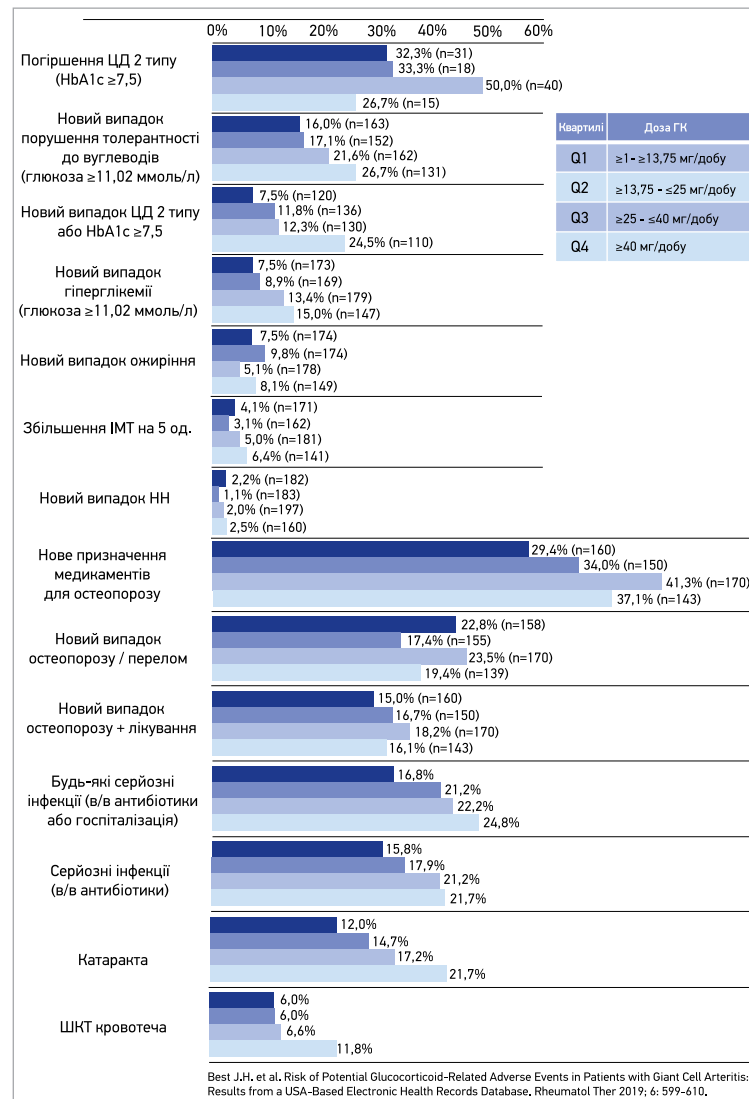


Рис. 3. Побічні ефекти ГК у пацієнтів із ГКА (n=785)

серйозних інфекцій у пацієнтів із ГКА становила 16,8-24,8% у разі прийому преднізолону в середній дозі 28,9 мг/добу протягом перших 6 міс лікування (Best J., 2019). Однак перше місце серед ускладнень ГК-терапії в пацієнтів віком > 50 років посідали метаболічні розлади у вигляді розвитку чи погіршення ЦД й остеопорозу (рис. 3). Середньодобова доза ГК > 40 мг вірогідно корелювала з уперше виявленим ЦД 2 типу (24,5% пацієнтів), гіперглікемією (15%) та порушенням толерантності до глюкози (26,7%). Підвищення кумулятивної дози на кожен грам протягом 1 року (щоденний прийом 2,5 мг преднізолону протягом року) зумовлює підвищення ВР розвитку порушення толерантності до вуглеводів на 7-14% і ЦД на 12%. Погіршення перебігу вже наявного ЦД відбувалося в 50% хворих, але чіткої залежності від дози ГК не зареєстровано.

Варто зазначити, що частота ожиріння не перевищувала 10% і не залежала від дози ГК. Цей факт може бути пов'язаний із високою запальною активністю хвороби та переважанням катаболічних процесів на початку захворювання, що зумовлює втрату ваги.

Висновки

На довгострокову безпечність ГК впливають як добова доза, так і кумулятивна, а також тривалість застосування, тому в терапії ревматологічних захворювань ГК слід використовувати в мінімально ефективній дозі та найкоротшим терміном. При тривалій (≥ 6 міс) терапії ГК дозу ≤ 5 мг/добу експертами EULAR визначено як адекватну з огляду на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень, гіперглікемії/діабету, остеопорозу й інфекцій для переважної більшості пацієнтів, але індивідуальний ризик необхідно оцінювати з урахуванням особливостей пацієнта (Strehl C., 2016). Дворічне прагматичне дослідження GLORIA, спрямоване на оцінку ефективності та безпечності застосування преднізолону в дозі 5 мг/добу в пацієнтів з РА віком > 65 років, яке має завершитися у 2021 році, може надати додаткові докази щодо підтвердження безпечності цієї дози (Hartman L., 2018).

На сучасному етапі кожне призначення ГК необхідно проводити з огляду на баланс ризик/користь шляхом спільного рішення лікаря та пацієнта на основі наданої пацієнту докладної інформації.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується за підтримки Представництва Пфайзер Експорт Бі Бі в Україні.



НОВИНИ ВООЗ

Всесвітній день боротьби з гепатитом 2020 р.

Для підвищення обізнаності щороку 28 липня відзначається Всесвітній день боротьби з гепатитом, зокрема з вірусним гепатитом – запальним захворюванням печінки, що зумовлює низку наслідків для здоров'я, в т. ч. рак печінки. Існує 5 основних типів вірусу гепатиту – А, В, С, D та Е. Гепатити В та С в сукупності є найчастішою причиною смерті: щороку помирають 1,4 млн людей. На тлі пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) щодня від вірусного гепатиту продовжують померати тисячі людей. Цьогоріч заходи проводять під гаслом «Вільне від гепатиту майбутнє», присвячені здебільшого профілактиці гепатиту В (ВГВ) у матерів і новонароджених. 28 липня Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала нові рекомендації з профілактики передачі вірусу від матері до дитини. Інфікуванню новонароджених ВГВ можна запобігти за допомогою безпечної та ефективної вакцини.

ВООЗ і ЮНІСЕФ попереджають про скорочення масштабів вакцинації під час пандемії COVID-19

15 липня ВООЗ і ЮНІСЕФ повідомили про тривожну тенденцію щодо зниження у світовому масштабі кількості дітей, які отримують вакцинацію. Це пов'язано з перешкодами в наданні та запровадженні послуг з імунізації, спричиненими пандемією COVID-19. Згідно з новими даними ВООЗ і ЮНІСЕФ, існує ризик того, що ці перебої зведуть нанівець прогрес у справі розширення охоплення якомога більшої кількості дітей і підлітків вакцинацією, що був досягнутий ціною великих зусиль і котрому передувало десятиліття застою.

Згідно з останніми даними ВООЗ і ЮНІСЕФ 2019 р. стосовно охоплення вакцинацією, такі досягнення, як проведення вакцинації проти вірусу папіломи людини у 106 країнах і високий ступінь захищеності дітей від широкого спектра хвороб, можуть бути втрачені. Наприклад, за попередніми даними, за перші 4 місяці 2020 р. відзначено істотне зниження кількості дітей, які отримали 3 дози вакцини проти дифтерії, правця та кашлюку (DTP3). Уперше за 28 років у світі може спостерігатися скорочення масштабів імунізації вакциною DTP3, яка слугує показником охоплення імунізацією на місцевому та глобальному рівнях.

Ще до початку пандемії COVID-19 прогрес щодо імунізації сповільнився; охоплення імунізацією за допомогою вакцин DTP3 і протикорової вакцини становило 85%. Імовірність того, що дитина, народжена сьогодні, пройде до 5 років повний курс імунізації всіма вакцинами, рекомендованими для застосування на глобальному рівні, становить менш як 20%.

У 2019 р. майже 14 млн дітей не пройшли імунізацію такими життєво важливими вакцинами, як протикорова вакцина чи DTP3. Більшість із цих дітей живуть в Африці та, цілком імовірно, не мають доступу до інших медичних послуг. Складна ситуація зачіпає дедалі більшу кількість дітей, які проживають у країнах із середнім рівнем доходу.

У зв'язку з пандемією COVID-19 щонайменше 30 кампаній вакцинації проти кору скасовані чи перебувають під загрозою скасування, що може спричинити нові спалахи хвороб у 2020 р. та в наступний період. За даними нового експресдослідження, що провели ЮНІСЕФ, ВООЗ і ГАВІ спільно з Центрами з контролю та профілактики інфекційних захворювань США, Інститутом вакцин ім. Сейбіна та Школою охорони здоров'я ім. Блумберга при Університеті Джона Хопкінса, ¾ із 82 країн, які брали участь у дослідженні, повідомили про те, що станом на травень 2020 р. програми імунізації проводилися нерегулярно у зв'язку з COVID-19. Для експресдослідження проблем імунізації, проведеного у форматі онлайн, були отримані відповіді від 260 експертів у галузі імунізації, включаючи представників міністерств охорони здоров'я, наукових кіл і глобальних організацій охорони здоров'я у 82 країнах. Для попереднього опитування, проведеного у квітні, було отримано 801 відповідь зі 107 країн; під час його проведення встановлено, що перебої в програмах регулярної імунізації вже широко розповсюджені та зачепили всі регіони. 64% країн, представлених у цьому опитуванні, зазначили, що планову вакцинацію було перервано чи навіть припинено.

Зростання кількості голодуючих і збереження проблеми неповноцінного харчування можуть поставити під загрозу можливість ліквідації голоду до 2030 р.

Щорічне дослідження Організації Об'єднаних Націй (ООН) показало, що кількість людей, які страждають від голоду, зростає. За останні 5 років десятки мільйонів осіб поповнили лави тих, хто хронічно недоїдає, а проблема неповноцінного харчування в його численних формах залишається актуальною для всіх країн світу.

Згідно з оцінками, що містяться в останньому випуску доповіді «Стан справ у сфері продовольчої безпеки та харчування у світі – 2020», у 2019 р. у світі голодували майже 690 млн осіб, а це на 10 млн більше, ніж у 2018 р., і майже на 60 млн більше, ніж 5 років тому. Крім того, мільярди людей не можуть собі дозволити здорові та поживні харчові продукти через їх високу вартість. Найбільша кількість людей, які голодують, проживає в Азії, але в Африці відзначається найшвидше зростання їх числа. У доповіді прогнозується, що до кінця 2020 р. у результаті пандемії COVID-19 кількість тих, хто страждає від хронічного голоду, може збільшитися на понад 130 млн осіб.

«Стан справ у сфері продовольчої безпеки та харчування у світі» – найавторитетніше глобальне дослідження, що відстежує прогрес у галузі ліквідації голоду та неповноцінного харчування; воно спільно підготовлено Продовольчою та сільськогосподарською організацією Об'єднаних Націй, Міжнародним фондом сільськогосподарського розвитку, Дитячим фондом ООН (ЮНІСЕФ), Всесвітньою продовольчою програмою ООН і ВООЗ.

Найбільша кількість людей, які страждають від недоїдання, перебуває в Азії (381 млн); друге місце посідає Африка (250 млн), третє – регіон Латинської Америки та Карибського басейну (48 млн). Показник поширеності недоїдання у світі (чи загальна частка голодуючих) зріс незначно (до 8,9%), але абсолютні числа збільшуються, починаючи з 2014 р. Це означає, що за останні 5 років масштаби голоду зростають тими самими темпами, що й населення світу.

В умовах, коли прогрес у справі боротьби з голодом сповільнився, пандемія COVID-19 загострює уразливості та недоліки світових продовольчих систем, а це всі види діяльності та процеси, що впливають на виробництво, розподіл і споживання продовольства. Хоча всю повноту наслідків режиму ізоляції та інших заходів щодо стримування поширення пандемії оцінювати ще занадто рано, за оцінками авторів доповіді, спровокована COVID-19 економічна рецесія може спричинити збільшення

загальної кількості голодуючих у світі ще на 83-132 млн осіб. Спад в економіці ще більше зміцнює сумніви в можливості досягнення Цілі 2 щодо стійкого розвитку (ліквідація голоду) у установлені терміни.

У доповіді надано дані, котрі свідчать про те, що вартість здорового раціону харчування набагато перевищує 1,90 дол. США на день (міжнародна межа бідності). Згідно з авторами доповіді, навіть найдешевший здоровий раціон обходиться в 5 разів дорожче, ніж харчування тільки крохмалевмісними продуктами.

За останніми оцінками, величезна кількість людей (не менш як 3 млрд) не можуть дозволити собі здорове харчування. У країнах Африки на південь від Сахари та країнах Південної Азії їх частка сягає 57% населення, проте ця проблема характерна для всіх регіонів, включаючи Північну Америку та Європу. Саме тому частково успіх боротьби за ліквідацію неповноцінного харчування поставлений під загрозу. За наведеними в доповіді даними, у 2019 р. від ¼ до ½ дітей віком до 5 років (191 млн) відставали в рості чи страждали від виснаження. Ще в 38 млн дітей віком до 5 років відзначалася надлишкова вага. Згідно з наведеними розрахунками, такий перехід дозволив би практично повністю нівелювати зумовлені нездоровим раціоном харчування витрати у сфері охорони здоров'я, котрі, за прогнозами, у 2030 р. становитимуть 1,3 трлн дол. США на рік, і майже на ¾ скоротити пов'язані з раціоном соціальні витрати у вигляді викидів парникових газів, які до 2030 р. можуть сягнути 1,7 трлн дол. США на рік.

Офіційний сайт ВООЗ: www.who.int

НОВИНИ FDA

FDA затверджено перший препарат для лікування хвороби Стілла в дорослих

16 червня Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (US Food and Drug Administration – FDA) схвалило препарат Іларіс/Іларіс (канакінумаб) для лікування активної форми хвороби Стілла, в т. ч. рідкісного випадку виникнення цього захворювання в дорослих. Цей препарат раніше був схвалений для пацієнтів віком від 2 років із системним ювенільним ідіопатичним артритом (SJIA).

Хвороба Стілла в дорослих (adult-onset Still's disease, AOSD) – рідкісна форма хвороби Стілла; автоімунне системне захворювання невідомої етіології, що характеризується насамперед появою висипу, болю в суглобах, лихоманкою й підвищенням маркерів запалення в крові. AOSD є формою SJIA, що частіше трапляється в дітей. Захворювання пов'язане з виділенням інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який є важливим регулятором імунної системи. Іларіс блокує ІЛ-1, тим самим пригнічуючи запалення в пацієнтів із цим автоімунним захворюванням.

Безпека й ефективність Іларісу для лікування хворих на AOSD була встановлена за допомогою порівняльної фармакокінетичної експозиції та екстраполяції встановленої ефективності канакінумабу в пацієнтів із SJIA, а також безпеки канакінумабу у хворих на AOSD й інші захворювання.

Поширені побічні ефекти, про які повідомляли пацієнти, котрих лікували препаратом Іларіс, – інфекції (застуда й інфекції верхніх дихальних шляхів), біль у животі та реакції на місці ін'єкції. Інформація щодо призначення лікарського засобу Іларіс включає попередження про потенційний підвищений ризик серйозних інфекцій через блокаду ІЛ-1. Синдром активації макрофагів – відомий і небезпечний для життя розлад, який може з'явитися в пацієнтів із ревматичними станами, зокрема хворобою Стілла, та який потребує агресивного лікування. Терапія імуносупресантами підвищує ризик онкологічних захворювань. Протипоказано введення вакцин у період лікування препаратом. Препарат виготовляє компанія Novartis Pharmaceuticals Corp.

Схвалено першу терапію онкогенної остеомалачії

18 червня FDA схвалено препарат в ін'єкційній формі під назвою Крисвіта/Crysvita (буросумаб) для лікування пацієнтів віком понад 2 роки з пухлин-індукованою остеомалачією (tumor-induced osteomalacia – TIO), також відомою як онкогенна остеомалачія. TIO є рідкісним паранеопластичним порушенням, зумовленим пухлинами, що секретують фосфатуричний гормон – фактор росту фібробластів-23; характеризується гіпофосфатемією й недостатньою мінералізацією кісток.

Виконувачка обов'язків директора відділення загальної ендокринології в Центрі з оцінки та дослідження лікарських засобів FDA, доктор медичних наук Тереза Е. Кехо (Theresa E. Kehoe) прокоментувала розширення показань для препарату Крисвіта: «Лікування TIO спрямоване на виявлення й видалення пухлини, котра спричиняє захворювання. Проте, коли це неможливо, Крисвіта може допомогти підвищити рівень фосфатів у крові. Схвалення FDA першої терапії цього тяжкого захворювання є важливим кроком у пошуку варіантів лікування для пацієнтів, які живуть із TIO, в яких пухлина не може бути видалена».

Безпеку й ефективність препарату було оцінено у двох дослідженнях, до яких залучили 27 дорослих із TIO. В обох випробуваннях пацієнти отримували засіб що 4 тиж. У першому дослідженні половина хворих досягла нормальних рівнів фосфатів на 24-му тижні та підтримувала нормальні чи майже нормальні їх рівні 144 тиж. У другому випробуванні 69% учасників досягли нормальних рівнів фосфатів на 24-му тижні та підтримували нормальні чи майже нормальні їх рівні протягом 88 тиж. Результати сканування кісток у пацієнтів у першому дослідженні також припускали загоєння ушкоджень кістки, пов'язаних з остеомалачією (розм'якшення кісток).

FDA зазначає, що не слід застосовувати Крисвіту щодо пацієнтів, які приймають фосфат перорально чи вітамін D, тих, у кого рівень сироваткового фосфату перебуває в межах або вище нормального діапазону для їхнього віку, а також пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю чи термінальною стадією ниркової недостатності.

Нагадаємо, що Крисвіта також схвалена FDA для лікування дорослих і дітей віком від 6 міс із Х-зчепленою гіпофосфатемією, котра зумовлює низький рівень фосфатів у крові та призводить до порушення росту й розвитку кісток у дітей і підлітків.

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, як-от висип і кропив'янка в пацієнтів, які приймали Крисвіту. Крім того, перевищення нормального рівня фосфору може бути пов'язане з підвищенням ризиком нефрокальцинозу. Найпоширенішими побічними ефектами, про котрі повідомлялося в дорослих, були абсцес зуба, м'язові спазми, запаморочення, закрепи, реакція на місці ін'єкції, висип і головний біль.

Препарат виготовляє компанія Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Офіційний сайт FDA: www.fda.gov

Підготувала **Ольга Татаренко**

С.В. Коваленко, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного медичного університету; пульмонологічне відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні

Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення

На сьогодні надзвичайно актуальним є питання лікування пневмонії, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. Коронавірусна хвороба (COVID-19) – нова інфекція, проти якої немає специфічних ліків і вакцин. Багато в чому несподіваними виявилися її ускладнення. Провідні спеціалісти сподіваються, що найближчим часом будуть розроблені вакцини та/або спеціальні терапевтичні препарати для лікування інфекції SARS-CoV-2. Поки цей пошук триває, лікарі в усьому світі експериментально застосовують різні методи терапії та вже наявні препарати для лікування пацієнтів із COVID-19.

За період пандемії накопичено великий досвід лікарів із багатьох країн щодо перебігу коронавірусних пневмоній, їх ускладнень і причин смерті хворих. На жаль, нині немає чітких протоколів лікування пневмоній, спричинених новим коронавірусом, тому досить часто лікарі доповнюють відомі схеми лікування вірусно-бактеріальних пневмоній препаратами, котрі ще не мають достатньої доказової бази щодо терапії саме пневмоній, але котрі можуть бути корисними завдяки своїм уже відомим механізмам фармакологічного впливу на певні ланки патогенезу COVID-19.

Пандемія нової коронавірусної інфекції, що розвивається внаслідок інфікування вірусом SARS-CoV-2 і тяжким проявом якої є гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), зумовила глобальну кризу, що являє собою найбільший за останні 100 років виклик всесвітній системі охорони здоров'я. Приблизно в 15-20% пацієнтів, особливо осіб літнього віку та в тих, хто страждає на серйозні супутні захворювання, перебіг хвороби є тяжким, а ризик летального результату становить 4% [7].

Проникнення SARS-CoV-2 у клітину та розвиток імунної відповіді

Основною мішенню вірусу є епітеліоцити легень. Доведено, що SARS-CoV-2 може використовувати рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2 типу (АПФ-2) для проникнення в клітини – той самий рецептор, який полегшує інфікування епітелію дихальних шляхів і альвеолоцитів 2 типу вірусом SARS-CoV. Після зв'язування вірус SARS-CoV-2 потрапляє в клітини, потім відбувається інтерналізація, реплікація вірусу й вивільнення нових віріонів з інфікованої клітини. Вони вражають організм і індукують розвиток місцевої та системної запальної відповіді.

Нині остаточно не з'ясовано, яким саме чином вірусу вдається уникнути імунної відповіді та стимулювати патогенез. Для подолання противірусної активності SARS-CoV кодує вірусні антагоністи, котрі модулюють індукцію інтерферону (ІФН) і цитокінів – це дає йому змогу ухилитися від ефекторної функції сироваткових імуноглобулінів [8, 9].

У дихальних шляхах людини SARS-CoV-2 зумовлює пригнічення активності мукоциліарного кліренсу й загибель епітеліоцитів, проникає крізь слизову оболонку носа, гортані та бронхіального дерева в периферичну кров і вражає організм-мішені – легені, травний тракт, серце, нирки. Розрізняють дві фази розвитку інфекції SARS-CoV-2 – ранню та пізню.

Рання фаза зазвичай проявляється легким ступенем тяжкості захворювання, основну роль у ній відіграють неспецифічні механізми захисту та специфічна адаптивна імунна відповідь, які дають змогу елімінувати вірус з організму. На цьому етапі рекомендується проводити медикаментозні заходи, спрямовані на посилення імунної відповіді [10].

Як і багато вірусів, SARS-CoV-2 кодує протеїни, що протидіють вродженому імунному захисту, зокрема пригнічують активність продукції ІФН 1 типу [11].

Реакція вродженої імунної системи в інфікованих хворих нині вивчена недостатньо. Ключовим проявом активації вродженого імунітету при COVID-19 є збільшення кількості нейтрофілів, а також підвищення концентрації інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові [12]. За тяжких форм COVID-19 розвивається лімфоцитопенія [13].

Пошкоджені клітини, що експресують АПФ-2, продукують прозапальні цитокіни, котрі рекрутують ефекторні клітини (макрофаги, нейтрофіли) та вивільняють аларми, що індують активність інфламасом. Функціонування інфламасом супроводжується вивільненням значної кількості прозапальних цитокінів, які, своєю чергою, підсилюють рекрутинг макрофагів і нейтрофілів, і розвитком так званого цитокінового шторму, що зумовлює надзвичайний рівень запального процесу в легенях.

«Цитокіновий шторм»

«Цитокіновий шторм» характеризується сплеском продукування прозапальних цитокінів: ІФН-α та γ, ІЛ-1β, -6, -12, -18, -33, фактора некрозу пухлини, гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (GM-CSF), хемокинів (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 та ін.). Вони рекрутують ефекторні імуніцити, що призводить до розвитку місцевої запальної відповіді. «Цитокіновий шторм» спричиняє виникнення ГРДС, що супроводжується оксидативним пошкодженням ліпідів цитомембран, збільшенням умісту активних форм кисню (АФК) у 10 разів, викидом лізосомальних протеаз. Розвивається апоптоз легеневи епітеліальних та ендотеліальних клітин, відбувається ушкодження клітинного бар'єра, зростає васкулярна проникність, наслідком чого є набряк і гіпоксія. Усе це призводить до поліорганої недостатності, що може спричинити летальний результат. Установлено, що ризик летального результату захворювання асоційований саме з високим рівнем ІЛ-6 у сироватці крові [4, 14].

Наслідками масштабної вірусної реплікації та «цитокінового шторму» є масоване ураження таргетних тканин організму [10]:

- ендотелію судин, що спричиняє системне запалення, порушення коагуляційного гомеостазу, тромбоемболії;
- легень, що асоціюється з розвитком пневмонії та ГРДС;
- серцево-судинної системи, що призводить до розвитку інфарктів, міокардитів і смерті;
- кишечнику, що супроводжується діареєю;
- нирок, що асоціюється з розвитком гострої ниркової недостатності;
- інших органів і систем.

Вивільнення значної кількості цитокінів тісно пов'язане з розвитком відомих клінічних симптомів COVID-19 [15]:

- ІФН-γ зумовлює лихоманку, озноб, головний біль, запаморочення та втому (синдром ендегенної інтоксикації);
- ФНП може бути причиною грипоподібних симптомів (лихоманки, загального нездужання, слабкості)



С.В. Коваленко

та зумовлювати підвищену проникність судин, кардіоміопатію, пошкодження легень і синтез білків гострої фази;

- ІЛ-6 здатний призводити до підвищення судинної проникності, активації системи комплементу й коагуляційного каскаду, що асоціюється з характерними симптомами тяжкого синдрому вивільнення цитокінів (СВЦ), зокрема дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові (ДВС-синдром); окрім того, ІЛ-6, імовірно, зумовлює кардіоміопатію, спричиняючи дисфункцію міокарда, що часто спостерігається в пацієнтів із СВЦ;

- активація ендотеліальних клітин також може бути одною з ознак тяжкого СВЦ, а ендотеліальна дисфункція може призвести до капілярного витоку, гіпотензії та коагулопатії.

Ендотеліальна дисфункція

У пацієнтів із високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань зниження експресії рецепторів АПФ-2 у судинній стінці в результаті інтерналізації рецепторів, спричиненої SARS-CoV-2, призводить до загострення серцево-судинних захворювань, розвитку ендотеліальної дисфункції та запалення, особливо за наявності атеросклерозу й діабету [16].

Ендотеліальна дисфункція, своєю чергою, зумовлює розвиток запальних процесів і тромбоутворення, що супроводжується порушенням коагуляції, підвищенням рівня фібриногену, зниженням процесів фібринолізу й антикоагуляції. Значно зменшується продукція оксиду азоту (NO) внаслідок посиленого його руйнування через дію вільних радикалів, зниження доступності попередника NO – L-аргініну, що призводить до переважання дії вазоконстрикторів і посилення адгезії тромбоцитів. Тому екзогенне надходження L-аргініну як субстрату для синтезу NO є патогенетично обґрунтованим шляхом нівелювання ендотеліальної дисфункції [17].

Ураження респіраторної системи

Ураження легень є основною причиною як тяжкості перебігу, так і летальності за COVID-19 [18].

На першому етапі розвитку ураження легень альвеолярні макрофаги, розпізнавши SARS-CoV-2, починають продукувати прозапальні інтерлейкіни й хемокини, котрі рекрутують ефекторні Т-лімфоцити. У пізньому періоді розвитку хвороби надзвичайно високий рівень продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-6, -1β, ФНП та ін.) цими клітинами забезпечує приплив великої кількості моноцитів і нейтрофілів, які посилюють явища запалення та спричиняють розвиток набряку тканини легень [10].

ІЛ-1β та ФНП індують активність ферменту гіалуронансинтази-2 в ендотеліальних CD31⁺-клітинах, альвеолярних епітеліальних EpCAM⁺-клітинах легень й у фібробластах, що призводить до надлишку продукції гіалуронової кислоти та накопичення рідини в альвеолярному просторі, а це відіграє ключову роль у розвитку запалення й набряку [19, 20].

Фактори ризику, пов'язані з розвитком ГРДС і його прогресуванням аж до летального результату, включають похилий вік, підвищену кількість нейтрофілів, дисфункцію органів і коагулопатію (наприклад, вищий рівень активності лактатдегідрогенази та вміст D-димеру).

Тяжкість пошкодження легень корелює зі значною легеневою інфільтрацією нейтрофілами й макрофагами та вищою кількістю цих клітин у периферичній

крові. Нейтрофіли є основним джерелом хемокінів і цитокінів. Вони рекрутуються в легені цитокінами, котрі потім активуються й вивільняють токсичні медіатори, що супроводжується утворенням вільних радикалів і АФК. Останні пригнічують ендogenous антиоксиданти, що призводить до окиснювального пошкодження клітин легеневої тканини [21].

У пацієнтів із пневмонією, спричиненою коронавірусною інфекцією, в яких розвинувся ГРДС, спостерігається вища, ніж у пацієнтів без ГРДС, кількість нейтрофілів. Можливо, це зумовлено активацією нейтрофілів для виконання реалізації імунної відповіді проти вірусу, але водночас призводить до так званого цитокінового шторму [8].

Припускають, що вірус починає другу атаку, спричиняючи погіршення стану, приблизно через 7-14 днів після початку захворювання. Від появи перших симптомів COVID-19 до розвитку ГРДС у середньому минає 8 діб [22].

Розвиток інфекції, асоційованої з вірусом SARS-CoV-2, супроводжується надмірною активацією клітинного імунітету. Також у хворих на COVID-19 спостерігається високий уміст прозапальних CCR6⁺ Th17-клітин.

Можливо, надмірна активація Th17-клітин і надзвичайно високий рівень цитотоксичності CD8⁺ Т-клітин лежать в основі тяжкості імунного ушкодження легеневої тканини. Крім того, у хворих спостерігається виснаження пулу Treg-клітин, що зумовлює необмежену активацію механізмів запалення та віддаляє розрешення запального процесу [18].

Ураження серцево-судинної системи

Інфікування вірусом SARS-CoV-2 може пригнічувати активність експресії АПФ-2, що призводить до токсичного надмірного накопичення ангіотензину II, яке спричиняє ГРДС і міокардит [23].

Ушкодження міокарда, асоційоване з інфікуванням вірусом SARS-CoV-2, що супроводжувалося різким підвищенням концентрації тропоніну I (>28 пг/мл), спостерігалось в 5 з перших 41 пацієнта з діагнозом COVID-19 у м. Ухані, Китай [24].

У понад 60% хворих, які померли від COVID-19, в анамнезі відзначалися артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання чи діабет [25].

Є припущення, що блокада ренін-ангіотензинової системи збільшує експресію АПФ-2, зумовлюючи інтерналізацію SARS-CoV-2 у клітини легень і серця, що призводить до ГРДС, міокардиту та смерті [26].

Інші можливі механізми ушкодження міокарда включають «цитокіновий шторм», спричинений дисбалансом відповіді Th1- і Treg-клітин, і гіпоксемію, спричинену COVID-19 [27].

Гіперкоагуляція та тромбоз

Окрім респіраторних симптомів (пневмонія та ГРДС), у більшості критичних хворих відзначаються тяжкі системні прояви захворювання й поліорганної недостатності. Саме тому багато пацієнтів із COVID-19 не реагують адекватно на респіраторну підтримку. Один із найбільш значущих проявів, пов'язаних із поганим прогнозом, – розвиток коагулопатії й ендотеліальної дисфункції з дифузним мікро- та макротромбозом. При цьому найбільше вражаються легені – через найвищий рівень запалення.

Саме цим обґрунтовується думка про те, що не варто рано переводити хворих на штучну вентиляцію легень (ШВЛ), оскільки без адекватного кровотоку в них це є марним. Основна ідея вентиляції – в поліпшенні оксигенації, для чого необхідне оптимальне співвідношення вентиляції та перфузії, а також збереження механізму венозної гіпоксичної вазоконстрикції. Насправді 9 із 10 хворих помирають від серцево-судинних, а не респіраторних причин, оскільки саме венозний мікротромбоз, а не пневмонія, визначає летальність, а в значної частки хворих пусковим механізмом дихальної недостатності є тромбоз і ендотеліальна дисфункція [8].

Низка повідомлень указують на високу частоту як артеріальних, так і венозних тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із COVID-19, що свідчить про необхідність використання простих і доступних лабораторних маркерів. Частота венозної тромбоемболії може сягати 25%, інколи призводячи до смерті. У хворих спостерігається підвищена частота виникнення інфарктів, інсультів та інших тромботичних захворювань.

Серед гематологічних змін відзначають підвищення вмісту D-димеру, фібриногену й інших запальних маркерів. На відміну від класичного ДВС-синдрому в цих хворих ступінь збільшення активованого часткового тромбoplastинного часу часто є меншим, аніж подовження протромбінового часу (ймовірно, через підвищений рівень фактора VIII). ДВС-синдром може розвиватися на подальших стадіях хвороби, зумовлюючи погіршення прогнозу. Зважаючи на критичну роль тромбозапалення й ендотеліальної дисфункції в умовах «цитокінового шторму» на ранніх етапах хвороби слід застосовувати протизапальні препарати [28].

Підходи до лікування пацієнтів із COVID-19 та її ускладненнями

Оскільки не існує загальновизнаного схваленого методу лікування нової коронавірусної інфекції, фахівці змушені використовувати препарати, не зареєстровані як лікарські засоби для терапії саме COVID-19, щоби полегшити симптоми пацієнтів. Тобто склалася ситуація, за якої вагомшого значення, ніж принципи доказової медицини, набуває практичний клінічний досвід [29].

З огляду на те що наразі немає етіотропної терапії з доведеною ефективністю, підходи до лікування пацієнтів із COVID-19 мають включати патогенетичну, симптоматичну та замісну терапію.

У настанові Всесвітньої організації охорони здоров'я від 13 березня 2020 р. зазначено, що лікування легкої форми COVID-19 має включати симптоматичну терапію та моніторинг; при тяжкій формі необхідні киснева терапія, моніторинг і лікування коінфекції. Пацієнти в критичному стані потребують додаткових заходів для лікування ГРДС і септичного шоку та профілактики ускладнень [1].

У близько 15% дорослих, інфікованих SARS-CoV-2, розвивається тяжка пневмонія, що потребує додаткової інсуфляції кисню. У 5% хворих перебіг пневмонії прогресує до критичного рівня з розвитком гіпоксемічної дихальної недостатності, ГРДС і поліорганної недостатності, що потребують респіраторної підтримки, часто протягом декількох тижнів [30].

Пневмонія, зумовлена COVID-19, характеризується збільшенням вмісту ефекторних Т-клітин, запальних цитокінів і D-димеру, активацією коагуляційного каскаду, підвищенням рівня фіброзу та мікроемболією, що необхідно брати до уваги при виборі терапевтичної стратегії.

Оскільки системне та легеневе запалення, що загрожує життю, розвивається швидко, важливим є раннє виявлення клінічних і гуморальних маркерів, реактивної гіперімунної відповіді. Тому вчасний початок лікування може кардинально вплинути на ефективність терапії та мінімізувати можливий вплив вірусної реплікації [31, 32].

Синдромно-патогенетичний підхід

Обираючи схему лікування пацієнтів із COVID-19, слід пам'ятати про мінімізацію наслідків із метою зменшення частоти інвалідизації та зниження якості життя тих, хто переніс це тяжке захворювання. Серед можливих наслідків виокремлюють такі:

- передусім соматичні порушення: мікротромбо-ендотеліт – системне ураження судин з утворенням мікротромбів, у результаті чого страждають дихальна, видільна, серцево-судинна, ендокринна, гастроентерологічна системи тощо; фіброзні зміни легеневої тканини, пневмосклероз. Відновити прохідність легень допомагають медикаментозні методи (бронхо- та муколітики, стероїди), інтрапульмональна перкусійна вентиляція. У пацієнтів із цукровим діабетом, судини котрих, особливо дрібні, вже зазнали ураження, необхідно корегувати терапію цукрознижувальними препаратами;
- наслідки лікування небезпечними препаратами: гастроентерологічні ускладнення за COVID-19 – це переважно печінкова недостатність, значною мірою пов'язана з лікарським впливом;
- загострення хронічних хвороб, зміна характеру їх перебігу, що потребує корекції;
- психологічні проблеми, розвиток депресії.

Формування комплексу реабілітаційних заходів має виходити з конкретної ситуації. Надзвичайної актуальності набуває застосування синдромно-патогенетичного підходу, що полягає в лікуванні не діагнозу, а його конкретних проявів, синдромів.

Наприклад, за ураження ендотелію в легенях відбувається переміщення плазми в міжтканинний простір, надалі утворюються гіалінові мембрани, відбувається процес фіброзування. Утім, навіть якщо фіброзні зміни зберігаються тривалий час, необхідно керуватися синдромним підходом: забезпечувати кисневу підтримку та неінвазивну вентиляцію легень лише за дихальної недостатності. Тим більше що застосування апаратів ШВЛ у разі COVID-19 асоційоване з високою (до 90%) смертністю, вентилятор-асоційованими пневмоніями й іншими ускладненнями [33].

Методи фармакотерапії COVID-19

Серед лікарських засобів, які використовують для боротьби з COVID-19, – противірусні препарати (як у монотерапії, так і в різних комбінаціях, включаючи інтерферони). Наприклад, розроблений для комбінованого лікування пацієнтів із ВІЛ нефінавір включено до списку потенційно ефективних препаратів для терапії COVID-19 [34].

Є також дані щодо ефективності препарату ремдесивір, який діє безпосередньо на збудник коронавірусної інфекції: його застосування сприяло поліпшенню стану 68% пацієнтів, скорочуючи тривалість перебування в стаціонарі з 15 до 11 днів [35].

Фавіпіравір, який раніше застосовували для лікування грипу, а нині успішно використовують як експериментальний засіб терапії COVID-19, діє на одну з ланок реплікації вірусної РНК, сприяючи зниженню частоти летальних результатів удвічі, а серйозних ускладнень – у 4 рази [36, 37].

Дані щодо застосування в пацієнтів із COVID-19 препаратів на основі хлорохіну (іноді в комбінації з антибіотиком азитроміцином) є суперечливими: противірусну дію ці засоби чинять у високих концентраціях, що призводить до проявів токсичності; крім того, серйозним небажаним ефектом їх застосування є серцева аритмія [38].

Значний інтерес викликає застосування препаратів рекомбінантних людських моноклональних антитіл до рецепторів ІЛ-6 – левілімабу й тоцилізумабу, а також інших засобів, що викликають імуносупресію, запобігаючи надмірно активній імунній відповіді, котра може призвести до погіршення клінічного стану. Так, тоцилізумаб блокує рецептори ІЛ-6, що сприяє позитивному терапевтичному ефекту при багатьох запальних захворюваннях, включаючи COVID-19 [39].

Ретроспективне дослідження ефективності застосування тоцилізумабу при лікуванні пацієнтів із COVID-19 у тяжкому чи критичному стані показало, що препарат сприяв поліпшенню оксигенації в 75% хворих і нормалізації кількості периферичних лімфоцитів у 52,6% [40].

Пацієнти з ослабленим імунітетом можуть бути більш схильними до ускладнень COVID-19 через відсутність швидкої імунологічної відповіді, що допомагає подолати вірус. Однак наразі є припущення, що імуносупресія здатна відігравати й захисну роль у разі інфікування COVID-19, запобігаючи надмірно активній імунній відповіді, котра інколи призводить до погіршення клінічного стану, чи послаблюючи її [41].

Зокрема, описано випадок виснаження В-клітин, за якого розвинувся COVID-19 без серйозних ускладнень у пацієнта, котрий страждав на розсіяний склероз, бронхіальну астму та виразкову хворобу. Автори публікації припускають, що персистенція В-клітин у вторинних лімфоїдних органах, пов'язана з помірно зниженою імунною відповіддю через відсутність периферичних В-клітин, могла відіграти сприятливу роль. Те, що в пацієнта не спостерігалось значного збільшення вмісту ІЛ-6 (який може вивільнятися периферичними В-клітинами), ймовірно, свідчить на користь цієї гіпотези. У разі її підтвердження більшою кількістю випадків можна буде припустити, що пацієнти, котрі зазнають виснаження В-клітин, набувають захисту від серйозних ускладнень COVID-19. Це свідчитиме на користь застосування селективних імунодепресантів за серйозних випадків COVID-19 [42].

Оскільки активність у тканинах легень ферменту гіалуронансинтази-2 призводить до надлишку продукції гіалуронової кислоти, є думка, що пригнічення її продукції сприятиме збільшенню поверхні газообміну в альвеолах і одужанню хворих

Продовження на стор. 16.

С.В. Коваленко, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
Буковинського державного медичного університету; пульмонологічне відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні

Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення

Продовження. Початок на стор. 14.

на COVID-19. Зокрема, з цієї метою пропонується застосовувати схвалений для лікування дисфункції жовчного міхура препарат гімекромон, який є інгібітором гіалуронансинтази-2 [13].

Згідно з останніми клінічними повідомленнями, період терапевтичного діапазону при COVID-19 значно довший за 14 днів, але тривалий вплив вірусу може призводити до раптових інтенсивних імунологічних реакцій, «цитокінового шторму» й інфільтрації імунними клітинами. Деякі імуніцити, особливо макрофаги та нейтрофіли, здатні продукувати численні АФК [43, 44].

Певний рівень АФК важливий для регулювання імунологічних реакцій і для очищення від вірусів, але їх надмірний уміст призводить до окиснення клітинних білків і мембранних ліпідів, а також швидкого руйнування не тільки заражених вірусом, але й нормальних клітин легень і навіть серця, в результаті чого розвивається поліорганна недостатність.

Тож антиоксидантна терапія може бути запропонована як потенційний терапевтичний підхід для зменшення ураження тканин легень і серцево-судинної системи, спричинених COVID-19. Серед потенційних препаратів називають такі антиоксиданти, як вітамін С (аскорбінова кислота) та вітамін Е, оскільки їхні відновлювані атоми водню можуть вступати в реакцію з АФК і нейтралізувати їх без утворення токсичних речовин. Згадують також молекули рослинного походження (використовували в давньокитайській медицині), такі як куркумін і байкалін [45].

Передбачається, що належна доза антиоксидантів може сприяти зменшенню ушкоджень серця та легень у пацієнтів із тяжкими формами COVID-19, але науковці не виключають, що такий підхід може бути корисним і для пацієнтів із легкими симптомами захворювання [46].

Можливості застосування едаравону, L-аргініну, L-карнітину та Реосорбілакту в комплексній терапії пацієнтів із COVID-19

Потенційна користь антиоксидантної терапії залежить від правильного вибору лікарських препаратів. Ключовими вимогами до них є здатність впливати на мітохондріальну проникність, блокувати сигнальні шляхи початку запалення (ІЛ-1, -6, -18), діяти в синергізмі з водорозчинними антиоксидантами (в цитоплазмі).

Едаравон

Едаравон – низькомолекулярний антиоксидантний засіб, який цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами. Завдяки своїй амфіфільності він поглинає як жиророзчинні, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон; пригнічує окиснення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, які підтримують цей ланцюг [47].

У 2001 р. цей препарат був схвалений в Японії як лікарський засіб для терапії гострого ішемічного інсульту, а у 2015 р. – для лікування бічного аміотрофічного склерозу. У рекомендаціях японських товариств із застосування респіраторної підтримки й інтенсивної терапії едаравон зазначений як препарат, який доцільно застосовувати для лікування пацієнтів із ГРДС у відділеннях інтенсивного лікування [52].

Едаравон здатний швидко нейтралізувати широкий спектр вільних радикалів. Він активує eNOS і може поліпшити кровообіг, блокує запальну iNOS; ефективно гальмує перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), захищаючи клітини від руйнування завдяки пригніченню ланцюгової реакції ПОЛ шляхом поглинання пероксильних радикалів. Едаравон

активує ферменти антиоксидантного захисту SOD (супероксиддисмутаза), CAT (каталаза), GSH-Rx (глутатіонпероксидаза).

Препарат легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, на відміну від інших акцепторів вільних радикалів, що пояснює його виражений лікувальний ефект; захищає ендотелій головного мозку від пошкодження за рахунок захисного ефекту для мікросудин, що зумовлює його можливий терапевтичний вплив при розладах і захворюваннях, пов'язаних із карбонільним стресом [48]. Едаравон зменшує пошкодження гематоенцефалічного бар'єра та гальмує розвиток набряку мозку, прямо й опосередковано зменшує продукування прозапальних цитокінів: ІЛ-6, iNOS, ФНП, металопротеїназ.

Едаравон уже протягом майже 20 років застосовується для лікування пацієнтів з інсультом (протягом перших 24 год), але завдяки своїм властивостям скевенджера вільних радикалів чинить захисну дію на серце, легені, кишечник, печінку, підшлункову залозу, нирки й інші органи. Нещодавно було продемонстровано, що едаравон корисний для пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. Препарат також сприяв збільшенню фракції викиду лівого шлуночка та зниженню частоти повторних госпіталізацій пацієнтів із гострим інфарктом міокарда. У дослідженнях на тваринних моделях було показано, що едаравон знижував кількість ІЛ-1β-позитивних клітин міокарда в щурів з експериментальним автоімунним міокардитом; захищав серцеву функцію та зменшував розмір інфаркту шляхом зменшення продукції ФНП у міокарді [49].

В експериментальних дослідженнях було показано, що едаравон здатний запобігати розвитку підвищеної проникності ендотеліоцитів мікроциркуляторного русла легень, спричинену прозапальними цитокінами, ймовірно, завдяки посиленню адгезивних контактів, а також інших механізмів. Отож препарат може бути корисним для лікування пацієнтів із ГРДС і пневмонією в умовах клінічної практики. Безпечність едаравону доведено в низці досліджень [50, 51].

Отже, застосування едаравону – препарату, що здатний ефективно «гасити цитокінову пожежу», – може сприяти значному поліпшенню стану пацієнтів із COVID-19, патогенез якої пов'язаний із розвитком ГРДС і різким збільшенням умісту цитокінів.

L-аргінін

L-аргінін являє собою умовно незамінну амінокислоту, що є активним клітинним регулятором численних життєво важливих функцій організму, виявляючи протекторні ефекти, важливі за критичного стану. Аргінін чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дії.

Ця амінокислота – субстрат для синтезу NO й завдяки цьому поліпшує мікроциркуляцію, сприяє міцній вазодилатації, запобігає активації й адгезії лімфоцитів і тромбоцитів.

Фізіологічна дія NO варіює від модуляції судинної системи до регуляції імунних процесів (клітинно-опосередкований імунітет, вплив нейтрофілів на патогенні мікроорганізми, неспецифічний імунний захист) і контролю нейрональних функцій. L-аргінін відновлює вміст NO в легеневій тканині, що зменшує спазм непосмугованої мускулатури бронхів і поліпшує вазомоторну функцію ендотелію легневих артерій [53]. L-аргінін ефективно сприяє зниженню артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [54].

В умовах, коли вакцина проти COVID-19 тільки розробляється, а універсального ефективного лікування не існує, постає питання: яким чином можна забезпечити уникнення ураження? Особливо актуальним воно є для осіб похилого віку та медично

скомпрометованих пацієнтів. На думку спеціалістів, перспективним є застосування препаратів, які сприяють загальному зміцненню організму та поліпшують захисну здатність імунітету. До таких речовин, безумовно, належить L-аргінін [55].

Доцільність такого підходу підтверджує розпочате в Медичному центрі Університету штату Огайо, США, клінічне випробування з використанням інгаляційного NO для лікування пацієнтів, у яких діагностовано COVID-19. Метою є уникнення інтенсивної терапії [56].

Отже, збільшення вмісту NO є перспективним напрямом лікування пацієнтів із коронавірусною інфекцією, а L-аргінін може успішно застосовуватися для досягнення цієї мети.

L-карнітин

L-карнітин є природною речовиною, що бере участь в енергетичному метаболізмі, а також метаболізмі кетонів тлі. Він необхідний для транспортування в мітохондрії довголанцюгових жирних кислот (які використовуються як енергетичний субстрат усіма тканинами, за винятком мозку) для їх подальшого β-окиснення й утворення енергії.

Ця речовина відіграє важливу роль у серцевому метаболізмі, оскільки окиснення жирних кислот залежить від наявності його достатньої кількості. Доведено позитивну дію L-карнітину за гострої та хронічної ішемії, декомпенсації серцевої діяльності, серцевої недостатності, спричиненої міокардитом, медикаментозної кардіотоксичності.

Імуномодулювальний ефект L-карнітину полягає в пригніченні прозапальних цитокінів ФНП, ІЛ-6 та ІЛ-1 в умовах «цитокінового шторму». Препарат є прямим антиоксидантом, запобігає апоптозу клітин, чинить кардіопротекторний ефект.

Результати двох масштабних метааналізів – DiNicolantonio (2013) та Askarpour і співавт. (2019) – підтверджують ефективність терапії L-карнітином у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями завдяки зменшенню смертності, поліпшенню якості життя, зниженню рівня холестерину, нормалізації серцевого ритму, зменшенню потреби в нітратах [57, 58].

L-карнітин може бути корисним для пацієнтів із COVID-19 завдяки його імуномодулювальному впливу та пригніченню медіаторів запалення, зокрема СРБ, ФНП та ІЛ-6, що може сприяти зменшенню «цитокінового шторму» [59].

Реосорбілакт

Реосорбілакт – унікальний гіперосмолярний кристалоїдний розчин, який не містить надлишку хлору, а отже, позбавлений основного недоліку таких розчинів – зростання ризику розвитку гіперхлоремії. Важливою відмінністю препарату Реосорбілакт є поєднання як гіперосмолярних властивостей, так і властивостей збалансованих кристалоїдів (набір необхідних іонів Ca²⁺, K⁺, Na⁺, Mg²⁺ в ізоплазматичній концентрації). Завдяки гіперосмолярності Реосорбілакт спричиняє перехід рідини з міжклітинного сектора в судинне русло, що покращує мікроциркуляцію та перфузію тканин завдяки потужному осмодіуретичному ефекту сорбітолу, пов'язаному з відсутністю в людини природних механізмів реабсорбції багатоатомних спиртів у проксимальних ниркових канальцях. Реосорбілакт має виражену діуретичну та протинабрякову дії [60].

Основними фармакологічно активними речовинами препарату є сорбітол і натрію лактат. Сорбітол поліпшує мікроциркуляцію та перфузію тканин, чинить дезагрегантну дію.

Натрію лактат сприяє корекції метаболічного ацидозу; натрію хлорид чинить регідратальну дію, поповнює дефіцит іонів натрію та хлору за різних патологічних станів; кальцію хлорид відновлює вміст іонів кальцію, необхідних для здійснення передачі нервових імпульсів, скорочення скелетних і непосмугованих м'язів, діяльності міокарда, формування кісткової тканини, згортання крові, запобігає розвитку запальних реакцій, підвищує стійкість організму до інфекцій; калію хлорид відновлює водно-електролітний баланс, чинить негативну хроно- та батмотропну дію, помірну діуретичну дію.

У низці досліджень виявлено, що застосування гіпертонічного розчину в пацієнтів із геморагічним шоком унаслідок травми знижує тривалість

перебування на ШВЛ. Установлено також, що застосування гіперосмолярних розчинів у терапії хворих на тяжкий сепсис дає змогу зменшити об'єм інфузії. Такі позитивні ефекти, як зменшення частоти легневих ускладнень, тривалості перебування на ШВЛ, об'єму інфузії, є важливими й перспективними при застосуванні гіперосмолярних розчинів у хворих на пневмонію, зокрема спричинену COVID-19, коли важливо дотримуватися рестриктивного режиму інфузії [61, 62].

Мета випробування

Зважаючи на викладене вище, нами було проведено дослідження ефективності синдромно-патогенетичного підходу. Метою було оцінити вплив комбінації препаратів едаравон (Ксаврон), L-аргініну гідрохлорид + L-карнітин (Тіворель) і Реосорбілакт (сорбітол, натрію лактат, натрію хлорид, кальцію хлорид, калію хлорид, магнію хлорид) на перебіг пневмоній середньої тяжкості, спричинених COVID-19, як доповнення до базисної терапії в умовах пульмонологічного відділення.

Дизайн випробування

У дослідження увійшли дві групи по 30 пацієнтів кожна з діагнозом пневмонії середнього ступеня тяжкості, спричиненої COVID-19. Основна група як доповнення до базисної терапії отримувала комбінацію препаратів едаравон (Ксаврон) 30 мг 2 р/добу доведено, L-аргініну гідрохлорид + L-карнітин (Тіворель) 1 флакон/добу доведено та Реосорбілакт 200 мл/добу. Група контролю отримувала базисну терапію.

Контрольні точки

Досліджуваними показниками були: кількість ліжко-днів, проведених у стаціонарі, сатурація (насичення крові киснем), температура тіла, рівень феритину, D-димеру, СРБ, прокальцитоніну; загальний клінічний аналіз крові з визначенням кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ, лейкоцитарної формули, вмісту гемоглобіну. Також пацієнтам виконувалася комп'ютерна томографія органів грудної клітки.

Біохімічний аналіз крові не дає специфічної інформації, але виявлені відхилення можуть вказувати на наявність органної дисфункції, декомпенсацію супутніх захворювань і розвиток ускладнень; мають прогностичне значення, вказують на ефективність вибору лікарських засобів.

Вміст феритину. Гіперферитинемію називають маркером тяжкого перебігу коронавірусної інфекції, асоційованим із високим ризиком розвитку «цитокінового шторму». Зазначається, що дослідники в усьому світі шукають спосіб швидко знижувати рівень феритину в крові таких пацієнтів.

Вміст D-димеру, що в 3-4 рази вищий порівняно з віковою нормою, має клінічне значення.

Вміст СРБ є основним лабораторним маркером активності процесу в легенях; його підвищення корелює з обсягом ураження легеневої тканини та є підставою для початку протизапальної терапії.

Лімфо- та тромбоцитопенія. У більшості пацієнтів із COVID-19 кількість лейкоцитів є нормальною; в одній третини виявляється лейкопенія, а у 83,2% – лімфопенія; тромбоцитопенія має помірний характер, але частіше трапляється в пацієнтів із тяжким перебігом захворювання.

Лабораторними ознаками «цитокінового шторму» та ГРДС можуть бути: раптове наростання клінічних проявів через 1-2 тиж від початку захворювання; фебрильна лихоманка, що наростає чи з'явилася знову; виражена лімфопенія в загальному аналізі крові; зменшення кількості Т- і В-лімфоцитів; значне підвищення рівня D-димеру (>1500) або його швидке наростання; підвищення вмісту СРБ >75 мг/л.

Розвиток серцево-судинних ускладнень у разі COVID-19 також супроводжується лімфо- та тромбоцитопенією, підвищенням рівня СРБ.

Результати й обговорення

На рисунку 1 показані середні значення вмісту СРБ (мг/л) до та після лікування в пацієнтів основної та контрольної груп. Якщо до лікування різниця між показниками була статистично недостовірною (39,45±9,7 проти 46,26±5,53 мг/л відповідно), то після лікування в пацієнтів основної групи показник значущо поліпшився порівняно з контрольною групою (7,59±1,71 проти 12,5±1,67 мг/л відповідно; $p=0,04$).

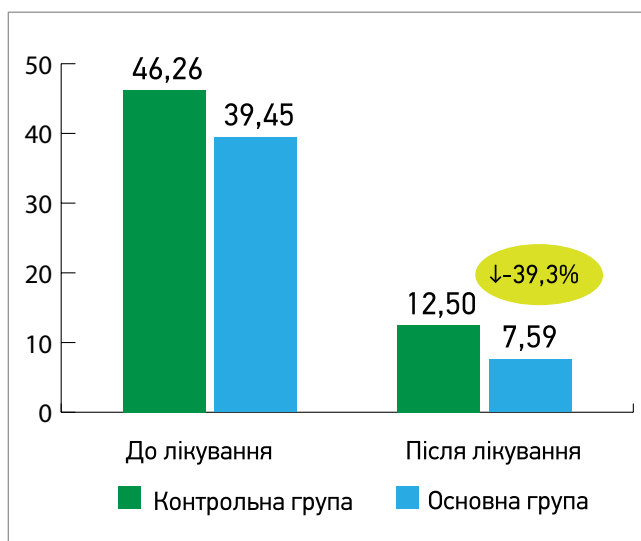


Рис. 1. Середні значення СРБ (мг/л) до ($p=0,54$) та після лікування ($p=0,04$) у пацієнтів контрольної та основної груп

На рисунку 2 показано середні значення вмісту D-димеру (нг/мл) до та після лікування в пацієнтів основної та контрольної груп. До початку лікування різниця між показниками була статистично недостовірною (1304,54±230,32 проти 1541,06±477,79 нг/мл відповідно), після лікування в пацієнтів основної групи показник значущо поліпшився порівняно з контрольною групою (1445,38±106,03 проти 1903,27±129,68 нг/мл; $p=0,01$).

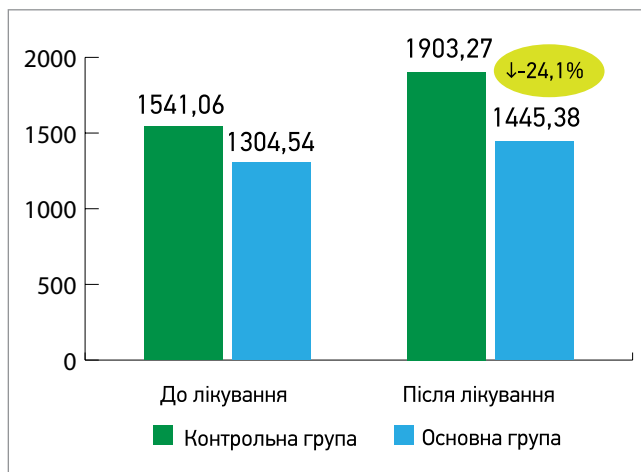


Рис. 2. Середні значення вмісту D-димеру (нг/мл) до ($p=0,66$) та після лікування ($p=0,01$) у пацієнтів контрольної та основної груп

На рисунку 3 показано середні значення вмісту феритину (нг/мл) до та після лікування в пацієнтів основної та контрольної груп. До початку лікування різниця між показниками була статистично недостовірною (500,6±89,14 проти 598±94,03 нг/мл відповідно), після лікування в пацієнтів основної групи показник значущо поліпшився порівняно з контрольною групою (393,72±51,73 проти 540,11±49,93 нг/мл відповідно; $p=0,05$).

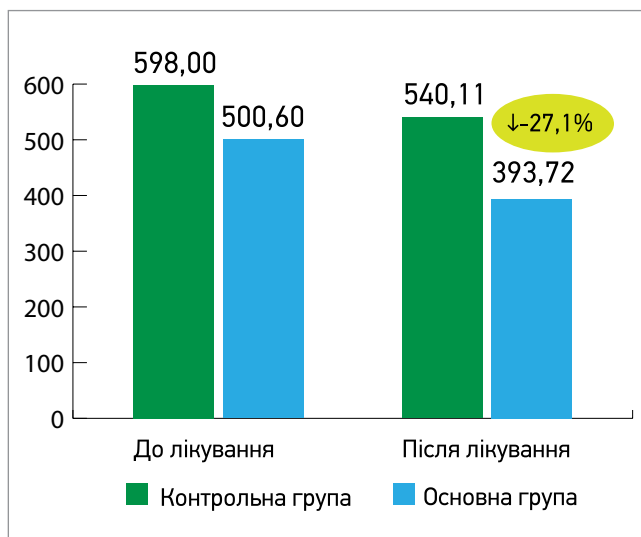


Рис. 3. Середні значення вмісту феритину (нг/мл) до ($p=0,46$) та після лікування ($p=0,05$) у пацієнтів контрольної та основної груп

Рисунок 4 дає можливість порівняти середні значення тривалості лікування, температури тіла та сатурації в пацієнтів основної та контрольної груп. Усі показники на момент завершення лікування були значущо кращими в пацієнтів основної групи (поєднання основної терапії з додатковим лікуванням

препаратами Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт), аніж у контрольній групі: сатурація становила 93,31±0,57 проти 91,24±0,77 (% насичення крові киснем; $p=0,03$), температура тіла – 37,86±0,1 проти 38,18±0,12 (°C; $p=0,04$), кількість ліжко-днів у стаціонарі – 13,1±0,49 проти 14,56±0,42 ($p=0,03$) відповідно.

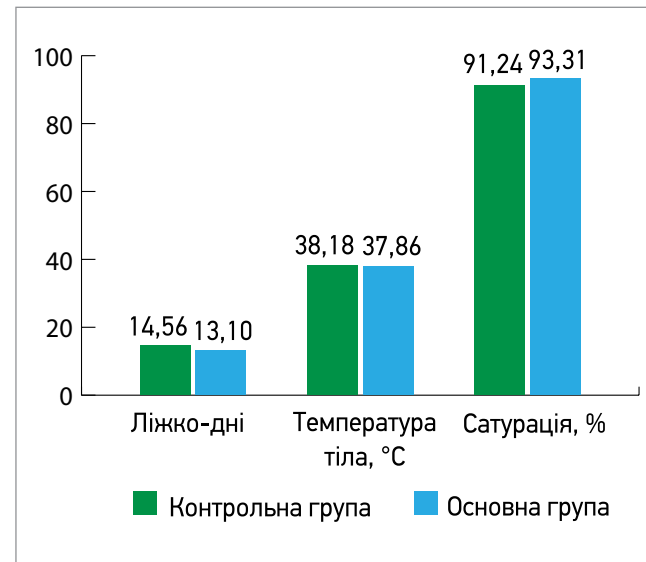


Рис. 4. Середні значення тривалості лікування ($p=0,03$), температури тіла (°C; $p=0,04$) та сатурації (% насичення крові киснем; $p=0,03$) у пацієнтів контрольної та основної груп на момент завершення лікування

Висновки

- Результати дослідження показали, що в основній групі (пацієнти котрої разом з основною терапією пневмонії, спричиненої COVID-19, отримували додаткову терапію препаратами Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт) достовірно поліпшилися низка показників порівняно з контрольною групою (лише основна терапія). Додаткове лікування сприяло поліпшенню насиченості крові киснем, зниженню температури тіла, а також скороченню перебування пацієнтів у стаціонарі.

- На момент завершення лікування в основній групі достовірно знизилася концентрація СРБ – маркера активності запального процесу в легенях, підвищення рівня котрого корелює з обсягом ураження легеневої тканини й тяжкістю перебігу захворювання.

- Зменшення вмісту D-димеру, котрий теж належить до маркерів запального процесу, в пацієнтів основної групи свідчить про поліпшення їхнього стану порівняно з контрольною групою.

- Збільшення концентрації гострофазового білка феритину відзначають у разі несприятливого перебігу захворювання й так званого цитокінового шторму, тобто зниження зазначеного показника в основній групі є доказом ефективності додаткової терапії препаратами Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт.

- Нині приділяється особлива увага застосуванню синдромно-патогенетичному підходу в лікуванні коронавірусної інфекції, оскільки етіотропні лікарські засоби, що діють безпосередньо на збудник COVID-19, іще не розроблені. У цих умовах надзвичайно важливим є використання комплексного підходу в лікуванні пацієнтів із тяжкими формами захворювання, за якого будуть враховані індивідуальні особливості та забезпечена максимально ефективна підтримка організму. Слід також робити все можливе для запобігання інвалідизації та зниженню якості життя пацієнтів після перенесеної хвороби через можливі ускладнення (ураження респіраторної системи внаслідок фіброзу, тяжкі наслідки для серцево-судинної системи через тромбоутворення тощо). Цьому сприятиме додаткове застосування препаратів Ксаврон, Тіворель і Реосорбілакт.

Перспективи подальших досліджень

Встановлено, що, крім пневмонії, COVID-19 супроводжується розвитком дихальної недостатності, змінами реологічних і фібринолітичних властивостей крові, підвищенням тромбоутворення, ураженням серцево-судинної та нервової систем, підвищенням фіброзоутворення у легенях. У ході дослідження була відзначена тенденція до зменшення проявів фіброзу легень в основній групі. Тому доцільно було би дослідити вплив запропонованої нами комбінації препаратів на процеси фіброзоутворення в легенях після перенесених вірусних пневмоній, зважаючи на широкий спектр уже відомих лікувальних властивостей цих засобів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Інфекційно-запальні процеси в ротовій порожнині: сучасні аспекти фармакологічної терапії та профілактики

V Національний український стоматологічний конгрес «Стоматологічне здоров'я – інтегральна складова здоров'я нації» об'єднав на своїх теренах представників вітчизняної медичної спільноти. У рамках заходу було представлено чимало доповідей, присвячених новітнім аспектам діагностики та лікування стоматологічних захворювань.



Президент ГО «Асоціація стоматологів України», професор кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор

медичних наук Ірина Петрівна Мазур розглянула сучасні підходи до лікування пацієнтів з інфекційно-запальними процесами в ротовій порожнині у світлі новітніх рекомендацій.

Із метою профілактики та лікування стоматологічних захворювань досить часто призначають різні медикаменти. У ході власного аналітичного огляду результатів опитування стоматологів щодо частоти призначення лікарських препаратів і засобів для догляду за ротовою порожниною в період 2016-2017 рр. було виявлено, що саме фармакотерапевтичні засоби посідають перше місце в загальній структурі лікарських призначень.

На сьогодні інфекційно-запальні процеси в ротовій порожнині вважаються головною причиною широкого застосування антибіотиків у клінічній практиці лікаря-стоматолога. Нераціональне застосування вказаної групи препаратів часто спричиняє негативні наслідки для здоров'я пацієнта. Тому антибіотикотерапія (АБТ) у хворих стоматологічного профілю має відповідати сучасним міжнародним клінічним настановам, які ґрунтуються на даних доказової медицини. Це є запорукою швидкого й повного одужання пацієнтів без виникнення ускладнень. Так, основними показаннями до застосування антибіотиків у стоматологічній практиці є:

- локальна інфекція з ризиком поширення на навколишні тканини (гострий гнійний періодонтит, перикороніт, періостит);
- загострення хронічного генералізованого пародонтиту й інших хронічних захворювань щелепно-лицевої ділянки;
- гнійно-запальні захворювання м'яких тканин (лімфаденіт, абсцес, флегмона);
- запальний процес кісткової тканини (остит, остеомієліт).

Відповідно до клінічних рекомендацій Американської академії пародонтології стосовно лікування одонтогенних інфекцій (AAP, 2014), до антибіотиків, які мають доведену ефективність у лікуванні

інфекційних захворювань пародонта, належать амоксицилін, цiproфлосаксин, метронідазол, амоксицилін + метронідазол, цiproфлосаксин + метронідазол, кліндаміцин, доксициклін, азитроміцин, кларитроміцин. Окрім того, доповідачка наголосила на високій ефективності комбінованого застосування цiproфлосаксину з тинідазолом, що особливо показано при лікуванні суперінфекцій, спричинених анаеробними й аеробними мікроорганізмами.

За даними опитування 2018 р., вітчизняні стоматологи найчастіше призначають антибіотики групи нітроїмідазолів, а саме метронідазол. Досить широко застосовуються препарати лінкоміцину (група лінкозамінів), пародонтопатогенна мікрофлора до котрого є нечутливою. Це свідчить про високий рівень нераціонального використання деяких груп антибіотиків, що часто призводить до негативних наслідків через неуспішне лікування.

Ще однією поширеною причиною неефективності АБТ, а також виникнення резистентних штамів мікроорганізмів у стоматологічній практиці виступає застосування антибіотиків без механічного зняття мікробного біофільму. Важливим є комплексне застосування АБТ разом із механічним видаленням нальоту та зубного каменю, адже до складу останніх входять мікроорганізми з високою стійкістю до багатьох груп антибіотиків.

Варто відзначити роль мікрофлори ротової порожнини в перебігу серцево-судинної патології. У ході власного випробування виявлено високий ризик гематогенного розповсюдження основних пародонтопатогенних мікроорганізмів до поверхонь клапанів серця та подальша їх колонізація. Тому пацієнти з клапанною патологією серця потребують раціонального проведення АБТ із метою профілактики інфекційних ускладнень у разі стоматологічних втручань.

Отже, кожне призначення антибактеріальних препаратів за умови інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини має бути обґрунтованим результатами доказових клінічних досліджень і відповідати алгоритмам із сучасних клінічних настанов.

Особливу увагу в доповіді було приділено потребі комплексного лікування захворювань періодонта шляхом застосування системних антибіотиків разом із місцевими протимікробними засобами.

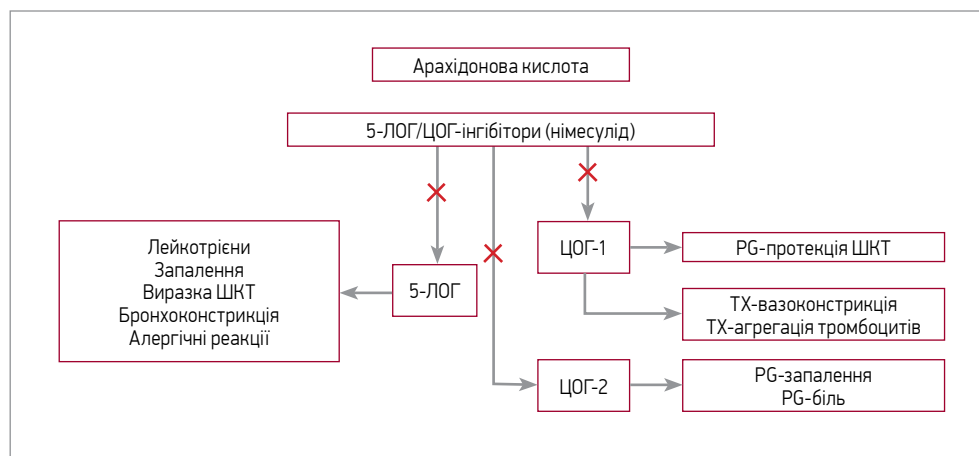


Рис. Вплив німесуліду на метаболізм арахідонової кислоти

Наприклад, локальне введення протимікробних препаратів у ділянки пародонтальних кишень дає можливість досягти високої їх концентрації у важкодоступних місцях. До антисептиків, які широко застосовуються лікарями-стоматологами з метою місцевої терапії інфекційних захворювань ротової порожнини, належать препарати катіонних детергентів, а саме мірамистин. Останній має широкий спектр антисептичної активності, чинить місцевий імуностимулювальний вплив, здатний знижувати стійкість патогенних мікроорганізмів до антибіотиків, а також характеризується добрим профілем безпеки.

Невід'ємною складовою менеджменту пацієнтів з інфекційними захворюваннями пародонта є застосування патогенетичного та симптоматичного лікування, що насамперед спрямоване на зниження інтенсивності запальних процесів і больового синдрому. З цієї метою лікарі-стоматологи широко використовують, як місцево, так і системно, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

На жаль, прийом НПЗП може супроводжуватися небажаним побічним впливом на різні системи організму, передусім на шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Вважається, що причиною виникнення ускладнень із боку ШКТ є здатність НПЗП пригнічувати циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1). Отож необхідно з обережністю застосовувати препарати цієї групи в пацієнтів із гастроентерологічною патологією в анамнезі, особливо з виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки. Крім того, існують застереження щодо призначення НПЗП особам віком понад 65 років, а також хворим, які приймають глюкокортикоїди, антикоагулянти й антиагреганти.

Неабияку роль у лікуванні захворювань пародонта відіграє системна протизапальна терапія. Так, використання НПЗП під час первинного пародонтологічного лікування дає змогу зменшити інтенсивність больового синдрому до та після проведення стоматологічних маніпуляцій.

Спостерігається висока ефективність цієї групи лікарських засобів і за умов застосування хірургічних методів терапії інфекційно-запальних захворювань пародонта. Завдяки цьому НПЗП широко призначаються стоматологами в повсякденній клінічній практиці з метою зменшення системної прозапальної реакції організму, усунення больових відчуттів і, відповідно, зниження інтенсивності запалення тканин пародонта.

На українському фармацевтичному ринку представлено надзвичайно широкий вибір НПЗП. У стоматологічній практиці найпопулярнішим препаратом цієї групи, згідно з результатами опитування 2017-2018 рр., є німесулід. Цей лікарський засіб чинить виражену протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію завдяки здатності пригнічувати активність ЦОГ-2, що сприяє блокуванню синтезу простагландинів.

Німесулід – представник НПЗП, який може зменшувати утворення прозапальних лейкотрієнів шляхом пригнічення ферменту 5-ліпооксигенази (5-ЛОГ). До того ж німесуліду властивий високий профіль гастроінтестинальної безпеки завдяки подвійній блокаді ЦОГ і 5-ЛОГ. Варто також підкреслити здатність німесуліду пригнічувати фактори, котрі стимулюють процеси резорбції кісткової тканини (простагландин E_2 , фактор некрозу пухлини, інтерлейкін-1 і -17, RANK-ліганд). Вплив німесуліду на метаболізм арахідонової кислоти відображено на рисунку.

Важливість застосування НПЗП у комплексному лікуванні інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини є безсумнівною. Ця група препаратів має здатність не тільки знижувати інтенсивність запалення та болю, але й впливати на кісткову тканину й активність процесів резорбції.

Вітамін D та поширені захворювання в практиці сімейного лікаря

Дефіцит вітаміну D мають приблизно 1 млрд людей у світі, недостатність – кожен другий дорослий. Неадекватний статус вітаміну D асоціюється з кістково-м'язовими, метаболічними, інфекційними, автоімунними й онкологічними захворюваннями; з іншого боку, додаткове вживання вітаміну D може попереджувати чи полегшувати перебіг зазначених патологій. У цьому огляді наведені наявні на сьогодні докази щодо дефіциту вітаміну D та потенційних ефектів від його прийому при захворюваннях, з якими найчастіше мають справу терапевти та сімейні лікарі.

Вітамін D та остеопороз

Остеопороз (ОП) – поширений системний розлад, який характеризується зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини, підвищеною ламкістю кісток і схильністю до низькоенергетичних переломів [1]. Первинний ОП пов'язаний зі старінням і віковим зниженням рівнів статевих гормонів; так, остеопоротичні переломи виникають у кожної другої жінки й кожного п'ятого чоловіка віком ≥50 років. Причинами вторинного ОП можуть бути певні лікарські препарати (передусім глюкокортикоїди, протиепілептичні засоби, інгібітори протонної помпи) та широкий спектр патологічних станів, як-от гіпертиреоз і гіперпаратиреоз, анорексія, мальабсорбція, хронічна ниркова недостатність, хвороба Кушинга й будь-яке захворювання, що призводить до тривалої іммобілізації. Основними факторами ризику ОП є вік, жіноча стать, дефіцит вітаміну D, низька маса тіла, куріння та надмірне вживання алкоголю, рання менопауза, низький рівень фізичної активності й обтяжений сімейний анамнез [2].

Вітамін D відіграє важливу роль у профілактиці та лікуванні ОП (табл. 1), оскільки він стимулює абсорбцію кальцію з кишечника, забезпечує мінералізацію остеїдної тканини в кістках і підтримує нормальне функціонування м'язів [3]. У численних дослідженнях у різних популяціях пацієнтів продемонстровано, що додаткове призначення вітаміну D (у монотерапії чи в поєднанні з кальцієм) може віддаляти розвиток, сповільнювати прогресування та знижувати ризик ускладнень ОП [4-20].

У систематичному огляді вивчали ефективність вітаміну D у профілактиці ОП та остеопоротичних переломів [21]. Вітамін D у добових дозах >700 МО запобігав утраті кісткової тканини в жінок у постменопаузі, а в добових дозах >800 МО в поєднанні з кальцієм також зменшував ризик переломів. Порівняно з лише кальцієм комбіноване застосування кальцію та вітаміну D вже через 3 міс супроводжувалося значним покращенням м'язової сили [22].

Антирезорбтивні й анаболічні препарати, що застосовуються для профілактики та лікування ОП, для реалізації своїх ефектів потребують адекватного статусу кальцію та вітаміну D. Отже, згідно з консенсусом експертів з ОП, пацієнти, котрі отримують таку терапію (бісфосфонати, деносумаб, замісна гормональна), повинні додатково приймати препарати кальцію та вітаміну D [23].

У пацієнтів віком 25-45 років головною причиною ОП є глюкокортикоїдна терапія; ризик ОП та переломів зростає зі збільшенням дози та тривалості лікування [24]. З огляду на патофізіологічні механізми розвитку глюкокортикоїд-індукованого ОП та наявні клінічні докази всі пацієнти, котрі отримують глюкокортикоїди, з першого дня повинні приймати вітамін D разом із кальцієм [25].

Вітамін D та метаболічні захворювання

Метаболічні ефекти вітаміну D реалізуються за допомогою рецепторів VDR, розташованих у більшості тканин людського організму [26]. Добре вивченим є взаємозв'язок між дефіцитом

вітаміну D і метаболічним синдромом (МС), а також його окремими компонентами – інсуліно-резистентністю, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу й ожирінням (табл. 2) [27-31].

Прийом вітаміну D₃ стимулює кальційзалежні апоптотичні протеази в жировій тканині, що зменшує розміри та кількість адипоцитів і зрештою сприяє втраті жирової маси [32]. У нещодавньому систематичному огляді з метааналізом 11 рандомізованих контрольованих досліджень тривалістю від 1 до 12 міс було продемонстровано, що в пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням прийом вітаміну D значно знижує індекс маси тіла й окружність талії [33].

У хворих на МС додаткове вживання вітаміну D асоціювалося зі зниженням рівнів глюкози натще та тригліцеридів, покращенням індексу інсуліно-резистентності НОМА [34, 35].

У пацієнтів із високим ризиком діабету чи діагностованим ЦД 2 типу прийом вітаміну D значно покращує функцію β-клітин підшлункової залози та підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну, що сприяє контролю глікемії [36-38]. Більшість хворих на ЦД 2 типу мають дефіцит вітаміну D; у таких пацієнтів призначення вітаміну D значно знижує рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) [39].

Вітамін D та імунітет

На сьогодні отримано переконливі докази про важливу роль вітаміну D у нормальному функціонуванні вродженого й набутого імунітету (табл. 3). Зокрема, вітамін D підтримує міжклітинні контакти, що є фізичним бар'єром для потрапляння вірусу в клітину; посилює клітинний імунітет шляхом індукції протимікробних пептидів; зменшує надмірну продукцію прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини й інтерферону-γ, та підвищує вироблення протизапальних цитокінів макрофагами [40-45].

У клінічному дослідженні, проведеному в США за участю пацієнтів із середньою вихідною концентрацією 25(OH)D 19±8 нг/мл, призначення вітаміну D₃ у дозі 2000 МО/добу значно зменшувало частоту гострих респіраторних інфекцій, зокрема грипу, порівняно з плацебо чи дозою 800 МО/добу [46]. У пацієнтів із пневмонією, котрі були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії (ВІТ) й отримували

вентиляцію легень, високодозова терапія вітаміном D зменшувала середню тривалість госпіталізації з 36 днів (контрольна група) до 18 (p=0,03) [47]. У пацієнтів, які приймали вітамін D до госпіталізації у ВІТ, імовірність померти була нижчою, ніж у хворих, які не отримували вітаміну D. В іншому дослідженні за участю пацієнтів у тяжкому стані на механічній вентиляції легень було встановлено, що призначення високих доз вітаміну D₃ значно підвищує концентрацію гемоглобіну та зменшує рівень гепсидину, що покращує метаболізм заліза та здатність крові транспортувати кисень [48].

Дефіцит вітаміну D пов'язаний із розвитком і тяжчим перебігом низки автоімунних захворювань, як-от ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, автоімунний тиреоїдит (хвороба Хашимото, хвороба Грейвса, атрофічний тиреоїдит), запальні хвороби кишечника тощо [49-52]. У проспективних клінічних дослідженнях у пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото призначення вітаміну D₃ у дозі принаймні 1000 МО/добу протягом 4-8 тиж покращувало функцію щитоподібної залози, забезпечувало значне зниження рівнів антитіл проти тиреоїдної пероксидази (анти-ТПО) й антитіл проти тиреоглобуліну (анти-ТГ) [53]. Позитивний вплив лікування вітаміном D на рівні анти-ТПО й анти-ТГ спостерігався у хворих як із дефіцитом/недостатністю, так і з нормальним статусом вітаміну D [54]. У пацієнтів із нелікованою хворобою Грейвса вітамін D покращував рівні тиреотропного гормону та вільного Т₄.

Форма, доза та тривалість прийому вітаміну D

Метааналіз показав, що порівняно з вітаміном D₂ вітамін D₃ на 87% ефективніше підвищує та підтримує рівні сироваткової концентрації 25(OH)D, створює у 2-3 рази більші запаси вітаміну D [56]. Крім того, ефект вітаміну D₃ на концентрації 25(OH)D проявляється швидше й довше зберігається. Отже, саме вітамін D₃ є препаратом вибору для профілактики та корекції станів, пов'язаних із дефіцитом вітаміну D. Дорослим вітамін D₃ зазвичай призначають у дозі 1000 МО/добу (2000 МО через день).

Список літератури знаходиться в редакції.
Підготував **Олексій Терещенко**

Таблиця 1. Вітамін D у профілактиці та лікуванні ОП		
Цільова популяція	Очікувані ефекти	Примітки
Загалом здорові підлітки та дорослі віком до 30 років із дефіцитом або недостатністю вітаміну D	• Досягнення максимальної кісткової маси • Підвищення мінеральної кісткової щільності	• Підтримувальна доза вітаміну D ₃ – 800-1000 МО/добу (2000 МО через день) • Мінімальна тривалість лікування – 3 міс • За недосягнення 25(OH)D >50 нмоль/л перевірити комплаєнс і мальабсорбцію
Дорослі віком від 30 років із дефіцитом або недостатністю вітаміну D	Запобігання втраті кісткової маси	
Жінки в постменопаузі з високим ризиком остеопоротичних переломів	• Сповільнення прогресування ОП • Зниження ризику переломів	Як додаткова чи основна антиостеопоротична терапія
Пацієнти, котрі отримують глюкокортикоїди	Профілактика глюкокортикоїд-індукованого ОП	Вітамін D ₃ + кальцій протягом усього періоду терапії
Пацієнти, котрі отримують антирезорбтивну чи анаболічну терапію	Підвищення ефективності антирезорбтивної та анаболічної терапії	
Усі пацієнти з діагностованим ОП; пацієнти з остеопенією та високим ризиком переломів	• Сповільнення прогресування ОП • Зниження ризику переломів	• Мінімальна доза вітаміну D ₃ – 800 МО/добу • Пацієнтам із неадекватним надходженням кальцію з їжею – додатково кальцій 1000-1200 мг/добу

Таблиця 2. Вітамін D ₃ та метаболічні захворювання		
Цільова популяція	Очікувані ефекти	Примітки
Загалом здорові пацієнти з дефіцитом або недостатністю вітаміну D	• Підтримання нормальної маси тіла • Зменшення ризику розвитку МС, ЦД 2 типу	Найбільш відчутне зниження кардіо-метаболічного ризику досягається в разі довготривалого підтримання адекватного статусу вітаміну D
Пацієнти з надмірною масою тіла чи ожирінням	• Зменшення індексу маси тіла, окружності талії	Пацієнти з ожирінням можуть потребувати вищих доз вітаміну D
Пацієнти з ЦД 2 типу чи високим ризиком його розвитку	• Зниження ризику розвитку ЦД 2 типу • Покращення функції β-клітин • Підвищення чутливості периферичних тканин до інсуліну • Покращення глікемічного контролю	• Щоденний прийом вітаміну D ₃ (>800 МО) та кальцію знижує ризик розвитку ЦД 2 типу на 33% • Оптимальний рівень 25(OH)D для контролю глікемії – 60-80 нг/мл
Пацієнти з метаболічним синдромом	Покращення метаболічних параметрів синдрому (↓ інсуліно-резистентності, тригліцеридів, глюкози натще)	Вітамін D також сповільнює фібротичні процеси в печінці й може сприяти контролю артеріального тиску

Таблиця 3. Вітамін D ₃ та імунітет		
Цільова популяція	Очікувані ефекти	Примітки
Пацієнти з дефіцитом або недостатністю вітаміну D	• Покращення вродженого та набутого імунітету • Зменшення частоти й тяжкості гострих респіраторних інфекцій • Зниження ризику автоімунних захворювань	Для досягнення оптимального ефекту рекомендований щоденний (або через день) прийом вітаміну D ₃
Пацієнти з помірно тяжкою чи тяжкою COVID-19	• Зниження вірогідності госпіталізації • Захист легень від пошкодження • Полегшення симптомів • Зниження смертності	Прийом вітаміну D в умовах пандемії COVID-19 рекомендований ASMBR, AACE, ECTS, NOF, IOF та іншими провідними науковими товариствами
Пацієнти в критичному стані, госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії	• Зменшення гіпоксії • Зниження смертності	Вітамін D ₃ перорально 2000 МО/добу
Пацієнти з автоімунними захворюваннями чи ризиком їх розвитку (ЦД 1 типу, автоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит тощо)	Профілактика розвитку та полегшення перебігу автоімунних захворювань	У пацієнтів з автоімунними захворюваннями рекомендовано періодично визначати статус вітаміну D із призначенням вітаміну D ₃ у разі дефіциту/недостатності

Кожен день стане сонячним!

- ✓ Нормалізує метаболічну функцію організму*
- ✓ Підтримує функцію кісток та м'язів*
- ✓ Позитивно впливає на імунну систему*

ВІТАГАМА D₃ 2000

Не містить:

- консервантів
- барвників
- глютену
- лактози

1. В.Поворозник, П.Полудоскі «Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування». 2. Листок-вкладки до використання для споживача Вітагама D₃ 2000. **СКОРЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА D₃ 2000.** Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). 50 таблеток. **Склад:** Вітагама D₃ 2000 містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D₃. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергічні реакції. **Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань.** Також не застосовується при гіперкальціємії, гіперкальціурії та при гіпервітамінозі D₃. **Спосіб застосування та рекомендаційна добова доза: дорослим:** приймати кожної другої доби по 1 таблетці 1 раз у день або приймати 1 таблетку Вітагама D₃ 2000, другу добу роблять перерву, третю добу приймають 1 таблетку Вітагама D₃ 2000. В подальшому потрібно дотримуватися вищезгаданої схеми прийому, якщо лікар не призначив іншої схеми для застосування. У період вагітності або годування груддю вітамін D₃ повинен надходити до організму у необхідній кількості. Перевищення дози може погіршити стан здоров'я матері та дитини. Слід уникати довготривалого передозування вітаміном D₃. У період вагітності вітамін D₃ слід застосовувати тільки після рекомендацій лікаря. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.

Представництво компанії «Вюртгаг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина:
04112, Київ, вул. Дегтярська, 62.
E-mail: info@wueggarpharma.kiev.ua,
www.wueggarpharma.kiev.ua

НІМЕЦЬКА ЯКІСТЬ

Здоров'я України

19

Особливості лікування дитячих офтальмологічних хвороб: проблеми та їх вирішення в сучасних умовах

11-12 червня за підтримки Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика та ГО «Асоціація дитячих офтальмологів та оптометристів України» в м. Києві відбулася онлайн-трансляція VIII Науково-практичної конференції дитячих офтальмологів й оптометристів України з міжнародною участю «Своє дитинство треба бачити '2020», у якій узяли участь понад 30 спеціалістів із Києва, Харкова, Одеси, Вінниці, Дніпра, Чернігова, Рубіжного, Алма-Ати та Риги.



Завідувач кафедри офтальмології НМАПО ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Риков виступив із доповіддю «Проблема глаукоми дитячого віку в Україні».

Глаукома – це хронічна прогресивна оптична нейропатія, що характеризується екскавцією диска зорового нерва (ДЗН) і зниженням світлочутливості сітківки; вона не є лише захворюванням, пов'язаним із підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ) і порушенням відтоку водянистої вологи. У середньому вроджена глаукома трапляється з частотою 1 випадок на 10-20 тис. новонароджених. У нозологічній структурі первинної інвалідності зору в дітей в Україні за 2018 рік серед основних причин сліпоти та слабобачення питома вага глаукоми становила 2,9%.

Доповідач наголосив на основних причинах підвищення ВОТ у дітей. Це насамперед гоніодисгенез (затримка в розвитку та диференціювання кута передньої камери – КПК) – вроджений, спричинений аномалією прикріплення райдужної оболонки, закриттям КПК мезодермальною тканиною, що не розсмокталася, інтра-трабекулярними й інтрасклеральними змінами; набутий унаслідок іридокорнеальних та іридолентикулярних зрощень, органічної блокади КПК, що пов'язана з неоваскулярним процесом, неадекватною технікою хірургічних втручань, перенесеними увеїтами тощо. Виражені анатомічні зміни при КПК за глаукоми в дитячому віці пояснюють найчастіші труднощі під час компенсації ВОТ, причому як медикаментозними засобами, так і хірургічними методиками; вони належать до рефрактерних видів глаукоми (стійкі до традиційних видів терапевтичного та хірургічного лікування). Саме тому, беручи до уваги анатомічні особливості очей дітей із патологією ВОТ й особливості процесів загоєння, основним методом лікування є хірургічний.

Первинна вроджена глаукома (ПВГ) маніфестує у віці до 2 років і є рідкісним захворюванням, яке суттєво впливає на розвиток дитини та якість її подальшого життя. Етіологічним чинником ПВГ є дисгенез КПК (неповний розвиток трабекулярної сітчастої структури), що генетично детермінований за рецесивним типом спадковості (порушення на хромосомах 1p36 і 2q21²). Патогенез зумовлений значним підвищенням ВОТ через зниження відтоку внутрішньоочної рідини (дуже часто спричиняє тяжку інвалідність за зором). Рання діагностика та відповідна терапія можуть значно покращити зір і запобігти довічній інвалідності. Клінічна картина супроводжується постійним невгамовним плачем, фотофобією, слъозотечею, блефароспазмом і тертям очей. Відзначаються набряк рогівки (набряк епітеліального та стромального шарів унаслідок розриву десцеметової мембрани) та збільшення передньо-задніх розмірів ока (через підвищений ВОТ). У разі несвоечасної діагностики в украї тяжких випадках спостерігається надзвичайне збільшення очного яблука – т. зв. буфтальм (бичаче око). Характерною ознакою пізньої стадії ПВГ є екскавція центрального заглиблення голівки зорового нерва (ЗН). При нормалізації ВОТ можливий зворотний перебіг симптомів із боку ЗН. Майже в усіх випадках ПВГ рекомендована відновлювальна ініціальна хірургія – гоніотомія чи трабекулотомія, за невідального проведення котрої показана фільтраційна хірургія чи циклоабляція (як проміжна чи додаткова процедура). Медикаментозне лікування у вигляді пероральних інгібіторів карбоангідази може призначатися лише в період

підготовки до операції; в інших випадках воно неефективне та не може бути тривалим. У тяжких випадках і при вторинній глаукомі (особливо афакічній) може виникнути потреба в проведенні хірургічної імплантації дренажних пристроїв. Для випадків пізньої маніфестації оперативне лікування має сприятливіші наслідки.

Первинна інфантильна глаукома (ПІГ) (2-10 років) наслідується рецесивно; патогенетичним механізмом розвитку ПІГ є дисгенез КПК і підвищення ВОТ. Відкритокотову глаукому (ВКГ) виявляють у молодшому дитинстві та ранньому ювенальному періоді (етіологія аналогічна ПВГ). Характерними клінічними ознаками ВКГ є відсутність збільшення розмірів очного яблука, вроджених очних аномалій і синдромів за наявності відкритого КПК, підвищеного ВОТ, змін ДЗН і поля зору. Перебіг ВКГ є безсимптомним до прогресивного звуження полів зору. Лікування ВКГ корегується відповідно до первинної аномалії та механізму підвищення ВОТ.

Первинна ювенільна глаукома (11-35 років) пов'язана з порушенням хромосоми-1 і TIGR (гени MYOC і CYP11B1) за домінантним типом, а її патомеханізм – із трабекулопатією та/або гоніодисгенезом. Розміри очного яблука не змінюються, перебіг захворювання є безсимптомним до появи змін полів зору, можуть спостерігатися підвищення ВОТ, дифузні зміни ДЗН і шару нервових волокон сітківки, широкий КПК; вроджені аномалії відсутні.

До вторинної дитячої глаукоми (ВДГ) належить така, що пов'язана зі вродженими офтальмологічними аномаліями, системними захворюваннями чи синдромами (хромосомні розлади, факоматози, захворювання сполучної тканини, порушення обміну речовин), набутими захворюваннями (увеїт, травма, пухлини, прийом стероїдів). ВДГ також є частим серйозним ускладненням після операції з видалення катаракти в ранньому дитинстві та складно піддається лікуванню, часто потребує імплантації дренажних пристроїв.



Професор кафедри офтальмології НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Ірина Василівна Шаргородська виступила з доповіддю «Мистецтво діагностики червоного ока в дітей. Відомі «ноу-хау» та «лайфхаки» метрів офтальмології».

Термін синдрому червоного ока об'єднує групу очних захворювань, які супроводжуються характерною клінічною ознакою – гіперемією кон'юнктиви. Об'єднання низки очних захворювань за наявності лише однієї ознаки в цьому випадку виправдане необхідністю ранньої діагностики та застосування своєчасного, а іноді й невідкладного лікування. Для розуміння того, який патологічний процес зумовив синдром червоного ока, найважливішим методом діагностики в клініці є збір анамнезу; саме від його якості залежить результат призначеного лікування. До цих патологічних процесів належать травма, глаукома, кератит, ірит, іридоцикліт, кон'юнктивіт, хвороба сухого ока (ХСО). Ознаками ХСО в дітей є негативна реакція на закапування крапель, погана переносимість вітру, кондиціонуваного повітря, диму, зменшення чи відсутність на краях повік слізних менісків, місце яких займає набрякла та потьмяніла кон'юнктива, що наповзає на вільний край повіки. Частота ХСО при вродженій глаукомі становить 73%, цукровому діабеті – 100%.

Вітальне забарвлення очної поверхні може застосувати кожен практичний офтальмолог; його проведення не є складним. Як барвник використовують 0,1% розчин

флюоресцеїну натрію, котрий слід закапати в кон'юнктивальний мішок. Гідрофільний барвник легко поглинається клітинами епітелію рогівки, що перебуває в процесі розшарування з ушкодженими мембранами та зміненним глікокаліксом. Саме тому найзабарвленішими стають ті ділянки рогівки, де відсутні епітеліальні клітини (пунктована епітеліальна ерозія). Найкращий результат спостерігається при використанні методу мікроінстиляції. Тест оцінюється як позитивний у разі виявлення в епітелії рогівки точкових дефектів. Для оцінки результатів користуються різними шкалами: Оксфордська, NEI (National Eye Institute), міжнародна шкала Шегрена SICCA, Бейлор. Окрім цього, можна використовувати розу бенгальську чи лісаміновий зелений 3%.

Для діагностики ХСО та запалень слизової поверхні ока важливою є проба Норна чи час розриву слізної плівки. Після інстиляції в положенні на 12 год у кон'юнктивальну порожнину однієї краплі 0,1-0,2% розчину флюоресцеїну натрію (за допомогою щільної лампи та кобальтового фільтра) сканують рогівку в горизонтальному напрямі та вимірюють час, який минув від моменту останнього мигання до появи першого розриву (перших чорних плям) у забарвленій слізній плівці. Цей тест показує ураження ліпідної складової слъози. Значення нормальних показників залежать від віку: в дітей молодшого віку – $9,9 \pm 0,9$ с, підліткового – $15,6 \pm 0,8$ с, в осіб віком 16-35 років – $21,1 \pm 2,0$ с, 60-80 років – $11,6 \pm 1,9$ с.

У рутинній практиці та без особливої підготовки для оцінки передньої поверхні ока може бути використаний тест LPCOF – виявлення й оцінка вираженості паралельних нижній повіці кон'юнктивальних складок після попереднього закапування 1% розчину флюоресцеїну натрію. Градація тесту така: стадія 0 – відсутні складки, стадія 1 (+) – поодинокі малі складки до 1 мм, стадія 2 (++) – більш ніж 2 складки 1,4-1,6 мм, стадія 3 (+++) – множинні великі складки 1,8-2,0 мм.

Тест Ширмера – визначення величини сумарної слъозопродукції; ґрунтується на рефлекторній стимуляції слъозопродукції та на здатності фільтрувального паперу поглинати рідину, що потрапляє до кон'юнктивальної порожнини. Тест проводиться за допомогою смужки фільтрувального паперу, котру поміщають у нижню кон'юнктивальну склепіння; очі залишаються закритими наступні 5 хв. Розрізняють тест Ширмера I та II. Перший метод проводиться без знеболення (оцінює функціональний стан основної слізної залози), другий – з анестезією (визначає функціональність додаткових слізних залоз). Нормативний показник довжини зволоженої частини паперу при першому методі становить >15 мм, при другому – >10. Тест Ширмера визначає кількісну характеристику слъози.



Завідувачка лабораторії розладу бінокулярного зору ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (м. Одеса), доктор медичних наук Віра Іванівна Сердюченко виступила з доповіддю «Акомодація як фактор адаптації до аномалій рефракції та методи її покращення».

Із клінічної практики відомо: якщо пацієнт з аномалією рефракції демонструє нормальну некореговану гостроту зору для короткої та далекої відстані, має бінокулярний зір, у нього відсутні скарги та запальний процес повік і кон'юнктиви, його можна вважати повністю адаптованим до цієї аномалії рефракції. Адаптація до сферичної гіперметропії здійснюється рівномірним посиленням акомодації, що дає змогу досягти нормальної гостроти при бінокулярному зорі; до астигматизму – двома механізмами: нерівномірною акомодацією в різних меридіанах і постійними флюктуаціями оптичних елементів ока, завдяки чому на сітківці з'єднуються то передня, то задня фокальні лінії.

Порушення адаптації до аномалій рефракції може бути виявлено монокулярною та бінокулярною дезадаптаціями.

Одноразове визначення обсягу абсолютної акомодатії (ОАА) методом проксиметрії, що легко проводиться в амбулаторних умовах, набуває великого практичного значення в дітей. Цей метод полягає у вимірюванні найближчої та найдалшої точок ясного зору. Проте цим методом неможливо провести вимірювання ОАА в різних меридіанах ока. Для вирішення цієї проблеми І.А. Взовським і В.І. Сердюченко запропоновано пристрій, який збільшує точність виявлення ОАА та дає змогу досліджувати її в різних меридіанах. Робота пристрою ґрунтується на принципі Шейнера, але замість двох точкових отворів пацієнту пропонується дивитися через решітку.

У дослідженні В.І. Сердюченко й І.М. Кужди з 2004 по 2008 рік було обстежено 123 здорових і 326 дітей з аномаліями рефракції (гіперметропія, гіперметропічний і змішаний астигматизм). Результати дослідження показали, що вдосконалена за допомогою нового пристрою методика вперше отримала в дітей дошкільного віку т. зв. «висхідне коліно» ОАА, що збільшувалося з 3 до 7 років. Далі ОАА хвилюподібно знижувався. Також було встановлено, що в 98% дітей спостерігався прямий астигматизм; при ньому була наявна симетрична й асиметрична акомодатія. Отже, можна вважати, що чим більше виражена дезадаптація до астигматизму, тим нижче некорегована гострота зору для короткої та далекої відстані; з іншого боку, чим більше ступінь часткової адаптації, тим вища гострота зору. Ці дані узгоджуються з пропозицією низки авторів (Tsukamoto M., Nakajima K., Nishino J. et al., 2000, 2001) про можливу в пацієнтів з астигматизмом іррегулярну акомодатію, котра може траплятися при самокорекції аметропії й астигматизму. Проте порушення регуляторної функції адаптаційного апарату ока, нерівномірний спазм акомодатії посилюють ступінь аметропії й астигматизму, що несприятливо впливає на роздільну здатність очей.

Професор В.І. Сердюченко розказала також про лікування порушень акомодатії при сферичній гіперметропічній рефракції з послабленням акомодатійної здатності, вказавши на вправи за методом В.В. Коваленка (пред'явлення змінних сферичних лінз), але з «більшим кроком» (через 0,5 Д). Додатково можливі тренування акомодатії за методом Аветисова-Мац, електростимуляція циліарного м'яза, КЕМ-стимуляція, магнітотерапія. Лікування порушень акомодатії при гіперметропічному та змішаному астигматизмі проводиться за розробленою новою методикою, що передбачає тренування акомодатійної здатності за допомогою змінних позитивних і негативних зростальної сили циліндричних лінз, які чергуються, для спрямування їх активної сили на меридіан із найслабшою акомодатією. Запропонована методика лікування є простою, доступною для використання в дітей різних вікових груп, починаючи з 4-5 років, не потребує складного обладнання й може застосовуватися в дитячих очних кабінетах, очних санаторіях і навіть у домашніх умовах.

Старший науковий співробітник лабораторії розладу бінокулярного зору ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», доктор медичних наук Ірина Михайлівна Бойчук виступила з доповіддю «Диплопія. Етіологія, діагностика та лікування».

Диплопія – це неможливість бачити єдиний образ предметів, які перебувають у полі зору. Двоїння предметів навколишнього світу є вельми неприємним відчуттям, яке спричиняє запаморочення та дезорієнтацію в просторі. Ймовірними причинами розвитку диплопії можуть бути катаракта, дислокація кришталика, зміна форми рогівки, астигматизм, отруєння спиртами, струс головного мозку тощо. Розрізняють монокулярну та бінокулярну диплопію. При бінокулярній диплопії спостерігається відхилення одного ока від вісі фіксації. Найпоширеніші причини: парез або параліч конвергенції, III, IV або VI пар черепно-мозкових нервів. Параліч окорухового (III) нерва зі збереженням фотореакції відбувається в результаті центрального ішемічного інфаркту моторного ядра в середньому мозку без ураження периферичних парасимпатичних волокон або діабетичної нейропатії (ДНП); з ураженням фотореакції – в результаті периферичного ураження нерва внаслідок новоутворень, судинних уражень, травми, хвороби Лайма. Причиною ураження блокового (IV) нерва найчастіше є травма. Ізольований параліч відвідного (VI) нерва

можливий при ДНП, підвищенні рівня внутрішньочерепного тиску, ураженні кавернозного синуса аневризмою, пухлиною, травмою.

Періодична диплопія є однією з ознак міастенії гравіс і розсіяного склерозу, ботулізму, дифтерії. Для уточнення характеру порушення та стану пацієнта можуть бути рекомендовані офтальмологічний огляд і консультація невролога, МРТ/КТ. Неврологічний анамнез включає повний огляд і визначення неврологічного статусу, де звертається увага на черепно-мозкові нерви, рефлекси (особливо прямий і співдружний зіничні рефлекси), ністагм; також проводяться нейрофізіологічні методи обстеження (наприклад, електроміографія). У разі підозри інфекції, аневризми чи гострого інсульту (<3 год) візуалізація проводиться невідкладно. Офтальмологічний огляд й обстеження, крім визначення гостроти зору, співдружного руху очей або його відсутності, аномалій кришталика та сітківки, має включати дослідження зорових функцій, ортоптичні методи, а саме пробу з прикриванням, визначення найближчої точки конвергенції, полів зору, стереопсис, електрочутливості та лабільності ЗН за фосфеном, проведення електроокулографії. Завдяки спільній роботі співробітників Інституту інформаційних технологій та Інституту мікрохірургії ока (м. Київ) була запропонована технологія, що надала змогу виготовити набори вітчизняних призм, які зменшують оптичні аберації та призначені для вимірювання кута косоокості від 0,5 до 30 ПД. За допомогою цього набору проводиться страбометрія методом альтернувальної проби з прикриванням. Така методика дає змогу впродовж 2-3 хв визначити величину видимої девіації (гетеротропії) разом із латентною (гетерофорією). Проте через короткочасність тесту гетерофорія може проявитися не повною мірою. Саме тому для повного виявлення гетеротропії та гетерофорії застосовується призмове адаптаційна проба за методикою R. Richards (1991).

Лікування диплопії інфекційного, неврологічного чи офтальмологічного походження передбачає терапію основного захворювання. Якщо диплопія являє собою самостійну патологію, то пацієнта скеровують до невролога чи нейрохірурга. Якщо причиною є травма, то хірург-офтальмолог здійснює резекцію чи пластику м'язів, що допускається через 6-12 міс після травми. Хірургічні операції загалом спрямовані на послаблення (міотомії, рецесії, тенотомії), посилення (резекції, тенорафії), перешиття м'язів; ортоптичне лікування – на розвиток фузії, бінокулярного зору та стереопсису. Консервативна терапія диплопії передбачає введення ботулотоксину в м'яз, носіння призматичних окулярів, функціональне лікування вправами.



Співробітник науково-практичного центру лазерних методів лікування Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока», лікар-ретинолог Ігор Миколайович Зінченко виступив із доповіддю «Постнатальний рівень людського хоріонічного гонадотропіну (ЛХГ) у недоношених дітей і взаємозв'язок із розвитком задньої агресивної ретинопатії недоношених (ЗАРН)».

За сучасними уявленнями, ретинопатія недоношених (РН) – це судинно-проліферативне ураження сітківки, що виникає переважно в дітей із масою тіла при народженні <1500 г і в низці випадків зумовлює незворотну сліпоту. Проблема РН є актуальною в усіх країнах без винятку, в т. ч. в Україні; причиною 10-15% випадків дитячої сліпоти є РН. Із них у 2% випадків розвивається атипова ЗАРН. У середньому у 20% недоношених дітей розвивається РН, із них у 5-7% виникає сліпота. На сьогодні є 3 основні фактори ризику РН: гестаційний вік <29 тиж, маса при народженні <1200 г і тяжка внутрішньоутробна гіпоксія.

Тяжкою формою РН, яка рідко трапляється та швидко прогресує, є ЗАРН; її характерні особливості – локалізація в задньому полюсі широкої аваскулярної зони, відсутність вираженості та стадійності, що присутня в класичній РН. На зображеннях очного дна недоношених дітей із РН можна побачити, що судини закінчуються біля макулярної ділянки, наявна досить сильна звивистість судин, спостерігається дуже велика різниця



їх калібрів і велика аваскулярна зона (це ознаки ЗАРН із синдромом «+» хвороби).

Васкуляризація сітківки починається з 14-16-го тижня внутрішньоутробного розвитку дитини та закінчується в середньому на 32-34-36-му тижні. Весь цей проміжок розподіляється на 2 періоди – ангиогенез і васкулогенез, коли спочатку утворюються великі судини, а потім безпосередньо від них відгалужується дрібна капілярна мережа, що охоплює всю сітківку. У цьому процесі бере участь велика кількість різних цитокінів, які можуть як посилювати васкуляризацію, так і пригнічувати її. При передчасних пологах у сітківці не встигає сформуватися повноцінна судинна мережа. Розвиток РН відбувається у 2 стадії: гіпероксична (завдяки реанімаційним заходам і постнатальному догляду дитина отримує достатньо високі рівні кисню) та гіпоксична (коли припиняються реанімаційні заходи, а недостатня васкуляризація сітківки спричиняє її гіпоксію). На різних стадіях РН цитокіни можуть продовжувати свій вплив на перебіг патологічних процесів у сітківці.

Однією з біологічно активних речовин, які впливають на ангиогенез, є ЛХГ, причому він чинить проангіогенну дію на рецептори на сітківці ока. У досліджах генетично модифікованих новонароджених мишей без будь-яких рецепторів CG, вирощених в ідентичних нормоксичних умовах для немодифікованих, мають 15% зниження концентрації VEGF в оці зі значним зниженням щільності судин сітківки. Під час вагітності плацента виробляє достатньо велику кількість ЛХГ, але внаслідок передчасних пологів дитині перекривається доступ до материнського ЛХГ. Нирки плода також здатні виробляти ЛХГ, однак у дуже малих концентраціях, які не можуть бути зафіксовані за допомогою більшості діагностичних приладів.

Для вивчення зв'язку між рівнем ЛХГ і розвитком РН було проведено дослідження, до якого залучили 125 недоношених дітей (до 30 тиж гестаційного віку, вага при народженні – до 1200 г). У результаті дослідження був достовірно доведений зв'язок низької концентрації ЛХГ у сироватці крові та виникнення РН. У дітей із ЗАРН достовірно значно нижчі рівні ЛХГ від самого початку на 1-му тижні життя. Ще більше знижується його рівень у віці 4 тиж постнатального розвитку незадовго до того, як починають проявлятися ознаки захворювання на сітківці.

Золотим стандартом у лікуванні РН (у т. ч. ЗАРН) залишається лазерна коагуляція аваскулярної зони сітківки, хоча з'являються умови для застосування анти-VEGF-препаратів для зниження продукування VEGF і запобігання судинній проліферації. ЗАРН досить складно виявити вчасно, а після встановлення діагнозу операція має проводитися впродовж наступних 48 год.

Поза сумнівом, восьма за рахунком Науково-практична конференція дитячих офтальмологів й оптометристів України стала однією з найяскравіших подій у професійному житті вітчизняних фахівців цього профілю. Сподіваємося, отримані в рамках заходу знання дадуть змогу покращити якість допомоги маленьким пацієнтам, адже діти мають право насолоджуватися життям сповна й у всіх кольорах веселки.

Підготував Зія Меліков

Інноваційна технологія Novasorb® 6 для застосування один раз на день



- Розриває «хибне коло» запалення поверхневих тканин ока
- Забезпечує суттєве полегшення симптомів сухого ока
- Покращує якість життя 1,2,3,5

ІКЕРВИС® – єдиний 0,1% циклоспорин А у вигляді очних крапель⁷



Коли слъозозамісної терапії недостатньо, може допомогти ІКЕРВИС® 4

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ікервис®

Склад: 1 мл емульсії містить 1 мг циклоспорину; допоміжні речовини. **Показання до застосування.** Лікування тяжкого кератиту у дорослих пацієнтів із синдромом сухого ока при відсутності покращення на тлі терапії препаратами штучної слъози. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Інфекції очей чи прилеглих тканин або підозра на них. **Особливості застосування.** Застосування лікарського засобу ІКЕРВИС у пацієнтів з герпетичним ураженням очей в анамнезі не вивчали, тому його слід з обережністю застосовувати таким пацієнтам. Є обмежений досвід застосування препарату ІКЕРВИС пацієнтам з глаукомою. Слід з обережністю застосовувати ІКЕРВИС таким пацієнтам одночасно з іншими препаратами, особливо з бета-адреноблокаторами, які, як відомо, знижують слъозовиділення. **Вплив на імунну систему.** Лікарські засоби, що впливають на імунну систему, в тому числі циклоспорин, можуть знизити захист організму-хазяїна щодо інфекцій і злоякісних новоутворень. Одночасне застосування препарату ІКЕРВИС з очними краплями, що містять кортикостероїди, може посилити дію препарату ІКЕРВИС на імунну систему. **Вагітність.** Лікарський засіб ІКЕРВИС не рекомендується застосовувати у період вагітності, якщо тільки можлива користь для матері не перевищує потенційний ризик для плода. **Спосіб застосування та дози. Дорослі.** Рекомендована доза становить 1 краплю препарату ІКЕРВИС один раз на добу в уражене око перед сном. Ефективність лікування слід оцінювати не рідше 1 разу на 6 місяців. **Діти.** Відсутній достатній досвід застосування препарату ІКЕРВИС дітям (віком до 18 років) для лікування тяжкого кератиту із синдромом сухого ока при відсутності покращення на тлі терапії препаратами штучної слъози. **Побічні реакції.** У більшості випадків небажані явища при застосуванні лікарського засобу ІКЕРВИС у клінічних дослідженнях мали локальний характер і були легкого або помірного ступеня тяжкості. Еритема повік, збільшення слъозотечі, гіперемія, розмитий зір, набряклість повік, гіперемія кон'юнктиви, подразнення очей, біль в очах. Біль у місці застосування. Подразнення, еритема, слъозотеча у місці застосування. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. МОЗ України: № UA/17100/01/01. **Виробник.** Сантен АТ, Фінляндія. ЕКСЕЛЬВИЖЕН, Франція.

Список літератури:

1. Leonardi A et al. Eur J Ophthalmol 2016;26(4):287-296. 2. Baudouin C et al. Eur J Ophthalmol 2017;27(6):678-685. 3. Hoy SM. Drugs 017;77(17):1909-1916. 4. Інструкція по медицинскому применению препарата Икервис®, UA/17100/01/01 Наказ МОЗ №1637 від 20.07.2020. 5. Labetoulle M, et al. Clin Ther 2018;40(11):1894-1906. 6. Lallemand F et al. J Drug Deliv 2012 doi:10.1155/2012/604204. 7. IMS data, Aug 2020

Інформація наведена у скороченому вигляді. Перед призначенням препарату, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Ікервис®, затвердженим Наказом МОЗ № 2320 від 21.11.2019. Цей матеріал не є рекламою лікарського засобу, містить виключно наукову та медичну довідкову інформацію, призначений для персонального використання співробітниками охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Повідомити про небажане явище, яке виникло в період лікування, або поскаржитися на якість препарату Ви можете за адресою або телефоном Представництва або на e-mail: rv.ua@biotapas.eu. Виготовлений в серпні 2020. Дійсний до серпня 2022.

Представництво «Сантен Ой» в Україні: м. Київ, вул. М. Пимоненка, 13, корпус 7-В, офіс 15. Тел.: +38 044 200 68 85.

PP-IKERVI-CIS-0005



37-й Всесвітній конгрес з офтальмології



Представники Міжнародної ради з офтальмології (ICO) повідомили, що через щораз вищі ризики під час пандемії COVID-19 і з огляду на безпеку суспільства фізична зустріч міжнародних колег і партнерів на Всесвітньому конгресі з офтальмології (WOC 2020) у Кейптауні 26-29 червня неможлива. Натомість ICO запропонувала скористатися можливістю долучитися до співпраці з офтальмологами з будь-якої частини світу у форматі віртуального досвіду – WOC 2020 Virtual®. Унікальний 37-й WOC продемонстрував новітні розробки в усіх галузях офтальмології.

Наукова програма складалася з понад 2 тис. презентацій, була забезпечена можливістю інтерактивних мереж із функціями прямої трансляції. Віртуальний досвід дав змогу співпрацювати та ділитися останніми досягненнями медицини щодо догляду за очима.

Глаукома

Stephanie Joachim і співавт. (Німеччина) показали, що загибель клітин унаслідок оксидативного стресу на моделі культури сітківки може пригнічуватися за допомогою інгібітора індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS). Надмірне утворення активних форм кисню зумовлює оксидативний стрес. Цей патомеханізм характерний для декількох захворювань сітківки, включаючи глаукому, вікову макулодистрофію або оклюзію судин сітківки ока. Перекис водню (H_2O_2) може використовуватися *in vitro* для штучного відтворення оксидативного стресу, спричиняючи посилену нейродегенерацію внутрішніх шарів сітківки. На основі цієї моделі досліджено роль інгібітора iNOS1400W. Використовували експлантат сітківки свині, оброблений H_2O_2 , при одночасному додаванні інгібітора iNOS1400W. Нейрональні та гангліональні клітини оцінювали за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції або імуногістології через 4 чи 8 днів. Також здійснювалася трансмісійна електронна мікроскопія (ТЕМ). Порівнювали такі групи: контроль, H_2O_2 та H_2O_2 + iNOS-інгібітор 1400W. Показано, що H_2O_2 -індукована втрата гангліонарних клітин сітківки –ГКС (4-й день: $p=0,0001$; 8-й день: $p=0,005$) була попереджена при застосуванні інгібітора iNOS1400W (4-й день: $p=0,0005$; 8-й день: $p=0,13$). На рівні мРНК спостерігалася достовірне підвищення експресії автофагічного гена p62 внаслідок впливу H_2O_2 ($p=0,037$), що була попереджена лікуванням інгібітором iNOS1400W на 4-й день ($p=0,45$). Також зниження експресії каспази-8 спостерігалася після лікування інгібітором iNOS1400W (3,19 раз; $p=0,54$) порівняно з групою, що піддавалася впливу H_2O_2 (5,37 раз; $p=0,065$). У сітківках, де застосовували інгібітор iNOS1400W, спостерігалася пізніше відновлення біполярних клітин ($p=0,0001$). ТЕМ показала, що морфологічні структури клітини, а також компартменти ГКС захищені від ушкоджувальної дії оксидативного стресу за рахунок впливу iNOS-інгібітора 1400W. Зниження активності дегенеративних процесів сітківки свині, що виникли внаслідок оксидативного стресу, індукованим H_2O_2 , було досягнуто за рахунок лікування інгібітором iNOS1400W. Спостерігалася збереження ГКС і зниження процесів апоптозу. Отже, цей лікарський засіб є перспективним щодо лікування захворювань сітківки.

Tebid Christian і співавт. (Канада) надали результати дослідження щодо застосування клітинної терапії при глаукомі. При відкритокутовій глаукомі дисфункція трабекулярної сітки (ТС) зумовлює підвищений внутрішньоочний тиск (ВОТ) і супутнє ураження зорового нерва. Відновлення клітин ТС може виявитися ефективним методом лікування глаукоми. Попередньо був продемонстрований відновлювальний ефект мезенхімальних стовбурових клітин кондиціонованого

середовища (МСК-КС) на тканинну регенерацію при ушкодженні лазерним випромінюванням ТС; водночас було показано зниження ВОТ при лазерно-індукованій глаукомі на щурячій моделі. Цей регенеративний процес залежав від залучення макрофагів, регуляції та секреції паракринних факторів. Дослідники намагалися з'ясувати механізм МСК-КС макрофаг-зумовленої регенерації ТС. Компоненти МСК-КС були розподілені на секретовані білки та мікровезикули, котрі називають екзосомами, шляхом ультрацентрифугування. Ці мікровезикули були ідентифіковані методом точної цитометрії та аналізу траєкторії наночастинок. Очищені екзосоми досліджувалися *in vitro* й *in vivo*. Макрофаги були культивовані чи з екзосомами, чи з вільним від екзосом супернатантом й оцінювали експресію паракринних регенеративних факторів (PRFs). Екзосоми чи PRFs вводили щурам з індукованою глаукомою та здійснювали моніторинг ВОТ. Водночас виконували електроретинографію з метою оцінки впливу зниження ВОТ на параметри функціонування сітківки. Показано, що в умовах *in vitro* й *in vivo* макрофаги з екзосомами, отриманими від МСК, проявляли фенотипову поляризацію цих клітин на прогенеративні макрофаги, тоді як у макрофагів, культивованих у присутності вільного від екзосом культурального супернатанту, цього не спостерігалось. Крім того, макрофаги з екзосомами регулювали експресію PRFs. Після ін'єкції т. зв. PRF-1 і PRF-2-факторів у щурів з індукованою глаукомою спостерігали достовірне підвищення активації та проліферації клітин нейронів-попередників, присутніх у ділянці ТС, і супутнє істотне зниження ВОТ. Окрім того, зниження ВОТ було пов'язане з поліпшенням параметрів функціонування сітківки. Отже, дослідження показало важливість PRFs у процесі регенерації ТС. Ці дані можуть забезпечити новий клітинний молекулярний терапевтичний підхід для лікування глаукоми.

Ретроспективне дослідження довготермінової ефективності та безпеки мікроімпульсної трансклеральної діодної циклофотокоагуляції (МТЦФК) було проведено **Edward Lim і співавт. (Сінгапур)** із залученням мешканців Азії. Досліджено 208 пацієнтів із неконтрольованим ВОТ, які вперше лікувалися методом МТЦФК. Одне око кожного пацієнта було включено для аналізу. Показники ВОТ, гострота зору з максимальною корекцією та кількість лікарських засобів, які знижують ВОТ, були задокументовані доопераційно й післяопераційно (п/о) на 6-му тижні, 3-му місяці, 6-му місяці, 1-3-му роках. Успішне лікування А та В було визначено як ВОТ 6-18 мм рт. ст. і ВОТ 6-25 мм рт. ст.; обидві групи без будь-якої повторної операції відповідно. Невдала спроба лікування визначалася як <20% зниження ВОТ протягом двох послідовних відвідувань або проведена повторна протиглаукомна операція.

Середній вік пацієнтів становив $64,9 \pm 16,9$ (стандартне відхилення) року із середньою тривалістю спостереження $18,9 \pm 16,3$ міс. Середнє клінічне співвідношення обсягу екскавації до обсягу нейроретинального обідка становило $0,80 \pm 0,17$, а середнє відхилення – $17,1 \pm 9,4$. Неоваскулярна глаукома була

найпоширенішим типом глаукоми в цьому дослідженні (71 око; 34,1%). Середнє значення ВОТ знизилось із $41,2 \pm 13,1$ мм рт. ст. (найвищий доопераційний ВОТ) до $22,5 \pm 10,7$ ($p < 0,0001$), $23,5 \pm 11,0$ ($p < 0,0001$) та $23,4 \pm 12,5$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$) на 1-3-му п/о році відповідно. Середня кількість застосування лікарських засобів, які знижують ВОТ, зменшилася з $3,3 \pm 1,0$ доопераційно до $2,7 \pm 1,2$ ($p < 0,0001$), $2,5 \pm 1,1$ ($p < 0,0001$) та $2,1 \pm 1,2$ ($p < 0,0001$) на 1-3-му п/о році відповідно. Коефіцієнт успішності А та В на 1-3-му п/о році становив 35,5 та 66,7%; 33,8 та 66,2%; 40,7 та 59,3% відповідно. Середній період виживання МТЦФК становив 20,8 міс. У 52,4% (111 пацієнтів) спостерігалася невдала спроба лікування. Сукупна ймовірність виживання після 1-3-го року спостереження дорівнювала 62,1; 44,0; 34,1% відповідно. Основними ускладненнями були тривала гіпотензія (2 випадки; 1,0%), субатрофія очного яблука (6 випадків; 2,9%) і зниження корегованої гостроти зору (17 випадків; 8,2%). Отже, перша одноразова МТЦФК у азіатських пацієнтів середнього віку з тяжкою глаукомою та високим доопераційним ВОТ у випадках, які не піддаються операціям налагодження дренажальної системи ока, є ефективною та відносно тривалою самостійною процедурою для пацієнтів із вторинною глаукомою й додатковою процедурою для пацієнтів із первинною глаукомою.

Reinold Goetz і співавт. (Ірландія) зосередилися на вивченні особливостей фіброзу при глаукомі. Підвищений ВОТ здебільшого зумовлений зменшенням відтоку внутрішньоочної рідини на рівні ТС. Виявлено прозапальний цитокін, трансформувальний фактор росту- β (TGF- β), у підвищеній концентрації у внутрішньоочній рідині при глаукоматозному ураженні очей, який пов'язаний із фіброзом. Фіброз включає процеси активації міофібробластів і формування екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ). Метою дослідження було з'ясувати вплив TGF- β на клітини ТС щодо маркерів активації міофібробластів і вироблення ЕЦМ. Нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфат оксидази, зокрема NOX4, бере участь у диференціації міофібробластів і синтезі ЕЦМ при фіброзі різних систем органів. Роль NOX4 у фіброзі, спричиненому TGF- β , при глаукомі вивчена недостатньо. Первинні та трансформовані нормальні культури клітин ТС людини обробляли рекомбінантним TGF- $\beta 1$. Експресію α -актину непосмугованої мускулатури та колагену-1 $\alpha 1$ (маркери міофібробластів та ЕЦМ відповідно), а також NOX4 вимірювали за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції з та без лікування інгібітором NOX1/4, GKT137831. Показано, що TGF- β достовірно підвищував маркери міофібробластів і продукцію ЕЦМ у нормальних клітинах ТС. Експресія NOX4 у нормальних ТС-клітинах достовірно зростає в присутності TGF- β . Пригнічення NOX4 у разі застосування інгібітора NOX1/4, GKT137831 спричиняє зниження маркерів міофібробластів і синтезу ЕЦМ. Результати дослідження свідчать про важливу профіброзну роль NOX4 в індукованому TGF- β фіброзі при глаукомі. Цілеспрямований вплив на фіброз шляхом інгібування NOX4 за допомогою GKT137831 може виявитися новим терапевтичним підходом у лікуванні глаукоми.

Хвороба сухого ока

Soumya Ganesh Nanaiah і співавт. (Індія) порівняли новітні процедурні методи лікування сухого ока: інтенсивне імпульсне світло (IPL) (Eye-light/E-eye) та термічну пульсацію (LipiFlow). Здійснено оцінку суб'єктивних, об'єктивних і молекулярних результатів

Продовження на стор. 24.

37-й Всесвітній конгрес з офтальмології

Продовження. Початок на стор. 23.

терапії IPL (Eye-light та E-eye) порівняно із системою термічної пульсації (LipiFlow) в менеджменті дисфункції мейбомієвих залоз (ДМЗ) і хвороби сухого ока (ХСО) та сучасними алгоритмічними підходами в разі ДМЗ, що важко піддається лікуванню. До дослідження було залучено 110 очей (n=55), що отримували лікування за допомогою системи LipiFlow; 60 очей, які лікувалися процедурним методом IPL, Eye-light (n=25); 50 очей, які отримували E-eye (n=25). Передопераційні симптоми включали оцінку індексу захворювання очної поверхні (OSDI) та ДМЗ – тест Ширмера-1 і тест Ширмера-2, часу розриву слізної плівки (TBUT) та оцінку мейбомієвих залоз за допомогою мейбографії, інтерферометрії слізної плівки. Ці клінічні параметри оцінювали до та після лікування через 1, 3 та 6 міс. Попередні зразки сліз перед лікуванням були зібрані тест-смушкою Ширмера й аналізувалися на маркери запалення, а також їх порівнювали з п/о зразками для оцінки зміни запалення на поверхні очей. Результати лікування оцінювалися суб'єктивними методами OSDI й об'єктивними методами, шляхом оцінки TBUT і ДМЗ під час кожного візиту. Зміни цих параметрів вважалися позитивними ефектами лікування. Дослідження показало статистично достовірне поліпшення OSDI, TBUT ($p<0,001$) у 94% лікованих очей методом LipiFlow, 93,4% – Eye-light і 92% – E-eye. Показники запалення слюзи також оцінювали до та після лікування й корелювали з помітними клінічними змінами. Зниження прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1, -6, -8, -17A, фактор некрозу пухлини, інтерферон- γ , хемокіни та молекули клітинної адгезії, що є відомими факторами запалення при ХСО після лікування) може пояснити поліпшення симптомів пацієнтів. Новітні методи лікування ДМЗ демонструють багатонадійні результати та наслідки. Ці процедури показують терапевтичну користь у лікуванні ноцицепції та запалення при ХСО.

Ludger Hanneken (Андорра) та Sunil Shah (Велика Британія) представили новий метод лікування ХСО за допомогою фракційного термомеханічного пристрою. Метою дослідження було вивчення впливу естетичного лікування періорбітальної ділянки шкіри проти зморшок пристроєм Tixel® на суб'єктивні й об'єктивні параметри пацієнтів, які скаржаться додатково на симптоми сухого ока. Tixel® – фракційний термомеханічний пристрій, який використовується в естетичній медицині для зменшення зморшок шляхом перенесення теплової енергії до шкіри з високою точністю. Дослідження було розпочато з метою аналізу впливу на симптоми сухого ока в 77 пацієнтів, які пройшли лікування шкіри періорбітальної зморшки та які також повідомляють про проблеми, пов'язані із сухими очима. Після завершення 2-тижневого періоду після лікування оцінювалися параметри OSDI та неінвазійного часу розриву слізної плівки (NIBUT). Процедури Tixel® проводили за таким алгоритмом: 5 імпульсів на шкірі паралельно до краю верхньої та нижньої повік, додаткові 5 імпульсів вище чи нижче межі від першої лінії. Дві-три процедури проводили з інтервалом у 2 тиж. У результаті лікування Tixel® показано достовірне покращення ($p<0,01$) суб'єктивних й об'єктивних ознак і симптомів сухого ока. Спостерігалися достовірне збільшення показника NIBUT і покращення показника OSDI. Після 1-ї та 2-ї процедури лікування відзначалося поліпшення рівня NIBUT у 86,5 та 93,0% учасників відповідно. Оцінки OSDI показали однаковий розвиток із покращенням на 77,1 та 78,0% відповідно. Середні значення NIBUT зросли від початкових із $8,5\pm 2,7$ до $9,5\pm 3,4$ с після 1-ї процедури лікування та до $12,0\pm 3,8$ с – після 2-ї. Крім нестійких м'яких подразнень шкіри, подальших побічних ефектів не спостерігалося. Отже, періорбітальне лікування Tixel® шкіри значно покращило суб'єктивні

й об'єктивні симптоми сухого ока. Це дослідження дає можливість обґрунтувати додаткове показання до застосування Tixel® як нової ефективної технології лікування сухого ока.

Міждисциплінарні аспекти

Mahmut Oğuz Ulusoy та Mehmet Atakan (Туреччина) вивчали офтальмологічну ситуацію в пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, котрі проходять гемодіаліз (ГД). ГД – це унікальний спосіб лікування хворих із термінальною стадією ниркової недостатності (ТНН). У цих пацієнтів наявні зміни рефракції, сухість очей, підвищена осмолярність сліз, кон'юнктивальні відкладення кальцію, стрічкоподібна кератопатія, зміна ендотелію рогівки, катаракта, макулярний набряк, ішемічна оптична нейропатія, підвищений ВОТ, відшарування сітківки та її крововиливи. Дослідники мали на меті оцінити офтальмологічну ситуацію пацієнтів із ТНН, які проходять ГД. Усього досліджено 504 ока 252 хворих із ТНН, які проходили ГД; було зібрано інформацію щодо демографічних показників, етіології ниркової недостатності та тривалості ГД. Усі учасники пройшли загальне офтальмологічне обстеження. Серед пацієнтів – 120 осіб жіночої статі, середній вік – $65,21\pm 13,15$ року (діапазон – 21-87), тривалість ГД – $4,95\pm 4,25$ року (2-20). Найчастішими причинами, що зумовили хронічну ниркову недостатність у досліджуваних хворих, виявилися гіпертензія (119/252; 47,2%), цукровий діабет (91/252; 36,1%) і полікістоз нирок (12/252; 4,8%). Виявлено, що 216 (42,8%) очей були псевдофакічними та 170 (33,7%) – з катарактою різного ступеня. У 120 з 504 (23,8%) очей спостерігали проліферативну діабетичну ретинопатію (ДР), у 28 з 504 (5,5%) – непроліферативну ДР, у 20 з 504 (3,9%) – хороїдальну неоваскулярну мембрану, в 56 з 504 (11,1%) – географічну атрофію сітківки, в 36 з 504 (7,1%) – друзи диска зорового нерва чи склоподібної пластинки, а в 60 з 504 (11,9%) – епіретинальну мембрану. У 20 (7,8%) пацієнтів діагностовано глаукому, а в 94 (37,1%) – сухий кератокон'юнктивіт. Отже, найпоширенішим захворюванням очей, яке загрожує зору у хворих із ТНН, виявилася катаракта. У 76,5% очей спостерігають катаракту чи це пацієнти, котрі перенесли операцію з приводу катаракти. Найпоширенішою проблемою очної поверхні виявилася ХСО (37,1%). Крім того, частота проліферативної ДР була вищою, ніж у всієї популяції діабетиків, імовірною причиною чого може бути термінальна стадія органів, уражених цукровим діабетом.

Сітківка

Maria Lopez і співавт. (Іспанія) вивчають вплив фарицимабу в пацієнтів із ДР у дослідженні BOULEVARD. Фарицимаб – біспецифічне моноклональне антитіло для інтравітреального застосування, що зв'язує та нейтралізує як ангіопоетин-2 (Ang-2), так і судинний ендотеліальний фактор росту-A (VEGF-A). Ang-2 призводить до дисфункції судин, підвищення проникності судин і запалення, а також спричиняє апоптоз перицитів в умовах гіперглікемії. Аналіз клінічного випробування II фази дослідження BOULEVARD із використанням фарицимабу показав покращення ДР у нелікованих пацієнтів із приводу діабетичного макулярного набряку (ДМН). Ефективність і безпека застосування фарицимабу досліджувалися в клінічному випробуванні II фази BOULEVARD у хворих із ДМН. Пацієнти, котрі раніше не піддавалися анти-VEGF-лікуванню, були рандомізовані 1:1 до інтравітреального введення фарицимабу 1,5 мг, фарицимабу 6,0 мг або ранібізумабу 0,3 мг; вводили кожні 4 тиж протягом 20 тиж. Головним показником ефективності була зміна рівня гостроти зору з максимальною корекцією від початкового рівня на 24-му тижні застосування

лікарського засобу порівняно з пацієнтами, котрі не отримували лікування. Оцінювали питому вагу хворих із поліпшенням ДР у дослідженні раннього лікування ДР за шкалою ступеня тяжкості ДР (DRSS) від початкового рівня на 24-му тижні в пацієнтів, які не отримували анти-VEGF-лікування (n=168). На початку хворих було розподілено за відповідними групами з огляду на ступінь тяжкості ДР; у більшості з них спостерігалася непроліферативна ДР (DRSS43/47/53). Показано, що на 24-му тижні у 27,7 та 38,6% нелікованих пацієнтів та які отримували 1,5 мг фарицимабу й 6,0 мг відповідно, відбулося поліпшення за шкалою DRSS на ≥ 2 ступеня порівняно з 12,2% із ранібізумабом 0,3 мг. Отже, серед нелікованих хворих більша частка тих, які отримували фарицимаб, досягла поліпшення ступеня тяжкості ДР за шкалою DRSS на ≥ 2 ступеня на 24-му тижні порівняно з пацієнтами, котрі отримували ранібізумаб. Ці результати свідчать про потенційну роль одночасної блокади Ang-2 та VEGF-A при ДМН і ДР. Протизапальні властивості та стабілізація перицитів судин під впливом фарицимабу можуть сприяти кращим результатам для цієї групи пацієнтів.

Robin Hamilton і співавт. (Велика Британія) представили дані аналізу активності захворювання (A3) у дослідженні HAWK і HARRIER, які вказують на те, що використання бролуцизумабу (Bro) пов'язано з більшим контролем захворювання, ніж при застосуванні афліберцепту (Afl) у пацієнтів із неоваскулярною віковою макулярною дистрофією (нВМД). У двох аналогічно побудованих клінічних випробуваннях III фази (HAWK і HARRIER) порівнювали Bro, одноланцюговий фрагмент гуманізованого антитіла, що пригнічує VEGF-A, з Afl для лікування хворих із нВМД, які раніше не лікувалися цим. Понад 96 тиж порівнювали A3. Під час кожного візиту проводилися оцінка максимально корегованої гостроти зору та вимірювання товщини сітківки в центральній зоні на знімках оптичної когерентної томографії. Пацієнтів було рандомізовано 1:1 до Bro 3 мг (n=358), 6 мг (n=360) або Afl 2 мг (n=360) у дослідженні HAWK або 1:1 до Bro 6 мг (n=370) чи Afl 2 мг (n=369) у дослідженні HARRIER. Після трьох щомісячних навантажувальних доз пацієнти в групі Bro отримували інтравітреальні ін'єкції з інтервалом у 12 тиж (q12w), якщо тільки не було A3 (додаткове введення препарату за потреби визначено прихованим дослідником) під час будь-якого заздалегідь визначеного візиту оцінки A3 (OA3), коли вони були поміщені в постійний 8-тижневий режим дозування; хворі в групі Afl продовжували отримувати інтравітреальні ін'єкції з фіксованим інтервалом у 8 тиж (q8w). OA3 проводилася на 16-му, 20-му, 32-му, 44-му, 56-му, 68-му, 80-му, 92-му тижні з додатковими OA3 на 28-му, 40-му, 52-му, 64-му, 76-му та 88-му тижні лише в HARRIER. Перша OA3 на 16-му тижні надала змогу порівняти групи на q8w дозування. На 16-му тижні присутність A3, а отже, й потреба в дозі q8w була статистично достовірно нижчою для Bro проти Afl в обох дослідженнях HAWK (Bro 3 мг = 28,1%; Bro 6 мг = 24,0% проти Afl = 34,5%; усі $p<0,03$) та HARRIER (Bro 6 мг = 22,7% проти Afl = 32,2%; $p=0,002$). Присутність A3 була вищою за показник Afl проти Bro (HAWK/HARRIER: Afl = 22,2/19,6% проти Bro 3 мг = 14,9/0%; Bro 6 мг = 13,6/15,7%) у всіх DAA від 16-го до 96-го тижня. Крім того, якісний аналіз усіх OA3 у HAWK/HARRIER показав, що в усіх групах лікування (з огляду на прихованого дослідника) в 71,4/67,7% випадків анатомічні ознаки A3 були присутні окремо (35,8/41,9%) або в комбінації з функцією (35,6/25,8%). Отже, загальна функціональна й анатомічна OA3 у HAWK і HARRIER показала, що пацієнти із нВМД, які отримували Bro 6 мг q12w/q8w, мають менший ризик виникнення A3, аніж ті, котрі застосовували Afl, а це означає, що можливий кращий контроль захворювання.

Підготувала **Марія Ільницька**



Циклоспорин А в лікуванні хвороби сухого ока: варто чи ні?

Хвороба сухого ока (ХСО) на перший погляд здається несерйозною проблемою, котру легко вирішити. Дійсно, життю пацієнта ця патологія не загрожує, а для її лікування запропоновано численні препарати штучної сльози. Та, на жаль, усе не так просто. ХСО може суттєво погіршувати якість життя людини, а штучні замінники сльози допомагають не завжди. У разі прогресування ХСО з розвитком тяжкого кератиту, коли сльозозамінники не мають належного ефекту, доцільним є призначення імуномодуючої терапії, а саме топічного 0,1% циклоспорину А (ЦсА). У дослідженні, проведеному лабораторією Santen у Великій Британії, Німеччині, Франції, Італії, Іспанії та північних країнах, оцінено поширеність тяжких форм кератиту шляхом опитування 577 офтальмологів. З'ясовано, що загальна поширеність ХСО в популяції становить 11-17%. У третини хворих прояви ХСО мають середній і тяжкий ступені, з них у 6% спостерігається ураження рогівки (Commission de la Transparence, Avis 23 Septembre 2015). Отже, в Україні кількість пацієнтів, яким застосування ЦсА може принести користь, орієнтовно дорівнює 80 тис. Клінічну й економічну ефективність зазначеного методу терапії ХСО розглянуто в цій статті.

Місце ЦсА в алгоритмі лікування ХСО

Згідно із сучасними рекомендаціями, розпочинати лікування ХСО (сухого кератокон'юнктивіту) слід із корекції довкілля (зокрема, забезпечення чистоти та вологості повітря) та способу життя (відмова від куріння, обмеження використання екранних пристроїв, перегляд раціону харчування тощо), застосування сльозозамінників і гігієни повік. ЦсА необхідний у тих випадках, коли зазначені заходи не дали бажаного результату.

Препарат ЦсА призначають додатково до штучних замінників сльози, а не замість них. У низці випадків можлива комбінація з топічними кортикостероїдами, але слід пам'ятати, що з огляду на ризик розвитку ятрогенної глаукоми останні призначають тільки коротким курсом. Натомість прийом ЦсА має бути тривалим, не менш як 6 міс.

Доказова база ЦсА

Ефективність і безпека ЦсА в лікуванні ХСО вивчені в добре спланованих контрольованих клінічних дослідженнях.

У 12-місячному подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні SANSIKA 246 пацієнтів із ХСО й тяжким кератитом були рандомізовані для щоденного застосування 1 краплі топічного 0,1% ЦсА у вигляді катіонної емульсії (Ікервіс®) або речовини-провідника перед сном протягом 6 міс. У групі ЦсА відзначали суттєве зниження ступеня тяжкості кератиту, що оцінювали за допомогою забарвлення рогівки флюоресцеїном (CFS), порівняно з контрольною групою (-1,764 проти -1,418 бала; $p=0,037$). Частка пацієнтів, які мали поліпшення показника CFS щонайменше на 3 бали, становила 28,8% у групі ЦсА порівняно з 9,6% у контрольній групі. Також в основній групі зафіксовано зменшення ступеня запалення поверхні ока, що оцінювали за допомогою визначення концентрації людського лейкоцитарного антигена-DR ($p=0,021$).

У 6-місячному подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні SICCANOVE брали участь 492 пацієнти з ХСО та помірним або тяжким кератитом. У цьому випробуванні також було відзначено достовірне покращення показника CFS у групі, що застосовувала ЦсА, порівняно з контрольною групою (-1,05 проти -0,82 бала; $p=0,009$). У дослідженні SANSIKA основним побічним ефектом був біль (переважно легкий) у місці інстиляції, частота виникнення котрого становила 29,2 та 8,9% у групах ЦсА й контролю відповідно. У дослідженні SICCANOVE кількість пацієнтів, які повідомили про побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, була чисельно вищою в групі ЦсА ($n=176$; 78,9%) порівняно з групою контролю ($n=66$; 58,9%).

Надалі ефективність топічного ЦсА в покращенні перебігу ХСО було підтверджено низкою метааналізів (Alves et al., 2013; Sacchetti et al., 2014; Zhou et al., 2014; Wan et al., 2015).

Схвалення ЦсА регуляторними органами

Очна емульсія 0,05% ЦсА схвалена Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) та Європейським агентством із лікарських засобів (EMA).

Затвердженням FDA показанням до застосування 0,05% ЦсА (Рестасіс, Allergan plc) є збільшення вироблення сльози в пацієнтів, у яких воно знижене через запалення поверхні ока на тлі сухого кератокон'юнктивіту. Регуляторними органами США (FDA) й Австралії (TGA) відповідно у 2019 та 2020 роках схвалено до використання циклоспорин 0,09% (CEQUA, Sun Pharma Global FZE) для лікування неінфекційних занедбаних кератитів.

Регуляторним органом ЄС (EMA) серед наявних топічних циклоспоринів схвалений лише 0,1% ЦсА (Ікервіс®, SANTEN OY) у вигляді катіонної емульсії для лікування тяжкого кератиту в дорослих пацієнтів із ХСО, коли замінників сльози недостатньо для поліпшення стану. Такі самі показання до застосування 0,1% ЦсА зареєстровано й в Україні.

Включення ЦсА до настанов авторитетних наукових організацій

ЦсА включено до низки авторитетних настанов із лікування ХСО. Так, експерти Міжнародного товариства з вивчення проблем слізної плівки та поверхні ока (TFOS) у своєму останньому звіті 2017 року щодо проблеми ХСО рекомендують застосування ЦсА вже на другому кроці алгоритму терапії, тобто за неефективності немедикаментозних заходів та очних лубрикантів. Окрім того, вони підкреслюють, що доказова база ефективності ЦсА має найвищий ступінь надійності (Level 1).

Експерти Американської офтальмологічної академії (AAO) у своїх рекомендаціях від 2018 року зазначають, що місцева терапія циклоспорином уже давно застосовується для лікування сухого ока та демонструє клінічні переваги, а в деяких випадках забезпечує тривалу ремісію.

Польська офтальмологічна асоціація спільно з асоціаціями гематологів і ревматологів Польщі 2020 року опублікували рекомендації з лікування вторинних кератитів при ХСО, в яких 0,05 та 0,1% ЦсА розглядають як важливу складову алгоритму лікування кератиту середньотяжкого ступеня (Dobrowolski D., Gil L., Grabska-Liberek I. et al.).

Відповідно до Міжнародного консенсусу з діагностики та лікування алергічного кон'юнктивіту (ICON), топічний ЦсА може застосовуватися в терапії цього захворювання, починаючи з 2 ступеня тяжкості (Bielory L. et al., 2020).

Національний інститут здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) рекомендує призначення топічного ЦсА для лікування тяжкого кератиту в дорослих пацієнтів із ХСО за відсутності поліпшення при застосуванні замінників сльози. Крім того, зазначено, що на основі аналізу мінімізації витрат 0,1% топічний ЦсА можна вважати економічно вигідним порівняно з іншими препаратами циклоспорину.

Економічний тягар ХСО та фармакоекономічна ефективність ЦсА

З огляду на вартість офтальмологічних препаратів ЦсА надзвичайно важливою є оцінка їхньої фармакоекономічної ефективності. Та передусім слід розглянути економічний тягар самого захворювання.

Поширеність ХСО, за даними різних авторів, варіює від <0,1 до 33%. Такий діапазон зумовлений тим, що велика кількість хворих лікуються самостійно й узагалі не звертаються по медичну допомогу, а тому офіційні дані значно нижчі за результати опитувань. Найвищий показник поширеності був отриманий у когортному дослідженні із застосуванням опитувальника для самодіагностики. Тільки 11% осіб із тих, які мали симптоми ХСО, зверталися до лікаря (Shimmura S. et al., 1999).

Слід мати на увазі, що ХСО може спричиняти не тільки неприємні відчуття, такі як сухість і печіння, а й утому очей і навіть погіршення зору. В. Miljanovic і співавт. (2007) повідомляють, що пацієнти з ХСО значно частіше, ніж люди без ХСО, мають проблеми з читанням (відносний ризик (BP) 3,64; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,45-5,40), виконанням професійних обов'язків (BP 3,49; 95% ДІ 1,72-7,09), користуванням комп'ютером (BP 3,37; 95% ДІ 2,11-5,38) і телевізором (BP 2,84; 95% ДІ 1,05-7,74), керуванням автомобілем удень (BP 2,80; 95% ДІ 1,58-4,96) і вночі (BP 2,20; 95% ДІ 1,48-3,28).

Негативний вплив на якість життя настільки суттєвий, що пацієнти з тяжкою ХСО без супутніх захворювань, які очікують прожити ще 10 років, згодні відмовитися в середньому від 1,6 року життя, щоб позбутися ХСО. Це ставить ХСО на один щабель зі стенокардією III-IV класу (Schiffman R.M. et al., 2003).

ХСО не тільки суттєво погіршує якість життя пацієнта, а й призводить до значних економічних збитків через зниження та втрату працездатності. У дослідженні J. Yu

та співавт. (2011) середні річні непрямі збитки від ХСО внаслідок зниження продуктивності праці були оцінені в 11 302 дол. на одного пацієнта. Автори підраховали, що для США ця хвороба тільки через втрату працездатності обходиться щорічно в 55,4 млрд дол. За даними M.D. Dalzell і співавт. (2003), пацієнти з ХСО в середньому повідомляють про 184 робочі дні зниженої продуктивності на рік, що призводить до втрат у розмірі 5362 дол. на людину.

Чи може покращити ситуацію застосування ЦсА? Використовуючи модель Маркова з даними з різних джерел, J.T. Lee та співавт. (2000) підраховали, що нове й ефективніше лікування ХСО може знизити прямі витрати на медичну допомогу приблизно на 30%, насамперед за рахунок скорочення частоти відвідувань лікаря та потреби в оклюдерах. Окрім того, суттєвою статтею витрат є замінники сльози, адже чимало хворих змушені використовувати їх кілька разів на день або навіть багаторазово за годину. Водночас у клінічних випробуваннях було показано, що застосування ЦсА суттєво скорочує потребу в штучних замінниках сльози (Sall K. et al., 2000).

У США було проведено фармакоекономічний аналіз ефективності застосування ЦсА при ХСО середнього й тяжкого ступенів за неефективності традиційних методів терапії (Brown M.M. et al., 2009). Автори встановили, що топічний 0,05% ЦсА забезпечує приріст 0,0319 QALY (рік якісного життя) на одного пацієнта порівняно з лубрикантами, а вартість одного додаткового QALY становить 34 953 дол., що є прийнятним для США (загальновизнана межа економічної ефективності для цієї країни – 50 000 дол. за QALY). Отже, автори зробили висновок на користь економічної ефективності терапії ЦсА при ХСО середнього й тяжкого ступенів, що не відповідає на звичайне лікування.

Ще один американський фармакоекономічний аналіз проведено L. Bloudek і співавт. (2019). Вони встановили, що після початку застосування ЦсА прями медичні витрати на одного пацієнта скоротилися в перший рік на 1699 дол., у другий – на 3398, у третій – на 5097, у четвертий – на 6796, у п'ятий – на 8495 дол. У результаті загальне скорочення витрат становило 25 485 дол. на одного пацієнта. Зокрема, для системи Medicare загальні витрати знизилися на 73 629 дол. на одного пацієнта за 5 років.

F. Ernst і співавт. (2015) оцінили економічну ефективність терапії топічним 0,1% ЦсА у Великій Британії з використанням моделі Маркова. Порівняно з використанням тільки замінників сльози додавання препарату Ікервіс® зберігає 0,04 QALY на одного пацієнта, а вартість одного додаткового QALY становить 19 156 фунтів, що набагато нижче загальновизнаного порога економічної ефективності для Великої Британії (30 000 фунтів за QALY). Закономірно, що автори зробили висновок стосовно економічної доцільності застосування топічного 0,1% ЦсА у Великій Британії для цільової групи пацієнтів.

Комісія з питань прозорості (HAS) Департаменту медичного, економічного та громадського здоров'я надала позитивний висновок про включення катіонної емульсії 0,1% ЦсА до програм реімбурсації у Франції зі ставкою відшкодування 15% і рекомендаціями про подальше вивчення фармакоекономічної ефективності в реальній клінічній практиці при тривалому (до 3 років) застосуванні (Commission de la Transparence, Avis 23 Septembre 2015).

Що впливає на прихильність до лікування?

Важливо пояснити пацієнтам, що ЦсА є патогенетичним (протизапальним та імуномодуючим), а не симптоматичним засобом, як штучні замінники сльози. Тому не слід очікувати від нього негайного покращення, на це може знадобитися певний час. Одночасно з використанням ЦсА треба дотримуватися гігієни повік і продовжувати інстиляції безконсервантних штучних сліз, причому виконувати їх потрібно за 15-30 хв до чи після застосування ЦсА.

При розробленні 0,1% ЦсА було використано інноваційну технологію Novasorb® для доставки діючої речовини до вогнища запалення, що дало змогу застосовувати препарат лише 1 раз на добу, тоді як інші препарати ЦсА слід використовувати двічі на добу. Це також істотно впливає на комплаєнс.

Висновки

ХСО є значним економічним тягарем для пацієнтів і суспільства загалом. Включення ЦсА в схему лікування ХСО, що не контролюється за допомогою штучних замінників сльози, може покращити не лише якість життя пацієнтів, а й їхню працездатність. На основі проведених фармакоекономічних аналізів застосування ЦсА визнано економічно доцільним. З огляду на це в деяких країнах передбачено реімбурсацію офтальмологічних препаратів на основі ЦсА (Велика Британія, Франція, США та ін.), чого хотілося би очікувати й в Україні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**



S. Gandolfi, G. Marchini, A. Caporossi та співавт.

Цитидин-5'-дифосфохолін (цитиколін): докази нейропротекторної ролі при глаукомі

Глаукома – це гетерогенна прогресивно-дегенеративна група захворювань із розвитком оптичних нейропатій із загальними характеристиками, котрі включають втрату гангліонарних клітин сітківки (ГКС) і розвиток типових дефектів поля зору, що можуть прогресувати до сліпоти [1, 2].

Проблема глаукоми глобальна; передбачається, що до 2020 року від глаукоми страждатимуть від 76 до 79 млн людей віком понад 40 років, а до 2040 року – 112 млн, що частково пояснюється стрімким зростанням частки літніх осіб у всьому світі [3]. Загальна поширеність первинної відкритокутової глаукоми (ПВКГ) становить приблизно 3,1% порівняно з 0,5% первинної закритокутової глаукоми [3].

Глаукома виступає провідною причиною незворотної сліпоти в усьому світі [1, 4, 5]. У 2010 році це захворювання стало причиною сліпоти у 2,1 млн (6,6%) із 32,4 млн сліпих людей у світі, а також помірного та тяжкого порушення зору в 4,2 млн зі 191 млн дорослих із порушенням зору [5].

Невиявлення чи безсимптомний перебіг захворювання є основною частиною суцільної глаукоми [10], тому рання діагностика під час рутинних офтальмологічних обстежень є важливою для виявлення осіб високого ризику ще до проявів симптомів [1]. Фармакологічне лікування сьогодні застосовується насамперед для пацієнтів із симптомною глаукомою [6]. Сучасні підходи до лікування складаються з фармакологічної терапії, лазера та хірургічних процедур, метою яких є зниження підвищеного внутрішньоочного тиску (ВОТ) до рівня, при котрому зменшується подальше ушкодження зорового нерва, але при цьому не відбувається повна зупинка прогресування ураження зору [1, 11].

Низка нових лікарських засобів для лікування глаукоми досліджувалася чи перебуває на етапі дослідження. Rho-інгібітори кіназ і донатори оксиду азоту нещодавно були затверджені для лікування глаукоми. З іншого боку, цитиколін (цитидин-5'-дифосфохолін) – природна (ендогенна) сполука – вивчався в офтальмології протягом 30 років, його ефективність підтверджується даними досліджень *in vitro*, *in vivo*, на тваринах, клінічних і рандомізованих контрольованих досліджень в опублікованій літературі.

Патофізіологія глаукоми

У моделях на тваринах з односторонньо експериментально спричиненою глаукомою ураження центральних нейронів обмежене боком глаукоматозного ока [15, 16]. Ушкодження внутрішніх шарів сітківки може з'явитися на початку розвитку глаукоми, що передуює виникненню дефектів поля зору [17], а потім супроводжується трансинаптичними дегенераційними ушкодженнями зорових шляхів, розташованих позаду сітківки, зокрема на рівні бічного колінчастого ядра [15, 18-20]. Дегенеративні зміни в бічному колінчастому ядрі, атрофія внутрішньочерепного зорового нерва та стоншення зорової кори також спостерігалися в пацієнтів із глаукомою, що демонструє тісний зв'язок центральних нервових змін із прогресуванням хвороби й ураженням сосочка зорового нерва [21].

Утім, дані з моделей на тваринах свідчать про те, що загибель ГКС – це ключове патологічне явище при глаукомі. Внутрішньоочна гіпертензія зумовлює напруження та збільшене навантаження на задні структури ока, внаслідок чого відбувається механічне ушкодження аксонів ГКС, їх стискання та деформація, а також порушення аксонального транспорту [1]. Ушкоджені ГКС, своєю чергою, відповідають за вторинну дегенерацію сусідніх нейронних клітин у позаклітинному мікросередовищі за допомогою процесу трансинаптичної дегенерації, що виникає на початковій стадії глаукоми; це не пов'язано лише з підвищеним ВОТ [11, 22, 23]. Незалежно від первинних причин кінцевим результатом є мітохондріально опосередкований процес програмованої загибелі клітин (апоптоз), що спричиняє прискорену втрату ГКС [11, 23].

Апоптоз ГКС вважається раннім проявом загибелі клітин при глаукомі. У дослідженні пацієнтів із глаукомою встановлено, що до 36% ГКС можуть бути втрачені до того, як стандартні зорові тести зможуть виявити дефекти поля зору [24].

Підвищений ВОТ – не єдина причина втрати ГКС; низка інших процесів у сукупності може спричинити дегенеративні процеси ГКС, включаючи порушення мікроциркуляції, ішемію / порушення реперфузії, оксидантний та/або нітрозативний стрес, дефіцит фактора росту нервів, мітохондріальну дисфункцію, активацію автоімунних реакцій та індуковану глутаматами нейротоксичність (глутаматна ексайтотоксичність) як частини послідовних патологічних подій, які зумовлюють розвиток глаукоматозної оптичної нейропатії [2, 6, 11, 25-28].

Нейропротекція при глаукомі

Досліджено кілька біохімічних шляхів і фармакологічних мішеней на предмет потенційної нейропротекторної ролі при глаукомі. Глутамат – основний збуджувальний нейромедіатор сітківки, а також головного мозку; глутаматні рецептори визнані ключовою фармакологічною мішенню нейропротекторних засобів. ГКС експресують різноманітні глутаматні рецептори; в умовах апоптозу неконтрольована активація глутаматних рецепторів може спричинити вивільнення великої кількості глутамату в позаклітинний простір [6, 12, 25]. За цих обставин глутамат діє як нейротоксин, у результаті чого відбуваються вторинна нейродегенерація зі втратою ГКС і ушкодження інших клітин сітківки [6, 11, 12]. Саме тому, наприклад, блокування каскаду глутаматної ексайтотоксичності шляхом впливу на вивільнення глутамату в нервових терміналях або інгібування глутаматних рецепторів може бути перспективною нейропротекторною стратегією [11].

Інші потенційні мішені для нейропротекції включають локалізовані ділянки, що сприяють збереженню ГКС (включаючи клітини Мюллера, астроцити та мікроциркуляторну частину сітківки) та пригніченню тригерів апоптотичного каскаду (оксидантний стрес, мітохондріальна дисфункція, порушення формування структури білка й активація астроцитів і мікроглії) [11, 12].

Роль цитиколіну як нейропротектора

Значення холіну при ураженні сітківки

Цитиколін метаболізується до холіну, четвертинного аміну та цитидину, піримідинового нуклеозиду, що беруть участь у синтезі фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну в мозку. Розлади метаболізму холіну в разі тяжкого перебігу глаукоми та коркові холінергічні порушення були включені до терміна «глаукоматозна дегенерація» [29]. Холін є важливою поживною речовиною та найважливішим компонентом клітинної мембрани [26, 30]. Як попередник нейромедіатора ацетилхоліну він є основним компонентом синтезу фосфоліпідів мембрани нейрона, фосфатидилхоліну, котрий відіграє ключову роль у забезпеченні структурної цілісності та сприяє сигналізації клітин, а також транспорту речовин крізь мембрани клітин [30].

Ядерна магнітно-резонансна (ЯМР) спектроскопія як неінвазивний системний метод обстеження виявила зниження рівня холіну відносно креатиніну (Cho:Cr) у зоровій корі самиць на лінії безпородних щурів альбінісів виду *Rattus norvegicus* (сірий щур) із глаукомою [32], а це дає змогу припустити, що дисфункція холінергічної системи зорових шляхів може бути одним із патофізіологічних механізмів, залучених при глаукомі. Інших достовірних відмінностей у метаболітах не було

виявлено. Ці результати підкріплені дослідженнями пацієнтів із глаукомою. Zhang і співавт. методом ЯМР-спектроскопії виявили достовірне зниження у співвідношенні Cho:Cr і додатково N-ацетиласпартат (NAA):Cr у колінчастому тілі та смугастій ділянці потиличної частки в пацієнтів із первинною глаукомою, що вказує на тривалий нейродегенеративний процес захворювання [33], потенційно пов'язаний із дефіцитом холіну в тканинах мозку.

Хоча необхідні подальші дослідження для підтвердження важливості показника співвідношення Cho:Cr у зоровій корі як неінвазивного маркера глаукоми, дисфункція холінергічної системи потребує введення додаткового джерела холіну, як-от цитиколін. У цьому плані додатковий цитиколін показав значні переваги в пацієнтів із глаукомою [34-43].

Потенційні наслідки недоотримання холіну з раціоном для громадського здоров'я лише нещодавно почали досліджувати [44]. Вважається, що дефіцит холіну впливає на різноманітні системи організму, спричиняючи неврологічний дефіцит і порушення роботи печінки, нирок, підшлункової залози та м'язів [30].

Споживання холіну зазвичай знижується з віком. Середнє споживання холіну в популяції демонструє значну різницю [30, 44], а генетичний поліморфізм може відповідати за харчові потреби в холіні [44]. Приблизно 50% населення можуть мати генетичні поліморфізми, що відповідають за підвищені потреби в холіні [44-46].

Використовуючи визначення адекватного рівня споживання холіну, встановленого Інститутом медицини США в 1998 році, Vennemann і співавт. з'ясували, що середнє споживання холіну серед населення Європи нижче за рекомендований рівень [47]; Wallace та співавт. підрахували, що приблизно 90% населення США мають неоптимальне споживання холіну [48, 49].

Цитиколін є дієтичним джерелом холіну та цитидину; в разі підвищених потреб у холіні доповнення цитиколіном може бути застосовано як безпечний та ефективний метод лікування [50]. Тканинна біодоступність холіну з цитиколіну, що перевищує 90% за умови введення як пероральним, так і парентеральним шляхом [51, 52], виявляється кращою, ніж у вільного холіну [53].

Підтвердження дефіциту цитиколіну чи підвищеної потреби в цитиколіні в пацієнтів із ризиком розвитку глаукоми є додатковим пріоритетним напрямом подальших досліджень.

Нейропротекторні властивості цитиколіну

Фармацевтично вироблений цитиколін, або цитидин-5'-дифосфохолін, є хімічно ідентичним природному метаболіту [26, 54].

Цитиколін – це нейропротекторна сполука, що може безпосередньо сприяти збереженню ГКС або нейтралізувати негативний вплив різних токсичних факторів [11, 26, 30, 31].

Оскільки сітківку розглядають як частину центральної нервової системи (ЦНС), то припускають, що глаукома схожа на інші хронічні центральні нейродегенеративні захворювання [6]. У разі хвороби Паркінсона цитиколін зменшує побічні дії леводопи та запобігає послабленню її ефектів [55, 56]. При хворобі Альцгеймера цитиколін позитивно впливає на когнітивні та поведінкові розлади в літніх пацієнтів [57-59]. Повідомлялося про покращення пам'яті, часу реакції, уваги, концентрації, поведінкових реакцій і загального самопочуття [60].

Кокранівська база даних систематичних оглядів налічує 14 випробувань за участю 1051 пацієнта із судинним порушенням когнітивних функцій і сенільною деменцією, де показано позитивний вплив цитиколіну на пам'ять і поведінку [60].

Дослідження довели, що додаткове призначення цитиколіну до стандартного лікування гострого інсульту ішемічного генезу може покращити діяльність головного мозку та зменшити зниження когнітивних функцій після нього [61-63]. Зокрема, виявилися кращі результати щодо уваги, виконавчих функцій, часової орієнтації порівняно з групою контролю [64].

При амбліопії цитиколін покращує гостроту зору [65-69], контрастну чутливість ока та зорові викликані потенціали (ЗВП) [69-71].

Експериментальні дослідження

Після абсорбції чи парентерального введення цитиколін піддається швидкому гідролізу до цитидин-5'-монофосфату та фосфохоліну, котрий, як відомо, додатково дефосфорилується фосфатазами до холіну й цитидину перед проходженням крізь гематоенцефалічний бар'єр, де холін вбудовується в клітинні, цитоплазматичні та мітохондріальні мембрани, інтегруючись у структуру фосфоліпідної фракції [25, 72]. Дослідження поглинання радіоактивно міченого цитиколіну внутрішньовенним (в/в) або пероральним шляхом у гризунів підтверджують підвищення рівня фосфоліпідів, зокрема фосфатидилхоліну та сфінгомеліну, в мозку протягом перших 5 год після введення цитиколіну, що продовжувало зростати протягом наступних 48 год [72]. Одночасно цитидинова фракція цитиколіну інтегрується в цитидинові нуклеотиди та нуклеїнові кислоти в мозку.

Експериментально показано, що пероральний цитиколін активізує біосинтез фосфатидилхоліну й інших структурних фосфоліпідів мембран нейронів, посилюючи метаболізм мозку та вивільнення нейромедіаторів у ЦНС, включаючи норадреналін і дофамін [72]. Як попередник ацетилхоліну (рис.) він бере участь у кількох відповідних нейрохімічних процесах і підвищує рівень дофаміну в мозку та сітківці [72].

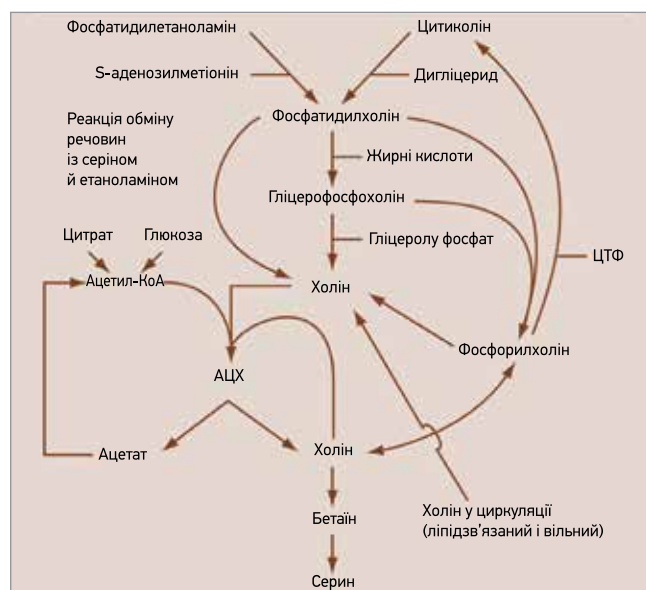


Рис. Зв'язок метаболізму цитиколіну та холіну, фосфоліпідів головного мозку й ацетилхоліну

Примітки: АЦХ – ацетилхолін; ЦТФ – фосфохолінова цитидилілтрансфераза.

Цитиколін проявляє активність щодо нейродегенеративних змін мозку шляхом зменшення ексайтотоксичності глутамату й окислювального стресу, посилення вивільнення нейромедіаторів, як-от норепінефрин (норадреналін) і дофамін, підвищення рівня нейротрофіну, зменшення інтенсивності дефіциту аксонального транспорту, поліпшення функцій мітохондрій, включаючи кардіоліпіновий синтез, відновлення цілісності мембран, зниження інсулінової сигналізації [14, 31].

Антиапоптотичний і нейропротекторний ефект цитиколіну реалізується шляхом запобігання накопиченню вільних жирних кислот при ішемії тканин [25, 72]. Антиапоптотичний ефект цитиколіну теоретично пов'язаний із механізмом загибелі клітин, залежним від змін у мітохондріях, разом зі здатністю підтримувати регенерацію аксона [73]. Зокрема, Parisi та співавт. (2018) [52] досліджували в культурах сітківки гризунів і моделях глаукоми на тваринах вплив цитиколіну, що показав антиапоптотичні ефекти мітохондріальнозалежної загибелі клітин, підвищував рівні дофаміну в сітківці, здійснював протидію стоншенню нервових волокон сітківки та сприяв регенерації аксонів нервових клітин. Окрім того, дослідження *in vitro* на клітинах сітківки дають змогу припустити, що цитиколін може мати нейропротекторну активність, блокуючи каскад ексайтотоксичності, що спричиняє загибель клітин та опосередковується глутаматом [74, 75], а також зменшує як проапоптотичні ефекти, так і втрату синапсу [76].

Вплив цитиколіну на запобігання загибелі клітин, що опосередковується глутаматом, було досліджено з використанням клітин мозочка щурів, попередньо оброблених цитиколіном. Тести на витіснення трипанового синього й активність лактатдегідрогенази показали, що цитиколін зумовлював зменшення дози та часу зниження ексайтотоксичності, спричиненої глутаматом [74]; цитиколін знизив кількість апоптотичних клітин на понад 80%.

Загибель клітин була зменшена більш ніж удвічі, коли цитиколін додавали за 6 днів до індукції ексайтотоксичності глутаматом, але менш ніж на 20%, коли цитиколін додавали одночасно з глутаматом. Друге дослідження вивчало нейропротекторну активність цитиколіну в разі ушкодження сітківки, спричиненого каїновою кислотою (аналогом глутамату) в склоподібному тілі очей щурів [75]. Показано, що при продовженні лікування цитиколіном (7 днів) достовірно знижувалися зменшення товщини сітківки й імунореактивність.

Zerbinі та співавт. досліджували нейропротекторний вплив цитиколіну на сітківку в умовах тривалої гіперглікемії [77]. Після 8 міс індукованого діабету спостерігалось зменшення товщини як судинного, так і сітчастого шару, включаючи шар нервових волокон сітківки, комплексу ГКС і клітин сітчастого шару сітківки ока, в мишей із діабетом порівняно з контрольною групою мишей. Однак не спостерігалось значного стоншення відповідних шарів сітківки в мишей із діабетом, лікованих цитиколіном [77].

Швидкий гідроліз цитиколіну до холіну та піримідинових катаболітів, доступних для використання різними метаболічними шляхами, сприяє відсутності його гострої та хронічної токсичності, що було підтверджено низкою досліджень на тваринах і клінічних досліджень [52, 72]. Дійсно, середня летальна доза (LD50) в/в уведеного цитиколіну на моделях тварин (від 4150 до 4600 мг/кг) приблизно в 44 рази вище, ніж еквівалентна в/в доза холіну [52], а це дає змогу припустити, що застосування цитиколіну має потенційні метаболічні наслідки, котрі відрізняються від екзогенного холіну. Водночас теоретичний пероральний уміст цитиколіну LD50 встановили в межах 20000-30000 мг/кг, тоді як діапазон лікувальної дози для людей становить від 500 до 2000 мг/кг [52]. В огляді, проведеному Secades і співавт. (2016), за винятком незначної харчової непереносимості та випадкової дратівливості чи занепокоєння в перші кілька днів лікування, безпека та переносимість цитиколіну оцінюються як відмінні та не зумовлюють серйозних побічних явищ серед здорових людей і пацієнтів різного віку та з різними супутніми розладами [72]. Важливо також зазначити, що недотримання щоденного фармакологічного лікування ВОТ може спричинити погіршення чутливості сітківки та стоншення шару нервового волокна сітківки.

Нейромодуляторні ефекти цитиколіну щодо захисту нейронних клітин, як-от ГКС, були продемонстровані в сітківці ока кролика [78]. Оцінка рівня катехоламіну сітківки показала, що у тварин, які отримували цитиколін, підвищений рівень дофаміну порівняно з тваринами, котрі отримували наповнювач. Цитиколін стимулював щільність ГКС, пов'язану з верхнім горбиком чотиригорбикового тіла в моделі на тваринах із розчавленням зорового нерва, разом із доказом антиапоптотичного ефекту, опосередкованого посиленням експресії антиапоптотичного білка Bcl-2 [79].

Дані клінічних досліджень

Про перше когортне дослідження, проведене Resorі Giralді та співавт. із використанням внутрішньом'язового (в/м) цитиколіну для лікування ПВКГ, було повідомлено в 1989 році [40]. У дослідженні спостерігалися пацієнти з глаукоматозними дефектами поля зору, незважаючи на добре контрольований ВОТ. Лікування цитиколіном в/м по 1 г/добу протягом 10 днів значно покращувало периметричні критерії очей більшості пацієнтів, ґрунтуючись на звуженні скотоматозної ділянки та зменшенні середнього периметричного дефекту. Позитивні нейротрофічні впливи залежали від лікування та зберігалися щонайменше 3 міс; сприятливі ефекти знову були отримані при відновленні терапії кожні 6 міс [40, 43]. Подальше вивчення впливу цитиколіну цими самими дослідниками тривало 10 років. Цитиколін знижував погіршення зорового поля ($\leq 10\%$ у лікованих пацієнтів проти $\geq 50\%$ контрольної групи; $p=0,007$) і значно покращував чутливість сітківки ($p<0,05$), що залишалася стабільною протягом усього лікування [43].

Плацебо-контрольоване дослідження Parisi та співавт. (1999) показало реакцію сітківки та кори головного мозку пацієнтів із глаукомою, котрі отримували в/м цитиколін протягом 2 міс, із подальшим поліпшенням зорової функції при повторному лікуванні після періоду вимивання [39]. Для контролю ВОТ використовували місцеві β -блокатори в обох групах лікування. Переваги зберігалися після 8 років спостереження, коли ці пацієнти продовжували лікування в/м цитиколіном протягом 2 міс із подальшим 4-місячним періодом вимивання [36]. Покращення параметрів ЗВП і патерн-електроретинографії (ПЕРГ), досягнуті на початковому циклі лікування, знизилася протягом періоду вимивання, не повертаючись

до початкового рівня, та надалі поліпшилися з подальшими циклами ($p<0,01$ проти базової та плацебо).

Проте пероральний прийом цитиколіну має мінімальну кількість побічних ефектів і кращий комплаєнс пацієнта порівняно з місцевим його введенням [6, 25].

Rejdaк і співавт. у когортному дослідженні першим дослідив ефективність цитиколіну при пероральному застосуванні; пацієнтів лікували таблетованими формами лікарського засобу, що містили 500 мг діючої речовини, котрі призначали 2 р/день протягом двох 2-тижневих курсів [41]. Цитиколін нормалізував ЗВП у 62% пацієнтів порівняно з базовим рівнем, при цьому затримка ЗВП знизилася зі 123,5 до 119,9 мс ($p<0,001$), а амплітуда ЗВП зросла з 6,56 до 7,88 мкВ ($p<0,05$).

Parisi та співавт. у дослідженні методом випадок-контроль порівнювали пероральний (1600 мг/добу) та в/м (1000 мг/добу) шляхи введення цитиколіну протягом двох 60-денних періодів лікування в пацієнтів із глаукомою з помірними дефектами зору. Дослідження показало об'єктивно оцінене покращення функції сітківки та нервової провідності зорових шляхів для обох шляхів уведення [38]. Часткова регресія відбулася після двох циклів лікування зі 120-денним періодом вимивання. Подовження курсу лікування до 8 років стабілізувало чи ще більше покращувало глаукоматозну зорову дисфункцію [38].

Плацебо-контрольоване дослідження перорально введеного цитиколіну дозою 500 мг/добу продемонструвало нейропротекторну активність у пацієнтів із хронічною ПВКГ [34]. Пацієнти приймали цитиколін протягом чотирьох циклів упродовж 60 днів, розділених періодами вимивання до 30 днів. Період подальшого спостереження за пацієнтами тривав 2 роки. Середня амплітуда ЗВП зростала до кінця кожного циклу лікування та помірно регресувала до кінця кожного періоду вимивання. Ретинокортикальний час також значно скорочувався під час лікування цитиколіном порівняно з групою плацебо [34].

Інші докази довготривалого сприятливого впливу цитиколіну при пероральному застосуванні були продемонстровані в пацієнтів із прогресивним перебігом ПВКГ, незважаючи на контрольований ВОТ [35, 80]. Пероральний прийом цитиколіну дозою 500 мг щодня протягом циклів 4-місячного періоду, розділених на 2-місячний період вимивання, значно уповільнив швидкість розвитку глаукоматозного прогресування протягом 2-річного дослідження. На початку дослідження в усіх пацієнтів спостерігалися прогресивне зниження світлочутливості сітківки (принаймні 1 дБ/рік) протягом попередніх 3 років і контрольований ВОТ до <18 мм рт. ст. Під час лікування пацієнтів рівень прогресування глаукоматозного ураження достовірно знизився до середнього значення $-0,15\pm 0,3$ дБ/рік наприкінці дослідження ($p=0,01$). Ефективність перорального цитиколіну в уповільненні прогресування глаукоми також підтверджена дворічними результатами дослідження, в якому оцінювали як функціональні (стандартна автоматизована периметрія – SAP), так і морфологічні (оптична когерентна томографія) параметри в 60 пацієнтів із ПВКГ [80]. Цікаво, що ефекти розвивалися повільно та стали достовірно відрізнятися порівняно з контролем лише після понад 1 року лікування. Через 18 міс лікування середнє відхилення середніх значень SAP було значно вищим у групі цитиколіну порівняно з контролем і залишалося стабільним протягом тривалого періоду, тоді як значення контрольної групи продовжували знижуватися. Показники стоншення шару нервових волокон сітківки та товщини ГКС також значно покращилися в групі лікування цитиколіном.

Цитиколін, який уводиться місцевим шляхом у вигляді очних крапель, також показав покращення функції сітківки та проведення нервових імпульсів зоровими шляхами [37, 42, 81] у декількох дослідженнях методом випадок-контроль. Продemonстровано посилення біоелектричних реакцій сітківки та біоелектричної активності зорової кори шляхом збільшення амплітуди ПЕРГ і скорочення імпліцитного часу ЗВП відповідно. Вплив на зорові параметри був схожим на той, який спостерігали при пероральному застосуванні цитиколіну. Проте застосування очних крапель цитиколіну потребує додаткових речовин для проникнення до склоподібного тіла з метою забезпечення достатнього рівня цитиколіну, що призводить до збільшення ймовірності побічних явищ, на відміну від перорально введеного цитиколіну, при якому побічні ефекти мінімальні чи відсутні [6]. Пероральний шлях уведення цитиколіну також забезпечує його центральні ефекти, що відсутні в місцевій формі застосування.

Продовження на стор. 29.

Хвороба сухого ока: за матеріалами віртуального конгресу WOC 2020



26-29 червня відбувся Всесвітній офтальмологічний конгрес (WOC), який цього року через пандемію коронавірусної хвороби (COVID-19) був віртуальним. Велика кількість постерних презентацій, відеодоповідей і онлайн-симпозіумів була присвячена хворобі сухого ока (ХСО) – «захворюванню XXI сторіччя».

Постерні презентації

А. Serwaа та співавт. представили дані щодо поширеності ХСО в дорослій популяції. Діагноз ХСО встановлювали за допомогою опитувальника OSDI, об'єктивних тестів і клінічного обстеження. Середній вік учасників дослідження становив 47 років (від 18 до 84 років). Виявилося, що на ХСО страждають 64,7% жінок і 35,3% чоловіків. Факторами, котрі значно підвищували вірогідність ХСО, були куріння, наявність кон'юнктивальних складок, застосування топічних антибіотиків і діагноз ХСО в анамнезі. Крім того, ризик ХСО зростає із віком, особливо після 40 років.

Згідно з результатами дослідження R. Nao та співавт., у пацієнтів із ХСО значно погіршуються якість життя та продуктивність на роботі. Суб'єктивні симптоми (поколювання, печіння, свербіж, сухість і дискомфорт) не завжди корелюють з об'єктивним покращенням після лікування (за оцінкою стабільності слізної плівки,

запалення й осмолярності). Найважливішим предиктором задоволеності пацієнтів із ХСО амбулаторною медичною допомогою є позитивний досвід застосування зволожувальних препаратів, при цьому добра задоволеність достовірно корелює з підвищенням якості життя. Найкращі результати щодо задоволеності веденням ХСО досягаються в разі використання персоналізованого підходу з огляду на тяжкість симптомів і очікування пацієнта.

ХСО часто спостерігається в пацієнтів із глаукомою. За даними R. Mudhol і співавт., застосування протиглаукомних препаратів і трабекулектомія значно підвищують вірогідність ХСО. При цьому негативний вплив протиглаукомних препаратів є вираженим щодо суб'єктивних проявів ХСО, як-от дискомфорт, печіння та відчуття стороннього тіла в оці. Слід зазначити, що учасники дослідження застосовували в середньому три протиглаукомні препарати, середня тривалість лікування становила 4,5 року.

Цікаві дані щодо епідеміології ХСО в педіатричній популяції представили Р. Uriba-Reina та співавт. У зрізовому дослідженні взяли участь діти та підлітки віком від 7 до 17 років, які не мали ХСО в анамнезі, не застосовували офтальмологічні препарати й не користувалися контактними лінзами. Учасників розподілили на дві вікові групи: 7-12 років і 13-17 років. Час, проведений перед екраном, становив 279 і 392 хв у молодшій і старшій групах відповідно, при цьому в обох найзастосовуванішим екраном був смартфон. Серед 12 функціональних тестів лише 3 (неінвазивний тест стабільності слізної плівки, осмолярність і проба Ширмера) показали нормальні дані в обох групах, але 100% учасників мали змінні показники принаймні 1 тесту. На думку авторів, отримані результати свідчать про доцільність подальшого вивчення очної поверхні в загальному здоров'ї дітей, а також впливу різноманітних екранів на здоров'я очей.

Симпозіум Європейського товариства сухого ока (EDES)

Професор С. Baudouin (Франція) представив доповідь, присвячену спільним рисам ХСО та нейропатичного болю (НБ). Так, обидві патології є поширеними станами, частіше трапляються в жінок і людей старшого віку. Клінічною особливістю ХСО та НБ є те, що суб'єктивні симптоми часто не відповідають об'єктивним ознакам; характерні спонтанні дизестезії й алодинія, навіть за відсутності пошкодження нервів. ХСО та НБ також мають спільні поширені коморбідні стани, як-от втома, порушення сну, тривога та депресія, котрі посилюють біль і психологічний дистрес.

Дослідження останніх років виявили, що ХСО значною мірою є нейропатичним захворюванням. При ХСО анатомічні зміни рогівкових нервів, які виявляються за допомогою конфокальної мікроскопії, подібні до таких у разі НБ інших локалізацій. Патолофізіологія ХСО, як і НБ, включає соматосенсорну сенситизацію нервів, запалення й патологічні зміни гліальних клітин. У дослідженнях близнюків було встановлено, що ХСО та НБ є спадковими станами й мають спільні генетичні фактори ризику. Зрештою, в деяких пацієнтів із ХСО симптоми можуть покращуватися при застосуванні модуляторів нервової передачі, приміром лігандів кальцієвих каналів $\alpha 2\delta$ (габапентин, прегабалін).

Доповідь Е. Messmer (Німеччина) стосувалася такої важливої проблеми, як ятрогенна ХСО. Відомо, що ХСО може зумовлюватися різноманітними ятрогенними втручаннями, включно з топічними та системними препаратами, контактними лінзами, хірургічними та нехірургічними офтальмологічними процедурами.

За результатами великих епідеміологічних досліджень, системними препаратами, котрі спричиняють розвиток ХСО, є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), діуретики, вазодилатори, кислотознижувальні засоби, похідні сульфонісечовини, серцеві глікозиди, анксиолітики, антидепресанти, антибіотики, антигіпертензивні й антигістамінні препарати, інгаляційні та системні кортикостероїди, замісна гормональна терапія (в жінок віком до 50 років), андрогени та препарати для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози в чоловіків, мультивітаміни тощо. Зумовлювати чи погіршувати ХСО можуть практично всі топічні засоби, котрі застосовуються в офтальмології: β -блокатори, адренергічні та холінергічні агоністи, інгібітори карбоангідрази, аналоги простагландинів, міотики й мідріатики, топічні НПЗП, антигістамінні, протимікробні засоби, допоміжні речовини.

Нехірургічні причини розвитку ХСО включають косметологічні процедури (ін'єкції ботулотоксину, макіяж очей, нарощення вій, філери, татуаж), неінвазивну вентиляцію легень, променевою терапію, трансплантацію органів. Контактна корекція збільшує ризик ХСО у 2-5 разів; загалом на ХСО страждає понад половина користувачів контактних лінз.

Якщо підозрюється ятрогенний ХСО, необхідно виявити й за можливості усунути ймовірну причину. Головною стратегією профілактики та лікування є застосування зволожувальних очних крапель, вільних від консервантів (зокрема, бензалконію хлориду). Такі краплі доцільно використовувати до та після хірургічних офтальмологічних втручань, а в багатьох користувачів контактних лінз – постійно.

На симпозіумі EDES також було представлено сучасні рекомендації з ведення ХСО, засновані на алгоритмі TWOS DEWS II.

У пацієнтів із симптомами й ознаками ХСО доцільно визначити етіологічний підтип захворювання – ХСО з дефіцитом слізної рідини (ADDE) чи ХСО з підвищеним випаровуванням (EDE); також є випадки зі змішаним механізмом. Причиною ADDE є недостатнє вироблення слізної рідини; цей тип може бути асоційований із синдромом Шегрена, при якому слізні та слинні залози вражені аутоімунним процесом (наприклад, у разі ревматоїдного артрити), чи пов'язаний із віковими змінами. EDE спричинений надмірною втратою рідини враженою поверхнею ока при нормальній функції вироблення сльози; його причини можуть бути зовнішніми (наприклад, захворювання очної поверхні, зумовлене зовнішнім впливом, носіння контактних лінз або нестача вітаміну А) чи внутрішніми (приміром, дисфункція мейбомієвих залоз і порушення очної щільності). Визначення етіологічного підтипу й оцінка тяжкості симптомів допомагають розробити оптимальний план лікування.

ХІЛО-КОМОД – єдиний 1% гіалуронат натрію із цитратним буфером – **стартова терапія ХСО**

ХІЛО-КОМОД ФОРТЕ – єдиний 2% гіалуронат натрію із цитратним буфером – подвійна сила зволоження при **середній та тяжкій стадії ХСО, після операцій і травм**

ХІЛО-КЕА – єдина комбінація гіалуронату натрію та декспантенолу із цитратним буфером – **препарат першого вибору після хірургічних втручань і тривалого носіння лінз**



ТОВ «Сона-Фармексім»
03038, Київ,
вул. Грінченка, 4Б
+ 38 044 359 01 09



В осіб із хронічними суб'єктивними симптомами, але слабо вираженими об'єктивними ознаками, котрі є рефрактерними до лікування, ймовірнішою є нейропатична природа захворювання. Натомість у хворих із незначними симптомами, але чіткими ознаками ХСО, можлива знижена чутливість рогівки, характерна для нейротрофічної кератопатії; в разі останньої призначення лікування є особливо важливим для запобігання подальшому пошкодженню ока.

Метою лікування ХСО є відновлення гомеостазу очної поверхні шляхом розірвання хибного кола хвороби з подальшою довгостроковою терапією, спрямованою на профілактику рецидиву. Незалежно від тяжкості симптомів рекомендовано застосовувати препарати штучної сльози, зазвичай на основі гіалуронату натрію (ГН). Ці засоби збільшують кількість сльози на поверхні ока, зберігають наявну слізну плівку, зменшують прояви суб'єктивних симптомів ХСО (дискомфورت, печіння, відчуття стороннього тіла в оці, затуманення зору) та негативний вплив факторів навколишнього середовища.

ГН (гіалуронан, гіалуронова кислота) – природний полімер, який міститься в інтерстиціальному клітинному просторі та багатьох біологічних рідинах організму людини. Він допомагає утримувати вологу в різних типах тканин, а також забезпечує змащення між шарами тканин для усунення тертя, що робить ГН ідеальним фізіологічним замінником слізної плівки.

Завдяки унікальній полімерній структурі з великими гідрофільними доменами ГН залучає й утримує воду, зменшуючи випаровування слізної плівки. Після інстиляції розчини ГН ефективно зволожують очну поверхню, і цей корисний ефект зберігається протягом тривалого часу. ГН також виконує функції транспортного середовища для нутрієнтів і фільтра для запальних молекул.

На відміну від інших сльозозамінників ГН не змінює нормальну поверхню ока, натомість він відтворює здорову слізну плівку з тривалим часом утримання на рогівці порівняно зі сльозозамінниками на основі целюлози.

Важливою характеристикою розчинів ГН є віскоеластичність, тобто поєднання в'язких властивостей рідини й еластичних якостей твердої речовини залежно від прикладеної напруги зсуву. При використанні з метою зволоження очної поверхні віскоеластичні властивості ГН підвищують стабільність і період утримання слізної плівки; під час моргання відбувається короткочасне зниження в'язкості розчину, що сприяє його рівномірному розподілу поверхню ока без порушення гостроти зору (рис.).

Для стартової терапії ХСО, а також при ХСО легкого чи помірного ступеня тяжкості рекомендовані краплі з 1% концентрацією ГН. При середньотяжкій і тяжкій ХСО застосовують краплі з 2% ГН. Більша концентрація ГН забезпечує вищу в'язкість розчину для тривалішої зволожувальної дії на передню поверхню ока. Крім того, більш в'язкий розчин довше утримується на рогівці, а отже, потребує менш частих інстиляцій, що є важливим для певних категорій хворих.

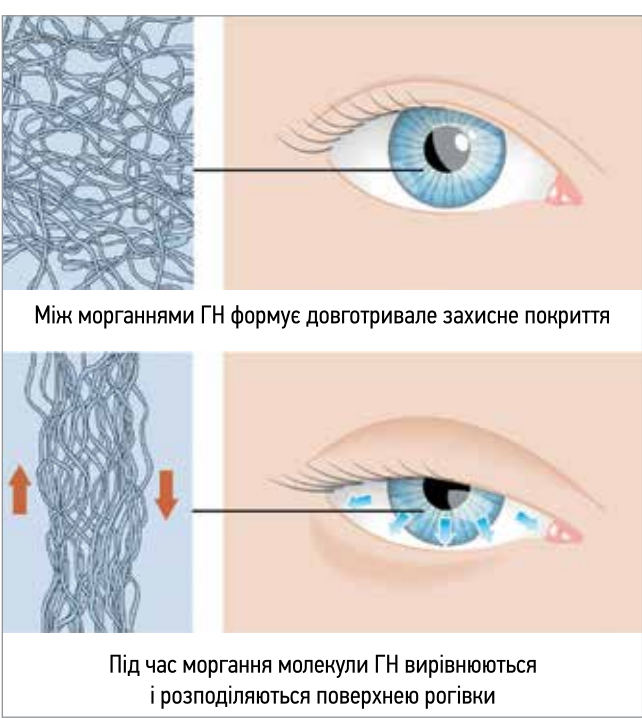


Рис. Як гіалуронат натрію захищає від ХСО

Пацієнти, в яких плануються хірургічні офтальмологічні втручання, потребують перед- і післяопераційної профілактики ХСО. Із цієї метою використовують комбіновані краплі ГН і декспантенолу – похідного пантотенової кислоти (вітаміну В₃). Декспантенол має протизапальну дію, стимулює процеси регенерації, нормалізує клітинний метаболізм, прискорює мітоз і збільшує міцність колагенових волокон. Краплі, які містять ГН і декспантенол, також продемонстрували високу ефективність у пацієнтів із ХСО, асоційованою з тривалим носінням контактних лінз.

Слід зауважити, що при виробництві більшості очних крапель використовують фосфатний буфер, який може взаємодіяти з кальцієм, що виділяється з пошкоджених епітеліальних клітин рогівки. Це призводить до утворення нерозчинних сполук – кальцифікатів. Сучасною альтернативою фосфатним буферним системам є застосування цитратного буфера в розчинах ГН. Цитрат на відміну від фосфату не утворює важкорозчинних сполук фосфату кальцію, оскільки буферна система, що містить іони цитрату, також діє як хелатний агент, здатний зберегти кальцій у розчиненому вигляді. Крім того, в дослідженнях було продемонстровано: очні краплі, що містять цитрат, мають репаративні властивості, котрі

ґрунтуються на інгібуванні інфільтрації запаленої тканини рогівки поліморфноядерними лейкоцитами. Отже, для кращої безпеки та переносимості сльозозамісної терапії ХСО слід віддавати перевагу засобам із цитратним буфером.

Обираючи очні краплі для профілактики та лікування ХСО, також необхідно враховувати наявність у них подразнювальних або токсичних речовин, зокрема консервантів. Окрім того, актуальним є збереження стерильності в період лікування. Для подовження терміну придатності препарату, запобігання біологічному розпаду лікарської речовини, бактеріальному обсіменінню засобу використовують консерванти. Найширше застосовують похідне амонію – бензалконію хлорид. Однак поряд із позитивною дією консерванти можуть чинити й негативний вплив на око: призводити до появи автоімунних реакцій на компоненти слізної рідини, деструкції слизових клітин, порушення стабільності слізної плівки, метаболізму клітин рогівки епітелію, субепітеліального фіброзу; мати цитотоксичну дію. Токсичні ефекти посилюються в міру збільшення концентрації консерванту та частоти інстиляцій препарату. Отже, застосування замінників сльози з високим умістом консерванту може призвести до погіршення проявів ХСО. Найпростішим способом вирішення цієї проблеми було би використання одноразових доз препарату. Проте виробництво таких доз пов'язане з великими економічними витратами. Ба більше, пацієнти старшого віку відзначають значні труднощі при відкритті флаконів.

Прикладом успішної реалізації концепції безконсервантних препаратів для профілактики й лікування ХСО є система КОМОД® – мультидозовий флакон-крапельниця, інноваційна розробка німецької компанії Ursapharm. КОМОД® (COMOD® – COntinuous Mono Dose) являє собою комплексну повітрянопроникну систему для закапування, що дає змогу багаторазово дозувати стерильні медичні розчини, не піддаючи вміст контамінації ззовні. Основними елементами цієї системи є насос і флакон, у якому перебуває контейнер із розчином. Контейнер має рухливі стінки й може змінювати свою форму. Система КОМОД® не дає повітрю потрапити в контейнер із розчином і забезпечує отримання однакових за розміром крапель незалежно від прикладеного зусилля. Після виділення краплі розчину тиск повітря вирівнюється за рахунок його потрапляння в простір між твердою зовнішньою стінкою флакона та м'яким контейнером із розчином. Металеві частини та клапани контейнера, котрі контактують із розчином, частково покриті тонким шаром срібла, що разом з абсолютною герметичністю системи забезпечує стерильність розчину та дає змогу відмовитися від додавання консервантів.

Усі матеріали WOC 2020 доступні до 30 вересня на онлайн-платформі <https://woc2020-woc2020.web.indrina.com>.

Підготував **Олексій Терещенко**



S. Gandolfi, G. Marchini, A. Caporossi та співавт.

Цитидин-5'-дифосфохолін (цитиколін): докази нейропротекторної ролі при глаукомі

Продовження. Початок на стор. 26.

Цитиколін виявляє несуттєву токсичність [6, 11, 14, 25], а відсутність гострих і хронічних побічних явищ сприяла його дозволу як харчової добавки в ЄС і США. В ЄС цитиколін є затвердженим новим харчовим інгредієнтом у харчових добавках і в харчових продуктах для спеціальних медичних цілей (рішення 2014/423/ЄС). Окрім того, цитиколін був затверджений МОЗ Італії як дієтична харчова добавка для спеціальних медичних цілей у пацієнтів із глаукомою.

Обговорення

Підвищений ВОТ залишається ключовим модифікувальним фактором ризику та важливою терапевтичною мішенню при глаукомі, а також однією з найпоширеніших нейродегенеративних патологій зору, що спричиняє незворотну сліпоту. Проте визнано, що й інші фактори, крім ВОТ, беруть участь у формуванні перебігу цього захворювання, патофізіологія котрого вивчена не повністю.

Очна гіпотензивна терапія є недостатньою для адекватного управління втрати ГКС і прогресивного зменшення полів зору, характерних для глаукоматозного ураження [2], а гіпотеза про те, що в патогенез глаукоми втручаються інші фактори, крім ВОТ, підтверджується аналізом довгострокових тенденцій сліпоти при глаукомі в популяційних когортних дослідженнях [8, 9]. Отже, існує необхідність у додаткових способах лікування глаукоматозної нейропатії, що спричиняє глаукомо-індуковані ушкодження, шляхом лікування всього центрального зорового шляху та сприяння нейропротекції та нейрорегенерації.

Раннє втручання є життєво важливим для мінімізації постійного ушкодження зорового поля, що присутнє внаслідок втрати ГКС у разі встановлення діагнозу глаукоми.

Щодо цього було досліджено кілька лікувальних стратегій, серед яких цитиколін – природна сполука та новий харчовий інгредієнт, призначений для спеціальних медичних цілей, – показав потенційно корисні нейропротекторні властивості при глаукомі й інших порушеннях зору в дослідженнях, які представляють 10-річні дані.

Як і в разі з патофізіологією центральних нейродегенеративних захворювань, глаукоматозні механізми передбачають глутаматну ексайтотоксичність, ушкодження внаслідок окислювального стресу, апоптотичний вплив і запалення [11]. При хронічних порушеннях головного мозку, а також інсульті, хворобі Альцгеймера/Паркінсона та травматичному ураженні мозку цитиколін виявився ефективним у лікуванні пацієнтів із когнітивними та поведінковими порушеннями [14, 25, 31]. Дійсно, ключові переваги, вивчені в пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями, стосуються також пацієнтів із глаукомою, більшість з яких є літніми особами, з потенційною здатністю поліпшити не лише функцію зору, а й когнітивну функцію. На додаток до даних експериментальних досліджень різних нейродегенеративних захворювань (і дедалі частіше в пацієнтів із глаукомою) є дані, що цитиколін може мати нейрозбагачувальну, нейропротекторну та нейровідновлювальну активність [31]. Справді, цитиколін являє собою сполуку з потенціалом безпосереднього врятування комплексу ГКС, блокуючи каскад глутамат-опосередкованої ексайтотоксичності, одночасно зменшуючи окислювальне ушкодження та покращуючи функцію мітохондрій.

Механізми, за допомогою яких цитиколін досягає своїх корисних ефектів, включають його роль як попередника нейромедіатора ацетилхоліну й інших компонентів мембран нейронів, що зумовлює посилене вивільнення нейромедіаторів у ЦНС, і його дію як посередника в синтезі фосфатидилхоліну, необхідного для цілісності мембран

ГКС [30]. Отже, цитиколін може запобігти ушкодженням мембран нейронів та інгібувати апоптоз, який виникає при нейродегенеративних процесах.

Потенційні ефекти цитиколіну для захисту ГКС від нейродегенерації, поліпшення ушкодженої функції сітківки та нейронної провідності вздовж зорових шляхів, сприяння відновленню ГКС, підтримки регенерації аксона та захисту нешкоджених аксонів при глаукомі є багатонадійними. Необхідно проводити подальші дослідження на моделях тварин і клінічні випробування для надання додаткової інформації про вплив цитиколіну при глаукоматозних ураженнях, а також дослідити, чи має ця дієтична добавка профілактично застосовуватися щодо більшості населення.

Висновки

Хоча наразі відсутні прямі докази дефіциту цитиколіну в пацієнтів із глаукомою, його сприятливий вплив за наявності цього захворювання та реєстрація як дієтичної харчової добавки для спеціальних медичних цілей свідчать про те, що цитиколін можна вважати перспективною молекулою для нейропротекторних стратегій при глаукомі. Це підтверджується даними літератури експериментальних і клінічних досліджень при нейродегенеративних захворюваннях та інших зорових розладах, де відбуваються функціональні та/або морфологічні зміни ГКС.

Стаття друкується в скороченні.

Список літератури знаходиться в редакції.

Gandolfi S., Marchini G., Caporossi A. et al. Cytidine 5'-diphosphocholine (citicoline): evidence for a neuroprotective role in glaucoma. *Nutrients*. 2020; 12: 793. doi: 10.3390/nut12030793.

Переклала з англ. **Марія Ільницька**



Терапевтична тактика при проникаючих пораненнях ока в дітей в умовах COVID-19

11-12 червня в онлайн-форматі відбулася VIII Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України з промовистою назвою «Своє дитинство треба бачити», присвячена таким офтальмологічним розладам у педіатрії, як вроджена патологія органа зору, ретинопатія недоношених дітей, аномалії рефракції, окорухові порушення в дітей раннього віку, запальні захворювання очей, хвороба сухого ока, травми очей тощо.

У рамках заходу була передбачена низка практичних тренінгів (ортоптичне лікування, призматерапія при косоокості, ботулотоксин при косоокості, стандарти діагностики для оптометристів, первинний огляд дитини на прийомі в сімейного лікаря).



Завідувачка відділу офтальмопатології дитячого віку ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» (м. Одеса), доктор медичних наук, професор Надія Федорівна Боброва

представила слухачам доповідь щодо тактики при проникаючих пораненнях ока в дітей в умовах COVID-19.

Побутові травми ока внаслідок небезпечних ігор (із камінням, палками, ножами, ножицями, петардами, одноразовими шприцями, а іноді навіть із бойовою зброєю й патронами) є найчастішою (90,4-100% випадків) причиною сліпоти та погіршення зору в дитячому віці. За даними різних авторів, проникаючі поранення становлять 28,0-76,9% усього травматизму (Гундорова Р.А. и соавт., 2007, 2009; Либман

и соавт., 2004). Проникаючі поранення набагато частіше спостерігаються в дітей, аніж у дорослих: питома вага цих травм у структурі дитячих офтальмопатологій дорівнює 70,7%, натомість у структурі дорослих – 47,1% (Bobrova N.F., 2003; Prevent Blindness America, 2007; Thompson C. et al., 2002).

Що стосується коронавірусної пандемії, то її наявність була оголошена Всесвітньою організацією охорони здоров'я 12 березня 2020 року. У США діти становлять 7,1% уражених, у Китаї – 12,3%, в Україні – 10,4% (серед них частка пацієнтів віком 0-10 років становить 5,4%, віком 11-20 років – 4,5%). Епідемія коронавірусної хвороби підвищила частоту розвитку синдрому Кавасакі – мультисистемного запального патологічного порушення, характеристиками якого є васкуліт, лихоманка, тромбоз, аневризми судин. Поза сумнівом, пандемія вносить корективи щодо характеру надання медичної допомоги, як-от максимально швидке ставлення до власного імунітету дитини та, зокрема, скорочення тривалості загальної анестезії при проведенні первинної хірургічної обробки (ПХО) ран рогівки та склери. Власний аналіз проникаючих поранень ока в дітей у період коронавірусної пандемії (з 19 березня по 1 травня 2020 року) виявив, що причини травм у 100% випадків є побутовими. Травмуються переважно

хлопці (7:2). Професор Н.Ф. Боброва зауважила, що протягом останніх років травми ока «помолодшали» й дедалі частіше трапляються в дітей 4-7 років.

Втручання при травмах ока поділяють на термінові та нетермінові. До термінових належать ті, що потребують ПХО впродовж доби. Необхідними супутніми дослідженнями в такому випадку є проведення експрес-тесту на коронавірусну інфекцію, обстеження на щільний лампі, офтальмоскопія, оглядова рентгенографія, за можливості – ультразвукове дослідження. До нетермінових втручань належать реконструктивні операції, що можна відтермінувати на 1 тиждень, 2-3 місяці або навіть до закінчення пандемії. При таких втручаннях необхідні виконання тесту на коронавірус (полімеразно-ланцюгова реакція) та ретельніше обстеження пацієнта залежно від клінічних проявів.

Метою оперативних втручань є відновлення зору зі збереженням максимальної прозорості рогівки та формуванням міцного, але тонкого рубця, а також з уникненням утворення передніх синехій. Експериментальні дослідження з ушивання проникаючих поранень рогівки кролика показали, що шов слід накладати на всю товщину рогівки, оскільки в разі накладання шва на 2/3 рогівки задня третина розходиться з утворенням фібринової плівки, а надалі – грубого рубця характерної трикутної форми з протрузією десцеметової мембрани та самого рубця в передню камеру. На противагу цьому при наскрізному ушиванні формується тонкий вузький рубець зі збереженням архітектоніки тканин по всій глибині ранового каналу. Для збереження кривизни рогівки запропоновано накладати наскрізні шви нейлоновою ниткою 10/0 на всю товщину рогівки, в т. ч. на десцеметову оболонку, розташовуючи стібки на периферії

частіше, а в центрі – рідше. Крім того, стібки в центрі мають бути коротші. Такі заходи дають можливість запобігти сплюсненню рогівки за ходом рубця.

Професор Н.Ф. Боброва детально зупинилася на пораненнях рогівково-склеральної ділянки, що характеризуються ураженням ран у ділянці лімба з поширенням на склеру. За таких умов покриття склеральної частини рани кон'юнктивою створює хибне враження щодо розміру рани. У рогівково-склеральній рані можуть бути защемлені райдужка, циліарне тіло, судинна оболонка, кришталик, склоподібне тіло, що провокує розвиток крововиливів та інших ускладнень. У низці випадків ревизія рани виявляє поширення рани склери на екватор очного яблука. Особливості ПХО таких ран включають ретельну ревизію зони лімба/склери з відшаруванням кон'юнктиви, накладення на рани лімба та склери ненаскрізних швів 8/0, а на рогівку – наскрізних швів 10/0.

У післяопераційному періоді впродовж перших 3 днів необхідна активна проти-запальна й антибактеріальна терапія. Призначаються антибіотики широкого спектра дії місцево (парабульбарно), перорально, внутрішньом'язово та внутрішньовенно у відповідних віку дозуваннях. За відсутності гнійного ураження підключають кортикостероїди. Паралельно проводиться десенсибілізуюча та гемостатична терапія. З метою усунення інфекції та запалення можуть призначатися краплі Тобіфламін (АТ «Київський вітамінний завод»), які містять тобраміцин і дексаметазон; їх можна призначати з 3-го дня після травми та при виписці – для домашнього користування курсом необхідної тривалості.

Наприкінці виступу доповідачка представила аудиторії відеозапис оперативного втручання на оці 2-річної дитини. Знайти стороннє тіло (уламок скла) традиційним методом із виконанням розрізу навпроти рани та введенням віскоеластика не вийшло, тому було виконано дезінтеграцію рани, після чого через рановий отвір було досить легко вилучено уламок. Згодом проведено видалення мутних кришталікових мас, імплантацію штучного кришталика та додатковий передній капсулорексис.

ДОВІДКА «ЗУ»

Ушкодження ока може мати різну етіологію: хімічну, променеву (іонізуюче або ультрафіолетове опромінення), механічну (проникаючі та тупі травми). Монокулярна сліпота внаслідок травматичного ушкодження щороку вражає близько 18 млн людей. Травми очей були та залишаються значною офтальмологічною проблемою дитячого віку: з тяжкими травмами ока до офтальмологів щороку звертаються 250 тис. дітей (Abbott J., Shah P., 2012). Дослідження S.M. Shah і співавт. (2020) включало 12 687 дітей із механічними травмами ока. Середній вік пацієнтів становив 10,2 року, частка хлопчиків – 68,3%. Після лікування зір на рівні >6/24 вдалося відновити в 64,3% очей, натомість у 28% очей зір не відновився краще показника 1/60, що обґрунтовує важливість активної профілактики, вчасної діагностики та повноцінного лікування таких травм. Травми ока небезпечні не лише втратою чи погіршенням зору, а й супутнім несприятливим психологічним впливом і значними соціоекономічними наслідками для пацієнта (Serrano J.C. et al., 2003). На думку науковців, близько 90% таких травм можна запобігти (Pizzarello L.D., 1998; Al-Mahdi H.S. et al., 2011; Leivo T. et al., 2015).

Вітчизняний препарат Тобіфламін (АТ «Київський вітамінний завод») містить антибактеріальний і протизапальний компоненти, поєднуючи такі необхідні в післяопераційному періоді властивості. Тобраміцин – високоактивний бактерицидний аміноглікозидний антибіотик швидкої дії, активний проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Механізм дії тобраміцину полягає в пригніченні функціонування рибосом бактеріальних клітин; він є надійним засобом лікування поверхневих інфекційних процесів ока впродовж багатьох років, а також використовується як золотий стандарт у клінічних дослідженнях, де необхідно зіставити новий медикамент із добре вивченим засобом (Smit D. et al., 2012). Другий складник Тобіфламіну дексаметазон є відомим кортикостероїдним проти-запальним засобом, який реалізує свій вплив за рахунок пригнічення циклооксигенази, зменшення виділення прозапальних цитокінів і запобігання адгезії циркулюючих лейкоцитів до ендотелію судин. Показанням до застосування Тобіфламіну є запалення ока в пацієнтів, яким показано вживання стероїдів і в яких наявна поверхнева бактеріальна інфекція ока чи ризик її розвитку. Такі процеси зазвичай спостерігаються після хірургічного втручання чи можуть бути зумовлені інфекцією, потраплянням в око стороннього тіла, травмою. Застосування Тобіфламіну дає змогу усунути бактеріальну інфекцію чи запобігти її розвитку, а також мінімізувати супутні запальні зміни, що сприяє швидкому одужанню та відновленню всіх функцій ураженого ока.

Тобіфламін дозволений до використання в дітей із 1-го року життя та дорослих пацієнтів.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Тобіфламін 5 мл

Комбінований препарат з подвійною дією

- Усуває інфекцію
- Зменшує запалення

Тобіфламін
Краплі очні, суспензія
1 флакон 5 мл

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Інформація про лікарський засіб, призначений для розповсюдження в Україні, є інформацією, що не є рекламою лікарського засобу. Це означає, що інформація не містить порад щодо застосування лікарського засобу, а також не містить порад щодо вибору лікарського засобу. Інформація про лікарський засіб, призначений для розповсюдження в Україні, є інформацією, що не є рекламою лікарського засобу. Це означає, що інформація не містить порад щодо застосування лікарського засобу, а також не містить порад щодо вибору лікарського засобу.



Діабетична ретинопатія: мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування

Сьогодні є всі підстави вважати цукровий діабет (ЦД) епідемією, адже він поширений у всіх верствах населення всіх країн світу з різним рівнем доходів. ЦД – небезпечна хвороба ще й із погляду тяжких ускладнень, які вона спричиняє. Одним із таких серйозних наслідків є діабетична ретинопатія (ДР) – ключова причина порушень зору в осіб середнього віку. Утраті зору внаслідок ДР можна запобігти шляхом застосування мультидисциплінарного підходу суспільної охорони здоров'я широкого рівня до діагностики та лікування. Це, зокрема, розроблення програм скринінгу ДР, своєчасне скерування пацієнтів до медичних закладів і спеціалізованих центрів для консультації з досвідченими фахівцями з проблем зору, призначення економічно доступних і водночас ефективних лікарських засобів для терапії загрозливих зору рівнів ДР.

У ході чергового засідання науково-освітнього проекту «Школа ендокринолога» в лютому було висвітлено вітчизняну статистику захворюваності: офіційно зареєстровано майже 1,3 млн пацієнтів із ЦД. У 2017 р. виявлено майже 104 тис. нових випадків захворювання.

За даними Центру медичної статистики (ЦМС) Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, приріст показника поширеності ЦД за 2003-2013 рр. становив 55,1%, показник первинної захворюваності (виявлення) ЦД за 2004-2013 рр. зріс на 59,2%. Станом на 1 січня 2016 р., за інформацією ЦМС МОЗ України, зареєстровано 1 223 604 хворих на ЦД (без урахування даних з АР Крим та окупованих територій Донецької та Луганської областей).

В уніфікованому клінічному протоколі з менеджменту ЦД сказано: за даними ЦМС МОЗ України, на початок 2011 р. зареєстровано 1 813 000 пацієнтів із ЦД, з яких майже 90-95% – пацієнти з ЦД 2 типу. Проте осіб із недіагностованою патологією насправді в 3-4 рази більше кількості виявлених хворих. Щодо загальносвітової статистики, то у 2017 р. приблизно 451 млн дорослої населення в усьому світі страждали на діабет, і, за прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), до 2045 р. ця цифра зросте до 693 млн. Драматизм ситуації полягає в тому, що зростає й кількість летальних випадків, більшість яких зумовлена мікро- та макросудинними ускладненнями.

До діабетичних мікросудинних ускладнень, зумовлених пошкодженням дрібних кровоносних судин, належать ДР, діабетична хвороба нирок і діабетична нейропатія.

Діабетична ретинопатія

ДР є специфічним мікросудинним ускладненням ЦД. Вона залишається провідною причиною втрати зору в працездатного дорослого населення. Повідомляється, що в пацієнтів із тяжкою ДР спостерігаються зниження якості життя та погіршення фізичного, емоційного й соціального благополуччя; до того ж на цю когорту пацієнтів витрачається більше ресурсів системи охорони здоров'я. Епідеміологічні дослідження та клінічні випробування продемонстрували, що оптимальний контроль рівня глюкози в крові, артеріального тиску (АТ) та ліпідів крові може знизити ризик розвитку ретинопатії й уповільнити її прогресування. Своєчасне лікування за допомогою лазера, фотокоагуляція, внутрішньоочне введення інгібітора фактора росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF) здатні запобігти втраті зору за умови розвитку тяжкої форми ретинопатії, особливо при діабетичному макулярному набряку (ДМН). Оскільки на ранніх стадіях ретинопатії можуть бути відсутні будь-які симптоми, необхідно регулярно проводити обстеження осіб із діабетом. Епідеміологічні дослідження показали, що приблизно в 1 з 3 осіб із ЦД є ДР, а в 1 з 10 – проліферативна ДР (ПДР) або ДМН. З огляду на ці співвідношення, можна припустити, що від 100 до 120 млн осіб страждають на ДР і, можливо, від 20 до 30 млн хворих мають ПДР або ДМН. Викликає неабияку стурбованість і той факт, що під час

обстеження у 20% пацієнтів ДР виявляють одночасно зі встановленням діагнозу ЦД і більшість обстежених не знає про ризик виникнення в них ДР та інших ускладнень.



Рис. 1. Клінічна картина ДР на очному дні

ДР розвивається при тривалому перебігу ЦД й асоційована з поганим контролем рівнів цукру в крові, АТ і ліпідів крові. Серед пацієнтів із ЦД 2 типу вікової когорти >30 років із перебігом захворювання <5 років 40% тих, хто приймає інсулін, і 24% тих, хто його не приймає, мають проліферативну ретинопатію. При встановленні тривалості діабету до 19 років частота ДР збільшується до 84 і 53% відповідно.

Глікемічний контроль

Це головний модифікувальний фактор ризику. З моменту виявлення ДР тривалість діабету в плані прогнозу прогресування ретинопатії стає менш важливим фактором ризику, ніж глікемічний контроль. У ході основних досліджень із цього питання продемонстровано, що жорсткий глікемічний контроль зменшує частоту та прогресування ДР. Меншою мірою ретельний контроль АТ, особливо у хворих на ЦД і гіпертензію, також знижує ризик і прогресування ДР і, що не менш важливо, серцево-судинних ускладнень.

Загальні факти про ДР

- ✓ ДР – це пошкодження кровоносних судин у сітківці, що виникає внаслідок прогресування діабету.
- ✓ ДР являє собою основну причину втрати зору в Україні.
- ✓ Симптоми включають помутніння зору, утруднення бачення кольорів, спливальні плями, повну сліпоту.
- ✓ Хворі на діабет мають перевіряти зір принаймні 1 раз на рік, щоб виключити ДР.
- ✓ Деякі операції на сітківці можуть полегшити симптоми, але контроль діабету й ранніх симптомів є найефективнішим способом запобігання ДР.

За останні два десятиріччя відбулися важливі зміни в діагностиці та класифікації діабету й інших порушень обміну глюкози. Це й широке застосування оптичної когерентної томографії для оцінки товщини сітківки та внутрішньоретиальної патології, й широкоформатна фотографія очного дна для виявлення клінічно мовчазних мікросудинних уражень. Сьогодні лікування ДМН здійснюється шляхом інтравітреального введення інгібітора VEGF, ті самі ліки тепер використовуються для терапії ПДР.

Ефективніші препарати й удосконалення пристроїв самодіагностики також поліпшили здатність пацієнтів оптимізувати метаболічний контроль.

ДР – високоспецифічне нейросудинне ускладнення ЦД 1 та 2 типів, поширеність якого корелює як із тривалістю діабету, так і з рівнем контролю глікемії. В основі розвитку ДР лежить ураження судин сітківки з подальшими змінами на очному дні у вигляді мікроаневризми, крововиливів, твердих і м'яких ексудативних вогнищ, появи новоутворених судин, відшарування сітківки й розвитку вторинної глаукоми (рис. 1).

Точний механізм виникнення ретинопатії при діабеті залишається незрозумілим, проте для пояснення типового перебігу й історії хвороби запропоновано кілька теорій.

• **Вплив соматотропного гормону.** Схоже, гормон росту відіграє певну роль у розвитку та прогресуванні ДР. Виявлено, що ДР є зворотною в жінок, які мали післяпологовий геморагічний некроз гіпофіза (синдром Шейхана). Це призвело до суперечливої практики абляції гіпофіза для лікування та профілактики ДР у 1950-х рр. і виявлення ефективності лазерного лікування. Слід зазначити, що про ДР повідомлялося також у пацієнтів із гіпопітуїтаризмом.

• **Тромбоцити та в'язкість крові.** Різноманітність гематологічних порушень при діабеті, такі як посилення агрегації еритроцитів і зниження їх деформації, збільшення агрегації тромбоцитів й адгезії, зумовлюють погіршення кровообігу, пошкодження ендотелію й осередкової оклюзії капілярів. Це призводить до ішемії сітківки, а далі – до розвитку ДР.

• **Альдоредуктаза та вазопроліферативні фактори.** ЦД спричиняє аномальний метаболізм глюкози внаслідок зниження рівня або активності інсуліну. Вважається, що підвищений рівень глюкози в крові структурно-фізіологічно впливає на капіляри сітківки, що зумовлює їх функціональну й анатомічну некомпетентність. Постійне підвищення рівня глюкози в крові перетворює надлишок глюкози на шлях альдози-редуктази в певних тканинах, який перетворює цукор на алкоголь (наприклад, глюкозу на сорбіт, галактозу на дульцитол). Інтрамуральний перичит капілярів сітківки впливає на цей підвищений рівень сорбіту, і з часом втрачається первинна функція сітківки – авторегуляція її капілярів. Це призводить до слабкості та можливої сакулярної перетинки стінок капілярів. Такі мікроаневризми є найбільш ранніми виявленими ознаками ретинопатії. Наслідком підвищеної проникності цих судин є виток рідини та білкового матеріалу, що клінічно проявляється потовщенням (активація вазопроліферативних факторів) сітківки й ексудатом. Якщо набряк і ексудат залучають макулу, може спостерігатися зниження центрального зору.

• **Макулярний набряк.** Це найчастіша причина втрати зору в пацієнтів із непроліферативною ДР (НПДР). Є теорія, згідно з якою макулярний набряк розвивається внаслідок підвищеного рівня діацилгліцерину, зумовленого маневровим надлишком глюкози. Вважається, що це активує протеїназу С, що, своєю чергою, впливає на динаміку крові сітківки, особливо на проникність



і потік, а це призводить до витоку рідини та потовщення сітківки.

• **Гіпоксія.** У міру прогресування захворювання відбувається можливе закриття капілярів сітківки, що зумовлює гіпоксію. Інфаркт шару нервових волокон призводить до утворення плям, із супутнім застоєм в аксоплазматичному потоці. Обширніша гіпоксія сітківки запускає компенсаторні механізми в оці, щоби забезпечити тканинам достатню кількість кисню. Аномалії венозного калібру, такі як венозне згинання, петлі та розширення, означають посилення гіпоксії та майже завжди спостерігаються на межі ділянок капілярної неперфузії.

• **Неоваскуляризація.** Подальше збільшення ішемії сітківки зумовлює вироблення вазопроліферативних факторів, які стимулюють утворення нових судин. Позаклітинний матрикс розщеплюється спочатку протеазами, а нові судини, що виникають головним чином із венул сітківки, проникають у внутрішню обмежувальну мембрану й утворюють капілярну сітку між внутрішньою поверхнею сітківки та задньою гіалоїдною поверхнею. У пацієнтів із ПДР нічна переривчаста гіпоксія/реоксигенація через порушення дихання уві сні може бути фактором ризику неоваскуляризації райдужної оболонки та/або кута. Неоваскуляризація найчастіше спостерігається на межі перфузованої та неперфузованої сітківки й виникає вздовж судинних аркад і на голівці зорового нерва. Нові судини прориваються й розростаються вздовж поверхні сітківки. Вони крихкі та дуже проникні, тому легко руйнуються, що призводить до крововиливів в склоподібну порожнину чи передретинальний простір [4].

Об'єднаний метааналіз 35 досліджень, який проводився в усьому світі з 1980 по 2010 рік, виявив, що глобальна поширеність ДР і ПДР у пацієнтів із ЦД становить 35,4 та 7,5% відповідно. У країнах із високим доходом ДР є найчастішою причиною нових випадків сліпоти в дорослих у віці 20-74 роки. Глаукома, катаракта й інші порушення зору спостерігаються раніше й частіше у хворих на діабет.

Окрім тривалості діабету є й інші фактори, що підвищують ризик розвитку ретинопатії або асоційовані з нею: це хронічна гіперглікемія, нефропатія, гіпертензія та дисліпідемія. Як показали результати великих проспективних рандомізованих досліджень, інтенсивне лікування діабету з метою досягнення нормоглікемії здатне запобігти початку та прогресуванню ДР та/або затримати ці процеси.

Зазначено, що зниження АТ зменшує прогресування ретинопатії в пацієнтів із ЦД 2 типу, хоча прагнення за будь-яку ціну досягти систолічного АТ (САТ) <120 мм рт. ст. не дає додаткової вигоди проти САТ <140 мм рт. ст. У пацієнтів із дисліпідемією прогресування ретинопатії може сповільнюватися додаванням феніфібрату, особливо при дуже легкій НПДР на початку дослідження. Кілька випадків і контрольоване проспективне дослідження демонструють, що вагітність у жінок із ЦД 1 типу може посилювати ретинопатію й загрожувати ризиком зниження зору, особливо при низькому глікемічному контролі.

Продовження на стор. 32.

Діабетична ретинопатія: мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування

Продовження. Початок на стор. 31.

Рекомендації
Оптимізуйте глікемічний контроль для зменшення ризику чи сповільнення прогресування ДР.

Оптимізуйте АТ і контроль рівня ліпідів у сироватці, щоби знизити ризик або сповільнити прогресування ДР.

Загалом ретинопатія починається з легких непроліферативних порушень, які характеризуються збільшенням числа мікроаневризм, які можуть розростатися та стоншуватися. Зі збільшенням ступеня тяжкості спостерігається підвищення проникності й оклюзії судин, прогресування від помірної та тяжкої НПДР до ПДР, що характеризується зростанням нових кровоносних судин на сітківці й задньої поверхні склоподібного тіла. Визначення стадій ДР представлено в таблиці 1.

Є декілька механізмів «запуску» втрати зору через ДР. По-перше, центральний зір може погіршуватися внаслідок набряку жовтої плями через підвищену проникність судин та/або неперфузію капілярів. По-друге, проліферація нових кровоносних судин при ПДР і скорочення супутньої фіброзної тканини можуть деформувати сітківку та призвести до її тракційного відшарування, як наслідок – до значної й часто незворотної втрати зору. По-третє, нові кровоносні судини можуть кровоточити, що спричиняє подальше ускладнення – преретинальні чи склоподібні крововиливи. Ці клінічно очевидні судинні зміни супроводжуються пошкодженням нейронів сітківки, що є остаточною загальним шляхом втрати зору.

У декількох епідеміологічних дослідженнях описані показники прогресування ДР. Когорта з найтривалішим періодом спостереження – Вісконсінське епідеміологічне дослідження ДР (WESDR), у якому повідомлялося про 25-річне прогресування ДР у пацієнтів із діабетом 1 типу. WESDR почав набір у 1979 р., коли можливості глікемії, кров'яного тиску й ліпідного контролю були помітно обмежені, якщо порівняти з доступними сьогодні варіантами. Фактори ризику, виявлені під час WESDR, – триваліший перебіг діабету, підвищені гіперглікемія, кров'яний тиск і дисліпідемія, – залишаються актуальними, тоді як показники прогресування в більш пізніх дослідженнях можуть помітно відрізнятися. Наприклад, дані WESDR передбачили приблизно 40% частоту прогресування протягом 4 років для дослідження «Дія з контролем серцево-судинного ризику при діабеті (ACCORD)», але фактична частота прогресування в пацієнтів із ЦД 2 типу на момент завершення дослідження становила всього 10%. У таблиці 2 представлено відношення шансів (ВШ), пов'язаних із найбільш послідовно асоційованими факторами ризику ретинопатії в дослідженнях, проведених у сучасних умовах контролю глюкози, ліпідів і АТ [1].

У ході WESDR було виявлено зв'язок між початком ретинопатії та тривалістю діабету.

Встановлено, що прогресування захворювання є функцією базової ретинопатії. Виразніша форма останньої призводила до більшої частоти прогресування ретинопатії до такої форми, що загрожувала втратою зору. У пацієнтів із ЦД 2 типу на світлинах, на яких не було виявлено ретинопатії, спостерігалось на 54% менше прогресування ПДР протягом 10 років порівняно з пацієнтами з вираженою НПДР на початковому рівні [47].

При тривалому перебігу діабету гіперглікемія була найбільш послідовно пов'язаним фактором ризику розвитку ретинопатії. Численні клінічні випробування підтверджують асоціацію поганого контролю рівня глюкози та ретинопатії. Дослідження контролю за діабетом та ускладненнями (DCCT), рандомізоване клінічне дослідження інтенсивного глікемічного контролю порівняно зі звичайним глікемічним контролем у хворих на діабет 1 типу, продемонструвало, що інтенсивна терапія знизилася розвиток або прогресування ДР на 34-76% [50]. Окрім того, DCCT виявило достатню залежність між гіперглікемією та діабетичними мікросудинними ускладненнями, зокрема ретинопатією [18]. Що раніше починали інтенсивну терапію, то більшого ефекту досягали. Інтенсивна терапія мала значущий сприятливий вплив на весь діапазон ретинопатії. Зниження HbA_{1c} на 10%, наприклад із 10 до 9% або з 8 до 7,2%, знижує ризик прогресування ретинопатії на 43% [52].

Проспективне дослідження ЦД у Великій Британії (United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS) за участю пацієнтів, яким нещодавно діагностували ЦД 2 типу, остаточно довело, що покращений контроль рівня глюкози в крові знижує ризик розвитку ретинопатії та нефропатії й, можливо, нейропатії [8]. Загальний показник мікросудинних ускладнень зменшився на 25% у хворих, які отримували інтенсивне лікування, порівняно зі звичайною терапією. Епідеміологічний аналіз даних UKPDS показав пряму кореляцію між ризиком виникнення мікросудинних ускладнень і контролем глікемії, тобто кожне зниження відсоткового пункту HbA_{1c} (наприклад, із 9 до 8%) було асоційоване зі зменшенням ризику мікросудинних ускладнень на 35%.

Нещодавно завершене дослідження ефективності медикаментозної терапії ACCORD (n=2556; тривало протягом 4 років) виявило, що інтенсивний контроль глікемії знижує ризик прогресування ДР у пацієнтів із ЦД 2 типу тривалістю 10 років [9].

Результати дослідження діабетичних мікросудинних ускладнень DCCT, UKPDS та ACCORD демонструють: хоча інтенсивна терапія не запобігає ретинопатії повністю, вона знижує ризик розвитку та прогресування ДР. Клінічно ми спостерігаємо вищу ймовірність збереження зору та зменшення потреби в лікуванні. Крім того, всі ці дослідження продемонстрували, що через 3 роки після завершення початкового клінічного випробування ефект інтенсивного контролю глікемії зберігався, незважаючи на те що обидві групи лікування мали однаковий рівень HbA_{1c}. Насправді через 25 років після припинення дії DCCT частота очної хірургії була знижена в тих, кому

Таблиця 1. Стадії ДР і їх симптоми	
Стадії ДР	Симптоми
Легка НПДР	На цій ранній стадії захворювання з'являються невеликі ділянки, схожі на балонні набряки в крихітних кровоносних судинах сітківки, так звані мікроаневризми. Як наслідок відбуваються крововиливи. Розвивається набряк сітківки
Помірна НДПР	Прогресування захворювання проявляється набряком і деформацією кровоносних судин, які живлять сітківку. Вони також можуть втратити здатність транспортувати кров. Обидва стани призводять до характерних змін зовнішнього вигляду сітківки й можуть зумовити ДМН
Тяжка НПДР	Багато інших кровоносних судин виявляються заблокованими, позбавляючи кровопостачання ділянки сітківки. Ці ділянки виділяють фактори росту, котрі сигналізують сітківці про зростання нових кровоносних судин
ПДР	На цій пізній стадії чинники зростання секретуються сітківкою та запускають проліферацію нових кровоносних судин, які ростуть уздовж внутрішньої поверхні сітківки та в склоподібному тілі. Нові кровоносні судини тендітні, що підвищує ймовірність їх витоків та кровотечі. Супровідна рубцева тканина може стискуватись і спричинити відшарування сітківки – подібно до відшарування шпалер від стіни, а це може призвести до незворотної втрати зору

Таблиця 2. Нещодавні оцінки зв'язку між основними факторами ризику та ДР		
Фактор ризику	Література	Сила асоціації, ВШ (95% ДІ)
Тривалість діабету	Сюй і співавт. [48]	1,16 (1,10-1,22) у рік збільшення
	Кадзивара та співавт. [49]	1,13 (1,09-1,17) у рік збільшення
Глікований гемоглобін (HbA _{1c})	Сюй і співавт. [48]	1,73 (1,35-2,21) за 1% росту
	Кадзивара та співавт. [49]	1,21 (1,08-1,36) за 1% росту
	Джин і співавт. [50]	1,12 (1,01-1,24) за 1% росту
Рівень АТ	Кадзивара та співавт. [49]	1,02 (1,01-1,03) на мм рт. ст. підвищення САТ
	Джин і співавт. [50]	1,80 (1,14-2,86), якщо САТ >140 мм рт. ст. та/або діастолічний АТ >90 мм рт. ст.
Примітка: ДІ – довірчий інтервал.		

Таблиця 3. Рекомендації щодо скринінгу хворих на діабет на предмет виявлення ДР	
Класифікація	Обстеження в офтальмолога
ЦД 1 типу	Протягом 5 років після початку діабету
ЦД 2 типу	Відразу після діагностики діабету
Жінки зі вже наявним діабетом, вагітні чи ті, котрі планують вагітність	До вагітності чи в першому триместрі

призначали інтенсивний глікемічний контроль [19]. У DCCT із різними інтервалами корисні ефекти інтенсивного контролю глікемії зберігалися, але з часом зменшувалися. Цей стійкий сприятливий ефект поза клінічним випробуванням спостерігався в пацієнтів із діабетом 1 та 2 типів.

Контроль АТ також вивчався в кількох спостережних і клінічних випробуваннях, у тому числі в UKPDS, в якому було зазначено 37% зниження мікросудинних порушень, наприклад ДР і, зокрема, ДМН, при зниженні САТ із середнього значення 154 мм рт. ст. до 144 мм рт. ст. [20]. Однак більш недавнє дослідження ретинопатії ACCORD не виявило ані шкідливого, ані сприятливого ефекту при порівнянні САТ 120 мм рт. ст. і 140 мм рт. ст. в аналогічній групі пацієнтів [9].

За результатами кількох інших досліджень припустили, що дисліпідемія може відігравати роль у прогресуванні ДР, оскільки пов'язана з твердим ексудатом сітківки та втратою зору. Для зниження рівня тригліцеридів у сироватці крові було проведено два випробування фенофібрату [9, 21]. Хоча фенофібрат не впливає на серцево-судинний ризик, обидва дослідження показали його вплив на прогресування ДР. Дослідження фенофібрату при діабеті (FIELD) виявило корисні ефекти препарату (200 мг щодня) порівняно з плацебо для зменшення потреби в лазерній фотокоагуляції (ЛФ) [21]. Піддослідження учасників FIELD зі світлинами очного дна показали сприятливий вплив згідно з даними шкали дослідження раннього лікування ДР (ETDRS), особливо в пацієнтів із ретинопатією на початковому етапі та на етапі макулярного набряку. Дослідження ACCORD, у якому порівнювали фенофібрат 160 мг щодня із симвастатином проти плацебо із симвастатином, виявило, що ризик прогресування ДР зменшився на третину. Ефект був особливо значущим у пацієнтів зі вже наявною ДР. Ефект фенфібрату не був очевидним після припинення

прийому препарату в клінічному випробуванні ACCORD.

Результати двох згаданих великих рандомізованих випробувань, досліджень ACCORD Eye та FIELD дають підстави припустити, що фенофібрат може бути потенційною терапією у хворих на ДР. Слід зазначити, що ці результати не являли собою висновки підгрупового аналізу, а корисні ефекти були підкріплені двома великими рандомізованими контрольованими клінічними випробуваннями. Через відсутність доказів сприятливого впливу на серцево-судинні захворювання медик неохоче призначають фенофібрат пацієнтам із ДР. Але на сьогодні достатньо даних, які дають можливість у рамках співпраці між офтальмологами та сімейним лікарем розглянути таке лікування [2, 3].

Стратегії скринінгу залежать від частоти появи та прогресування ДР і від факторів ризику, котрі змінюють ці показники. Короткий зміст рекомендацій щодо скринінгу наведено в таблиці 3.

Щодо виникнення ДР, то ретинопатія, котра загрожує втратою зору, рідко виникає у хворих на ЦД 1 типу в перші 3-5 років захворювання чи до статевого дозрівання [22, 23]. Оскільки ретинопатія розвивається через 5 років після того, як розвинулася гіперглікемія, дорослі пацієнти з діабетом 1 типу мають пройти первинний розширений і всебічний очний огляд в офтальмолога протягом 5 років після встановлення діагнозу діабету.

У 1/5 частини хворих на ЦД 2 типу спостерігається ретинопатія на момент першої діагностики діабету [24, 25]. Таким пацієнтам після встановлення діагнозу необхідно пройти той самий комплексний очний огляд в офтальмолога.

Рекомендації

- Доросла популяція хворих на ЦД 1 типу має пройти первинний розширений і всебічний огляд в офтальмолога протягом 5 років після початку діабету (рівень доказовості В).
- Пацієнти з ЦД 2 типу мають пройти первинний розширений і всебічний огляд в офтальмолога на момент встановлення діагнозу (рівень доказовості В).
- Якщо під час одного чи декількох щорічних очних оглядів не виявлено доказів ретинопатії, обстеження проводять кожні 2 роки.
- Якщо виявлено будь-який рівень ДР, наступні розширені обстеження сітківки пацієнтів із ЦД 1 чи 2 типу мають повторюватися щонайменше щороку.
- Якщо ретинопатія прогресує чи загрожує зору, обстеження необхідно проводити частіше (рівень доказовості В).
- Жінкам зі вже наявним діабетом 1 чи 2 типу, котрі планують вагітність або завагітніли, слід проконсультуватися щодо ризику розвитку та/або прогресування ДР (рівень доказовості В).
- Обстеження очей має проводитися до вагітності чи в першому триместрі в жінок із наявним ЦД 1 чи 2 типу; надалі цю когорту пацієнтів необхідно контролювати кожен триместр і протягом року після пологів, як зазначено за ступенем ретинопатії (рівень доказовості В).
- Хоча світлина із зображенням сітківки може бути інструментом скринінгу на предмет виявлення ретинопатії, вона не є заміною комплексного очного огляду, що доцільно проводити принаймні спочатку та через деякий час, як рекомендує лікар-офтальмолог (рівень доказовості Е).

Подальші обстеження зазвичай проходять щороку ті пацієнти з діабетом 1 чи 2 типу, в яких ретинопатія мінімальна чи повністю відсутня. У хворих на ЦД 1 та 2 типів, у яких ретинопатія мінімальна чи повністю відсутня після одного чи декількох очних оглядів, повторний огляд може проводитися не щороку, а кожні 2 роки. Так, в осіб із добре контрольованим діабетом 2 типу не було виявлено ризику розвитку значної ретинопатії протягом 3 років після очного обстеження, результати котрого були в межах норми [26]. Частішого обстеження в офтальмолога потребують пацієнти з прогресивною ретинопатією.

Вагітність часто асоційована зі швидким прогресуванням ДР при встановленні діабету 1 та 2 типів [27]. Жінки, в яких розвинувся гестаційний ЦД, не потребують очного огляду під час вагітності, тому що в цей період не мають підвищеного ризику розвитку ДР [28]. Жінки з уже наявним діабетом 1 чи 2 типу, котрі планують завагітніти, мають пройти обстеження в офтальмолога й отримати консультацію щодо ризику розвитку та прогресування ДР. Під час вагітності необхідно проходити огляд очей протягом першого триместру з подальшими візитами залежно від ступеня тяжкості ретинопатії [12, 29]. Також слід пам'ятати, що у вагітних швидке здійснення жорсткого глікемічного контролю в умовах ретинопатії може бути пов'язане з погіршенням ретинопатії [12]. У хворих на ЦД регулярне спостереження, раннє виявлення та лікування зорової ретинопатії дають можливість запобігти втраті зору через ДР до 98% [30].

Обстеження проводить офтальмолог, який має досвід у діагностиці ДР. Якщо вона буде виявлена, рекомендується оперативне лікування. Комплексна оцінка лікарем-офтальмологом складатиметься з розширеного обстеження щілинною лампою, зокрема біомікроскопії з ручною лінзою (90 чи 78 діоптрій) (рис. 2), непрямої офтальмоскопії й тестування, що може включати оптичну когерентну томографію та флюоресцентну ангіографію (рис. 3).

Світлини із зображенням сітківки для дистанційної консультації експертів мають великий потенціал для надання скринінгу в ситуаціях, коли пацієнт проживає в місцевості, де доступ до кваліфікованих фахівців із проблем зору відсутній. Якісні світлини очного дна допомагають виявити більшість

клінічно значущих ознак ДР. Інтерпретацію зображень має проводити досвідчений лікар. Водночас світлини із зображенням сітківки не є заміною комплексного огляду очей, який треба проводити принаймні на початку діагностики ДР і надалі з певним інтервалом, як рекомендує лікар-офтальмолог. Результати очних оглядів мають бути задокументовані та передані спеціалісту з охорони здоров'я.

Хоча оптимізація рівнів глюкози в крові, АТ та ліпідів у сироватці крові в поєднанні з відповідним плановим розширеним оглядом очей може істотно знизити ризик втрати зору від ускладнень ДР, у значної частини хворих на діабет розвиваються ДМН або проліферативні зміни, котрі потребують втручання (табл. 4) [3].

Діабетичний макулярний набряк

ДМН – найпоширеніша причина зниження зору в пацієнтів із ЦД. Унаслідок структурних змін в ендотелії судин сітківки відбувається порушення гематоретинального бар'єра, підвищення проникності судинної стінки та накопичення рідини в міжклітинному просторі сітківки [7].

Здавлення клітин інтравітальною речовиною призводить до поступової загибелі нейронів і незворотного погіршення зору [14]. Традиційно фокальна ЛФ була стандартним методом лікування очей із клінічно значущим набряком макули (КЗНМ), що визначається як набряк сітківки, розташований на відстані чи в межах 500 мкм від центру макули, чи набряк ділянки диска. Дослідною групою з вивчення ефективності ранньої терапії ДР (ETDRS) показано, що лікування КЗНМ за допомогою фокальної ЛФ значно знижувало ризик подальшої втрати зору (рис. 4).

Лікування базується на наявності ЦДМН або набряку в центральному підполі сітківки діаметром 1 мм. Інтравітреальна терапія препаратами, що нейтралізують VEGF, сьогодні вважається стандартом у лікуванні очей із ЦДМН. Є три речовини анти-VEGF, які зазвичай використовують у терапії осіб із ЦДМН – бевацизумаб, ранібізумаб та афліберцепт. За останніми даними Клінічно-дослідницької мережі ДР (DRCRN), для очей із ЦДМН і хорошим рівнем гостроти $\geq 20/40$ кожен засіб анти-VEGF ефективно покращує гостроту зору. Проте в пацієнтів із ЦДМН і нижчим рівнем гостроти ($\leq 20/50$) ефективнішим виявився афліберцепт [4, 38]. Більшість пацієнтів



Рис. 2. Обстеження щілинною лампою, біомікроскопія з ручною лінзою (90 чи 78 діоптрій), непряма офтальмоскопія

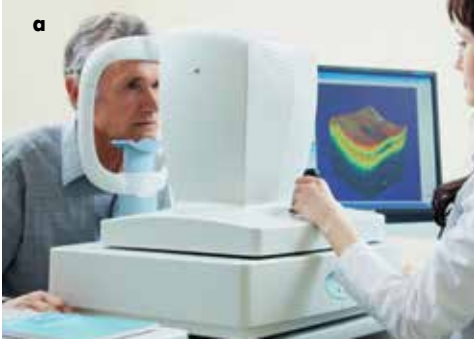


Рис. 3. Оптична когерентна томографія та флюоресцентна ангіографія

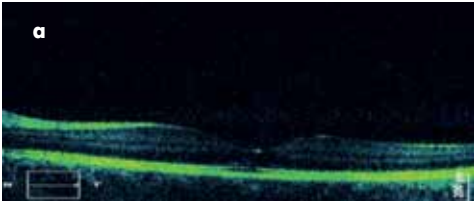
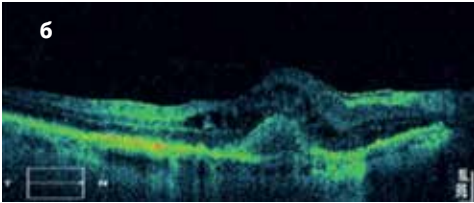


Рис. 4. Томограма макулярної ділянки сітківки ока: а – норма; б – ДМН



потребують майже щомісячного прийому інтравітреальної терапії анти-VEGF-препаратами протягом перших 12 міс лікування, з подальшим зменшенням кількості ін'єкцій для підтримки ремісії від ЦДМН.

Сьогодні вивчається кілька нових методів терапії ретинопатії; вони спрямовані на альтернативні шляхи лікування ЦДМН, забезпечують стійку інтравітреальну терапію фармакологічними препаратами чи дають можливість використовувати пероральні чи місцеві неінвазивні засоби. Інтравітреальна стероїдна терапія при ЦДМН була оцінена в декількох дослідженнях. Ураховуючи гірший результат інтравітреальної терапії стероїдами у великому дослідженні DRCRN, а також розвиток таких побічних явищ, як катаракта та глаукома, на тлі вживання стероїдів, проти анти-VEGF-препаратів, вищезгадані засоби рідко застосовують як терапію першої лінії при ЦДМН.

Проліферативна діабетична ретинопатія

Дослідження ДР продемонструвало, що панретинальна ЛФ (ПЛФ) знижує ризик втрати зору в очах, уражених ПДР [39]. Найбільш позитивний результат спостерігався в пацієнтів з основними ознаками високого ризику розвитку ПДР, які складаються з неоваскуляризації диска, що перевищує чи дорівнює чверть площі диска, будь-якої неоваскуляризації диска з крововиливом у склоподібне тіло чи з неоваскуляризацією сітківки, що більше чи дорівнює половині розміру диска.

Проте більшість спостережень виявили, що швидка регресія неоваскуляризації сітківки відбувається в пацієнтів, які отримують інтравітреальну анти-VEGF-терапію при ЦДМН, що зробило ці засоби альтернативним лікуванням ПДР. У рандомізованому дослідженні, проведеному DRCRN, порівнювали інтравітреальний ранібізумаб із ПЛФ для покращення результатів гостроти зору в пацієнтів із ПДР. Статистично достовірної різниці гостроти зору між групами ранібізумабу та ПЛФ протягом 2 років не було [40]. Однак середні показники гостроти зору в згаданий період були кращими в групі ранібізумабу.

ЦД – дуже серйозне й поширене в усьому світі захворювання, асоційоване зі смертністю, зумовленою мікро- та макросудинними ускладненнями, зокрема з боку органів зору. Одним із таких ускладнень є ДР, яка стає дедалі важливішою причиною втрати зору. При правильному скринінгу, хорошому контролі рівнів глюкози й АТ

та ранньому втручанні як із хірургічною, так і фармакологічною терапією в багатьох пацієнтів можна уникнути серйозної втрати гостроти зору. Стратегія ведення має бути адаптована офтальмологом для кожного пацієнта, щоби максимізувати збереження зору й мінімізувати побічні ефекти, зважаючи на унікальні прояви кожного пацієнта та прогресування ДР.

Література

1. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Mar; 40 (3): 412-418. <https://doi.org/10.2337/dc16-2641>.

2. Маньковський Б.М. Нові терапевтичні можливості профілактики та лікування діабетичної ретинопатії. Науковий симпозиум: Діабетична ретинопатія при ЦД 2 типу: Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування. 30.04.2020.

3. Вітовська О.П. Діабетична ретинопатія – грізне ускладнення цукрового діабету: стан проблеми в Україні, сучасні підходи до діагностики та лікування. Науковий симпозиум: Діабетична ретинопатія при ЦД 2 типу: Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування. 30.04.2020.

4. Хайтович М.В. Сучасні напрями фармакологічної корекції діабетичної ретинопатії. Науковий симпозиум: Діабетична ретинопатія при ЦД 2 типу: Мультидисциплінарний підхід до діагностики та лікування. 30.04.2020.

5. Abdish R. Bhavsar, MD; Chief Editor: Romesh Khardori, MD, PhD, FACP. Diabetic Retinopathy. May 19, 2020.

6. Leske M.C., Wu S.-Y., Hennis A. et al.; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology. 2005; 112: 799-805. PMID: 15878059 Cross Ref PubMed Web of Science Google Scholar.

7. Chew E.Y., Davis M.D., Danis R.P. et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes eye study research group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. Ophthalmology. 2014; 121: 2443-2451. PMID: 25172198 Cross Ref PubMed Google Scholar.

8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). Lancet. 1998; 352: 837-853. PMID: 9742976 Cross Ref PubMed Web of Science Google Scholar.

....

51. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Ophthalmology. 1995; 102: 647-661. Cross Ref PubMed Web of Science Google Scholar.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Юлія Золотухіна

Рекомендації щодо лікування

- Слід негайно направити пацієнтів із будь-яким рівнем макулярного набряку, тяжкою непроліферативною ДР (попередника ПДР) або з будь-якою формою ПДР до офтальмолога з досвідом лікування ДР (рівень доказовості А).
- Лазерна фотокоагуляційна терапія зменшує ризик зниження зору в пацієнтів із ПДР високого ризику та, в деяких випадках, тяжкою НПДР (рівень доказовості А).
- Внутрішньокісткові ін'єкції інгібітора фактора росту ендотелію судин показані при центральному ураженні ДМН, що виникає під фовеальним центром і може загрожувати зору при читанні (рівень доказовості А).
- Наявність ретинопатії не є протипоказанням до терапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК) для кардіопротекції, оскільки АСК не збільшує ризик крововиливу в сітківку (рівень доказовості А).

Таблиця 4. Рекомендовані подальші дії: панретинальна фотокоагуляція (ПРФ)			
Показання	Направлення до офтальмолога	Контролювати	Рекомендоване внутрішньоочне лікування*
ДР відсутня	Протягом року	Що 1-2 роки	Жоден
Легка НПДР	Протягом року	Щороку	Жоден
Помірна НПДР	Протягом 3-6 міс	Що 6-9 міс	Жоден
Тяжка НПДР	Негайне	Що 3-6 міс	Можна розглянути при ранньому виявленні ПРФ для пацієнтів із діабетом 2 типу
ПДР	Негайне	Що 3 міс	ПРФ або внутрішньочеревна анти-VEGF-терапія, особливо якщо є ознаки високого ризику
ДМН відсутній	Протягом року	Що 1-2 роки	Жоден
ЦДМН відсутній	Протягом 3-6 міс	Що 6 міс	Ні, але уважно спостерігайте за переходом до ЦДМН
ЦДМН	Негайне	Що 1-4 міс	Анти-VEGF як терапія першого ряду для більшості очей. Необхідно розглянути лазер як допоміжну терапію в очах зі стійким ЦДМН, незважаючи на анти-VEGF-терапію. Інтравітреальне лікування стероїдами може бути використане як альтернатива, в окремих випадках

Примітка: *крім оптимізації системного контролю рівня глюкози в крові, холестерину та гіпертензії, а також інформування пацієнта про важливість рутинного спостереження незалежно від наявності чи відсутності візуальних симптомів.

Сучасна офтальмологія: вплив смартфонів, «цифрове око», блефарити та сухість очей

Сьогодення формує нові тенденції, тож VIII Науково-практична конференція дитячих офтальмологів та оптометристів України під назвою «Своє дитинство треба бачити» цього року відбулася 11-12 червня в онлайн-форматі. Незважаючи на це, завідувач кафедри офтальмології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Риков зумів долучити до участі в конференції понад тисячу офтальмологів України та світу. Під час заходу доповідачі загострили увагу на сучасних проблемах офтальмології: впливі смартфонів і гаджетів на орган зору, формуванні «цифрового ока», блефаритах, зростанні поширеності «сухого ока» тощо.



Завідувач кафедри офтальмології Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Павло Андрійович Бездітко присвятив свої доповіді надзвичайно важливим питанням: астенопії та впливу смартфонів на стан зору.

У сучасному світі навантаження на зорову систему є вкрай високим. Зростає кількість людей, професійна діяльність яких потребує значного зорового напруження, збільшується тривалість часу, проведеного в закритих приміщеннях, зменшуються відстані між людиною й об'єктами праці. Загалом інтенсивне візуальне навантаження розпочинається ще в ранньому дитячому віці.

Значну роль у погіршенні зору впродовж кількох останніх десятиліть відіграє широке розповсюдження відеодисплейних терміналів (ВДТ), тобто персональних комп'ютерів, ноутбуків, планшетів, смартфонів. Можливості мережі Інтернет значно збільшили кількість людей, які використовують гаджети не лише для професійної діяльності, а й для спілкування чи розваг; це, безумовно, підвищує актуальність питання зорової втоми. У медицині навіть сформувалося нове поняття – «цифрове око» (digital eye), що характеризує фізичний дискомфорт, який виникає внаслідок 2-годинного перебування перед ВДТ на відстані <30-40 см.



У відповідь на нове захворювання виник також і новий напрям офтальмології – офтальмоергономіка.

Термін «астенопія» можна дослівно перекласти як «слабкість/астенія ока». Він також досить точно співвідноситься з поняттям зорової втоми. За визначенням експертної ради з акомодативної та рефракційної астенії, астенія – це функціональний розлад зору, при котрому виконання зорової роботи неможливе або утруднене. Астенія являє собою мультифакторне захворювання, розвиток якого спричиняють далекозорість, астигматизм, пресбіопія, багатогодинний перегляд телепередач на близькій відстані, тривале читання при поганому освітленні чи в транспорті, постійне використання електронних гаджетів без необхідного відпочинку та гімнастики для очей, водіння автомобіля в несприятливих погодних умовах, недотримання правил гігієни зору, нераціональна організація робочого місця, невідповідне освітлення, хвороба сухого ока (ХСО), ендокринні розлади, інфекції верхніх дихальних шляхів, застосування седативних препаратів.

Різні форми та види астенії характеризують термінами «зорове перенапруження», «комп'ютерний зоровий синдром», «професійна офтальмопатія». При астенії грубих порушень із боку органа зору не виявляють, а функціональні показники зазвичай наближаються до вікової норми, проте скарг у пацієнтів непропорційно багато, вони різко виражені й часто стають причиною звернення до лікаря чи тимчасової непрацездатності.

Астенічні симптоми можуть мати місце в разі перегляду кінофільмів, ігор із м'ячем, спостереженні за об'єктами, що швидко рухаються. Ці симптоми часто виникають за умов роботи на невеликій відстані, що потребує стійкої фіксації погляду. Відповідно до статистичних даних, близько 5% школярів початкових класів страждають на астенію внаслідок сильного зорового перевантаження при діяльності, пов'язаній із фіксацією погляду на близько розташованих об'єктах.

Ознаки астенії можна умовно розподілити на об'єктивні (розлади рефракції й акомодативної, порушення м'язової рівноваги, ХСО) та суб'єктивні (очні, зорові, загальні, психосоматичні й емоційні скарги). До очних належать скарги, пов'язані з фізичним станом ока, тобто почервоніння, свербіж, часте кліпання, слезотеча, світлобоязнь, відчуття стороннього тіла в оці, а до зорових – розлади зорової функції (затуманювання зору, труднощі з фокусуванням, диплопія, іскри чи мушки перед очима). У пацієнтів з астенією також часто розвивається ефект Мак-Калаха: при переведенні погляду з екрана на чорний або білий предмет цей предмет «зафарбовується» в колір, який домінував на екрані.

Також можливі часті блефарити та кон'юнктивіти, формування ранньої пресбіопії чи прогресування міопії. У деяких пацієнтів незалежно від стадії захворювання можуть мати місце неспецифічні симптоми на кшталт головних болів, підвищеної дратівливості чи швидкої втомлюваності.

Терапія астенії залежить від її типу. Лікування акомодативної астенії зазвичай передбачає раннє призначення корективних окулярів. Діти повинні носити ці окуляри постійно, дорослі – під час читання чи письма. Рекомендовано дотримуватися режиму праці та відпочинку, давати очам частий спочин. Лікування м'язової астенії полягає в ранній оптичній корекції, створенні сприятливих умов зорової роботи, спеціальних вправах. Окремим важливим напрямом лікування є медикаментозна терапія. У комплексній терапії доцільне застосування ретинопротекторів, антиоксидантів, вітамінів (передусім вітаміну D), каротиноїдів, ω -3-поліненасичених жирних кислот. Ці компоненти містяться у складі дієтичної добавки Нутроф® Форте (Thea, Франція). Її потрібно вживати курсами по 1 капсулі на добу впродовж 2-3 місяців 1-2 рази на рік для покращення мікроциркуляції та живлення органа зору.

Профілактика астенії полягає в регулярному відпочинку для очей (10-15 хв через кожну годину напруженої роботи), регуляції освітленості робочого місця, уникненні різких перепадів освітлення (наприклад, роботи за яскравим монітором у темній кімнаті), регулярних консультацій офтальмолога.

Продовжуючи тему «цифрового ока», П.А. Бездітко охарактеризував проблеми системи зору, що виникають внаслідок інтенсивного користування смартфонами. Смартфони стали невід'ємною частиною повсякденного життя, оскільки дають можливість не лише для дзвінків, а й для перегляду відео, читання тощо. За допомогою спеціалізованих застосунків смартфони також стали допоміжним інструментом клінічної практики, в тому числі офтальмологічної. Наприклад, спеціальний адаптер допомагає «з'єднати» смартфон і щільну лампу чи офтальмоскоп.

Статистичні дані свідчать, що в середньому людина проводить понад 20 годин на тиждень перед екраном смартфона. На думку експертів Американської офтальмологічної академії, в наш час сформувався новий тип міленіум-дитини, котра живе екранним життям як удома, так і в школі чи дитячому садку.



С.О. Риков

Кількість дітей, які користуються смартфоном, продовжує зростати: 95% підлітків США мають смартфон або доступ до нього, 85% дітей віком 12-15 років користуються ним щодня. Схожа тенденція спостерігається й у Європі. У публікації в Британському журналі офтальмології вказано, що студенти проводять майже третину доби перед екраном. **Таке значне користування смартфоном підвищує зорове навантаження, спричиняючи синдром цифрового ока. Від симптомів цього розладу страждає понад половина користувачів смартфонів.**

Перегляд тексту на екрані смартфона відрізняється від перегляду надрукованої сторінки. Часто букви на екрані не так чітко окреслені, як надруковані, рівень контрастності менший, а наявність відблисків і відображень додатково ускладнює перегляд. На комфорт користування смартфоном також впливає фоновий стан зору: за наявності навіть незначних розладів зір може виражено погіршуватися.

Уже в 1997 р. Американська асоціація оптометристів запропонувала термін «комп'ютерний зоровий синдром», однак згодом цифровий світ значно розширився й нині частіше застосовується поняття «цифрове око».

Основними симптомами, пов'язаними з цифровим перенапруженням ока, є втомлюваність, головні болі, затуманювання зору, сухість в очах, біль у шії та плечах. Під час користування смартфоном можна зіткнутися з низкою проблем: несприятливий вплив синього світла екрана, «сухе око», міопія, тривале фокусування погляду на близькій відстані, болі в хребті та м'язах.



Наслідком перевантаження шийного відділу хребта може стати потилична невралгія – біль уздовж верхньої частини шії та задньої частини голови. Око людини також не пристосоване до тривалої концентрації погляду на близько розташованому предметі. **Для смартфонів існує так зване правило 20/20/20, яке полягає в тому, що кожні 20 хв слід упродовж щонайменше 20 с дивитися на предмет, розташований на відстані**

не менш як 20 футів. Ба більше, після кожних 40-50 хв користування смартфоном слід робити перерву на 10-15 хв.

Окрім тривалого фокусування на близько розташованих предметах, на стан зору впливають яскравість, контрастність і розмір тексту. Занадто високі та занадто низькі яскравість і контрастність є несприятливими для зору. Окремою проблемою є користування яскравими смартфонами в нічний час, оскільки в таких умовах навантаження є значно вищим. Близько 90% молодих людей тримають смартфони біля ліжка та користуються ними вночі без додаткових налаштувань дисплея.

Часте користування електронними приладами (ноутбуки, планшети, ігрові приставки тощо) збільшує ризик розвитку ХСО. За відсутності системних патологічних станів найпоширенішою причиною ХСО в дітей є користування смартфоном. У дитини, котра користується смартфоном, слід звертати прищільну увагу на такі симптоми, як часте кліпання, почервоніння навколо очей, постійне розтирання очей, фотофобія, відчуття печіння очей і піску в очах, затуманювання зору.

Для запобігання розвитку «цифрового ока», крім правильного режиму користування смартфонами й іншими гаджетами, необхідна зорова гімнастика. Для протидії сухості очей і для їх зволоження варто застосовувати якісні сльозозамінники без консервантів. Наприклад, Теалоз® Duo (Théa, Франція) – гіпотонічний безконсервантний розчин на основі двох природних речовин – трегалози, котра має потужні захисні та зволожувальні властивості, й гіалуронової кислоти. Теалоз® Duo можна застосовувати і в дорослих, і в дітей, і у вагітних. Для користувачів контактних лінз зручним є те, що препарат можна закапувати безпосередньо на встановлені контактні лінзи. Зазвичай відразу після закапування відчувається миттєве полегшення, зникають подразнення, сухість очей і дискомфорт.

Ще одним чинником пошкодження ока при користуванні смартфоном виступає синє світло, що призводить до незворотного накопичення в сітківці гранул токсичного пігменту ліпофусцину. При подальшому опроміненні синім світлом ліпофусцинові гранули спричиняють загибель клітин пігментного епітелію, збереження структури котрого є ключовим фактором захисту сітківки від фотичних ушкоджень. **Визнаними нутрицевтиками, що сприяють нормалізації стану сітківки, є каротиноїди, ω -3-поліненасичені жирні кислоти, ресвератрол, вітамін D.** Наприклад, для профілактики фотичних уражень і захисту макулярної ділянки в різних вікових групах у разі посиленого користування смартфоном можна вживати дієтичну добавку Нутроф® Форте по 1 капсулі на добу.

Показано, що тривале користування смартфоном здатне підвищувати внутрішньоочний тиск (ВОТ). Вважається, що механізмами цього підвищення є акомодация та конвергенція, скорочення зовнішніх очних м'язів, психофізіологічний стрес, сухість очей, порушення постави. На ступінь підвищення ВОТ можуть впливати колір фону та тексту, розмір і стиль шрифту. Хворих на глаукому слід попередити про необхідність зменшити користування смартфоном, особливо у вечірній і нічний час. Для зниження ВОТ доцільно користуватися аналогами простагландинів, які максимально та стабільно знижують цей показник протягом доби, віддаючи перевагу препаратам без консервантів.



Завідувачка кафедри очних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук Наталія Валентинівна Малачкова охарактеризувала особливості «сухого ока» в дитячому віці.

Проблема «сухого ока» в дітей переважно зумовлена носінням контактних лінз, користуванням гаджетами, травмами, запальними захворюваннями й опіками.

До авторського дослідження було включено 75 піддітків віком 12-14 років (140 очей). Доповідачка зауважила, що навіть до карантину тривалість користування гаджетами на добу в цих дітей була досить значною: <3 годин (15 учасників), 3-6 годин (42 учасники) та >6 годин (18 учасників). Треба зазначити, що проведення дослідження було ускладнене через низьку щирість пацієнтів: діти очікували покарання з боку батьків. При опитуванні скарги на дискомфорт в очах мали місце у 18 дітей, почервоніння – у 33. Більш як половина дітей також відзначили відчуття зниженого зору після роботи з гаджетами. При проведенні тесту Ширмера у 18 учасників було зафіксовано результат <5 мм, хоча в більшості дітей сльозовидільна функція була нормальною. Другу групу дослідження становили діти, котрі перебували на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячій клінічній лікарні (n=102; 204 ока) з приводу полінозів, дерматитів, ревматичних захворювань, бронхіальної астми, а також розладів рефракції (найбільша група – 78 дітей). У більшості пацієнтів другої групи сльозовидільна функція була збережена (результат тесту Ширмера дорівнював >15 мм), що, можливо, пов'язано з меншою тривалістю користування гаджетами під час перебування в лікарні. Цікаво, що показники тесту були достовірно нижчими в дівчат: це ще раз підтверджує тенденцію до частішого розвитку ХСО в осіб жіночої статі. Статистичний аналіз показав: виявлення симптому відчуття піску в очах корелювало з алергічними захворюваннями, дисфункцією мейбомієвих залоз (МЗ), відчуттям сухості ока. Дослідники звернули увагу, що при огляді повік у 3 дітей було виявлено васкулярні реакції, у 8 – виражені зміни з боку МЗ. Це зумовило необхідність призначення цим пацієнтам із патологією повік масажу та терапевтичної гігієни повік стерильними серветками Блефаклін® (Théa, Франція) 2 рази на добу протягом 2 місяців. Масаж і гігієна з використанням цих серветок, просякнутих багатокомпонентним лосьйоном, дають змогу покращити функціонування залоз повік, а отже, швидко зменшити дискомфорт і скарги.

У зв'язку з досить високою поширеністю ХСО в дитячому віці Н.В. Малачкова звернула увагу на особливості терапії цього стану в дітей. Застосовувані засоби мають бути ефективними,

високоефективними, безконсервантними, зручними у використанні, нетоксичними. Препарат Теалоз® Duo (Théa, Франція) дозволений для використання в дітей і навіть у вагітних. Засіб забезпечує швидке зволоження поверхні ока й усунення симптомів ХСО. Порівняно з монопрепаратами гіалуронової кислоти Теалоз® Duo більш значущо й надовго збільшує товщину слізної плівки. Основним складником препарату є трегалоза – унікальний компонент, уперше виділений із посухостійкої рослини під назвою «ієрихонська троянда». Тregarола забезпечує біо-й осмопротекцію та покращення регенерації, а гіалуронова кислота – змашування та зволоження поверхні ока. Крім того, Теалоз® Duo характеризується додатковою протизапальною дією, що було підтверджено зниженням маркерів запалення (інтерлейкінів 1 β , 6, 8) через 2 місяці лікування, а також підвищенням кількості келихоподібних клітин поверхні ока, що продукують муцин. Отже, Теалоз® Duo – більше, ніж просто зволоження, це вдалий вибір для маленьких пацієнтів із ХСО.

Наприкінці виступу доповідачка ще раз нагадала, що «сухе око» в дитячому віці є недооціненою проблемою, в тому числі через приховування маленькими пацієнтами типових скарг і реальної тривалості користування гаджетами. Обов'язковими в таких пацієнтів є огляд повік й оцінка стану МЗ. Під час лікування варто звертати увагу на корекцію алергічних станів і системної патології, оптимізацію режиму користування гаджетами, використання безпечних сльозозамінників і препаратів для гігієни повік. У зв'язку з реаліями сьогодення та дистанційною освітою «сухе око» дитячого віку набуває ще більшої поширеності.



Доцент кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), кандидат медичних наук Ірина Валентинівна Деряпа висвітлює тему блефаритів, які є однією з основних причин виникнення дискомфорту в очах і патології поверхні ока. За локалізацією блефарити поділяють на передні, задні (дисфункція МЗ (ДМЗ), мейбоміт), маргінальні, ангулярні та змішані, за перебігом – на гострі, підгострі та хронічні, за етіологією – на інфекційні та неінфекційні (себорейні, токсичні, алергічні тощо).

На жаль, патологічні стани повік є недооціненими захворюваннями: до 50-70% пацієнтів із тими чи іншими скаргами на зір мають проблеми з боку повік. Невиявлена й нелікована патологія повік може стати причиною розповсюдження процесу на інші тканини ока з розвитком кон'юнктивіту, кератиту та навіть ендoftальміту.

ДМЗ є надзвичайно поширеним станом і діагностується в 38,9% пацієнтів молодше 30 років і в 71,7% хворих старше 60 років. **Прим. ред.: ДМЗ – порушення функціонування відповідних залоз, які розташовані в товщі повіки та продукують ліпідний секрет для змашування поверхні ока й запобігання швидкому випаровуванню сльози. ДМЗ часто призводить до ХСО й тому має спільні симптоми. Неспецифічними ознаками дисфункції МЗ можуть бути подразнення очей, набряк і запалення повік, сльозотеча, відчуття сухості, печіння, важкості, швидка втома очей, коливання чіткості зору, бажання «протерти очі».** Оскільки в більшості пацієнтів цей стан має досить легкий перебіг, згідно із сучасними рекомендаціями, для усунення патологічного процесу достатньо гігієни повік і сльозозамісної терапії. Доповідачка нагадала, що в наш час ДМЗ приділяється окреме місце в патогенезі ХСО, тому вчасна корекція цього розладу є надзвичайно важливою. Лікування блефариту, масаж і гігієна повік за допомогою стерильних серветок Блефаклін® (Théa, Франція) сприяють швидкому полегшенню стану пацієнта, зменшенню скарг і нормалізації роботи МЗ, а також дають змогу розірвати хибне коло патогенезу ХСО в кількох місцях. Згідно з рекомендаціями консенсусу DEWS II, для відновлення нормальних властивостей сльози

(в тому числі корекції гіперосмолярності та підвищення стабільності слізної плівки) необхідно віддавати перевагу гіпоосмолярним сльозозамінним засобам без консервантів. Тому для усунення сухості поверхні ока, швидкого полегшення та відновлення слізної плівки в цих



пацієнтів доповідачка застосовувала Теалоз® Duo, краплі очні, що не містять консервантів, фосфатів і є гіпоосмолярними. І.В. Деряпа проілюструвала виступ кількома клінічними випадками з чіткою позитивною динамікою лікування різноманітних блефаритів, кератитів, кератопатії під час вагітності, себорейного мейбоміту тощо на тлі використання в комплексній терапії продуктів для гігієни повік (Блефаклін®, Теагель®) і сльозозамінника Теалоз® Duo. Доповідачка зауважила, що навіть одноразове очищення повік за допомогою гелю Теагель® дає можливість полегшити стан пацієнта й усунути клінічні ознаки себорейного мейбоміту; також гель відмінно зарекомендував себе за наявності лусочок і кірочок на повіках. Зручно, що в неспокійних дітей Теагель® можна наносити під час сну, що полегшує користування засобом.

Отже, лікування блефаритів передбачає застосування виключно спеціальних засобів для проведення гігієни повік, нормалізацію функції МЗ (вплив тепла чи холоду, масаж), відновлення слізної плівки за допомогою безконсервантних препаратів і, за показаннями, призначення антибіотикотерапії чи кортикостероїдів.



Доцент кафедри офтальмології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кандидат медичних наук Олена Павлівна Мужичук охарактеризувала комплексну терапію запальних захворювань переднього відділу ока в дітей. **Найбільший рівень запальних захворювань ока відзначається в дітей дошкільного та молодшого шкільного віку, передусім у перший рік відвідування організованих дитячих колективів.** У структурі запальних захворювань поверхні ока 68,1% становлять кон'юнктивіти, 24,2% – блефарити, 5% – кератити, 2,7% – увеїти.

Загальні підходи до лікування запальних захворювань ока включають терапевтичну гігієну повік, етіотропну терапію (антибіотики, антисептики, протиалергічні та протизапальні засоби) й симптоматичне лікування. Цілями терапевтичної гігієни повік є очищення поверхні повік, усунення кірочок та епідермально-сальних депозитів, нормалізація роботи МЗ, відновлення ліпідного компонента слізної плівки, протизапальна та заспокійлива дії, покращення кровообігу.

Галузі застосування гігієни повік включають не лише офтальмологію, але й дерматологію/алергологію (демодекозні та себорейні блефарити, гіперкератози й дерматити, акне, розацеа, терапія ретиноїдами, мацерація та виразкування повік), косметологію (повсякденний догляд, після татуюажу чи нарощення вій).

Консенсус DEWS II стверджує, що гігієна повік за допомогою спеціальних засобів є ефективнішою, ніж очищення дитячим шампунем, до того ж частим побічним ефектом останнього є обструкція вивідних проток МЗ. Утім, матері часто застосовують дитячий шампунь та інші невідповідні засоби для промивання очей дітям. **Оптимальними засобами догляду за повіками є стерильні серветки Блефаклін® і стерильний гель Теагель® (Théa, Франція), котрі очищують і заспокоюють запалену, чутливу та схильну до подразнення шкіру повік.**

Метою авторського дослідження стала оцінка результатів комплексного лікування запальних захворювань переднього відділу ока в дітей із застосуванням різних засобів терапевтичної гігієни. У дослідженні взяли участь 48 дітей, 25 з яких проводили гігієну повік за допомогою серветок Блефаклін® 2 рази на день, а 23 – використовували попередні методи (настої, відвари, розчини); всі пацієнти підлягали лікуванню антисептичними

краплями чи маззю, а також антибіотиками. Найчастішими симптомами були гіперемія, свербіж, печіння, дискомфорт, виділення з ока, припухлість. Автори проводили анкетування з оцінкою ефективності та зручності терапевтичної гігієни. У групі використання серветок Блефаклін® видужання спостерігалось на 5-7-й день, результат опитування становив 119 балів (середній бал кожної дитини – 4,76). Натомість у групі, де використовували попередні методи (настої, відвари, розчини), оцінка за опитувальником становила 34 бали (1,347 бала на кожну дитину), видужання відбувалося на 10-12-й день. Це вдвічі повільніше, ніж у групі серветок Блефаклін®. Результати дослідження свідчать, що Блефаклін® є зручнішими в застосуванні та забезпечують кращу прихильність до лікування, ніж попередні методи. Додатковою перевагою серветок Блефаклін® є їхня стерильність. Уже на 2-3-й день користування спостерігалось зменшення вираженості скарг.

О.П. Мужичук зробила висновок, що **терапевтична гігієна повік є обов'язковим компонентом базового протизапального лікування запальних захворювань переднього відділу ока; застосування серветок Блефаклін® у складі комплексної терапії дає змогу вдвічі скоротити час до видужання, а зручність їх у застосуванні сприяє досягненню максимально високої прихильності до лікування.**

Підготувала Лариса Стрільчук

КОРВІТИН

КОЛИ НЕМАЄ ЧАСУ НА РОЗДУМИ

ЧИНИТЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ
І РЕПЕРFUЗІЙНОМУ УРАЖЕННІ СЕРЦЯ

ВПЛИВАЄ НА ЗМЕНШЕННЯ ЗОНИ НЕКРОТИЗОВАНОГО
МІОКАРДА

НОРМАЛІЗУЄ ЦЕРЕБРАЛЬНУ ГЕМОДИНАМІКУ ПРИ
ІШЕМІЧНИХ УРАЖЕННЯХ

ЗМЕНШУЄ КОЕФІЦІЄНТ АСИМЕТРІЇ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ
ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

МАЄ АНТИОКСИДАНТНІ ТА КАПІЛЯРОСТАБІЛІЗУЮЧІ
ВЛАСТИВОСТІ



БХФЗ  БСРР
www.bcpp.com.ua

Коротка інформація про лікарський засіб КОРВІТИН® Склад: 1 флакон містить корвітину, який є комплексом кверцетину з повідомом, 0,5 г. Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Код АТС C05C X. Показання. Комплексна терапія при: інфаркті міокарда; декомпенсації ХСН; ішемічному інсульті; транзиторних ішемічних атаках. Лікування та профілактика реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні хворих на облітеруючий атеросклероз черевної аорти та периферичних артерій. Протипоказання: індивідуальна чутливість до кверцетину та/або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до препаратів з Р-вітамінною активністю; виражена артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Вводити в/в краплинно (дозування див. в інструкції до медичного застосування). Побічні реакції: запаморочення, головний біль, заміління язика, озноб, шум у вухах, збудження або загальна слабкість; свербіж, анафілактичний шок; гіперемія обличчя, біль за грудиною, утруднене дихання, зміни у місці введення. При швидкому в/в введенні або в комбінації з органічними нітратами можливе виникнення тимчасової помірної артеріальної гіпотензії. Упаковка. По 5 флаконів у касеті, по 1 касеті у пеналі. Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П.МОЗ України № UA/8914/01/01 від 26.04.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40.