



Доктор медичних наук, професор  
**Неоніла Шуба**

**Обґрунтоване застосування  
блокаторів ІЛ-6  
для лікування РА на основі  
міжнародних і власних  
клінічних досліджень**

Читайте на сторінці **10**



Професор  
**Жан-Франсуа Швед**

**II Міжнародний симпозиум  
із тромбозу та гемостазу:  
актуальні питання  
сучасної гемостазіології**

Читайте на сторінці **6**



Кандидат медичних наук  
**Ірина Гартовська**

**Ключові аспекти  
набутої гемофілії**

Читайте на сторінці **8**



## Гігантоклітинний артеріїт. Нові можливості лікування ГКА препаратом Актемра® 1-3

Коли починати терапію ГКА  
препаратом Актемра® 1-3

**Лікування кортикостероїдами може сильно впливати  
на якість життя пацієнтів з ГКА.** 4, 5

**ACTEMRA®**  
tocilizumab

**У 80% пацієнтів, які приймають кортикостероїди, розвиваються побічні явища,  
пов'язані із цими засобами (катаракта, переломи, діабет тощо).** 4

**Література:** 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Актемра® (Actemra®), затверджена наказом МОЗ від 26/05/2015 № 32. Зміни внесені наказом МОЗ від 12/08/2019 № 1772. 2. Stone J.H. et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 317-328. 3. Villinger P.M. et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1921-1927. 4. Ponte C. et al. Giant-Cell Arteritis: Current treatment and management. *World J Clin Cases* 2015; 3 (6): 484-494. 5. Gale S. et al. Risk Associated with Cumulative Oral Glucocorticoid Use in Patients with Giant-Cell Arteritis in Real-World Databases from the USA and UK. *Rheumatol Ther* 2018; 5: 327-340.

**КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу АКТЕМРА® (ACTEMRA®)**

**Склад:** діюча речовина: tocilizumab; 1 попередньо наповнений шприц містить тоцилізумабу 162 мг/0,9 мл. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакологічні властивості.** Тоцилізумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, дія якого спрямована до людських розчинних та мембранних рецепторів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів G1 (IgG1). **Показання.** *Ревматоїдний артрит.* Застосування препарату Актемра® в комбінації з метотрексатом (MT) показано для лікування: тяжкого, активного і прогресуючого ревматоїдного артриту (РА) у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування метотрексатом; ревматоїдного артриту (РА) помірного та тяжкого ступеня в дорослих пацієнтів, у яких спостерігалася неналежна відповідь або непереносимість попередньої терапії одним або більше хворобомодифікуючим протизапальним препаратом або антагоністом фактора некрозу (ФНП) пухлини. Таким пацієнтам препарат Актемра® можна призначати у вигляді монотерапії у випадку непереносимості метотрексату або якщо продовжувати лікування метотрексатом недоцільно. При застосуванні в комбінації з метотрексатом препарат Актемра® гальмує прогресування деструктивних змін у суглобах, за рентгенологічними даними, та покращує фізичну функцію. *Поліартикулярний ювенільний ідіопатичний артрит.* Препарат Актемра® в комбінації з метотрексатом показаний для лікування поліартикулярного ювенільного ідіопатичного артриту (пЮІА); ревматоїдний фактор – позитивний або негативний і поширений олігоартрит) у пацієнтів віком від 2 років, у яких спостерігалася неналежна відповідь на попередню терапію метотрексатом. У разі непереносимості метотрексату або недоцільності подальшого лікування метотрексатом препарат Актемра® можна застосовувати як монотерапію. *Гігантоклітинний артеріїт.* Препарат Актемра® показаний для лікування гігантоклітинного артеріїту (ГКА) у дорослих пацієнтів. *Системний ювенільний ідіопатичний артрит.* Препарат Актемра® показаний для лікування активного системного ювенільного ідіопатичного артриту (сЮІА) у пацієнтів віком від 1 року, у яких спостерігалася неналежна відповідь на попередню терапію нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) та системними кортикостероїдами. Препарат Актемра® можна призначати як у вигляді монотерапії (у разі непереносимості MT або якщо продовження лікування MT є недоцільним), так і в комбінації з MT. **Протипоказання.** Гіперчутливість до тоцилізумабу або до будь-якого іншого компонента препарату. Активні, тяжкі інфекції. **Особливості застосування.** Препарат Актемра® для підшкірного введення не призначений для внутрішньовенного введення. Препарат Актемра® для підшкірного введення не призначений для застосування дітям із сЮІА з масою тіла <10 кг. **Спосіб застосування та дози.** Тоцилізумаб у лікарській формі для підшкірного введення вводиться за допомогою попередньо наповненого шприца зі встановленим пристроєм безпеки голки. *Лікування ревматоїдного артриту.* Рекомендована доза для лікування ревматоїдного артриту – 162 мг 1 раз на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції. Наявні дані щодо переведення пацієнта із застосування препарату Актемра® у лікарській формі для внутрішньовенного введення на лікарську форму для підшкірного введення у фіксованій дозі обмежені. Потрібно дотримуватись інтервалу застосування 1 тиждень. При переведенні пацієнта із застосування препарату у вигляді внутрішньовенної ін'єкції на підшкірну першу дозу при підшкірному застосуванні слід вводити замість наступної внутрішньовенної дози під наглядом кваліфікованих медичних працівників. *Лікування гігантоклітинного артеріїту.* Рекомендована доза для лікування гігантоклітинного артеріїту – 162 мг 1 раз на тиждень підшкірно в поєднанні зі скороченням курсу глюкокортикостероїдів. Препарат Актемра® у режимі монотерапії можна використовувати після припинення застосування кортикостероїдів. Монотерапію препаратом Актемра® не слід застосовувати для лікування гострих рецидивів. *Пацієнти із сЮІА.* Рекомендована доза пацієнтам віком від 1 року становить 162 мг 1 раз на тиждень підшкірно при масі тіла ≥30 кг або 162 мг 1 раз на 2 тижні підшкірно при масі тіла <30 кг. При лікуванні препаратом Актемра® для підшкірного введення мінімальна маса тіла пацієнта має становити щонайменше 10 кг. *Пацієнти із пЮІА.* Рекомендована доза препарату пацієнтам віком від 2 років становить 162 мг підшкірно 1 раз на 2 тижні, якщо маса тіла пацієнта ≥30 кг, та 162 мг підшкірно 1 раз на 3 тижні, якщо маса тіла <30 кг. **Побічні реакції.** Побічними реакціями на препарат, про які повідомлялося найчастіше, були: інфекції верхніх дихальних шляхів, назофарингіт, головний біль, артеріальна гіпертензія та підвищений рівень АЛТ. Найбільш серйозними побічними реакціями були: інфекції, ускладнення дивертикуліту та реакції гіперчутливості. **Термін придатності.** 24 місяці. Умови зберігання. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці. Не заморозувати. **Упаковка.** Попередньо наповнений шприц об'ємом 1 мл, циліндр якого виготовлений із безбарвного скла (клас 1), змащеного силіконовою олією, з прикріпленою адгезивною голкою з нержавіючої сталі (27G 1/2), закритою ковпачком з поліпропілену, та з пробкою поршня з бутылкаучку, ламінованого фторполімером, зі встановленим пристроєм безпеки голки. По 4 попередньо наповнених шприци в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду.** 15.06.2020. Реєстраційне посвідчення №UA/13909/01/01. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування, затвердженою наказом МОЗ України від 22.07.2019 № 1655 із змінами відповідно до наказу МОЗ України від 15.06.2020 № 1394. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повідомити про побічні явища під час лікування препаратом ТОВ «Рош Україна» або поскаржитися на якість препарату ви можете за контактними реквізитами офісу або на електронну адресу: ukraine.safety@roche.com. Запит медичної інформації про продукцію ТОВ «Рош Україна» ви можете надіслати на електронну адресу: ukraine.medinfo@roche.com. ТОВ «Рош Україна», м. Київ, 04070, вул. П. Сагайдачного, 33. Тел.: +38 044 354 30 40, факс: +38 044 354 30 41. www.roche.ua

M-UA-0000010



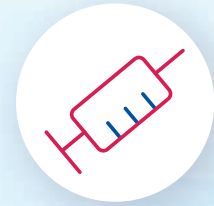
# Доведений та передбачуваний захист<sup>1</sup>



Наявність  
мультидозового  
флакона<sup>2</sup>



Висока ефективність  
та безпека, що доведено  
клінічними дослідженнями<sup>1</sup>



Шприц-доза  
з захисною  
системою голки<sup>3</sup>



**SANOFI**

**Інформація про препарат КЛЕКСАН®**, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл, 0,4 мл, 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019; КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019.

**Склад.** Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН®300). Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ В01А В05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальному хірургічному оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозна лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуноопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність зляклого новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очах, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Еноксапарин слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні. За вагітними жінками, які отримують еноксапарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застеретти таких пацієнток про ризик геморагічних явищ. Всмоктування еноксапарину при пероральному прийомі є малоімовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність застосування еноксапарину наразі не встановлені. КЛЕКСАН®300 містить бензиловий спирт і не повинен застосовуватися у новонароджених та у недоношених новонароджених. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Iqbal Z., Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011 May;12(7):1157-70.  
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019  
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7181/01/01; по 0,2 мл, або 0,4 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.



# Тромбопрофілактика в госпіталізованих пацієнтів із гострими нехірургічними захворюваннями

**За визначенням, госпітальні венозні тромбоемболії (ВТЕ) являють собою тромбоемболії, спричинені стаціонарним лікуванням або хірургічним втручанням. Госпітальні ВТЕ можуть розвинути як під час стаціонарного лікування, так і в період до  $\leq 90$  днів після виписки (Spencer F. et al., 2007; Bagot C., Arya R., 2008).**

На рисунку 1 представлено розраховані показники частоти тромбоемболічних подій серед госпіталізованих пацієнтів із гострими нехірургічними захворюваннями (Piazza G. et al., 2009).

Огляд низки досліджень за участю госпіталізованих пацієнтів, які не отримували тромбопрофілактики, виявив поширеність ВТЕ в межах 3,65-17,1% (Khoury N. et al., 2011). Слід зазначити, що понад 50% ВТЕ відбулися після виписки (рис. 2) (Amin A. et al., 2012). Отже, тривала профілактика ВТЕ в пацієнтів високого ризику впродовж усього стаціонарно-амбулаторного континууму лікування залишається важливим клінічним питанням.

Згідно зі статистичними даними Євросоюзу (2007), кількість пов'язаних із ВТЕ смертей за рік (543 454) більш ніж удвічі перевищила сумарну кількість смертей від СНІД, раку грудної залози, раку простати та дорожньо-транспортних пригод (Piazza G. et al., 2009). Своєю чергою, в пацієнтів, які змогли пережити ВТЕ, часто спостерігаються тяжкі та дорогі в лікуванні ускладнення на кшталт рецидивних тромбоемболій, венозної недостатності з посттромботичним синдромом, хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (Rathbun S., 2009; Beckman M. et al., 2010). Проспективне дослідження за участю близько 2000 пацієнтів із ВТЕ виявило: хоча ризик рецидиву є найвищим упродовж перших 6-12 міс, він зберігається навіть через >10 років після первинної події (Heit J. et al., 2000).

Для повноцінного усвідомлення важливості тромбопрофілактики необхідне розуміння причин підвищеного ризику ВТЕ в пацієнтів із гострими станами (Ageno W., Hunt V., 2018). Так звана тріада Вірхова включає 3 категорії чинників, які призводять до венозного тромбозу: гіперкоагуляція, зменшення кровотоку та пошкодження чи порушення функції ендотелію (Bagot C., Arya R., 2008). У пацієнтів із гострими станами спостерігається високий ризик ВТЕ у зв'язку з протромботичним станом унаслідок запальної природи цих захворювань та/або тривалою іммобілізацією. Визнаними чинниками ризику ВТЕ в стаціонарних пацієнтів є іммобілізація, активна злоякісна пухлина, наявність ВТЕ в анамнезі, гострі інфекційні та запальні захворювання, ожиріння, вік >70 років,

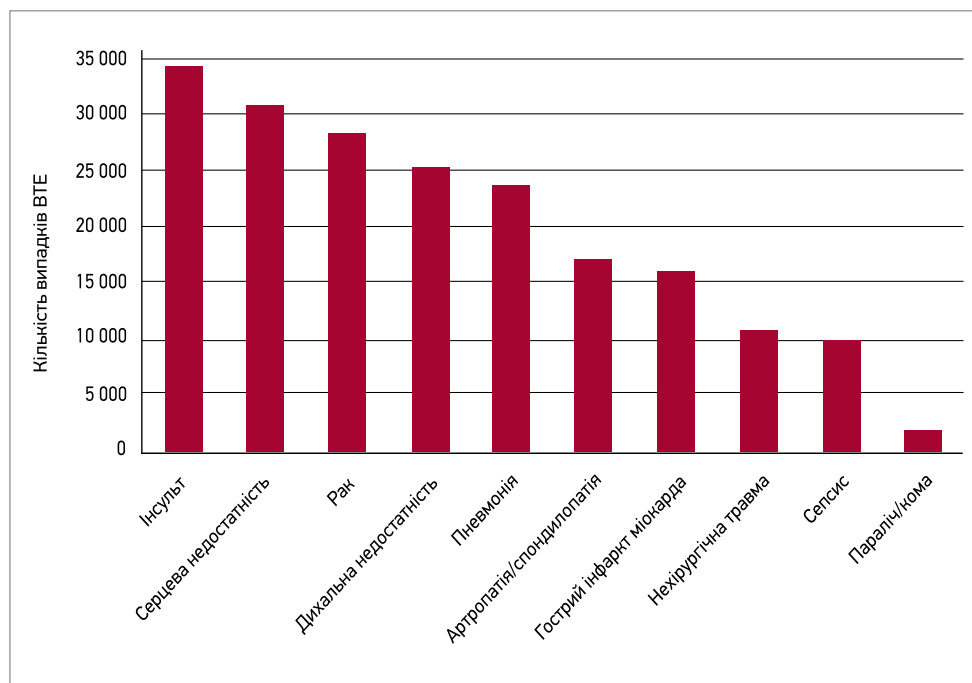


Рис. 1. Кількість ВТЕ в госпіталізованих пацієнтів із гострими станами

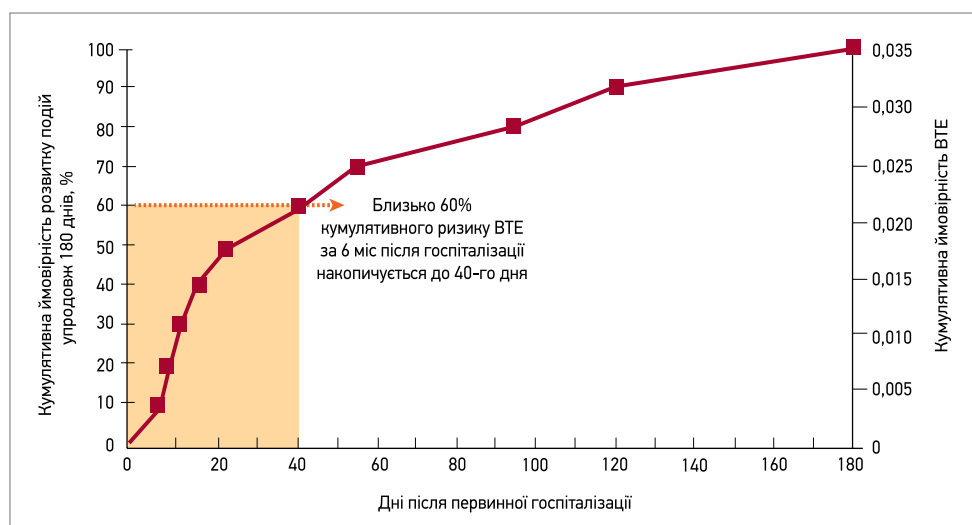


Рис. 2. Кумулятивний ризик ВТЕ в пацієнтів із гострими станами

уживання комбінованих пероральних контрацептивів і гормонозамісних препаратів, серцева та/або дихальна недостатність, вроджені та набуті тромбофілії тощо (Barbar S. et al., 2010; Kahn S. et al., 2012).

Профілактика нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами та пентасакхаридом фондапаринуксом упродовж 6-14 днів дає змогу знизити частоту ВТЕ на 50-60% (Belch J. et al., 1981; Samama M. et al., 1999; Cohen A. et al., 2006).

Питання ефективної тромбопрофілактики ВТЕ в пацієнтів із гострими станами активно вивчається. Історично концепція рутинної тромбопрофілактики в нехірургічних пацієнтів вважалася суперечливою, хоча необхідність її застосування у хворих хірургічного профілю не підлягала сумніву (Samama M. et al., 1999). Однак усе змінилося після проведення кількох рандомізованих контрольованих

досліджень. Так, у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні MEDENOX госпіталізовані нехірургічні пацієнти з високим ризиком госпітальних ВТЕ отримували підшкірно еноксапарин (20 чи 40 мг) або плацебо протягом 6-14 днів. Станом на 14-й день частота ВТЕ була достовірно нижчою в групі еноксапарину (40 мг), аніж у групі плацебо (5,5 проти 14,9% відповідно; відносний ризик (ВР) 0,37; 97,6% довірчий інтервал (ДІ) 0,22-0,63;  $p < 0,001$ ). Цей протекторний ефект зберігався впродовж додаткових 3 міс спостереження (Samama M. et al., 1999). Отже, для стаціонарних пацієнтів із гострими станами чи іммобілізованих стаціонарних хворих у поточних рекомендаціях наведено пораду застосовувати антикоагулянтну тромбопрофілактику за допомогою низькомолекулярних гепаринів, нефракціонованого гепарину 2-3 р/добу чи фондапаринуксу

до повного відновлення мобільності чи до виписки зі стаціонару (Kahn S. et al., 2012).

Автори дослідження MEDENOX закликали до проведення подальших досліджень із метою з'ясувати, чи здатна триваліша профілактика в популяції високого ризику надати додаткові переваги (Samama M. et al., 1999). Проведене згодом випробування EXCLAIM оцінювало подовжену тромбопрофілактику еноксапарином порівняно з плацебо в пацієнтів із гострими нехірургічними захворюваннями та нещодавнім обмеженням мобільності. Усі пацієнти ( $n=6085$ ) без засліплення отримували підшкірні ін'єкції еноксапарину (40 мг) протягом  $10 \pm 4$  днів; надалі хворих, які взяли участь у подвійній сліпій частині дослідження, було рандомізовано до груп еноксапарину чи плацебо на додаткові  $28 \pm 4$  дні. Подовжена профілактика еноксапарином достовірно зменшила частоту ВТЕ порівняно з плацебо (2,5 проти 4,0%), проте збільшила частоту значущих кровотеч протягом 30 днів (еноксапарин – 0,8%, плацебо – 0,3%). Загалом у цьому дослідженні було підтверджено доцільність пролонгованої профілактики еноксапарином у певних підгрупах пацієнтів, зокрема в осіб із порушенням рухової функції I рівня (тих, які потребують допоміжних пристроїв), пацієнтів >75 років і жінок (Hull R. et al., 2010).

Систематичний метааналіз баз даних MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials та Epistemonikos, проведений I. Neumann і співавт. (2020), зіставляв тривалу профілактику новими оральними антикоагулянтами (НОАК) із короткотривалою профілактикою еноксапарином у популяціях із визначеним високим ризиком ВТЕ. Метааналіз включав дослідження ADOPT (апіксабан 2,5 мг кожні 12 год протягом 30 днів проти еноксапарину 40 мг/добу протягом 6-14 днів), MAGELLAN (ривароксабан 10 мг/добу протягом  $35 \pm 4$  днів проти еноксапарину 40 мг/добу протягом 6-14 днів) та APEX (бетриксабан 80 мг/добу протягом 35-42 днів проти еноксапарину 40 мг/добу протягом 6-14 днів) (Goldhaber S. et al., 2011; Cohen A. et al., 2013, 2016). Середній вік учасників цих досліджень становив 66-76 років; близько половина з них – жінки. Найчастішими причинами госпіталізації були дихальна та серцева недостатність, а також інфекції.

На час завершення парентерального лікування (на момент однакового терміну застосування обох препаратів протягом 6-14 днів) НОАК не знижували ризику емболії легеневої артерії порівняно з еноксапарином (ВР 1,01;

Продовження на стор. 4.

# Тромбопрофілактика в госпіталізованих пацієнтів із гострими нехірургічними захворюваннями

Продовження. Початок на стор. 3.

95% ДІ 0,29-3,53) або симптоматичного тромбозу глибоких вен (ВР 1,03; 95% ДІ 0,34-3,08). Натомість на тлі застосування НОАК спостерігалось достовірне підвищення частоти значущих кровотеч (ВР 1,70; 95% ДІ 1,02-2,82). Загалом застосування НОАК упродовж такого самого терміну, як й еноксапарину, зумовлює збільшення кількості кровотеч на 2 епізоди на 1000 осіб загальної популяції та на 12 епізодів на 1000 осіб популяції високого геморагічного ризику.

Через 30-42 дні профілактики спостерігалась тенденція до зниження ризику емболії легеневої артерії та симптоматичного тромбозу глибоких вен на тлі застосування НОАК порівняно з еноксапарином, хоча різниця не досягла рівня статистичної значущості. Потенційні відмінності в абсолютному ефекті НОАК порівняно з низькомолекулярними гепаринами є досить невеликими: кількість випадків емболії легеневої артерії зменшується на 1 на 1000 пролікованих пацієнтів, а кількість випадків симптоматичного тромбозу глибоких вен – на 2. Що стосується кровотеч, то їх кількість зростає істотніше. Різниця в досягненні комплексної кінцевої точки (асимптоматичний проксимальний тромбоз глибоких вен + симптоматичний проксимальний або дистальний тромбоз глибоких вен + емболія легеневої артерії + смерть від ВТЕ + значна кровотеча) виявилась статистично незначущою. Оцінка лише симптоматичних подій (симптоматичний проксимальний або дистальний тромбоз глибоких вен + емболія легеневої артерії + значна кровотеча) з'ясувала, що тривала профілактика НОАК не мала жодних переваг над короткотерміновою профілактикою низькомолекулярними гепаринами (еноксапарином).

Проаналізувавши наявну доказову базу, Американське товариство гематологів (2018) надало потужну рекомендацію проводити тромбопрофілактику за допомогою низькомолекулярних гепаринів під час госпіталізації, а не за допомогою НОАК (Schünemann H. et al., 2018).

Вищезазначені дослідження дали змогу виявити ключові фактори ризику ВТЕ та виокремити групи пацієнтів, які потребують подовженої тромбопрофілактики (табл. 1). Ці фактори оцінюються окремо чи використовуються як частина моделей оцінки зваженого ризику ВТЕ на кшталт модифікованої моделі IMPROVE (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism) (табл. 2). Ця валідована модель є інструментом, який може допомогти лікарям у прийнятті рішень на основі оцінки індивідуального ризику ВТЕ (MacDougall K., Spyropoulos A., 2020).

**Таблиця 1. Встановлені фактори ризику ВТЕ в госпіталізованих пацієнтів нехірургічного профілю, що можуть бути підґрунтям доцільності призначення подовженої тромбопрофілактики**

Індивідуальні фактори ризику ВТЕ	Кількість балів
<b>ВТЕ в анамнезі</b>	Шкала Padua 3; IMPROVE 3
<b>Встановлена тромбофілія</b>	Шкала Padua 3; IMPROVE 2*
Сімейний анамнез ВТЕ	
<b>Гостра інфекція</b>	Шкала Padua 1
<b>Злоякісна пухлина</b>	Шкала Padua 3; IMPROVE 2**
<b>Похилий вік</b>	Шкала Padua 1; IMPROVE 1***
Значний варикоз / венозна недостатність	
Застосування гормонозамісної терапії	Шкала Padua 1
Нещодавня травма чи хірургічне втручання	Шкала Padua 1
Морбідне ожиріння	Шкала Padua 1****
Застійна серцева недостатність	Шкала Padua 1
<b>Інсульт із парезом або без нього</b>	Шкала Padua 1; IMPROVE 2*****
<b>Імобілізація чи зменшена рухомість</b>	Шкала Padua 3; IMPROVE 1*****
Вагітність / післяпологовий період	
Гостре/хронічне захворювання легень або дихальна недостатність	Шкала Padua 1
Гостре запальне захворювання чи ревматологічна хвороба	Шкала Padua 1
<b>Шок / перебування у ВІТ або кардіологічному відділенні</b>	IMPROVE 1
<b>Підвищення D-димерів (більш ніж удвічі за верхню межу норми)</b>	IMPROVEDD 2

*Примітки: для факторів, виділених жирним шрифтом, було продемонстровано більш стійкий високий ризик ВТЕ в період після виписки; високий ризик ВТЕ за шкалою Padua – ≥4; за шкалою IMPROVE – ≥4 або 2 чи 3 за умови підвищеного рівня D-димерів; IMPROVEDD – ≥2\*\*\*\*\*;  
\*вроджений або набутий стан, який спричиняє надлишковий ризик тромбозу (наприклад, дефіцит V фактора (фактора Лейдена), фактора С чи фактора S тощо);  
\*\*може включати активні ракові пухлини (за винятком немеланомного раку шкіри) чи рак в анамнезі впродовж останніх 5 років;  
\*\*\*для шкали Padua – >70 років, для шкали IMPROVE – >60 років;  
\*\*\*\*для шкали Padua індекс маси тіла – >30;  
\*\*\*\*\*для шкали IMPROVE – параліч нижньої кінцівки (нога падає на ліжко через 5 с, однак є певна протидія силі тяжіння);  
\*\*\*\*\*суворе визначення для шкали IMPROVE – повна імобілізація в ліжку чи кріслі впродовж 7 днів, модифіковане визначення – повна імобілізація впродовж 1 дня;  
\*\*\*\*\*шкала IMPROVEDD не пройшла зовнішньої валідації; ВІТ – відділення інтенсивної терапії.*

**Таблиця 2. Модель оцінки ризику ВТЕ IMPROVE\***

Фактор ризику ВТЕ	Кількість балів
ВТЕ в анамнезі	3
Тромбофілія**	2
Наявний параліч або парез нижньої кінцівки***	2
Рак****	2
Імобілізація*****	1
Перебування у ВІТ або відділенні коронарних втручань	1
Вік >60 років	1

*Примітки: \*оцінка 0-1 характеризує низький ризик ВТЕ, 2-3 – помірний, ≥4 – високий;  
\*\*вроджений або набутий стан, який зумовлює надлишковий ризик тромбозу;  
\*\*\*нога падає на ліжко через 5 с, однак є певна протидія силі тяжіння;  
\*\*\*\*може включати активні ракові пухлини (за винятком немеланомного раку шкіри) чи рак в анамнезі впродовж останніх 5 років;  
\*\*\*\*\*суворе визначення для шкали IMPROVE – повна імобілізація в ліжку чи кріслі впродовж 7 днів, модифіковане визначення – повна імобілізація впродовж 1 дня з можливістю відвідувати ванну кімнату чи без цього.*

### Висновки

- ✓ Госпітальна ВТЕ є значною клінічною проблемою не лише для хворих хірургічного профілю, а й для всіх госпіталізованих пацієнтів та імобілізованих осіб.
- ✓ Для оцінки ризику розвитку ВТЕ можуть застосовуватися шкала Padua та шкала IMPROVE.
- ✓ Профілактика еноксапарином упродовж 6-14 днів (під час стаціонарного лікування) є високоефективним і безпечним способом зменшити кількість ВТЕ.
- ✓ Проведені рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, їх метааналізи та наявні клінічні рекомендації однозначно доводять доцільність тромбопрофілактики еноксапарином для стаціонарних пацієнтів нехірургічного профілю.
- ✓ Для окремих пацієнтів із високим ризиком тромбозу необхідно розглянути можливість проведення подовженої тромбопрофілактики.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



## В Україні запрацювала Медична рада при МОЗ

Відбулося перше засідання Медичної ради при Міністерстві охорони здоров'я (МОЗ) України. Під час заходу Василь Лазоришинець був обраний заступником голови Медичної ради, а Сергій Дубров – секретарем.

Мета та головна функція Медичної ради – консультування з приводу впровадження та реструктуризації медичної системи України, використання медичних технологій й організації наукових досліджень. Завданнями Медичної ради є розроблення та внесення пропозицій щодо реформування системи охорони здоров'я, а також щодо визначення пріоритетів стосовно міжнародної технічної допомоги, бенефіціаром якої визначено МОЗ.

«Сьогоднішнє засідання – перше й установче. Надалі, зважаючи на всі наявні нині виклики, пропоную зустрічатися двічі на місяць. Медициною та реформами в медицині повинні опікуватися лікарі. Ваша допомога потрібна, щоби побудувати реальну медицину, котра працюватиме на благо медиків і пацієнтів», – заявив голова Медичної ради, міністр охорони здоров'я України Максим Степанов.

У ході засідання ради учасники обговорили нагальні питання порядку денного: прогрес України в боротьбі з коронавірусною хворобою (COVID-19), умови вступу на навчання в медичні виші та проходження інтернатури, а також питання функціонування трансплантаційної, кардіологічної й онкологічної галузей.

## Лікування від COVID-19 в умовах стаціонару є безкоштовним

Терапія COVID-19 в умовах стаціонарного догляду є безкоштовною для пацієнтів. При цьому медична допомога надаватиметься хворим, навіть якщо в них не підписана угода із сімейним лікарем. Якщо є ознаки коронавірусної інфекції, особливо гострі симптоми: гарячка понад 38 °С, ускладнення дихання й інші прояви, слід телефонувати 103. Якщо будуть відповідні показання, пацієнта госпіталізують, і йому буде надано медичну допомогу незалежно від того, чи має він угоду із сімейним лікарем. При цьому МОЗ України змінено алгоритм укладання угоди із сімейним лікарем, наразі це можливо зробити онлайн.

Усе лікування, що надається в умовах стаціонару, включно з використовуваними лікарськими засобами, є безкоштовним. Воно здійснюється в рамках відповідних нормативних актів і в межах фінансування закладів, які лікують хворих на COVID-19.

Ці нормативні акти передбачають: у вартість лікування, що держава компенсує хворим на COVID-19, входить вартість лікарських засобів, усіх маніпуляцій, а також підвищена заробітна плата в розмірі 300% для медичних працівників, які працюють із зазначеним контингентом пацієнтів.

За матеріалами пресслужби МОЗ України.

<https://moz.gov.ua>



## ЗМІСТ

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Тромбопрофілактика в госпіталізованих пацієнтів із гострими нехірургічними захворюваннями..... 3-4**

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Новини МОЗ..... 4**

**АСІНО в Україні долучилася до випуску методичних рекомендацій щодо синдрому вигорання на підтримку медичних спеціалістів..... 5**

## ГЕМАТОЛОГІЯ

**II Міжнародний симпозиум із тромбозу та гемостазу: актуальні питання сучасної гемостазіології  
Ж.-Ф. Швед, І.І. Тютрин, С.В. Синьков та ін..... 6-7**

**Ключові аспекти набуття гемофілії  
І.Р. Гартовська..... 8**

## РЕВМАТОЛОГІЯ

**Обґрунтоване застосування блокаторів ІЛ-6 для лікування ревматоїдного артриту на основі міжнародних і власних клінічних досліджень  
Н.М. Шуба..... 10-11**

**Аксіальний (анкілозивний) спондилоартрит і ревматоїдний артрит..... 12-13**

Від терапевта до ревматолога: супровід хворого

## НЕВРОЛОГІЯ

**Постінсультна депресія: небезпеки та переваги медикаментозної корекції..... 14**

**Обмін сучасним досвідом щодо терапії когнітивних розладів, невропатій і черепно-мозкових травм  
О.С. Чабан, В.О. Холін, О.Л. Товажнянська та ін..... 15-17**

## АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

**Індуцирований гіпоксией фактор для лечения анемии при хронической болезни почек  
А.А. Мельник..... 18-20**

## УРОЛОГІЯ

**Фітотерапія хронічного рецидивуючого бактеріального циститу в жінок репродуктивного та менопаузального віку..... 21-22  
І.Б. Венцківська, О.Д. Нікітін**

## ПОСТРЕЛІЗ

## АСІНО в Україні долучилася до випуску методичних рекомендацій щодо синдрому вигорання на підтримку медичних спеціалістів



9 липня в Києві в інформаційному агентстві УНІАН відбулася пресконференція, присвячена питанням емоційного вигорання в лікарів усіх спеціальностей, студентів, курсантів медичного фаху та пересічних українців, що особливо актуально в умовах стрімкого поширення COVID-19, а також випуску методичних рекомендацій щодо синдрому вигорання, авторами котрого виступили професор О.С. Чабан і лікар-психолог А.О. Дорохіна. Ці методичні рекомендації було створено за підтримки швейцарської фармацевтичної компанії АСІНО в Україні в рамках соціального проекту «Твій безмежний світ».



Участь у пресконференції взяли завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан, лікар-ендокринолог, керівник медичного відділу швейцарської фармацевтичної компанії АСІНО в Україні, кандидат медичних наук Юлія Вадимівна Сульська.

Під час заходу спікери висвітлили питання емоційного вигорання, презентували методичні рекомендації з виявлення, запобігання та корекції синдрому професійного вигорання, що мають на меті підтримку медичних спеціалістів, розповіли про випуск серії відеолекцій із порадами провідного психіатра, а також про вплив і можливі наслідки зазначеного синдрому, якщо ігнорувати його ознаки та прояви й не звертатися по спеціалізовану допомогу завчасно.

Олег Созонтович Чабан окреслив масштаби проблематики: «Синдром емоційного вигорання – далеко не нова проблема, але в сучасних умовах вона досягла вражаючого, майже катастрофічного рівня. Особливо цей синдром впливає на медичних працівників, які опинилися зараз в епіцентрі пандемії. Уявіть, згідно зі статистичними даними, до 75% медичного персоналу у світі більшою чи меншою мірою страждають на цей синдром. Що вже казати про українських лікарів? Особливо в наш нелегкий час медичних реформ та епідемій».

За словами О.С. Чабана, посібник добре структурований, він містить чіткі відповіді на такі запитання: як виявити в себе синдром; як визначити стан, коли людина просто втомлена та їй треба відпочити; чи реально в людини має місце вигорання й чим це може для неї закінчитися; як виходити з цього стану та як йому запобігти тощо. «У цих рекомендаціях викладені концептуальні речі,

в т. ч. глобальні питання: чи варто займатися тим, чим ти займаєшся, розплучуючись своїм здоров'ям», – підкреслив О.С. Чабан.

Професор О.С. Чабан зазначив, що в посібнику зібрано стилі, конкретні, яскраво подані рекомендації, а також містяться посилання через QR-коди на відеолекції: якщо бракує часу на читання, то інформацію можна прослухати. «Знадобиться лише 2-3 хв для отримання відповіді на конкретне запитання», – зауважив О.С. Чабан.

«Наслідки емоційного вигорання можуть бути досить серйозними. За інформацією англійських дослідників, серед лікарів спостерігається високий рівень тривоги (41% випадків) і клінічно вираженої депресії (26%). Третина лікарів використовують медикаментозні засоби для корекції емоційного напруження. Ігнорування емоційного вигорання може призводити до виникнення психосоматичних захворювань, отож ми ризикуємо просто втратити таку цінну для нашого суспільства медичну ланку», – підкреслила під час своєї промови Антоніна Олександрівна Дорохіна.

Юлія Вадимівна Сульська, презентувавши випуск посібника, зауважила, що методичні рекомендації з виявлення, запобігання й корекції синдрому професійного вигорання та відеолекції з порадами провідного психіатра – це ще одна соціальна ініціатива швейцарської фармацевтичної компанії АСІНО, котра реалізується в рамках проекту «Твій безмежний світ», до програми якого входить проведення навчальних заходів для лікарів, видання методичних посібників для шкіл і батьків, підтримка реабілітаційних центрів для дітей із розладом аутистичного спектра (РАС), включаючи відкриття сенсорних кімнат і придбання обладнання. «Так, усього за кілька років нам удалося реалізувати безліч активностей у низці регіонів України, котрі показали свою затребуваність, – зазначила Юлія Вадимівна. – І ми сподіваємося, що презентований посібник, створений спільно з професором Олегом Созонтовичем Чабаном, отримає широке визнання медичної спільноти та стане для неї хорошим помічником і порадиником. Особливо це актуально в умовах постійного тиску на лікарів – як фізичного, так і психологічного – на тлі епідемії коронавірусної інфекції. А такий важливий аспект, як емоційний добробут лікарів, стосується кожного. Тільки об'єднавши зусилля, ми зможемо побудувати неабайдуже соціально відповідальне суспільство».

Автори рекомендацій – професор Олег Чабан і лікар-психолог Антоніна Дорохіна – подякували швейцарській компанії АСІНО за підтримку випуску методичних рекомендацій.

Учасники пресконференції підсумували, що наступним етапом цієї ініціативи буде організація та проведення навчально-методичних зустрічей із лікарями стосовно проблем професійного емоційного вигорання та безкоштовне розповсюдження презентованого посібника в регіонах України в рамках зустрічей.

Відео пресконференції розміщене на каналі УНІАН в YOUTUBE: <https://www.youtube.com/user/unian/videos>.

## Про компанію АСІНО в Україні

Асіно в Україні входить до швейцарської групи компаній Асіно та є сучасною фармацевтичною компанією в галузі розробки та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів із додатковими властивостями, котра провадить діяльність на території України. Головний офіс Асіно в Україні розташований у м. Києві та виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу Асіно у країнах СНД. Виробничий завод Асіно в Україні «Фарма Старт», який знаходиться в м. Києві, сертифікований відповідно до стандартів належної виробничої практики GMP EU та оснащений науково-дослідною лабораторією з розробки генеричних препаратів. На сьогодні компанія налічує більш ніж 800 висококваліфікованих співробітників. Портфель лікарських препаратів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення Асіно в Україні нараховує понад 70 продуктів як власного виробництва, так і на умовах дистрибуційних угод, які використовуються, зокрема, в неврології, психіатрії, кардіології, ендокринології, гастроентерології, педіатрії та терапії. Місія компанії – розробка, виробництво та просування лікарських засобів швейцарської якості на благо пацієнтів. Саме тому компанія бере участь у програмах захисту охорони здоров'я України, що включає підтримку вітчизняних лікувально-профілактичних закладів і благодійних проектів, спрямованих на поліпшення якості життя нації. Докладніша інформація про Асіно в Україні розміщена на вебсайті [www.acino.ua](http://www.acino.ua).



## II Міжнародний симпозіум із тромбозу та гемостазу: актуальні питання сучасної гемостазиології

**Цього року традиційний міжнародний симпозіум із вивчення нових досягнень у діагностиці та лікуванні порушень тромбозу й гемостазу відбувся 27-29 червня в онлайн-режимі. У заході взяли участь провідні європейські та вітчизняні фахівці. Увагу світової медичної спільноти привернули питання нових досліджень і методів корекції порушень гемостазу, сучасних підходів клінічної оцінки патології згортання крові у фокусі коморбідних захворювань, проблеми трансфузіології, фібринолітичної й антиагрегантної систем.**



Лікарі-практики мали змогу розібратися у складних питаннях гемостазиології, послідувати за світовими спікерами та розповісти про власний досвід. Жваве обговорення зумовило доповідь **президента Комітету французької спільноти гематологів і Середземноморської ліги антитромботичних захворювань, директора гематологічної лабораторії Університету Сент-Елой, заступника декана з міжнародних відносин факультету гематології Медичної школи Монпельє (Франція), професора Жана-Франсуа Шведа** щодо ролі антиагрегантних препаратів для пацієнтів із тромбоцитопенією.

Існують два види тромбоцитопенічних станів у пацієнтів: центрального та периферичного генезу. Перші трапляються при таких захворюваннях, як мієлодисплазія та гемопатії (лейкемія, аплазія), після хіміотерапії в онкологічних хворих. До других належать тромбоцитопенічні пурпури, гемолітико-уремічний синдром, інфекції, що супроводжуються синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), тромбоцитопенія при вірусних інфекціях, медикаментозно індукована та внаслідок гіперспленізму. Іншими причинами є прийом антиагрегантів, а також стани, пов'язані з патологією серцево-судинної системи: коронарна хвороба зі встановленням стента (чи без нього), транзиторна ішемічна атака (ТІА), ендovasкулярне протезування вад серця. Світовими дослідженнями показано, що при цих станах пацієнтам не бажано вживати антиагрегантні препарати.

Перед прийняттям рішення щодо тактики лікування хворих на тромбоцитопенію потрібно з'ясувати декілька критичних моментів. Перший – тяжкість тромбоцитопенії (4 групи – >140, 50-140, 20-50, <20 г/л), наявність геморагічного діатезу, давність захворювання (тромбоцитопенія виникла до вживання антиагрегантів або протягом їх прийому), гостра патологія чи хронічна, патофізіологія тромбоцитопенії, етіологія, можливість або неможливість лікування. Другим питанням є визначення показань до прийому антиагрегантів залежно від конкретної ситуації: превентивне лікування (ТІА), встановлення стента терміном <1 міс, 1-6 міс, >6 міс, тип стента (без покриття, з покриттям 1-го, 2-го чи 3-го покоління), прийом на тривалий або короткий час (інвазивне ендovasкулярне втручання), тип антитромботичної терапії (моно-, бікомпонентна). Третім важливим питанням є окреслення інших факторів ризику геморагічного синдрому чи тромбозу: зниження кількості коагуляційних факторів згортання крові, коморбідні захворювання та лікарські засоби.

Французькими науковцями 2012 р. були складені рекомендації щодо ведення пацієнтів із тромбоцитопенією та супутніми захворюваннями. Залежно від кількості тромбоцитів у крові хворих можна розподілити на 3 групи: 1-ша – рівень тромбоцитів <20 г/л, 2-га – 20-50 г/л, 3-тя – >50 г/л. Якщо пацієнт має стабільну стенокардію напруження та належить до 1-ї групи, антиагрегантну терапію слід припинити; якщо до 2-ї групи, слід провести оцінку ризику/користі; якщо до 3-ї групи, необхідно продовжити прийом препаратів. За наявності коронарного синдрому без встановленого стента тактика така: 1-ша й 2-га групи мають отримувати монотерапію антиагрегантом принаймні на короткий термін (окрім випадків підвищеного ризику геморагічного синдрому), 3-тя група в будь-якому разі продовжуватиме прийом ліків. Якщо в пацієнта діагностована ішемічна хвороба серця (ІХС) і встановлено стент із покриттям (або без нього), 1-й групі слід рекомендувати монотерапію антиагрегантом протягом 6 тиж або 15 днів відповідно, 2-й групі – монотерапію на короткий термін (або розглянути призначення

двокомпонентної терапії) та 3-й групі – лікування згідно з усіма зазначеними критеріями. При будь-якій іншій патології, що спричиняє тромбоцитопенію, лікувальна тактика така: для 1-ї групи пацієнтів терапію антиагрегантами слід припинити; для 2-ї групи таку терапію також потрібно припинити, але враховувати показник користь/ризик її відміни; для 3-ї групи необхідно продовжити прийом антиагрегантів, лише якщо користь від них значно перевищує ризик.

Для вирішення подальшої тактики лікування важливо оцінити загальний атеротромботичний ризик. У пацієнтів з ІХС зважають на клінічний стан (вік, ниркова функція, супутні кардіологічні захворювання, куріння, діабет, тип ІХС, кількість тромбоцитів у крові), давність ішемічної події (високий ризик спостерігається в перші 6 міс, нещодавній тромбоз стента, відсутність ризику геморагічного синдрому внаслідок подвійної антитромбоцитарної терапії понад 3 міс) (Capodanno D. et al., 2015). Тип стента після ішемічної події теж відіграє вагомий роль. Ризик тромбозу значно знижується при встановленні стента з покриттям 3-го покоління. У 2016 р. в журналі Американської колегії кардіологів була представлена спеціальна шкала ризику, що враховувала 6 пунктів: наявність діабету, тип ІХС, куріння, перкутанна ангіопластика, коронарне шунтування, кліренс креатиніну (Barber et al., 2016).

Наступним етапом є визначення ризику геморагічної кровотечі та ступеня її тяжкості в пацієнтів з ІХС. Такі фактори, як вік, ренальна функція, куріння та діабет, є спільними для тромботичних уражень і ризику кровотечі. Існує різниця між ризиком геморагічних подій до чи після госпіталізації до стаціонару з приводу серцевих захворювань.

У 2016 р. для пацієнтів із ризиком кровотечі було розроблено алгоритм діагностики та клінічної тактики ведення. Установлено 4 критерії для прийняття подальших терапевтичних рішень: визначення кількості тромбоцитів у крові, виявлення супутніх захворювань, які спричиняють підвищення ризику кровотечі чи тромбозу, характеристика тромбоцитопенії, наявність геморагічного діатезу. Якщо тромбоцитопенія виявляється оборотною чи можна усунути її причину, терапевтична тактика полягає в лікуванні цієї причини всіма можливими методами до досягнення концентрації тромбоцитів у крові >50 г/л. За необоротної тромбоцитопенії, згідно з діагнозом, рішення приймається спільно з кардіологом і гематологом з огляду на ризик тромбозу та кровотечі для конкретного пацієнта (Morici et al., 2016).

Лектор підсумував, що ця проблематика на сьогодні є досить складною й недостатньо вивченою, а рекомендації засновані на клінічному досвіді, оскільки поки що не існує великих рандомізованих досліджень щодо вирішення цього питання чи конкретних рекомендацій. У цьому випадку комплаєнс гематолога, кардіолога й інших спеціалістів, які мають стосунок до лікування певного пацієнта, відіграє головну роль для визначення терапевтичної стратегії.



**Професор кафедри анестезіології, реаніматології й інтенсивної терапії Сибірського державного медичного університету (м. Томськ, РФ), доктор медичних наук Іван Іларіонович Тютрін** представив доповідь щодо оцінки гемостатичного потенціалу (ГП) у клінічній практиці, нових підходів у лікуванні та рекомендацій лікарям-практикам у XXI ст.

Необхідність оцінки порушень гемостазу в клінічній практиці трапляється в роботі спеціалістів майже всіх галузей медицини. Лікарям часто доводиться мати справу із синдромом

венозного тромбоемболізму, геморагічним або тромбогеморагічним синдромом у пацієнтів із різними патологіями. На цьому етапі важливо виявити причину конкретного виду порушення гемостазу, оцінити тяжкість синдрому, визначити глибину та характер розладу ГП. Вибір стратегії й тактики лікування, що забезпечує нормалізацію ГП, полягає в принципі «2П+2Д» (препарат – тривалість дії + доза – дискретність); після цього здійснюють контроль терапії та моніторинг ГП.

Базуючись на даних генетичного аналізу, оцінках фенотипо-гемостатичного потенціалу, при проведенні терапії порушень гемостазу клініцисту необхідно визначити рівень, інтенсивність і тривалість антитромботичної терапії. Насамперед слід враховувати патофізіологію та патогенез тромбоутворення, що фундаментально відображені в триаді Вірхова (1856): сповільнення потоку крові, ушкодження судинної стінки, надмірна активація згортальної системи крові. У 2001 р. фокус уваги набув ГП – інтегративна складова системи гемостазу, що забезпечує текучість крові та зупиняє її екстравазацію при ушкодженні судинних стінок (Hoffman M., Monroe D., 2001). Оцінка ГП на сьогодні – складний і трудомісткий процес, оскільки не існує конкретного набору тестів для виявлення ГП у повному обсязі. Тести оцінки системи гемостазу, котрі базувалися на визначенні часу згортання крові, були запропоновані вченими Лі-Уайтом, Моравіцом, Сухаревим, Бюрге, Фоніо. Дослідити всі етапи плазменного та клітинного компонентів нативної крові, що беруть участь у всіх етапах фібриногенезу від фази ініціації до утворення фібрину та його лізису, можна за допомогою методу глобальних тестів. Це такі параметри, як контактна активація, адгезія, агрегація, седиментація, тромбіноутворення, ретракція, гелеутворення, латеральне згустування фібрину, стабілізація, лізис.

Згортання крові здійснюється на ділянках фосфатидилсерину тромбоцитів, звідки починається процес коагуляції; здійснення медикаментозного впливу на цю систему відбувається через дію на фактори згортання, рецепторний апарат тромбоцитів і певні кластери процесу гемостазу. Для оцінки фібриногенезу використовують метод п'єзоелектричної тромбоеластографії (ПТЕГ), за допомогою котрого визначають інтенсивність контактної коагуляції, час реакції, константу тромбінової активності, інтенсивність коагуляційного драйву, «точку гелювання», інтенсивність полімеризації згустку, час утворення поперечно шитого фібрину, максимальну щільність згустку, інтенсивність ретракції та лізису згустку й коефіцієнт сумарної протизгортальної активності. Призначення будь-яких антиагрегантних чи антикоагуляційних засобів залежить від рівня референтних показників популяції, котра обстежується. Ці популяційні відмінності показали обстеження здорових вагітних (39-40 тиж) західного Сибіру та Середньої Азії за однакових значень ПТЕГ, де виявили різні характеристики гемостатичної активності. У першому випадку діагностували помірну структурну та хронометричну гіперкоагуляцію, у другому – різко виражену хронометричну гіперкоагуляцію та структурну гіпокоагуляцію.

На завершення професор І.І. Тютрін зазначив, що проведення антиагрегантної терапії в будь-якому разі має супроводжуватися оцінкою ефективності препарату, дози та дискретності. Контроль терапії часто спростовує роль дво- чи трікомпонентної антиагрегантної терапії протягом зазначеного часу. Клінічні можливості методів мають базуватися на визначенні базального фенотипу ГП у разі тромбофілії, виборі інфузійної терапії, діагностиці та корекції тромботичної небезпеки, моніторингу гіпокоагуляції при екстремому гемодіалізі та єдиному стандарті висновку спеціаліста.



**Доцент кафедри анестезіології, реаніматології та трансфузіології Кубанського державного медичного університету (м. Краснодар, РФ), доктор медичних наук Сергій Васильович Синьков** надав сучасний погляд на проблему ДВЗ-синдрому в лікарській практиці.

Ще на початку 1950-х рр. у своїх дослідженнях «синдром фібринування» визначив Dr. McCaу. Це патоморфологічна основа подальшого розвитку тромботичних і геморагічних



проявів за передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, емболії навколоплідними водами й еклампсії. Згодом Dr. McKau розробив одне з найудаліших визначень ДВЗ-синдрому: «Дисеміноване внутрішньосудинне згортання охоплює набагато більше, а не просто формування тромбу чи емболу в мікроциркуляторному руслі. Це динамічний біологічний процес, який включає багато хімічних речовин і фізіологічних активаторів. Виникаючи в момент проникнення в кров прокоагулянтного матеріалу, цей процес прогресує до стадії агрегації тромбоцитів і формування фібрину, що можуть спричинити утворення мікротромбів у капілярах, артеріолах і венулах різних органів».

На сьогодні стандартом діагностики та лікування ДВЗ-синдрому вважається визначення його як набуті вторинної гострої патології, котра асоціюється лише з критичним станом пацієнта, належить до коагулопатій споживання (coagulopathy consumptive), при котрих споживаються компоненти згортання та протизгортальної системи крові. Клінічно ДВЗ-синдром може супроводжуватись як кровотечею, так і тромбозами в зоні мікроциркуляції з формуванням поліорганної недостатності. Етіологічні фактори синдрому множинні: злоякісні захворювання (рак, лейкоз, хіміотерапія раку тощо), акушерські ускладнення (відшарування плаценти, передлежання плаценти, мертвий плід тощо), ушкодження тканин (травма, синдром тривалого здавлення, опіки тощо), інфекції (грампозитивні бактерії, грамнегативні бактерії, віруси, гриби тощо), інші причини (шок, зупинка серця, гіпоксія, утоплення, жирова емболія тощо). Патогенетичною основою ДВЗ-синдрому є дисбаланс між коагуляцією й фібринолізом. У нормі рівновага цих процесів завдяки тромбіну та плазміну забезпечує нормальний гемостаз. У разі підвищення концентрації тромбіну запускається процес внутрішньосудинної циркуляції фібрину й осідання його в мікроциркуляторному руслі. Якщо дисбаланс зміщується в бік плазміну, відбувається генералізований лізис фібрину та факторів згортання, а отже, порушується трансапілярний обмін.

Із 2001 р. і дотепер (за рекомендаціями Міжнародної спільноти з тромбозу та гемостазу) прийнято користуватися такою класифікацією ДВЗ-синдрому: явний (overt) – із вираженими клінічними проявами та неявний (non overt) – діагноз підтверджують лише лабораторні показники. Для діагностики явного ДВЗ-синдрому використовують спеціальну шкалу, де враховуються кількість тромбоцитів, розчинені мономери фібрину / продукти деградації, подовження протромбінового часу (ПЧ), концентрація фібриногену. Сума балів >5 свідчить на користь ДВЗ-синдрому. Існує інша шкала, запропонована Міністерством охорони здоров'я та соціального розвитку Японії, де з'явився новий критерій клінічних проявів: наявність кровотечі чи поліорганної недостатності. Діагностика неявного ДВЗ-синдрому дещо складніша, оскільки клінічних проявів немає й лабораторні показники слід оцінювати в динаміці протягом доби. Шкала включає параметри кількості тромбоцитів, подовження ПЧ, продуктів деградації фібрину, а також додаткові критерії – кількість антитромбіну, протеїну С та інших антикоагулянтів. Дуже популярним методом на сьогодні є тромбоеластографія – моніторинг патерну згортання крові, що дає чітке уявлення про наявність дисбалансу тромбіну та плазміну. Понад 10 років тому з'явилися перші публікації про те, що тромбоеластографія безпомилково визначає параметри зсуву коагуляційних або фібринолітичних змін у пацієнтів з явним ДВЗ-синдромом. Доповідач акцентував увагу на своїй науковій роботі 2009 р., в якій він дослідив варіанти ДВЗ-синдрому на основі тромбоеластографічних даних. Так, коагуляційний варіант базується на процесі гіпокоагуляції на тлі пригнічення фібринолізу та формування щільного згустку. Фібринолітичний варіант виникає внаслідок фібринолізу на тлі гіпокоагуляції та формування рихлого згустку.

У 2014 р. була опублікована робота професора Hidesaku Asakura стосовно класифікації фенотипів ДВЗ-синдрому, згідно з якою існують 2 типи синдрому: з пригніченням й активацією фібринолізу. Для різних клінічних випадків характерний той чи інший варіант. Такий розподіл типів було рекомендовано згідно з методом тромбоеластографії.

Основою лікування ДВЗ-синдрому є корекція основного захворювання. Стандартні рекомендації терапії включають використання тромбоконтрату при активній кровотечі та кількості тромбоцитів  $<50 \times 10^9/\text{л}$  або при високому ризику кровотечі та кількості тромбоцитів

$<20 \times 10^9/\text{л}$ . Свіжозаморожена плазма рекомендується при активній кровотечі й у пацієнтів, які потребують інвазивних втручань із протромбіновим індексом / ПЧ ( $>1,5$  від норми). Концентрат фібриногену (чи криопреципітат) використовують при активній кровотечі та концентрації фібриногену  $<1,5$  г/л. Також при активній кровотечі рекомендують вливання концентрату протромбінового комплексу. Пацієнтам із ДВЗ-синдромом зазвичай не призначають антифібринолітичні препарати, якщо варіант відповідає коагуляційному типу синдрому; їх рекомендують при активній кровотечі та за наявності маркерів гіперфібринолізу (фібринолітичний тип). Що стосується призначення пацієнтам антикоагулянтів, то доведено, що терапевтичні дози гепарину слід розглядати при превалюванні тромбозу. Серед низькомолекулярних гепаринів перевагу віддають нефракціонованому (при коагуляційному типі ДВЗ). Профілактичні дози гепарину можна використовувати всім пацієнтам без кровотечі. Введення антитромбіну, рекомбінантного тромбомодуліну (rhTM) чи активованого протеїну С також розглядається в терапевтичній тактиці ведення пацієнтів із коагуляційним типом ДВЗ-синдрому (Wada et al., 2013). У 2017 р. у роботі Iba та співавт. досліджували вплив комбінованого застосування антитромбіну та rhTM у пацієнтів із ДВЗ-синдромом при сепсисі. Виявлено значне зниження рівня летальності при введенні такої комбінації ліків.

Отже, чітке розуміння патофізіології ДВЗ-синдрому, його типів та індивідуальний підхід до вирішення складних питань, визначення тактики ведення конкретного пацієнта можливі лише завдяки сучасним методам діагностики та лікування, а також новим тенденціям клінічного мислення лікарів щодо цієї проблеми.



**Керівник виїзної консультативної трансфузіологічної бригади МКЛ № 52 м. Москви, член наукового товариства «Гемостаз і реологія», професор кафедри анестезіології та реанімації Російського університету дружби народів, доктор медичних наук Андрій Юлійович Буланов** свою доповідь присвятив питанню щодо служби гемостазу багатопрофільного стаціонару як практичної реалізації стратегії менеджменту крові пацієнта.

Ідея створення служби консультативного гемостазу вперше прозвучала з вуст видатного російського вченого А.І. Воробйова ще у 80-х рр. минулого століття. У 1989 р. перша служба з'явилася на базі Федерального державного бюджетного закладу «Гематологічний науковий центр» (РФ). У 2015 р. управління службою перейшло до рук МКЛ № 52 м. Москви. Аналогічні виїзні бригади існують у Саратові, Єкатеринбурзі, а великі консультативні центри – в Архангельську та Барнаулі.

Гемостазіологія тісно пов'язана з трансфузіологією; її основні завдання базуються на методах забезпечення роботи системи гемостазу та доставки кисню до тканин організму людини.

Сучасною стратегією розвитку трансфузіології є термін «менеджмент крові пацієнта», котрий заснований на доказах, міждисциплінарних підходах оптимізації лікування хворих, яким може знадобитися переливання крові (Жибурт Є.Б., 2013). Основою роботи гемостазіологічної служби є чітка систематизація всіх трансфузіологічних інструментів для діагностики порушень реології крові за певними категоріями для кращого розуміння їх оптимізації.

На сьогодні служба на базі МКЛ № 52 м. Москви має декілька підрозділів: виїзні бригади, експреслабораторії, відділення переливання крові, спеціалізоване відділення реанімації. Обсяг роботи консультативної внутрішньолікарняної допомоги на період 2019 р. становить 3200 консультацій, амбулаторних – 650 і виїзних – 370. Ця статистика заснована на багатопрофільності лікарні та можливості скерування пацієнтів до різних відділень: кардіологічних, нефрологічних, гематологічних, ревматологічних, де здійснюється такого виду допомога. Географія зовнішніх консультацій сягає 50 департаментів охорони здоров'я м. Москви та безліч візитів Московською областю. В експреслабораторіях лікарні є безліч можливостей: інтегральні тести (тромбоеластографія, тромбодинаміка), класична коагулометрія. За їх допомогою можна визначити безліч показників системи

гемостазу: активованій частковий тромбoplastиновий час, ПЧ, міжнародне нормалізоване співвідношення, протромбін за Квіком, концентрацію фібриногену, антитромбіну, протеїнів С, S, активність факторів II, V, VII-XII, фактор Віллебранда, інгібітор до факторів згортання, анти-Ха. Також використовується метод тромбоеластографії (нативна, каолін, гепарин, функціональний фібриноген, PlateletMapping), агрегатометрії. До т. зв. тривожної валізи служби гемостазу входять усі можливі зареєстровані в Росії препарати факторів системи гемостазу (концентрат тромбоцитів, криопреципітат тощо), антикоагулянти; великий запас цих препаратів є дуже важливим у разі корекції постгеморагічної коагулопатії, що дуже часто трапляється в клінічній практиці. Патогенез постгеморагічної коагулопатії налічує безліч стадійних процесів. Усе починається з дефіциту фібриногену та тромбоцитопенії, що спричиняє дефект щільності тромбу. Згодом виникають гіперфібриноліз і дефіцит фактора XIII, що зумовлює порушення стабільності тромбу. У результаті розвивається множинний дефіцит факторів згортання й порушується процес тромбоутворення. Саме процес формування коагулопатії є ключовим у визначенні того, який саме компонент крові потрібно перелити – концентрат тромбоцитів або криопреципітат. Не завжди кінцевим результатом будь-якої кровотечі є розвиток ДВЗ-синдрому.

Терапія масивної крововтрати в гострій стадії базується на «протоколах масивної кровотечі», згідно з якими використовують негайне переливання препаратів крові. Надалі необхідно якомога швидше перейти до цілеспрямованої терапії в підгострій стадії з використанням певних лабораторних тестів.

Результат роботи гемостазіологічної бригади 2019 р. – досить цікаві спостереження щодо патологій гемостазу в пацієнтів різних відділень, які були тією чи іншою мірою не до кінця вивчені. Так, у 47 пацієнтів виявили гепаринорезистентність і дефіцит антитромбіну, в 7 – інгібіторну гемофілію (насамперед асоційовану з антифосфоліпідним синдромом), у 6 – гепарин-індуковану тромбоцитопенію, у близько 30 хворих – набутий дефіцит вітаміну К, в 11 – резистентність до нових оральних антикоагулянтів (НОАК). Це було вирішальним у прийнятті рішення щодо доцільності впровадження такої консультативної бригади до штату багатопрофільної лікарні.

Цьогоріч стаціонарна гемостазіологічна служба стикнулася з проблемою COVID-19. Гематологічні порушення в пацієнтів із COVID-19 найчастіше проявлялися синдромом гіперкоагуляції. Досить ефективним рішенням терапії цього стану є негайне призначення антикоагулянтів. Зі 158 обстежуваних пацієнтів із COVID-19 у разі використання стандартної тромбoproфілактики лише 11 епізодів мали повторні тромботичні епізоди в анамнезі. Цікавим є той факт, що майже в 79% випадків при аналізі коагулограми виявлено значно підвищений рівень фібриногену –  $6,91 \pm 1,71$  ( $p < 0,05$ ). Це стало фактором особливої уваги для вирішення доцільності використання методів тромбoproфілактики та необхідності запровадження нового протоколу лікування пацієнтів із фібриногенемією. Визначено, що низькі дози низькомолекулярного гепарину неефективні, а є доцільним призначення лікувальних доз усім пацієнтам на весь період госпіталізації. При гіперфібриногенемії  $>7,0$  г/л потрібна лабораторна оцінка ефективності низькомолекулярного гепарину з подальшим збільшенням дози до отримання ефекту. Оцінка концентрації антитромбіну проводиться лише в тому разі, якщо в пацієнтів із недостатнім ефектом від гепарину в лікувальній дозі розвинувся сепсис, печінкова недостатність у разі продовження екстракорпоральних методів детоксикації. Якщо гіперфібриногенемія становить  $>10$  г/л, рішення щодо схеми тромбoproфілактики приймається в індивідуальному порядку. При явних ознаках розповсюдженого атеросклерозу доцільно розглянути призначення ацетилсаліцилової кислоти. У разі збереження на момент вилікування гіперфібриногенемії призначають НОАК на період не менш як 2 тиж.

Лектор підбив підсумки: залежно від конкретної клінічної ситуації гемостазіологічна консультативна служба, ґрунтуючись на даних численних лабораторних обстежень, статистичних аналізах, успішно проводить корекцію порушень гемостазу при будь-якій патології. Робота служби в багатопрофільній лікарні забезпечується новими та сучасними підходами, протоколами лікування гематологічних та інших проблем.

Підготувала Христина Воськало





# Ключові аспекти набутої гемофілії

**Набута гемофілія (НГ) – це рідкісне порушення гемостазу, що характеризується спонтанною кровотечею за відсутності попереднього анамнезу кровотеч. Особливістю НГ є поява інгібіторів до факторів згортання (найчастіше до VIII фактора). Небезпека цього стану пов'язана передусім із масивною кровотечею, котра може призвести до летального наслідку.**

Лікарі часто не мають відповідних знань і навичок щодо діагностики та лікування НГ, оскільки раніше у своїй практичній діяльності з нею не стикалися. У червні в рамках дистанційного освітнього курсу «Набута гемофілія» відбувся вебінар, присвячений проблемам діагностики та лікування НГ.



На запитання учасників онлайн-заходу відповідала голова Асоціації гематологів України, завідувач відділення гематології Київського обласного онкологічного диспансеру, кандидат медичних наук **Ірина Радомиривна Гартівська**.

## Наскільки розповсюдженою є НГ?

Згідно з даними світової статистики, частота НГ дорівнює 1,5-2 випадки на 1 млн населення на рік. У нашій країні подібна статистика наразі взагалі відсутня. За прогнозами, йдеться про 40-55 випадків НГ на рік, натомість реальна кількість встановлених випадків на порядок менша – лише 1-2, тобто в більшості наших пацієнтів НГ просто не діагностують, а отже, не призначають необхідного лікування. Відповідно до даних ретроспективних досліджень, середній вік пацієнтів із НГ варіює від 64 до 78 років. Лише у двох дослідженнях цей показник був меншим за 60 років. Між чоловіками

й жінками є певна вікова різниця. Так, у чоловіків пік захворюваності припадає на вік понад 65 років. У жінок спостерігається два піки захворюваності: перший – у дітородному періоді (в середньому 35 років), другий – після 60 років. Приблизно в 70% випадків НГ є ідіопатичним захворюванням, однак відомо про зв'язок НГ зі зловиякими новоутвореннями, аутоімунною патологією, вагітністю.

## Кровотечі яких локалізацій є типовими для НГ?

Зазвичай це шкірні крововиливи за типом гематома (33-71%), м'язові крововиливи (до 35%), крововиливи під слизові оболонки. На відміну від уродженої гемофілії крововиливи в суглоби трапляються досить рідко. Згідно з даними досліджень, більш ніж половина всіх кровотеч при НГ є тяжкими (від 39 до 61%), тому важливо якнайшвидше встановити діагноз. У більшості випадків (61-94%) ці кровотечі розвиваються спонтанно.

## Якими рекомендаціями слід керуватися в діагностиці та лікуванні НГ?

У клінічній практиці ми використовуємо Міжнародні рекомендації з діагностики та лікування набутої гемофілії (International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia, 2020), відповідно до яких діагностика НГ розпочинається зі збору анамнезу. Обов'язково необхідно уточнити, чи були в пацієнта раніше безпричинні крововиливи на шкірі, кровотечі після оперативних втручань або стоматологічних процедур. Якщо кровотечі траплялися,

потрібно виключити вроджені порушення гемостазу (легкі форми вродженої гемофілії чи хвороби Віллебранда, що раніше не були діагностовані) та медикаментозно зумовлені порушення згортання крові.

Якщо крововилив виник уперше, необхідно провести обстеження щодо виявлення НГ. Насамперед необхідно виконати коагулограму. У разі подовження протромбінового часу пацієнт, найімовірніше, отримує терапію непрямыми антикоагулянтами та потребує корекції антикоагулянтної терапії.

Якщо має місце ізольоване подовження активованого часткового тромбoplastинного часу >40 с, найперше слід визначити вочаковий антикоагулянт із метою діагностики антифосфоліпідного синдрому. Якщо ж вочаковий антикоагулянт не визначається, рекомендовано оцінити рівень фактора VIII (ФVIII) згортання крові та концентрації інгібіторів до факторів згортання за допомогою аналізу Бетезда та/або імуноферментного аналізу. Крім того, в рутинній практиці з метою виявлення інгібітора та швидкого встановлення діагнозу можливе використання методу змішування плазми. Діагноз НГ підтверджується за умови зниження рівня ФVIII і наявності інгібіторів до ФVIII.

## Якими є сучасні підходи до лікування НГ?

Стратегія лікування включає два підходи, котрі необхідно застосовувати паралельно, – зупинку кровотечі й ерадикацію інгібіторів до ФVIII. Гемостатичну терапію можна проводити препаратами шунтуючої дії (рекомбінантний ФVIIа 90 мкг/кг кожні 2-3 год до повної зупинки кровотечі або антиінгібіторний коагулянтний комплекс 50-100 МО/кг кожні 8-12 год до повної зупинки кровотечі) чи рекомбінантним свинячим ФVIII у дозі 100-200 МО/кг (наразі в Україні не зареєстрований) до повної зупинки кровотечі. У разі застосування рекомбінантного свинячого ФVIII потрібен ретельний моніторинг активності ФVIII у пацієнта.

Не рекомендується використовувати плазмовий людський ФVIII у зв'язку з високим ризиком тромботичних ускладнень (оскільки людський ФVIII містить у своєму складі фактор Віллебранда). За відсутності препаратів шунтуючої дії можливе призначення рекомбінантного ФVIII у дозі 50-100 МО/кг та за умови постійного моніторингу рівнів інгібітора та ФVIII у крові.

## Наскільки ефективною є гемостатична терапія?

Ефективність гемостатичної терапії рекомбінантним ФVIIа, а також антиінгібіторним коагулянтним комплексом є найбільшою та перевищує 90%, для лікування десмопресином цей показник становить 64,3%, рекомбінантним свинячим ФVIII – 85,7%, рекомбінантним людським ФVIII – 70%. Лікарі у своїй практиці передусім використовують рекомбінантний ФVIIа, котрий, за даними деяких досліджень, зупиняв кровотечу в 100% випадків. Рекомбінантний ФVIIа є монопрепаратом, тобто містить лише ФVIIа, тоді як антиінгібіторний коагулянтний комплекс включає ФII, ФIX, ФXа та, в незначній кількості, ФVIII. Антиінгібіторний коагулянтний комплекс виготовляється з крові людини, тому його застосування пов'язане з певним ризиком гемотрансмісивних інфекцій. Окрім того, ризик тромботичних ускладнень на тлі лікування антиінгібіторним коагулянтним комплексом дещо вищий порівняно з рекомбінантним ФVIIа (4,8% та 2,9% відповідно).

Клінічну оцінку ефективності слід проводити за ступенем зупинки кровотечі. За відсутності крововиливів збільшують інтервал між введеннями препарату. Якщо ж кровотеча продовжується, рекомендується змінити лікарський засіб.

## З якою метою та як саме проводять імуносупресивну терапію?

Метою імуносупресивної терапії є пригнічення синтезу інгібіторів до ФVIII і та їх повна ерадикація. Обсяг подібного лікування залежить від визначених рівнів ФVIII та інгібіторів до ФVIII. Якщо рівень ФVIII становить  $\geq 1\%$ , а титр інгібітора –  $\leq 20$  одиниць Бетезда, призначають монотерапію кортикостероїдами. Як правило, застосовують преднізолон 1 мг/кг/день перорально протягом 4-6 тиж. За відсутності відповіді через 2 тиж від початку терапії (рівень інгібітора не знижується) необхідно додати ритуксимаб у стандартному дозуванні 375 мг/м<sup>2</sup> 1 р/тиж протягом 4 тиж або циклофосфамід 1,5-2 мг/кг/день протягом 4-6 тиж.

За наявності прогностично несприятливих чинників (рівень ФVIII <1%, рівень інгібітора до ФVIII >20 одиниць Бетезда) відразу розпочинають комбіновану імуносупресивну терапію: преднізолон у поєднанні з ритуксимабом або циклофосфамідом у зазначених вище дозах. За відсутності відповіді на лікування слід додати третій препарат, а саме ритуксимаб або циклофосфамід.

Не слід забувати, що імуносупресивна терапія часто призводить до розвитку таких небажаних явищ, як лейкопенія, інфекції, септичні ускладнення, діабет, психоз, загальне погіршення стану. За даними деяких досліджень, поширеність цих ускладнень сягає 70% та є особливо високою в пацієнтів похилого віку. Сепсис або інші серйозні інфекційні ускладнення виникають приблизно в третині випадків. Показник смертності від імуносупресивної терапії перебуває в межах 20-40%. У разі розвитку інфекційних ускладнень важливо вчасно призначити адекватну антибактеріальну терапію.

Життєвий прогноз значною мірою залежить від наявності несприятливих чинників, про котрі йшлося вище. За відсутності несприятливих чинників виживають до 95% пацієнтів із НГ, у разі наявності обтяжувальних факторів цей показник знижується до близько 70%.

## На яких термінах вагітності найчастіше виникають спричинені НГ кровотечі та якими є особливості їх лікування?

Здебільшого кровотечі мають місце в післяпологовому періоді, точніше протягом 6 міс після пологів. Якщо кровотеча розвивається під час вагітності, останню необхідно штучно перервати. Лікування НГ у вагітних нічим не відрізняється від такого в інших пацієнтів. Оскільки ця категорія пацієнток – переважно особи молодого віку, побічні ефекти терапії трапляються досить рідко. Показник виживаності при своєчасній діагностиці та лікуванні наближається до 100%. Рецидив НГ у разі подальших вагітностей є відносно нетиповим, однак слід попередити жінку про таку можливість. У жінок репродуктивного віку за можливості слід уникати застосування циклофосфаміду й інших цитостатичних засобів.

## Якою є специфіка ведення хворого на НГ за необхідності виконання хірургічного втручання?

Якщо оперативне лікування є життєво необхідним, потрібно розглянути можливість його відтермінування до нормалізації рівня ФVIII та інгібітора. Якщо це неможливо, необхідно призначити рекомбінантний ФVIIа чи антиінгібіторний коагулянтний комплекс під час проведення операції.

## Які загальні рекомендації необхідно дати пацієнту з НГ?

Важливо уникати інвазивних процедур, внутрішньом'язових ін'єкцій та артеріальних проколів, мінімізувати вимірювання рівня артеріального тиску, оскільки можливі крововиливи в місці накладання манжети. Прийом препаратів для тромбопрофілактики (ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель) необхідно відкласти. Подальшу тромбопрофілактику можна проводити після повного вилікування НГ.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

**НовоСевен®<sup>1</sup>** – препарат першого вибору для зупинки кровотечі у пацієнтів із набутою гемофілією <sup>2,3</sup>



Проконсультуйтеся з гематологом  
Підтвердіть діагноз у лабораторії  
**КОНТРОЛЮЄ** гемостаз



**Генрі, 78 років**, звернувся до лікаря з приводу важких і великих гематом шкіри та випорожнення з кров'ю. В анамнезі пацієнта кровотечі раніше не спостерігались.

Стороння інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен®<sup>1</sup> (NovoSeven®)<sup>\*\*\*</sup>  
Регістраційні посвідчення: № UA/5178/01/04, UA/5178/01/05. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №332 від 17.02.2020.

**Склад:** діюча речовина: ертрос альфа (активовані) (FVIII); 1 флакон містить 2 мг (100 КМО) або 5 мг (250 КМО) ертросу альфа (активованого); допоміжні речовини: натрію хлорид, калцію хлорид, дигліцерат гліцерилічний, полісорбат 80, метилон; сахароза; маніт (E421). Після розчинення 1 мл розчину містить 10 мг сахарози. Розчинник: стерильна вода для ін'єкцій.  
**Лікарська форма:** Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізований порошок білого кольору.  
**Фармакологічна група:** Гемостатичні засоби. Фактори згортання крові. Код АТХ B02B D08.  
**Показання:** Лікування кровотечі Іх профілактика при хірургічних втручаннях або при інших інвазивних процедурах у пацієнта з гострим або хронічним уродженою гемофілією з рівнем інгібіторів факторів коагуляції VIII або IX > 5 ВУ; уроджена гемофілія з виваженою реакцією на введення факторів VIII або IX в анамнезі; набута гемофілія; уроджений дефіцит VII фактора; тромбастенія Гіландана з антитілами до GP IIb/IIIa (ІІІа НІІІ) і рідкісність до перенесення тромбоцитів у менілому або у даній час.  
**Протипоказання:** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини, а також до білків миш'я, кон'юля або кору.  
**Спосіб застосування та дози:** Лікування слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування гемофілії та/або кровотеч.

**Побічні реакції:** Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Розлади з боку імунної системи. Розлади з боку нервової системи. Розлади з боку судинної системи. Розлади з боку шлунково-кишкового тракту. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Загальні розлади та стан у місці введення.  
**Термін придатності:** 3 роки.  
**Умови зберігання:** Зберігати в недоступному для дітей, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати для запобігання пошкодженню розчинника у шприці. Доведено хімічну і фізичну стабільність розчиненого препарату протягом 6 годин при 25 °С або 24 годин при 5 °С.  
**Категорія вільності:** За рецептом.  
**Виробник/заявник:** А/Т Ново Нордіск/ Novo Nordisk A/S.  
**Література:** 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НовоСевен® (NovoSeven®). 2. Nijth-Kuhle A, et al. Haematologica 2009;94(4):566-575. 3. Collins P, et al. BMC Res Notes 2010;3:161. 4. Heester U. Blood Rev 2015;29(5):34-48.

**\*\*\*Ново Нордіск**  
**\*\*НовоСевен** – етнічний алфа  
**\*\*Інформація подано скорочено.** Будь-яка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначати препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики



UKR.N7.28.04.2020



«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»<sup>©</sup>

## 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 фізіотерапії 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»<sup>©</sup>

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 15.07.2020.  
Замовлення № 639968. 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).

Здоров'я України<sup>©</sup>  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Шановні читачі!

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

## Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
  - При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
  - надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
  - повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28 (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2, електронною поштою: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)
- «Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»  
Нове в медицині та медичній практиці  
Передплатний індекс – 35272  
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік  
Вартість редакційної передплати:
- на 3 місяці – 405 грн
  - на 6 місяців – 810 грн
  - на 12 місяців – 1620 грн

## НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»  
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 38419790, П/р UA74351005000026000628915800  
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## Тематичні номери

## «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

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

## «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

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

## «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хімотерапія»

Передплатний індекс – 37634

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

## «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

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

## «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

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

## «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

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

## «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

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

## «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

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

## «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561

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

## «Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

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

## НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»  
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.  
Тел./факс відділу передплати +380 (44) 364-40-28 (29);  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
ЄДРПОУ 38419785, П/р UA25351005000026007628853200  
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

## НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім  
«Здоров'я України»,  
03035, м. Київ,  
вул. Генерала Шаповала, 2  
Відділ передплати:  
тел.: + 380 (44) 364-40-28,  
e-mail: [podpiska@health-ua.com](mailto:podpiska@health-ua.com)  
[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



www.health-ua.com





# Обґрунтоване застосування блокаторів ІЛ-6 для лікування ревматоїдного артриту на основі міжнародних і власних клінічних досліджень

**Найпоширенішою патологією серед автоімунних захворювань є ревматоїдний артрит (РА). На жаль, незважаючи на лікування, РА нерідко спричиняє ранню інвалідизацію та втрату працездатності. Традиційно проблемам цієї недуги приділяється чимало уваги на ревматологічних конференціях і симпозиумах.**



Не стала винятком і науково-практична конференція «Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу й запального процесу», проведена Асоціацією ревматологів України. Представляємо огляд доповіді професора кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук **Неоніли Михайлівни Шуби** на тему сучасних можливостей терапії РА із застосуванням біологічних препаратів.

РА є імунізопальним ревматичним захворюванням невідомої етіології, котре характеризується хронічним ерозивним артритом (синовітом) і системним ураженням внутрішніх органів, що спричиняє ранню інвалідність і скорочення тривалості життя пацієнтів. Сучасна концепція ведення хворих на РА орієнтована на досягнення повної чи часткової ремісії та передбачає призначення максимально активної (агресивної) терапії базисними протизапальними препаратами, починаючи з ранніх строків захворювання. Своєчасна діагностика критично важлива при РА, оскільки ранній діагноз і подальше адекватне лікування значно підвищують імовірність досягнення повної клінічної та лабораторної ремісії й позитивного прогнозу.

Жорсткий контроль ревматичного запалення дав змогу істотно знизити показники інвалідності та непрацездатності, тому така тактика ведення хворих визнана бажаною терапевтичною стратегією. Суттєву роль у підвищенні ефективності терапії відіграли нові біологічні препарати, що блокують основні шляхи патогенезу запалення при РА.

Можливість розроблення й успішного та клінічного застосування цих препаратів нерозривно пов'язана з глибоким розумінням патогенезу ревматоїдного запалення. Сьогодні добре вивчені основні моменти патогенезу РА, котрі визначають основні методи лікувального впливу. Достеменно відомо, що необхідною умовою розвитку хронічного ревматоїдного запалення є спільна активація вродженого та набутого імунітету, котра запускається ефектами низки прозапальних цитокінів. Ключовим у цьому процесі вважається вплив інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і фактора некрозу пухлини (ФНП). Роль інших цитокінів і хемокінів (а їх близько сотні), що беруть участь у каскаді ревматоїдного запалення, наразі активно вивчається.

ІЛ-6 найчастіше визначається в сироватці крові та синовіальній рідині хворих на РА й корелює з активністю захворювання та деструкцією суглобів. ІЛ-6 також є основним індуктором С-реактивного протеїну – білка гострої фази, вимірювання рівня котрого лікарі використовують при ревматичних захворюваннях для оцінки активності патологічного процесу.

Клітини вродженого імунітету високочутливі до дії ФНП. Цей прозапальний цитокін поряд з ІЛ-1 та ІЛ-6 відіграє важливу роль в активації саме вродженого імунітету.

ІЛ-6 чинить вплив фактично на всі клітини вродженого та набутого імунітету за допомогою зв'язування з розчинними та мембранозв'язаними формами відповідних рецепторів (подвійний сигнальний механізм), при цьому розчинний рецептор

диференціює сигнали лише від ІЛ-6, на відміну від інших цитокінів, як-от ФНП й ІЛ-1. Так, за рахунок різнобічного сигнального механізму ІЛ-6 активує як вроджений, так і набутий імунітет.

ФНП насамперед активує сигнальний шлях нуклеарного фактора κВ (NF-κB), тоді як ІЛ-6 – шлях янус-кінази і сигнальних трансдукторів й активаторів транскрипції (JAK/STAT).

Окрім індукції шляху JAK/STAT, ІЛ-6 впливає на сигнальний шлях мітогенактивувальних протеїнкіназ. Активація цих двох шляхів зумовлює експресію матриксних металопротеїнази і лігандів рецептора активатора NF-κB. Це спричиняє деградацію хрящової тканини та резорбцію кістки – типових структурних ушкоджень суглобів при РА. Крім того, ІЛ-6 є фактором диференціювання В-клітин. Саме він активує В-клітини, що відповідають за вироблення ревматоїдного фактора, антитіл до циклічного цитрульованого пептиду й інших автоантитіл.

Зважаючи на описаний механізм патогенезу РА, стає зрозумілим, чому блокування ефектів ІЛ-6 і ФНП має принципово важливе значення в терапії цього захворювання, при цьому блокування ІЛ-6 вважається важливішим завданням, оскільки перекирає основні шляхи розвитку ревматоїдного запалення за кількома сигнальними механізмами.

Для пригнічення цитокінових ефектів використовують генно-інженерні біологічні препарати – лікарські засоби, синтезовані з використанням біотехнологій. Ці препарати здатні спрямовано блокувати запалення та можуть містити у своєму складі моноклональні антитіла, розчинні рецептори до цитокінів й інших біологічно активних молекул.

Сьогодні в лікуванні РА активно застосовують блокатори ФНП (інфліксимаб, адалімумаб, голімумаб тощо), блокатори рецепторів ІЛ-6 (тоцилізумаб). Зокрема, препарат тоцилізумаб, який являє собою моноклональні антитіла до рецепторів ІЛ-6, здатний зв'язуватися з мембранною й розчинною формою цих рецепторів. Відбувається блокування доступу ІЛ-6 до активних центрів відповідних рецепторів, завдяки чому припиняються рецепторопосередкована передача сигналу й активація генів.

Оскільки ФНП зв'язується лише з мембранними рецепторами та насамперед активує шлях NF-κB, а ІЛ-6 впливає на всі клітини вродженого й набутого імунітету за допомогою подвійного сигнального механізму, блокада ІЛ-6 вважається пріоритетнішим завданням при виборі шляхів впливу на патогенез РА.

Наразі в терапії РА зазвичай використовують комбінований підхід, який передбачає одночасне застосування біологічних препаратів і засобів базисної терапії, що й відображено в рекомендаціях Європейської протиревматичної ліги (EULAR). Ця тактика дала можливість покращити результати лікування, проте має й певні недоліки.

Результати різних клінічних досліджень підтверджують, що застосування блокаторів ФНП у комбінації із синтетичними хворобомодифікувальними препаратами дає змогу досягти тривалої ремісії у 20-50% пацієнтів із РА, проте комбінація біологічних препаратів із метотрексатом асоціюється зі зростанням ризику інфекційних й інших ускладнень порівняно з їх використанням як монотерапії (Horneff G. et al., 2014). Відомо, що терапія метотрексатом асоціюється з ризиком розвитку пневмоніту, запаленням слизових оболонок, зниженням мінеральної щільності кісткової тканини й ураженням печінки. Перелічені

ускладнення є серйозними причинами, що обмежують терапію цим препаратом.

Чи здатна монотерапія біологічними препаратами в пацієнтів із РА гарантувати вищу безпеку лікування порівняно з метотрексатом і його комбінаціями з іншими препаратами без зниження ефективності терапії? Відповіді на це запитання допомогли результати клінічних досліджень.

Виявилося, що монотерапія представниками інгібіторів ФНП, а також ритуксимабом і абатацептом не є достовірно ефективнішою порівняно з метотрексатом. Тільки тоцилізумаб як монотерапія продемонстрував сумісну ефективність із комбінованою терапією метотрексатом чи іншими синтетичними базисними препаратами за меншого ризику ускладнень. Зокрема, це було неодноразово підтверджено такими дослідженнями, як DREAM, ACT-RAY, SURPRISE, FUNCTION, TOCERRA тощо. Розглянемо докладніше їх результати.

Дослідження ACT-RAY, в якому взяли участь 556 пацієнтів із РА, продемонструвало відсутність клінічної переваги комбінованої терапії тоцилізумаб + метотрексат порівняно з монотерапією тоцилізумабом через 24 тиж після початку лікування, при цьому в групі комбінованої терапії частіше відзначали підвищення рівня печінкових трансаміназ. На тлі обох схем лікування вдалося досягти суттєвої клінічної та рентгенологічної відповіді. Отримані дані вказують на високу ефективність монотерапії тоцилізумабом у цієї категорії пацієнтів із РА (Dougados M. et al., 2013).

За даними дослідження SURPRISE, у пацієнтів із непереносимістю метотрексату (n=111) комбінація тоцилізумаб + метотрексат і монотерапія тоцилізумабом протягом 52 тиж показали схожу ефективність в обох групах, оцінену за індексами DAS28, CDAI, ACR70 і рахунком ерозій Шарпа. Проте в групі монотерапії тоцилізумабом частота тяжких інфекцій і серйозних небажаних явищ становила 4,5 та 8,1%, тоді як у групі комбінації тоцилізумаб + метотрексат – 5,2 та 14,0% відповідно. Отже, перехід на тоцилізумаб або додавання його до метотрексату в пацієнтів із непереносимістю до останнього мають сумісну ефективність (Takeuchi T. et al., 2013).

У дослідженні DREAM було показано, що монотерапія тоцилізумабом здатна спричинити стійку ремісію РА без супутнього застосування синтетичних базисних препаратів, при цьому рівні ІЛ-6 і матриксної металопротеїнази-3 у сироватці крові можуть бути корисними маркерами ідентифікації пацієнтів, які могли би припинити прийом тоцилізумабу без ризику загострення захворювання (Nishimoto N. et al., 2014).

Результати досліджень із вивчення ефективності тоцилізумабу (SAMURAI, SATORI тощо) продемонстрували можливість застосування цього препарату як монотерапії. Ця тактика дає змогу значно зменшити кількість побічних явищ, зумовлених застосуванням комбінацій із метотрексатом.

Результати дослідження TOCERRA свідчать, що монотерапія тоцилізумабом або комбінація тоцилізумаб + метотрексат є обґрунтованим терапевтичним варіантом у пацієнтів із неадекватною відповіддю на попередні біологічні препарати. Слід зазначити, що тоцилізумаб продемонстрував триваліший ефект запам'ятовування (здатність відтворювати позитивний клінічний ефект після відновлення терапії) порівняно з інгібіторами ФНП. Поновлення терапії тоцилізумабом після тривалої відміни його застосування супроводжувалося вираженим клінічним ефектом у близько 90% випадків (Lauper K. et al., 2018).

Пряме порівняльне дослідження серед пацієнтів із РА, котрі припинили прийом метотрексату,



продемонструвало, що монотерапія тоцилізумабом ефективніша порівняно з монотерапією блокатормом ФНП адалімумабом за більшістю кінцевих точок (Smolen J. et al., 2018).

Група дослідників вивчала ефекти метотрексату на моноцитах людини клітинної лінії U937. Автори дійшли висновку, що цей препарат індукує експресію прозапальних цитокінів, як-от ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП. Науковці припускають, що ці ефекти можуть бути причиною таких відомих побічних явищ метотрексату, як пневмоніт, запалення слизових оболонок, зниження мінеральної щільності тканин (Olsen N. et al., 2014).

Ризик перелічених ускладнень необхідно обов'язково враховувати, призначаючи метотрексат. Саме тому перевагу слід віддавати комбінації імунобіологічних препаратів із метотрексатом або монотерапії імунобіологічними препаратами, особливо за наявності показань.

Згідно з рекомендаціями оновленого консенсусу, за наявності несприятливих чинників терапію РА можна починати з біологічних агентів без попереднього призначення синтетичних базисних протизапальних препаратів. Якщо необхідна монотерапія, то вибір, безумовно, слід зробити на користь тоцилізумабу.

Професор Н.М. Шуба нагадала, що монотерапія тоцилізумабом є обґрунтованою в таких випадках:

- 1) неможливість застосування традиційних базисних препаратів:
  - через побічні ефекти (порушення функції нирок, ураження печінки, гастроінтестинальна патологія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія тощо);
  - через дуже високу активність РА;
- 2) відсутність ефективності терапії метотрексатом, іншими традиційними базисними препаратами, блокаторами ФНП, ритуксимабом;
- 3) планована вагітність;
- 4) бажання хворого отримати швидкий ефект без попереднього застосування традиційних базисних препаратів.

З огляду на високу актуальність біологічної терапії РА, продовжуючи пошук ефективних і безпечних методів лікування цього захворювання, співробітниками кафедри терапії та ревматології НМАПО ім. П.Л. Шупика було проведено власне дослідження. У ньому оцінювали результати лікування пацієнтів із РА тоцилізумабом після попередньої терапії глюкокортикоїдами.

У дослідження було залучено 20 хворих на РА (17 жінок і 3 чоловіки) віком від 18 до 61 року з тривалістю захворювання від 3 міс до 10 років. Двох пацієнтів із тривалим перебігом РА було виключено з випробування у зв'язку з побічними ефектами. Із раннім РА спостерігалось 9 хворих, серед яких 4 були серопозитивними із середнім ступенем активності та 5 – серонегативними з високим і середнім ступенями активності. Тривалий перебіг РА мали 11 пацієнтів, з яких 8 – серопозитивні з високим і середнім ступенями активності та 3 – серонегативні.

Для верифікації діагнозу РА застосовували критерії Американської колегії ревматологів (ACR) і EULAR

(2010). Із метою визначення активності процесу підраховували кількість залучених суглобів, спостерігали вираженість болю за візуально-аналоговою шкалою, скутість і порушення функції суглобів, визначали швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень С-реактивного білка, ревматоїдний фактор.

Усім хворим перед включенням у терапію тоцилізумабом проводили загальноклінічні дослідження, скринінг на наявність маркерів вірусних гепатитів, оцінку ниркових і печінкових тестів, пробу Манту чи діаскінтест, рентгенографію легень і рентгенографічне дослідження найураженіших суглобів. Усім хворим, які отримували лікування тоцилізумабом, проводили загальноклінічні дослідження в динаміці, звертаючи увагу на вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, кількість лейкоцитів, ШОЕ, а також С-реактивний білок і ревматоїдний фактор (перелічені дослідження проводилися перед кожним уведенням препарату).

Важливість монотерапії біологічними агентами при РА пов'язана насамперед із тим, що комбінація біологічних препаратів із метотрексатом підвищує ризик розвитку інфекційних ускладнень порівняно з монотерапією. Щоб уникнути додаткового токсичного впливу синтетичних базисних препаратів, а також з огляду на вищу ефективність тоцилізумабу порівняно з ними, у хворих у піддослідній групі синтетичні базисні препарати не застосовували.

Із метою швидкого купірування активності процесу були обрані найбезпечніші дози глюкокортикоїдів (у цьому випадку – метилпреднізолону). Стартова терапія проводилася в режимі мініпульс-терапії препаратом Солу-Медрол 250 мг внутрішньовенно № 4 з подальшим переходом на пероральний прийом препарату Медрол дозою 8 мг/добу (лише в 1 пацієнта дозою 12 мг/добу).

Застосування метилпреднізолону дало змогу уникнути розвитку лейкопенії на тлі терапії тоцилізумабом. Хороша відповідь на застосування глюкокортикоїдів виявилася сприятливим прогностичним тестом у лікуванні РА.

За відсутності позитивних тестів на вірусні гепатити, туберкульоз, за нормальних показників ниркових і печінкових проб, за відсутності вогнищ інфекції, змін при рентгенологічному дослідженні легень пацієнтам починали проводити терапію тоцилізумабом (препарат Актрема) дозою з розрахунку 8-4 мг/кг 1 раз на 4 тиж.

#### Результати лікування хворих на ранній ревматоїдний артрит

До групи було залучено 9 пацієнтів із тривалістю захворювання до 6 міс. Уміст лейкоцитів як до лікування тоцилізумабом, так і в динаміці терапії був нормальним у всіх учасників (у межах  $4,1-7 \times 10^9/\text{л}$ ). Спостерігалось помірне зниження рівня гемоглобіну – 96-110 г/л; підвищення ШОЕ – 39-45 мм/год. Показники С-реактивного білка були підвищені в усіх пацієнтів – від 23 до 93 мг/л.

У процесі лікування (вже перед другим уведенням тоцилізумабу) вміст гемоглобіну підвищився до 120-127 г/л, ШОЕ знизилася до 3-6 мм/год. Рівень

С-реактивного білка перед другим уведенням був у межах нормальних значень (табл. 1).

Стосовно ревматоїдного фактора динаміки не виявлено. Клінічно в усіх пацієнтів відзначали відсутність суглобового синдрому як перед другим уведенням, так і перед наступними. Застосування тоцилізумабу у хворих на ранній РА продемонструвало високу ефективність, швидке купірування активності процесу та розвиток тривалої клінічної ремісії без терапевтичної підтримки.

#### Результати лікування хворих на тривалий ревматоїдний артрит

До групи було залучено 11 пацієнтів із тривалістю захворювання від 4 до 11 років. Спочатку тільки у 2 пацієнтів відзначали зниження рівня гемоглобіну – 100 та 116 г/л, який у процесі терапії тоцилізумабом підвищився до 130 і 131 г/л. Рівень лейкоцитів як до лікування тоцилізумабом, так і в динаміці терапії був у межах нормальних значень –  $5,1-7,6 \times 10^9/\text{л}$ .

Підвищену ШОЕ виявляли в усіх хворих – у середньому від 19 до 55 мм/год. Під час терапії ШОЕ знижувалася до норми (до 1-7 мм/год). Рівень С-реактивного білка був підвищеним у всіх пацієнтів і становив від 15 до 202 мг/л. Нормалізація цього показника спостерігалася вже перед другим уведенням тоцилізумабу (табл. 2).

Це дійсно важливо, оскільки зниження рівня С-реактивного білка є одним з основних критеріїв ефективності терапії тоцилізумабом. Значущих змін у динаміці показників ревматоїдного фактора виявлено не було.

Клінічна симптоматика, на котру насамперед звертають увагу пацієнти, також мала позитивну динаміку до другого введення тоцилізумабу та практично повністю зникла до третього введення. Зниження дози глюкокортикоїдів у цій групі хворих було поступовим (протягом 3-4 міс). Один пацієнт продовжував приймати глюкокортикоїди дозою 4-6 мг/добу.

В усіх пацієнтів із тривалим перебігом РА застосування тоцилізумабу супроводжувалося позитивними клініко-лабораторними та рентгенологічними ефектами.

На особливу увагу заслуговує пацієнтка В., вік – 22 роки, з тривалим перебігом РА, котра надійшла до стаціонару з високими показниками активності запального процесу. Рівень гемоглобіну – 97 г/л, ШОЕ – 51 мм/год, С-реактивний білок – понад 200 мг/л. Особливості цієї пацієнтки було ураження колінних суглобів і суглобів стопи, відсутність ураження суглобів кистей і променезап'ясткових суглобів.

Уже через 1 міс після введення препарату Актрема відзначалися зміни таких показників: гемоглобін – 130 г/л, ШОЕ – 4 мм/год, лейкоцити –  $6,8 \times 10^9/\text{л}$ , негативний С-реактивний білок. Суглобовий синдром значно зменшився, але не зникли припухлість і незначні болі в лівому колінному суглобі та суглобах стопи. Тривалість лікування становила 12 міс. У цей час зберігалися ШОЕ на рівні 3-6 мм/год, негативний С-реактивний білок і гемоглобін у межах норми.

Уже через 6 міс лікування суглобовий синдром практично був відсутній. У пацієнтки відзначалася позитивна рентгенологічна динаміка при дослідженні стоп. Прийом глюкокортикоїдів було повністю скасовано, оскільки спостерігалася повна ремісія.

Через 3 міс після відміни терапії пацієнтка завагітніла та без ускладнень народила в установленний термін. У період вагітності та після народження відзначалася тривала ремісія (протягом 4 років і 3 міс) без терапевтичної підтримки. Надалі пацієнтка знову завагітніла та народила другу дитину.

Отже, на озброєнні лікарів є гідний препарат, здатний активно пригнічувати розвиток ревматичного запалення та повертати пацієнтів до нормального життя. На підставі доведених фактів ми можемо стверджувати, що тоцилізумаб дає змогу ефективно контролювати як окремі прояви РА (симптоматичний ефект), так і рентгенологічне прогресування захворювання.

Підготував В'ячеслав Килимчук

Таблиця 1. Результати лікування хворих на ранній ревматоїдний артрит

n=9	До лікування		Через 1 міс терапії	
	Медіана	Міжквартильний інтервал (IQR)	Медіана	Міжквартильний інтервал (IQR)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	5,6	4,1-7	6,2	4,2-8,2
ШОЕ, мм/год	42,8	39-45	4,5*	3-6
Гемоглобін, г/л	103,4	96-110	123,5*	120-127
С-реактивний білок, мг/л	58,4	23-93	4,7*	2-7

Примітка: \* $p < 0,05$ .

Таблиця 2. Результати лікування хворих на тривалий ревматоїдний артрит

n=11	До лікування		Через 1 міс терапії	
	Медіана	Міжквартильний інтервал (IQR)	Медіана	Міжквартильний інтервал (IQR)
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,35	5,1-7,6	6,45	4,6-8,4
ШОЕ, мм/год	37,3	19-55	4,2*	1-7
Гемоглобін, г/л	108,2	100-116	123,5*	120-127
С-реактивний білок, мг/л	108,5	15-202	4,8*	2-6

Примітка: \* $p < 0,05$ .



# Аксіальний (анкілозивний) спондилоартрит і ревматоїдний артрит

## Від терапевта до ревматолога: супровід хворого

**Аксіальний спондилоартрит (СпА), псоріатичний і ревматоїдний артрит (РА) є імуніопосередкованими ревматичними захворюваннями. Характерною для таких захворювань є наявність хронічного запалення, про що свідчить зростання рівня фактора некрозу пухлини (ФНП) у синовіальній рідині, що, своєю чергою, запускає продукцію запальних цитокінів, а саме інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6, гранулоцитарно-макрофагального та гранулоцитарного колонієстимулювальних факторів (Cantini F. et al., 2009; Zidi I. et al., 2010).**

Аксіальний СпА – це хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням сакроілеальних з'єднань і хребта з формуванням синдесмофітів і подальшим анкілозуванням хребта, що часто поєднується з периферичним артритом, ентезитом, гострим переднім увеїтом і залученням внутрішніх органів (кишечник, серце, аорта, нирки, легені). У міру прогресування захворювання в пацієнта знижується рухомість хребта, що спричиняє інвалідизацію та різко погіршує якість життя (Davis J. et al., 2007). Поширеність СпА у світі в середньому сягає 1,9%. У 2015 р. поширеність СпА в Україні становила 35, а захворюваність – 2,7 випадку на 100 тис. населення; всього зареєстровано 9226 хворих. Чоловіки хворіють на СпА втричі частіше, ніж жінки. Залежно від популяції, частка чоловіків серед хворих зі СпА коливається від 65 до 80%.

Діагноз СпА встановлює лікар-ревматолог на підставі оцінки стану пацієнта за модифікованими Нью-Йоркськими діагностичними критеріями (1984) за наявності типових рентгенологічних змін. За відсутності рентгенологічних ознак анкілозивного СпА слід оцінити хворого за критеріями ASAS (2009) для дорентгенологічного аксіального СпА.

Найважливішим раннім симптомом СпА є типовий запальний біль у спині з такими ознаками:

- хронічний характер (тривалість – понад 3 міс);
- вік початку <40 років;
- поступовий розвиток;
- поліпшення після виконання фізичних вправ;
- відсутність поліпшення в спокої;
- нічний біль (із поліпшенням після пробудження).

У разі підозри на СпА необхідно виконати такі лабораторні й інструментальні обстеження:

- розгорнутий загальний аналіз крові;
- визначення HLA-B27;
- визначення концентрації С-реактивного білка;
- визначення рівнів загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності;
- визначення маркерів вірусних гепатитів (на першому етапі – HBsAg,

сумарні антитіла до HBsAg, сумарні антитіла до вірусу гепатиту С);

- електрокардіографія;
- оцінювання рентгенограм хребта, кульшових й інших уражених суглобів;
- магнітно-резонансна томографія кульшових суглобів за неможливості верифікації діагнозу за модифікованими Нью-Йоркськими діагностичними критеріями (1984);
- рентгенографія органів грудної клітки;
- консультації вузьких спеціалістів;
- ультразвукове дослідження суглобів та ентезисів;
- рентгенденситометрія кісток.

### Основні принципи лікування СпА

1. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи коксиби, рекомендують як ліки першої лінії для пацієнтів зі СпА за наявності болю та порушення рухливості.

2. Можна розглянути локальні ін'єкції глюкокортикоїдів (ГК) для лікування пацієнтів зі СпА. Системні ГК при ізольованому аксіальному ураженні використовувати не варто.

3. Немає жодних свідчень ефективності небіологічних базисних препаратів (БП) для лікування аксіального ураження.

4. У хворих на периферичний артрит можливе застосування сульфасалазину. За його неефективності та неможливості застосування біологічної терапії можливе використання метотрексату.

5. У пацієнтів із постійно високою активністю хвороби терапія, спрямована на пригнічення ФНП, має проводитися паралельно з традиційними методами лікування.

6. За наявності супутніх запальних захворювань кишечника слід застосовувати адалімумаб, голімумаб або інфліксимаб.

7. У пацієнтів із резистентним болем або інвалідністю та рентгенографічним свідченням структурного пошкодження, незалежно від віку, потрібно розглядати тотальне ендопротезування кульшового чи колінного суглоба.

8. У пацієнтів із тяжкою інвалідизувальною деформацією можна розглядати спінальну коригувальну остеотомію.

9. Хворим на СпА з критичним переломом хребта необхідна консультація нейрохірурга.

10. У всіх хворих на СпА необхідно розглядати можливість регулярного застосування індивідуальної та групової лікувальної фізкультури.

Госпіталізація показана при:

- першому введенні БП;
- відсутності відповіді на стартову терапію;
- загостренні СпА (поява нових симптомів, залучення нових анатомічних ділянок, підвищення рівнів лабораторних показників системного запалення за умови проведення адекватного лікування);
- наявності тяжкої супутньої патології чи розвитку ускладнень, верифікація та терапія котрих потребує стаціонарного спостереження хворого;
- наявності показань до хірургічного/ортопедичного лікування.

За даними відділу медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України, у 2010 р. поширеність РА становила 116 492 хворих (серед яких понад 52 тис. – особи працездатного віку), а захворюваність – 6190. Втрата працездатності та зростання інвалідизації – найголовніший соціально-економічний наслідок РА. Непрацездатність може виникати вже на ранній стадії розвитку хвороби та стає життєвою проблемою у 27% хворих на РА протягом перших 3 років після манифестації хвороби, а через 8-11 років виникає близько у 85% пацієнтів.

Діагноз РА встановлює лікар-ревматолог на підставі оцінки стану пацієнта за критеріями рекомендацій Американської колегії ревматологів і Європейської протиревматичної ліги (ACR/EULAR, 2010), які враховують ознаки залучення суглобів у запальний процес, серологічні критерії, гострофазові показники та тривалість симптомів. Пацієнтам, у яких оцінка за цими критеріями становить  $\geq 6$  балів із можливих 10, та хворим, які мають ерозивні зміни суглобів, характерні для РА, чи відповідний анамнез, який відповідає критеріям ACR/EULAR, встановлюють діагноз РА. Пацієнти, в яких оцінка становить <6 балів із 10, не можуть вважатися хворими на РА. Їхній статус має бути оцінений за тими самими діагностичними критеріями через 3 міс.

Найсуттєвішою ознакою раннього РА є клінічне виявлення синовіту. Загрозливими симптомами є:

- ураження дрібних суглобів кистей і стоп;
- уражено понад 1 суглоб;
- період  $\geq 3$  міс від виникнення симптомів і звернення до лікаря;
- ранкова скутість;
- нездатність стискати руку в кулак або згинати палець;
- наявність підшкірних вузликів;
- підвищена температура тіла впродовж  $\geq 2$  тиж.

Необхідні обстеження при підозрі на РА включають:

- загальний аналіз крові;
- встановлення рівня С-реактивного білка;
- встановлення концентрації загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності;
- визначення маркерів вірусних гепатитів;
- визначення ревматоїдного фактора;
- визначення антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду;
- проведення електро- та ехокардіографії;
- оцінювання рентгенограм суглобів, за відсутності рентгенограм – проведення рентгенографії кистей, стоп або інших уражених суглобів, а також магнітно-резонансної томографії й ультразвукового дослідження;
- рентгенографію органів грудної клітки;
- консультації вузьких спеціалістів;
- рентгенденситометрію кісток.

### Основні принципи лікування хворих на РА

1. Раннє застосування хворобомодифікувальних препаратів (ХМП) надає переваги в лікуванні та зумовлює меншу кількість побічних ефектів і відмов від прийому лікарських засобів. Встановлено, що комбінована базисна терапія ефективніша порівняно з монотерапією.

2. Пацієнтам із вперше діагностованим активним РА доцільно якомога швидше (оптимально – не пізніше ніж через 3 міс від моменту появи стійких симптомів) як терапію першої лінії призначити комбінацію метотрексату й одного чи декількох ХМП у поєднанні з короткочасним курсом ГК. За неможливості застосування комбінованої терапії – монотерапію зі швидким підвищенням дози до клінічно ефективної.

3. У пацієнтів із розгорнутою стадією хвороби додавання БП до терапії синтетичними ХМП дає змогу суттєво



покращити контроль симптомів, функціональні можливості та якість життя, уповільнити швидкість рентгенологічного прогресування.

4. При ранньому РА застосування ГК перорально в низькій дозі сприяє зменшенню вираженості симптомів і покращенню якості життя, водночас ГК модифікують перебіг раннього РА, але мало впливають на РА з хронічним перебігом. ГК у низькій дозі зазвичай переносяться добре та можуть зменшувати потребу в супутньому симптоматичному лікуванні.

5. Доведено, що неселективні НПЗП та інгібітори циклооксигенази-2 є корисними для зменшення вираженості симптомів РА (припухлість суглобів, біль, тривалість ранкової скутості, покращення функціональної здатності). Відсутні докази щодо відмінностей ефективності при порівнянні одних неселективних НПЗП з іншими або інгібіторами циклооксигенази-2.

Госпіталізація здійснюється:

- при першому введенні БП;
- за відсутності відповіді на стартову терапію;
- при загостренні РА (рецидивний артрит, залучення нових суглобів, підвищення рівнів лабораторних показників системного запалення);
- за наявності тяжкої супутньої патології чи розвитку ускладнень, верифікація та терапія котрих потребує стаціонарного спостереження хворого;
- за наявності показань до хірургічного втручання.

### Роль терапевта у веденні пацієнтів із ревматичними захворюваннями

**Завдання лікаря загальної практики – сімейної медицини, терапевта у веденні пацієнтів із ревматичними захворюваннями полягають у такому:**

- виявлення осіб, які мають загрозу розвитку СпА та РА, на підставі вивчення їхнього сімейного анамнезу з метою своєчасного лікування;
- організація необхідних діагностичних заходів;
- направлення до лікаря-ревматолога з метою встановлення діагнозу та призначення терапії, а також у разі підвищення активності захворювання (за клінічними чи лабораторними даними) чи виникнення серйозних побічних ефектів терапії, в умовах задовільного контролю хвороби; це доцільно робити 1 р/рік для контролю перебігу хвороби, ефективності та безпеки лікування;
- скерування до інших вузьких спеціалістів (наприклад, до дерматолога за наявності висипу, до гастроентеролога – при ураженні кишечника);
- сприяння виконанню рекомендацій спеціалістів хворим під час лікування;
- призначення додаткового симптоматичного лікування;
- забезпечення належної медичної реабілітації;
- надання рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень;

• надання інформації про доцільність використання функціональних устілок та ортопедичного взуття;

• сприяння залученню хворих до асоціацій пацієнтів і груп взаємодопомоги;

• проведення контролю безпеки застосування НПЗП, метотрексату, сульфасалазину;

• скерування на санаторно-курортне лікування за наявності показань і відсутності протипоказань.

### Застереження

**Сімейному лікарю / терапевту необхідно знати про деякі підводні камені в діагностуванні ревматичних захворювань.**

1. На початку захворювання всі показники аналізів крові хворих на СпА та РА можуть бути в межах норми.

2. До встановлення діагнозу за можливості (при слабкому чи помірному болю в спині та суглобах) не призначати НПЗП і в жодному разі ГК.

### Роль ревматолога у веденні пацієнтів із ревматичними захворюваннями

**Завдання ревматолога, до якого був направлений пацієнт із підозрою на ревматичне захворювання, полягають у такому:**

- встановлення діагнозу відповідно до сучасних критеріїв і рекомендацій;

• визначення кількості суглобів, які болять, і припухлих суглобів (при РА);

• збір сімейного анамнезу захворювання на РА чи інше системне ревматичне захворювання;

• повноцінне розгорнуте обстеження;

• встановлення цілей, призначення немедикаментозної та медикаментозної терапії;

• координація мультидисциплінарного лікування.

### Застереження

**Існують підводні камені, про котрі повинен знати лікар-ревматолог.**

1. Потрібно пам'ятати про підвищений ризик виникнення серцево-судинних захворювань і остеопорозу в пацієнтів зі СпА.

2. Пацієнтів із позасуглобовими проявами СпА (псоріаз, увеїт, запальні захворювання кишечника) лікар-ревматолог має лікувати в співпраці з відповідними фахівцями.

3. Призначаючи НПЗП, треба обов'язково брати до уваги ризики розвитку серцево-судинних, шлунково-кишкових і ниркових захворювань.

4. Оскільки при застосуванні БП підвищується ризик розвитку тяжких інфекцій, у тому числі туберкульозу, перед початком лікування цими препаратами пацієнти зі СпА та РА мають бути обстежені на наявність активного чи латентного туберкульозу.

Підготувала Лариса Стрільчук



# Здоров'я України<sup>®</sup> М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті

[www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)



повна версія всіх номерів  
Медичної газети «Здоров'я України»:  
загальнотерапевтичні та всі тематичні номери



# Постінсультна депресія: небезпеки та переваги медикаментозної корекції

**Висока розповсюдженість, а отже, й актуальність постінсультної депресії не викликає сумнівів. За даними українських і зарубіжних авторів, депресія має місце в 50-70% хворих, причому може розвиватися як у ранньому, так і в пізньому постінсультному періоді (Корсунская Л., Кушнір Г., 2003; Astrom M. et al., 1993).**

За інших видів цереброваскулярної патології поширеність депресії також є значною. Так, у разі дисциркуляторної енцефалопатії депресія виникає в 40-60% пацієнтів (Holms R. et al., 2002). Картина постінсультної депресії нагадує великий депресивний розлад, але відрізняється за частотою деяких симптомів (Gainotti G. et al., 1999; Lipsey J. et al., 1986). Зокрема, в осіб із постінсультною депресією зазвичай присутні перепади настрою, дратівливість або апатія, загальмованість. Натомість ангедонія, песимізм, суїцидальні настрої чи погіршення уваги є типовішими для великого депресивного розладу (Zhao F. et al., 2018). У будь-якому разі постінсультна депресія знижує фізичну активність, погіршує якість життя та достовірно підвищує ймовірність суїциду (Jiao J. et al., 2016; Pompili M. et al., 2012).

Причини виникнення депресивного компонента мають як екзогенну, так й ендогенну природу. Екзогенними причинами є виражений неврологічний дефіцит, який виник унаслідок інсульту, та пов'язані з ним безпорадність, зміна соціального статусу, втрата працездатності й соціальних контактів, ізолюваність. Своєю чергою, ендогенною причиною виступають безпосередні ефекти неврологічного дефіциту. Ймовірність депресії зростає за умови локалізації вогнища в передніх відділах мозку, лівій скроневій частці, зорових горбах, утім, деякі метааналізи не виявили достатньо надійних підтверджень цієї тенденції (Carson A. et al., 2000).

Чинниками, що, ймовірно, спричиняють розвиток постінсультної депресії, вважаються генетична схильність, запалення, нейрогенез у відповідь на ішемію, зміна вмісту нейротрофічних факторів, порушення кортико-стріато-палідо-таламо-кортикальних взаємозв'язків, розлади функціонування серотонінергічних, норадренергічних і допамінергічних шляхів. Незалежні систематичні огляди обсерваційних досліджень виявили, що предикторами постінсультної депресії виступають обмеження фізичних можливостей, тяжкість інсульту, наявність депресії до інсульту, когнітивні розлади, відсутність сімейної та соціальної підтримки (Hackett M. et al., 2005; Kutlubaev M., Hackett M., 2014; De Ryck A. et al., 2014; Ayerbe L. et al., 2013).

**Депресія – це не лише неприємний для хворого симптомокомплекс, а й фактор, який негативно впливає на результати реабілітації після перенесеного інсульту та погіршує нейропластичність (Parikh R. et al., 1990; Robinson R. et al., 1986).**

У результаті цього можуть посилюватися когнітивні порушення, в тому числі проблеми з орієнтацією в просторі та часі, розлади мови, зорово-просторові і моторні функції. У постінсультному періоді суїцидальні ризики вдвічі вищі, ніж у середньому в популяції (Корсунская Л., Кушнір Г., 2003). Окремим важливим для подальшого прогнозу аспектом депресії є підвищена смертність. У дослідженні P. Morris і співавт. (1993) у пацієнтів із гострою постінсультною депресією впродовж 10 років спостереження зафіксовано в 3,4 раза вищу смертність, аніж в учасників без депресії (p=0,007). Аналіз за допомогою методу множинної логістичної регресії з огляду на вік, стать, сімейний стан, соціальний клас, оцінку за шкалою MMSE (Mini-Mental State Examination), уживання алкоголю, наявність коморбідних станів, тип інсульту, його локалізацію, тяжкість інсультного ураження виявив, що тяжкість депресії незалежно асоціювалася зі смертністю (p=0,03). A. House та співавт. (2001) виявили, що у хворих з оцінкою >1 бал за субшкалою депресії опитувальника GHQ смертність у 2,4 раза перевищувала таку в пацієнтів з оцінкою 0. Загалом доведено, що депресія слугує чинником ризику смерті постінсультних хворих у період протягом 1-7 років після інсульту (Robinson R., Spalletta G., 2010). Зауважимо, що наразі дослідження з більшою тривалістю періоду спостереження відсутні.

Часто постінсультна депресія спостерігається не в чистому вигляді, а в складі комплексного психопатологічного синдрому, що загалом можна охарактеризувати як астено-депресивний синдром. Пацієнтам з астенодепресивним синдромом властиві сполучення погіршеного настрою зі зниженням рівня активності, підвищеною втомлюваністю, виснаженістю, нездатністю до тривалого фізичного чи психічного

навантаження; а також зменшення зацікавленості будь-яким видом діяльності, зокрема реабілітаційними заходами, втрата апетиту, розлади сну, дратівливість, тривожність, зниження концентрації уваги, суїцидальні думки. Особливо вираженими порушення з боку емоційно-вольової сфери є при локалізації вогнища ураження в зорових горбах.

**У багатьох хворих, які перенесли інсульт, має місце маскована депресія, за котрої на перший план виступають соматичні та вегетативні симптоми, астенія, панічні атаки, порушення поведінки (анорексія чи булімія) та сну, а також больовий синдром.**

У пацієнтів з інсультом виявити депресію особливо складно. Пов'язані з розладами мозкового кровообігу неврологічні симптоми на кшталт апрозодичної мови, абулії тощо можуть ускладнити діагностику постінсультної депресії (Duncan P. et al., 2005), тому слід звертати увагу навіть на незначні клінічні натяки на можливий депресивний розлад, як-от відмова від лікування та співпраці з медичним персоналом (Towfighi A. et al., 2016). І навпаки, після інсульту може відзначатися емоційна лабільність або псевдобульбарний ефект, що зумовлює встановлення помилкового діагнозу депресії. Хоча емоційна лабільність виснажує як пацієнта, так і його родичів, симптоми цього розладу зазвичай зменшуються з часом і не потребують фармакологічного лікування (Duncan P. et al., 2005).

Для корекції постінсультних депресивних розладів можуть застосовуватися антидепресанти, раннє призначення котрих покращує і фізичний, і когнітивний стан і може подовжувати постінсультну виживаність на період до 10 років (Robinson R., Jorge R., 2016). Застосування цих препаратів чинить сприятливий вплив на стан післяінсультних пацієнтів не лише за рахунок зменшення частоти депресій (Chen Y. et al., 2007), а й шляхом сприяння функціональному відновленню (Chollet F. et al., 2011; Mikami K. et al., 2011). Однак у ході проведення масштабних багатоцентрових досліджень було виявлено підвищення ризику повторного інсульту, пов'язане із застосуванням антидепресантів (Hackett M. et al., 2009; Yuan H. et al., 2012; Pan A. et al., 2011). Асоціація застосування антидепресантів із фатальними інсультами була ще потужнішою (Requignot R. et al., 2013).

**У 2012 році було опубліковано метааналіз D. Hackett і співавт. (Канада), в якому було узагальнено результати 16 досліджень за участю близько 500 тис. осіб, які приймали селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Показано, що прийом таких антидепресантів збільшував ризик інсульту на 40-50%.**

Різними авторами запропоновано низку біологічних механізмів, відповідальних за зв'язок між антидепресантами та розвитком інсультів. Так, антидепресанти пригнічують рецептори зворотного захоплення або активність метаболічних ферментів, таким чином підвищуючи концентрацію серотоніну, котрий, своєю чергою, індукує місцеву вазоконстрикцію та підвищує ризик ішемічного інсульту (Muhonen M. et al., 1997; Razaque Z. et al., 1999).

**З огляду на відмінності фармакологічної дії різних груп антидепресантів цікавим є дослідження Н.-Т. Juang і співавт. (2015). У цьому когортному дослідженні взяли участь 16 770 пацієнтів, які приймали різні антидепресанти, як «старі» трициклічні антидепресанти (ТЦА), так і сучасніші СІЗЗС, інгібітори моноаміноксидази (ІМАО) та ін. Було підтверджено, що всі застосовані антидепресанти незалежно від типу підвищують ризик виникнення повторного інсульту. Через цей факт з'ясування механізмів такого впливу не стали проводити з етичних міркувань. Дослідження було дочасно припинено, щоби не наражати учасників на небезпеку.**

Загалом протягом періоду спостереження антидепресанти живили 28% учасників. Серед пацієнтів, які лікувалися

антидепресантами, було більше жінок й осіб з ішемічним інсультом, а також спостерігалася більша розповсюдженість цукрового діабету, гіперліпідемії, хронічного обструктивного захворювання легень, раку. Найчастіше для монотерапії депресії застосовувалися ТЦА (38% випадків), СІЗЗС й ІМАО використовувалися рідше (14 і 2% випадків відповідно). Аналіз пропорційних моделей Кокса засвідчив, що застосування антидепресантів асоціювалося з вищим ризиком інсультів (відносний ризик (ВР) 1,49; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,30-1,70).

**Після усунення всіх потенційних детермінантів, які могли впливати на результат аналізу, підвищення ризику збереглося (ВР 1,42; 95% ДІ 1,24-1,62).**

Розрахунки, проведені окремо для кожної групи препаратів, виявили достовірне підвищення ризику для монотерапії ТЦА (ВР 1,41; 95% ДІ 1,14-1,74), СІЗЗС (ВР 1,31; 95% ДІ 1,00-1,73), іншими препаратами (ВР 1,46; 95% ДІ 1,15-1,84) та для лікування кількома антидепресантами (ВР 1,84; 95% ДІ 1,04-3,25). Зростання ймовірності інсульту мало місце в усіх проаналізованих групах, поділених за дозою препарату.

**Дійшли висновку, що в пацієнтів після інсульту, котрим було призначено антидепресанти, спостерігався на 40% вищий ризик повторного інсульту.**

Зв'язок був потужнішим для ішемічного інсульту, ніж для геморагічного. Підвищений ризик спостерігався для окремих класів антидепресантів (ТЦА, СІЗЗС) і застосування кількох препаратів цієї групи. Аналіз коморбідних патологічних станів встановив зростання ризику повторних інсультів у пацієнтів із діабетом.

У зв'язку зі встановленими даними щодо підвищення ризику повторного інсульту невролог, психіатр або сімейний лікар стикається з дилемою: з одного боку, застосування антидепресантів у постінсультних хворих спричиняє підвищення ризику повторного інсульту, а з іншого – ігнорування антидепресивної терапії істотно впливає на терміни та ступінь реабілітації, а також може стати причиною суїцидальних наслідків.

Обнадійливі результати надає застосування ноотропних препаратів з антидепресивним ефектом. Зокрема, прамірацетам у разі його призначення постінсультним хворим, окрім покращення когнітивної сфери, також значно знижував рівень депресії. За шкалою Бека на тлі терапії прамірацетамом рівень тривожності зменшувався більш ніж удвічі (з 20,2 до 9,5 бала) (Мищенко Т. і соавт., 2007). За шкалою Гамільтона прамірацетам у дозі 600 мг 2 р/добу знижував рівень депресії на 42% – із 19,2 до 11,2 бала (Martucci N. et al., 1991).

**Антидепресивна дія прамірацетаму забезпечується потенціюванням ефектів ендогенного метамфетаміну, активацією адренергічної нейромедіації шляхом стимуляції пресинаптичних адренергічних процесів, а також спрямованим впливом на гіпокамп, що не характерно для ноотропів.**

Оригінальною є також власне ноотропна дія препарату. Прамірацетам відновлює основний шлях нейротрансмісії – ацетилхоліновий. Відбувається це за рахунок стимуляції системи зворотного захоплення холіну, що, своєю чергою, відновлює весь ланцюжок кругообігу медіатора в синапсі (ацетилхолін – холін – ацетилхолін). Препарат відновлює як короткочасну пам'ять (через ацетилхолінові механізми), так і довготривалу – через пригнічення нейропептидаз. Взаємодія між короткочасною та довготривалою пам'яттю, просторова орієнтація, а також кірково-підкіркові зв'язки покращуються шляхом впливу прамірацетаму на структури гіпокампа.

Важливо зауважити, що ноотропна підтримка постінсультним хворим призначається тривалим, але курсом. Своєю чергою, серцево-судинні, антигіпертензивні, протидіабетичні препарати тощо приймаються пацієнтами довічно. На відміну від інших ноотропних і судинних засобів, прамірацетам не впливає на системну гемодинаміку та не метаболізується печінкою. Тому застосування прамірацетаму не потребує корекції у відповідних схемах лікування.

**Унікальне поєднання ноотропної й антидепресивної дії прамірацетаму надає можливість більш ефективного, безпечного та зручного лікування пацієнтів із серцево-судинними й цереброваскулярними захворюваннями.**

Підготувала Лариса Стрільчук



# Обмін сучасним досвідом щодо терапії когнітивних розладів, невропатій і черепно-мозкових травм

Наприкінці 2019 року в Одесі відбулася щорічна міжнародна конференція «Нейросимпозіум» – масштабна подія для неврологів України. Пропонуємо огляд доповідей, які прозвучали під час заходу, присвячених актуальним питанням сучасної неврології: запобіганню розвитку деменції, диференційній діагностиці діабетичної та хронічної запальної демієлінувальної поліневропатії, пошуку оптимальної тактики терапії радикулопатії, подоланню наслідків черепно-мозкової травми та субарахноїдального крововиливу.

Чи пам'ятатимете ви в 90 років, як вас звали?



Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Созонтович Чабан представив цікаву доповідь, що може стати «рецептом довголіття в соціально повноцінному стані» для кожного.

Проблема збереження «світлого розуму» в осіб похилого віку є надзвичайно гострою: за результатами дослідження PSICOTARD, середньосвітовий показник поширеності психічних розладів у віці  $\geq 65$  років становить 32,4%, причому когнітивні порушення очолюють рейтинг, сягаючи мінімум 20% (Kesler et al., 2005; Olivera et al., 2008). За даними Національного інституту з проблем старіння США (NIA), у 65 років імовірність розвитку хвороби Альцгеймера (ХА) становить 10%, у 85 років – 50%. Організація Об'єднаних Націй прогнозує збільшення кількості населення віком від 60 років у 2025 р. до 1 млрд 121 млн, що у 5 разів більше порівняно з 1950 р., при цьому частка всього населення зростає лише втричі.

Згідно з Керівництвом щодо діагностики та статистики психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5), термін «деменція» замінено на «великий нейрокогнітивний розлад», окремо запроваджено поняття «малий нейрокогнітивний розлад», при цьому пам'ять не є обов'язковим доменом різних когнітивних порушень.

Як висловився О.С. Чабан: «Якщо вам здається, що дні щороку минають дедалі швидше, то знайте – в цьому винен ваш мозок, який старіє. Однією з ознак старіння мозку є ілюзія пришвидшення часу, котра є проявом зниження швидкості опрацювання сигналів» (European Review, 2018). Урбанізація модифікує процес старіння та деменції, з'являється новий термін «дементне місто»,

що значно відрізняється від «дементного села». Фізіологічно цей процес пояснюється так: об'єм амигдали та гіпокампа збільшується, виникають додаткові переживання, емоційні рішення, формується новий вид мислення – «кліпове», швидке, ефективне, інтуїтивне, нелогічне, що абсолютно не формує психологічну гнучкість та амортизацію біологічної нейродегенерації.

Також не слід ігнорувати роль структур, які відповідають за нюх: в осіб похилого віку, котрі втратили відчуття запаху, в чотири рази більше шансів померти впродовж наступних п'яти років.

Додаткову роль відіграють нейрони: здебільшого люди не пам'ятають себе до 4-річного віку. Амнезія пов'язана з гіперзбудливістю нових нейронів, які пропускають інформацію транзитно, обробляють лише поточні події та не залишають згадки про минуле – так само в мозку пацієнта з ХА виявляють підвищену кількість нових нейронів, утворених зі стовбурових клітин, які не здатні тривало фіксувати події. У контексті нейрогенезу професор навів приклади актуальних міфів та їх успішного руйнування (табл. 1).

Що стосується питання фізичних навантажень, то 2018 р. в журналі *Neurology* було опубліковано статтю, де йшлося про те, що виконання аеробних вправ сприяє поліпшенню когнітивних функцій ефективніше, ніж статичне навантаження.

Нового значення набули метакогнітивні процеси: внутрішня ретроспективна та проспективна когніція (впевненість у виконанні завдання на запам'ятовування в минулому та майбутньому відповідно) дає змогу розширити комунікативні властивості й обрати пріоритети обробки зовнішньої інформації.

Доповідач представив методи об'єктивізації прогнозування виникнення діагнозу «великий нейрокогнітивний розлад», а саме біомаркери ХА (Miller, 2019):

- рівень т-протеїну в цереброспінальній рідині починає знижуватися за 34 роки до виникнення перших ознак когнітивного дефіциту;
- рівень фосфорильованого т-протеїну підвищується за 13 років до перших проявів;

- перші ознаки зниження пам'яті без задіяння інших психічних функцій проявляються за 15 років до початкових симптомів ХА;

- рівень пептиду А $\beta$  ( $\beta$ -амілоїду) 47 змінюється за 10 років до дебюту захворювання;

- анатомічні зміни (нейродегенерація) правої скроневої частки виявляються за 8,8, а лівої – за 2,2 року до початку ХА.

Для оптимального оцінювання когнітивних здібностей пацієнта професор О.С. Чабан порекомендував використовувати такі методи:

1. Короткий тест «Орієнтація – пам'ять – увага» (Katzman et al., 1983).
2. Тест «Батарея лобної дисфункції» (FAB).
3. Тест «Повторення цифр» (Wechsler, 1945; Wade, 2000).
4. Тест Mini-Cog.
5. Коротку шкалу оцінки психічного статусу (MMSE).
6. Самостійно виконуваний тест SAGE.
7. Тест «Малювання годинника».
8. Оцінювання мови пацієнта.

Недостовірними виявилися дані тесту Векслера для оцінки загальних інтелектуальних здібностей у віковому діапазоні від 16 до 64 років (WAIS-R) та IQ-тесту.

Головною метою лікування пацієнта з нейрокогнітивним розладом (табл. 2) є відновлення чи збереження соціальної незалежності, зменшення симптомів когнітивних порушень, стабілізації клінічного стану. Ефект досягається приблизно в 60% за умови безперервності приймання препарату, проте слід зважати, що цілий спектр терапевтичних втручань неефективний. Так, не доведено користі від призначення біостимуляторів, вітамінів В та Е, біологічно активних речовин, фолатів, статинів, нестероїдних протизапальних засобів, ацетилсаліцилової кислоти, магнітостимуляції головного мозку. Необхідно також пам'ятати, що бензодіазепіни, нейролептики та зопіклон посилюють когнітивний дефіцит (Pink et al., 2018).

Наприкінці доповіді професор навів доказову «формулу довголіття», складовими котрої є наявність:

- домашньої тварини;
- щасливого шлюбу;
- вищої освіти, постійного навчання;
- емоційного врівноваження, позитивного настрою;
- збалансованого харчування;
- великої кількості друзів;
- оптимальної маси тіла, фізичної активності.

Скоротити життя на 10 років можна, якщо розлучитися, не закінчити школу та проживати біля траси (за даними дослідження науковців Університету ім. Макмастера, Гамільтон, Канада, 2008).

**Профілактика деменції:  
як слід харчуватися, скільки споживати  
алкоголю та як довго займатися спортом**



Керівник досліджень і розробок ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (м. Київ), кандидат медичних наук Віктор Олександрович Холін вважає, що беззаперечним є факт впливу генетичних особливостей, епігенетичних змін, способу життя та факторів зовнішнього середовища на когнітивні функції індивідуума. Так, у європейському про-

спективному дослідженні ракових захворювань і харчування (EPIC) виявлено, що вегетаріанці й особи, котрі споживали рибу, мали нижчий ризик розвитку ішемічної хвороби серця, ніж ті, хто їв м'ясо. Водночас у групі вегетаріанців було виявлено вищу частоту геморагічного інсульту та загальної кількості інсультів (Tong et al., 2019).

Протягом 20 років досліджувався вплив середземноморської дієти: переважання продуктів рослинного походження; максимальне обмеження споживання червоного м'яса та солі; жири замінені на оливкову олію; в раціоні 20% білків, 30% жирів, 50% вуглеводів; термічна обробка на грилі / в духовці.

Продовження на стор. 16.

Таблиця 1. Розвінчання міфів про нейрогенез

Міф	Факт
Ушкоджені чи старі ділянки мозку відновлюються	Лише дві ділянки мозку здатні відновлювати та продукувати нові нейрони: гіпокамп і субвентрикулярна зона
Нейрони мігрують у місця ураження та дефіциту	Нейрони, що утворилися в гіпокампі, можуть зміститися на відстань, яка не перевищує їхній розмір удвічі. Нейрони субвентрикулярної зони дійсно здатні переміщатися каналами гліальних трубок, однак лише в нюхові цибулини, а не в кору
Стволові клітини мозку диференціюються в нові нейрони в міру потреби мозку	Нові нейрони* є детермінованими (запрограмованими) на окремий клас, тип, участь у діяльності головного мозку й ніколи не «перекваліфікуються»

Примітка: \* нові нейрони потрібні мозку для еволюційно найважливіших процесів: нюхового навчання (у гризунів нейрогенез найбільшою мірою необхідний для нюху, тому він активно спрямований на нюхову цибулину; в людей нові нейрони орієнтовані на запах, що приносить задоволення й відіграє роль у створенні нейронних шляхів «стимул – дія – задоволення»); просторової орієнтації (гіпокамп відповідає за диференціацію в пам'яті подібних і близьких за значенням подій у просторі – подібні події не мають накладатися); пам'яті (нові нейрони є найбільш гіперзбудливими, тому активуються в процесах запам'ятовування).

Таблиця 2. Терапевтична стратегія при нейрокогнітивних розладах різної етіології та ступенів вираженості (Pink et al., 2018)

Ступінь нейрокогнітивних розладів	ХА		Інші причини*	
Легкий	Донепезил	–	Галантамін	–
Помірний	Галантамін Ривастигмін	Мемантин (за непереносимості інгібіторів холінерастери)		
Тяжкий	Мемантин	–	Донепезил Ривастигмін	Мемантин** (за непереносимості інгібіторів холінерастери чи проти-показань до їх приймання)

Примітки. \* Хвороби Піка, Крейтцфельда – Якоба, Гентінгтона, Паркінсона; судинна та змішана судинно-атрофічна деменція; енцефалопатія Бінсвангера; деменція на тлі метаболічних порушень, новоутворень, травм, дефіциту вітаміну В<sub>12</sub>, гіпотиреозидизму, хронічної легеневої та серцевої патології, інтоксикації, гідроцефалії тощо.

\*\* Мемантин є неефективним у разі фронтотемпоральної деменції та деменції внаслідок розсіяного склерозу.



# Обмін сучасним досвідом щодо терапії когнітивних розладів, невропатій і черепно-мозкових травм

Продовження. Початок на стор. 15.

Встановлено, що в осіб, які дотримувалися такого раціону, зберігалася стабільна когнітивна функціональна спроможність; натомість у групі учасників, які порушували дієту, було виявлене суттєве зниження показників когнітивної функції відповідно до результатів тестування із застосуванням короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) (Tanaka et al., 2018).

Метааналіз 11 проспективних досліджень за участю 29 155 осіб свідчить, що високе споживання кави не призводить до когнітивного зниження чи деменції, навпаки – вища прихильність до кофеїну асоційована з меншим ризиком розвитку ХА (Liu et al., 2016).

Згідно з іншим джерелом, підтверджено інформацію, що споживання кофеїну в помірній і значній кількості сприяє збереженню когнітивної функції; додатково виявлено негативний зв'язок між збільшенням споживання вина й об'ємом білої речовини головного мозку (білатерально). Проте вживання вина в низьких дозах асоційоване з кращими збереженням білої речовини мозку та станом церебрального кровотоку в когнітивно стабільних осіб похилого віку (Haller et al., 2010).

За словами В.О. Холіна, не було отримано доказів щодо користі впливу вітамінів або мінеральних добавок на когнітивне зниження чи деменцію в когнітивно інтактних дорослих або літніх осіб (хоча наявні дані не дають змоги зробити однозначний та остаточний висновок). Є деякі позитивні результати на користь ефективності довготривалого приймання вітамінних добавок з антиоксидантною дією (Rutjes et al., 2018).

Позитивний зв'язок було виявлено між споживанням протеїну, холестерину, вітамінів В<sub>6</sub> та В<sub>12</sub>, калію, заліза, фосфору, магнію, ліпопротеїнів високої щільності й активацією дорсолатеральної префронтальної кори, що пов'язана з робочою пам'яттю, увагою, плануванням і функцією приймання рішень. Додатково встановлено, що вітамін В<sub>6</sub> корелює з більшою швидкістю когнітивного процесингу й активацією дорсолатеральної префронтальної кори (Lau et al., 2018).

Що стосується вітаміну D<sub>3</sub>, то в здорових осіб не було зафіксовано його впливу на стан когнітивної функції (Maddock et al., 2017). Водночас у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу знижений рівень вітаміну D<sub>3</sub> може бути незалежним предиктором незадовільного когнітивного функціонування (Rui-Hua et al., 2019). У тих, хто страждає на помірні когнітивні порушення та ХА, також простежується асоціація зі зниженим рівнем холекальциферолу (вітаміну D<sub>3</sub>) (Ouma et al., 2018). Така тенденція може бути частково пояснена зменшенням об'єму гіпокампа та порушенням структурних зв'язків у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D<sub>3</sub> (Al-Amin et al., 2019).

Лектор не оминув увагою дослідження, в якому було підтверджено користь призначення препарату мемантин пацієнтам із ХА на тлі дефіциту вітаміну D<sub>3</sub>. Додатково до мемантину призначення холекальциферолу сприяло позитивному результату лікування та призупиненню прогресування когнітивних порушень (Lemire et al., 2018).

На додаток у метааналізі Jia та співавт. (2019) виявлено, що фізична активність і виконання вправ можуть поліпшити

когнітивні функції в осіб похилого віку з ХА. Доповідач зазначив: «Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує помірну фізичну активність протягом 150 хв/тиж або інтенсивну – 75 хв/тиж. Дослідження за участю літніх осіб показують, що систематичні 15 хв помірної фізичної активності на добу подовжують очікувану тривалість життя на три роки». До того ж лектор підкреслив, що не слід ігнорувати хронічний стресовий фактор: всесвітній звіт про ХА визнає прямий вплив стресових ситуацій на життя пацієнта та його кореляцію з ризиком виникнення ХА. Досвід соціально-економічних негараздів у молодому віці збільшує вірогідність розвитку когнітивних порушень.

## Діабетична поліневропатія: можливі діагностичні помилки



**Професор кафедри неврології № 2 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук Олена Леонідівна Товажнянська** розпочала доповідь із наведення статистичних показників. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), станом на 2015 р. у світі налічувалося 415 млн пацієнтів із ЦД, а у 2040 р. прогнозується зростання кількості

до 642 млн. При встановленні діагнозу ЦД 2 типу в 5-10% хворих уже наявна діабетична поліневропатія, 30-40% – ретинопатія, >40% – клінічні прояви атеросклерозу. Як відомо, діабетична поліневропатія є основною причиною розвитку діабетичної стопи та нейроартропатії Шарко.

До класифікації периферичних діабетичних поліневропатій включені (Pop-Busui et al., 2017):

- діабетична сенсомоторна поліневропатія;
- діабетична поліневропатія малих волокон;
- автономна невропатія;
- гіперглікемічна поліневропатія;
- гостра «кахектична» поліневропатія;
- діабетична люмбосакральна радикулоплексопатія (діабетична аміотрофія);
- діабетична цервікальна радикулоплексопатія;
- діабетична торакальна радикулопатія;
- мононейропатія, зокрема множинна мононейропатія;
- краніальні невропатії.

Діабетична поліневропатія – симетрична, переважно сенсорна, аксональна поліневропатія. Під час проведення електронейроміографії відзначають ознаки дегенерації аксонів і прогресувальної втрати нервових волокон (зменшення амплітуди сенсорних і моторних реакцій), помірне зниження швидкості проведення імпульсів моторними волокнами.

Професор О.Л. Товажнянська в контексті доповіді розглянула клінічний випадок комбінації діабетичної поліневропатії й ознак хронічної запальної демієлінізувальної поліневропатії (ХЗДП). У проспективному дослідженні K.R. Sharma та співавт. (2002) виявлене частіше виникнення ХЗДП у пацієнтів із ЦД (32/189; 16,9%), аніж у таких без ЦД (17/938; 1,8%). Ризик розвитку ХЗДП в 11 разів вищий серед хворих на ЦД. В огляді F.T. Rotta

та співавт. (2000) показано, що у 26% пацієнтів із ХЗДП було встановлено ЦД. Однак у когорті хворих на ХЗДП A. Chio та співавт. (2009) виявили лише 9% осіб із ЦД, що дало змогу дійти висновку стосовно відсутності патогенетичної кореляції між цими нозологіями.

Утім, як зауважила доповідачка, діабетичне ураження нервів може бути тригером розвитку імунітопосередкованих невропатій. Активовані макрофаги, Т-клітини й автоантитіла беруть участь у вогнищевому ураженні мієлінової оболонки. Прогресувальна втрата імунітологічної толерантності до компонентів периферичних нервів (мієлін, шванівські клітини, аксони) є причиною формування ХЗДП (Uncini et al., 1999; Dunnigan et al., 2004).

Якщо розглянути ЦД як прояв автоімунного поліглюандулярного синдрому, спричиненого лімфоцитарною інфільтрацією тканин органів-мішеней (щитоподібна залоза, наднирники, підшлункова), циркуляцією органоспецифічних антитіл, порушенням Т-клітинної ланки імунітету (дефект Т-супресорних лімфоцитів), ХЗДП може бути не наслідком ЦД, а складовим компонентом генералізованої автоагресії.

Існує декілька варіантів автоімунного поліглюандулярного синдрому:

- **I тип:** розпочинається в дитинстві, включає хронічний кандидоз шкіри та слизових, гіпопаратиреоз, наднирникову недостатність (≥2 ознаки);

- **II тип:** розпочинається в дорослому віці (в середньому 30 років), частіше в жінок, характеризується наднирковою недостатністю (100% випадків), гіпо-, гіпертиреозом, автоімунним тиреоїдитом, ЦД 1 типу;

- **III тип:** розпочинається в дорослому віці, частіше в жінок, характеризується гіпотиреозом, автоімунним тиреоїдитом, ЦД 1 типу (Larina та співавт., 2009).

Загалом роль автоімунного механізму поліневропатії при ЦД, за словами доповідачки, підтверджується низкою досліджень. Так, рівень антинуклеарних антитіл у пацієнтів із діабетичною невропатією був у 50 разів вищим, аніж в осіб контрольної групи (p<0,001). Вторинний аналіз підтвердив кореляцію між наявністю антитіл і неврологічними проявами (Janahi et al., 2015).

V.D. Mitchell і співавт. у 1991 р. повідомили про виявлення схожої експресії молекули основного комплексу гітосумісності II класу, досліджуючи шванівські клітини при ХЗДП та діабетичній аміотрофії. D. Younger і співавт. у 1996 р. простежили в 60% зразків біопсії литкового нерва від 20 пацієнтів із різними типами діабетичної невропатії наявність лімфоцитарного мікроваскуліту чи периваскуліту, ендонейрональних Т-клітинних інфільтратів із підвищеною експресією фактора некрозу пухлини та цитокінів. Відмітні особливості ізольованої діабетичної поліневропатії та її комбінації з ХЗДП представлено в таблиці 3 (Breiner et al., 2014; Dunnigan et al., 2013; Lotan et al., 2015).

Менеджмент осіб із діабетичною невропатією, оснований на рекомендаціях Американської асоціації діабету (ADA, 2017), включає:

1. При ЦД 1 типу: жорсткий контроль глікемії значуще зменшує розвиток діабетичної невропатії та рекомендований для її профілактики.

2. При ЦД 2 типу з множинними факторами ризику та супутньою патологією: інтенсивний контроль глікемії має помірну ефективність у запобіганні виникненню діабетичної невропатії.

3. За умови предіабету / метаболічного синдрому / ЦД 2 типу: модифікація способу життя рекомендована для запобігання розвитку діабетичної невропатії.

Додатково професор навела висновки останніх досліджень (Boulton et al., 2013; Javed et al., 2015):

- використання Актівегіну протягом 160 днів у пацієнтів із ЦД 2 типу та клінічними проявами діабетичної поліневропатії сприяло зменшенню симптомів невропатії, зниженню порогу вібраційної чутливості та поліпшенню сенсорної функції (Ziegler et al., 2009);

- α-ліпоєва кислота запобігала утворенню реактивних форм кисню;

- бенфотіамін запобігав ураженню судин;
- інгібітори альдозоредуктази (ізодибут) підвищували активність сорбітолдегідрогенази в 1,2-1,4 раза, завдяки чому пригнічували сорбітоловий шлях обміну глюкози (його активність значно підвищена у хворих на ЦД) і не допускали накопичення сорбітолу в судинній стінці, нервах, кришталику; гальмували процеси глікозилювання білків;

- інгібітори протеїнкінази С запобігали активації синтезу низки протеїнкінази, янус-кінази й активаторів транскрипції, що зменшувало продукування факторів росту (насамперед трансформувального фактора росту-β та фактора росту ендотелію судин) і компонентів позаклітинного матриксу, що надалі не дало змоги розвинути протейнурию та нефросклерозу;

- фактори росту нервів стимулювали регенерацію.

Таблиця 3. Диференційні ознаки ізольованої діабетичної поліневропатії та її комбінації з хронічною запальною демієлінізувальною поліневропатією

Ознака	Діабетична поліневропатія	Діабетична поліневропатія та ХЗДП
Домінуючі клінічні ознаки	Сенсорні: біль, дизестезія, оніміння, порушення проприоцепції	Моторні: гіпо- чи арефлексія, парез
Локалізація	Дистальна, симетрична	
Автономна невропатія	Характерна	Нехарактерна
Ознаки невропатії	Легка/помірна (15-40 балів за шкалою NIS)	Тяжка (>40 балів за шкалою NIS)
Прогресування	Повільне	Протягом 6-8 міс, іноді рецидивний перебіг
Патогенез	Дегенерація аксонів та прогресивна втрата нервових волокон	Демієлінізація нервових волокон
Діагностичні критерії	Зменшення амплітуди потенціалів дії м'язів (однак не <1 мВ) Зменшення потенціалів дії рухових нервів Нормальна / дещо знижена швидкість поширення збудження	Зменшення швидкості проведення імпульсу (на 30% нижче мінімального порогу в нормі) Збільшення дистальної моторної латентності (на 50% вище максимального порогу в нормі) Збільшення латентності F-хвилі (на 30% вище максимального порогу в нормі) Часова дисперсія Блоки проведення Відсутність F-хвилі принаймні у двох рухових нервах

Примітка: NIS – шкала невропатичних порушень.



Нині єдиним ефективним методом терапії ХЗДП є введення людського внутрішньовенного імуноглобуліну. Доцільність проведення плазмаферезу та призначення кортикостероїдів, за словами лекторки, є дискусійними питаннями.

О.Л. Товажнянська підсумувала, що виявленню ХЗДП у пацієнтів із ЦД перешкоджає низка проблем. Через схожість клінічних проявів діабетична поліневропатія може супроводжуватися вторинною демієлінізацією, а ХЗДП – вторинним аксональним ураженням. Необхідні наступні дослідження для розроблення ефективної стратегії профілактики й терапії розглянутих нозологій.

### Радикулопатія: професійний погляд та акцентування на відкритих питаннях



**Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії медичного факультету Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос і проректор Литовського університету наук про здоров'я, завідувач відділу неврології та нейрохірургії, професор Кестутіс Петріконіс (Каунас, Литва)** представили доповідь, присвячену застарілій проблемі больового синдрому при радикулопатії та висвітлили міжнародний стандарт допомоги пацієнтам, які страждають на цю патологію. Радикулопатія – об'єктивна сенсорна, моторна, вегетативна дисфункція внаслідок блокади нервової провідності, що часто проявляється парестезією, гіпестезією, парезом, атрофією та зниженням

рефлексів. Холодова гіпестезія асоційована з ураженням Аδ-волокон (холодові терморецептори) при впливі компресійного фактора; натомість гіпестезія тепла – немієлінізованих волокон типу С внаслідок запального процесу. За словами професора К. Петріконіса, основні симптоми корінцевого больового синдрому пов'язані із запаленням в спинномозковому ганглії (*ganglion spinale*): стиснення нормальних нервових корінців викликає імпульс, однак спинномозкового ганглія чи запалених задніх корінців – ірадіацію за Аβ-, Аδ- та С-волоконками (Howe, 1977).

Патологія корінцевого болю передбачає такі процеси (Dower, 2019):

- механічний вплив (компресія, ішемія, мікротромбоз);
- активація запального процесу (автологічне пульпозне ядро спричиняє запальний каскад – продукцію цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ) 1, 6, 8, фактора некрозу пухлини, інтерферону-α, простагландин Е2 тощо);
- запуск автоімунної агресії (протеїн S-100, антитіла проти глікофінголіпідів, інфільтрація лейкоцитами);
- нейрофізіологічні процеси (глутамат).

Професор К. Петріконіс додатково навів перелік генетичних предикторів (алелів) хронізації больового синдрому після гострого корінцевого болю: OPRM1 rs1799971 G (μ-рецептори, модуляція болю); COMT rs4680 G (сприйняття болю, андренергічна, дофамінергічна модуляція); MMP1 rs1799750 2G (деградація колагену, запалення міжхребцевого диска); IL1 rs1800587 T (запалення); IL1RN rs2234677 A (особливості імунної регуляції).

Логічним є питання стосовно адекватної терапевтичної тактики ведення хворого з хронічним больовим синдромом унаслідок радикулопатії. Професор М.М. Орос навів результати метааналізу даних пацієнтів після оперативного втручання з приводу радикулопатії (Weinstein et al., 2008), який виявив, що:

- через 1 рік клінічний стан прооперованих пацієнтів був достовірно кращим, аніж тих, хто відмовився від хірургічного втручання;
- через 2 роки стан прооперованих був дещо кращим, аніж у непрооперованих;
- через 4 роки стан хворих після хірургічного втручання та тих, хто лікувався лише консервативно, був однаковим;
- через 10 років пацієнти за консервативної терапії оцінювали свій стан як кращий, аніж пацієнти з групи оперативного лікування в анамнезі.

У клінічній практиці частою підставою для звернення по допомогу до нейрохірурга є виявлення екструзії диска та секвестрування його частини, проте саме дефрагментована частина диска піддається спонтанній резорбції природним шляхом, за участю макрофагів і Т-лімфоцитів, без формування злукового процесу, що має місце при хірургічному видаленні секвестру.

Безумовно, існує чотири показання до хірургічного втручання, при котрих ізолюване консервативне лікування може погіршити прогноз, а саме: синдром кінського

хвоста, гострий парез, порушення функції тазових органів і виражений резистентний біль протягом 6 тиж.

Однією з додаткових причин компресії корінця М.М. Орос назвав венозний застій, який посилюється в положенні лежачи на животі та сидячи. Підвищення тиску в черевній і грудній порожнинах спричиняє біль у спині через збільшення повнокров'я епідуральних вен і хребетного венозного сплетіння Батсона, в якому немає клапанів для регуляції напрямку руху венозної крові. Саме тому призначення протинабрякових агентів, наприклад дексаметазону, дає змогу зменшити венозний застій, набряк та іритацію.

Утім, певний спектр побічних явищ обмежує сферу застосування кортикостероїдів. М.М. Орос рекомендував віддавати перевагу препарату з кращим профілем безпеки – це есцинова сіль 2,6-діаміногексанової кислоти, L-лізину есцинат у дозі 10 мл/добу, що чинить знеболювальну, протизапальну, вентонізувальну, протинабрякову дію та має властивість змінювати реологію крові (Орос, Грабар, 2019). Вибір нестероїдних протизапальних засобів покладається на лікаря. Своєю чергою, спираючись на власний досвід і результати досліджень, професор акцентував увагу на знеболювальній дії декскетопрофену та кеторолаку. Для зменшення ризику хронізації болю слід додатково призначати прегабалін або дулоксетин. Спирним питанням є застосування антибактеріальних засобів та ацетилсаліцилової кислоти, наразі цих агентів немає в клінічних протоколах. Але, на думку доповідачів, є ймовірність, що парадигма їх призначення при радикулопатії зміниться.

### Субарахноїдальний крововилив у анамнезі: можливості модуляції нейропсихологічних процесів



**Завідувачка кафедри нервових хвороб і нейрохірургії факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Людмила Антонівна Дзяк** присвятила доповідь питанню субарахноїдального крововиливу (САК), що у 85% випадків є наслідком розриву внутрішньочерепних аневризм.

Основна стратегія нейропсихологічної реабілітації має враховувати головні скарги пацієнтів у віддаленому постоперативному періоді: зниження соціальної активності (96%), вегетативні порушення (65%), обмеження повсякденної діяльності (52%), головний біль (48%), підвищену втомлюваність (30%), порушення сну (28%).

Є багато факторів, які впливають на формування когнітивних порушень (КП):

1. Локалізація аневризми діє на прояви симптомів: лівобічна характеризується зниженням номінативної функції мови (функція називання), швидкості мовлення, обсягу оперативної мови; правобічна – зорово-просторовими розладами, порушенням зорової пам'яті.

2. При внутрішньомозковому крововиливі у скринінговому тесті на афазію, появу персеверацій; натомість внутрішньошлуночковий крововилив асоційований зі зниженням показників концентрації уваги, довготривалої пам'яті та появою персеверацій.

3. Поширеність САК корелює з частотою та ступенем порушень пам'яті, персеверацій: поширеність САК на три базальні цистерни відповідає 71% ризику КП, на п'ять – 83%.

4. На передній план можуть виходити дисфункція лобово-підкіркових утворень головного мозку, структур гіпокампального кола, скронево-тім'яно-потиличної ділянки, що є вирішальним фактором у появі симптомів КП.

До факторів, які впливають на розвиток КП при САК, доповідачка віднесла:

- ішемію;
- підвищення внутрішньочерепного тиску (більш ніж 200 мм вод. ст.);
- гіпоперфузію;
- порушення метаболізму;
- нейроендокринну дисфункцію (зміни рівня кортизолу й адренорикотропного гормону, що призводить до депресії, порушення сну);
- порушення ліквородинаміки;
- нейротоксичні ефекти крові;
- тривалий спазм перфорувальних лентикюлостріарних артерій.

У таких клінічних випадках терапевтичні, психологічні та педагогічні заходи мають бути спрямовані на компенсацію пошкоджених вищих психічних функцій (компенсаторна, замінна терапія нейротрансмітерного дефіциту), відновлення соціального статусу. Вона може включати: нейрометаболичні препарати, мембранопротектори, антиоксиданти, стимулятори нейро- й ангиогенезу, ендотеліоцитопротектори, коректори нейротрансмітерних порушень.

У цьому контексті професор Л.А. Дзяк розглянула застосування гопантевої кислоти, що діє максимально вибірково на рецептори до γ-аміномасляної кислоти типу В та D<sub>2</sub>-дофамінові рецептори. Перелічені характеристики дають змогу досягнути помірного седативного, транквілізуючого ефекту та поліпшити емоційний фон.

Окрім того, доповідачка зазначила, що дефіцит Mg<sup>2+</sup> може призводити до:

- гіперзбудливості клітин (супроводжується емоційною лабільністю, дратівливістю, тривогою, тахікардією, м'язовими скороченнями, болем у м'язах литок і ший, головним болем, диспепсією);
- дефіциту енергії та гіпоксії (підвищення стомлюваності, неадекватність теплообміну, виснаженість енергоресурсів);
- надлишку Ca<sup>2+</sup> та посилення ексайтотоксичності (порушення синтезу нейромедіаторів, обміну катехоламінів, когнітивні розлади);

• порушення утворення дофаміну в процесі метаболізму тирозину (зниження пам'яті, концентрації уваги, мотивації).

Своєю чергою, вітамін В<sub>6</sub> (піридоксин) є одним із головних факторів обміну амінокислот, синтезу нейромедіаторів, працездатності головного мозку.

Отже, професор запропонувала ефективні методи корекції КП за допомогою призначення гопантевої кислоти, препаратів магнію та вітаміну В<sub>6</sub>.

### Наслідки легкої черепно-мозкової травми

Розглядаючи питання щодо легкої черепно-мозкової травми (ЛЧМТ), за словами Л.А. Дзяк, слід пам'ятати про феномен парадоксальної дисоціації: відсутність неврологічного дефіциту в гострому періоді та прояви патологічного ураження головного мозку у віддаленому періоді ЛЧМТ. За деякими даними, до 9-11% пацієнтів залишаються інвалідами після струсу мозку. Ураження головного мозку є наслідком тупого удару з різким прискоренням, ротацією, зміщенням і деформацією великих півкуль відносно жорстко фіксованого стовбура мозку. Під дифузним аксональним ураженням, яке має місце при ЛЧМТ, розуміють натягнення та розрив аксонів у семіовальному центрі, підкіркових утвореннях, мозолястому тілі (Arciniegas, Silver, 2010).

На молекулярному рівні при ЛЧМТ відбувається зміна структури нейронів, глії під дією імпульсного впливу механічної енергії (Kim et al., 2018). Порушення нейротрансмітерної системи включає:

- ураження холінергічних ядер головного мозку;
- втрату холінергічних аферентних впливів;
- дисфункцію холінергічнозалежних шляхів передачі інформації;
- порушення холінергічнозалежних мнестичних процесів і когнітивної функції.

Доповідка представила клінічний випадок із літератури: в пацієнта з діагнозом ЛЧМТ було виявлене ураження білої речовини головного мозку в біфронтальній підкірковій ділянці. При перевірці когнітивних функцій за допомогою тесту Векслера продемонстровано часткову дисфункцію робочої пам'яті та швидкості відтворення на тлі середнього рівня коефіцієнту інтелекту (Shibata, Mashiko, 2016).

Загалом когнітивні порушення після ЛЧМТ часто залишаються субклінічними та непомітними для пацієнта й оточення, лише прицільне психоневрологічне тестування дає змогу їх виявити. При проведенні функціональної магнітно-резонансної томографії з використанням мнестичної парадигми в кожного третього пацієнта з ЛЧМТ виявлено недостатню активацію поясної звивини, гіпокампа, парагіпокампа; 6-го, 21-го, 37-го, 38-го й 40-го полів Бродмана.

Л.А. Дзяк пов'язала виникнення вищевказаних проявів із порушенням мікроциркуляторного русла (повнокров'я, набряк) у вигляді ураження малих судин і капілярів у білій речовині та субпендимальному шарі стінок Сільвієвого водопроводу й четвертого шлуночка (Lou et al., 2019).

За поточними критеріями, ЛЧМТ – травма в пацієнта з показником 13-15 балів за шкалою коми Глазго та тривалістю втрати свідомості до 30 хв, амнезією до 60 хв. Оскільки це клінічний діагноз, принциповим є проведення візуалізації кісток черепа та структур головного мозку для виключення перелому кісток, забиття мозку, субарахноїдального крововиливу, епі-/субдурального гематому із застосуванням комп'ютерної томографії, що є золотим стандартом діагностики в таких клінічних випадках.

Підбиваючи підсумки, професор зауважила, що в пацієнтів, які приймають антикоагулянти, необхідно визначати показник міжнародного нормалізованого відношення (рівень доказовості С). Гіпокоагуляцію при виявленні внутрішньочерпної гематоми слід корегувати призначенням вітаміну К та свіжозамороженої плазми. Такі хворі підлягають госпіталізації та нагляду (рівень доказовості С) (Vos et al., 2018). Із терапевтичною метою рекомендовано розглянути застосування таких препаратів, як тіотриазолін, пірацетам, цитиколін і L-лізину есцинат.

Підготувала **Маргарита Марчук**





## Индукцированный гипоксией фактор для лечения анемии при хронической болезни почек

**Хроническая болезнь почек (ХБП) – это нарушение структуры и функции почек, присутствующее в течение ≥3 мес. ХБП является огромной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, частота новых случаев существенно возрастает. По данным исследования Global Burden of Disease [1], опубликованного в 2015 г., смертность от ХБП за последние 10 лет увеличилась на 31,7%. Это заболевание занимает 17-е место среди причин летальных исходов [2].**

ХБП приводит к различным системным расстройствам, включая анемию, которая начинает проявляться при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (стадия III) [3]. При ХБП анемия встречается в 2 раза чаще (15,4%), чем в основной популяции (7,6%). Ее распространенность возрастает с каждой стадией ХБП: I стадия – 8,4%, II стадия – 14,6%, III-IV стадии – 26,4% и V стадия – 53,4% [4]. Анемия у пациентов с ХБП может быть вызвана одним фактором или комбинацией нескольких. К ним относятся дефицит эритропоэтина (ЭПО), потеря крови, снижение продолжительности жизни эритроцитов, хроническое воспаление, инфекционные заболевания, гемолитическая болезнь, повышение уровня гепсидина, вторичный гиперпаратиреоз, гипотиреозидизм, гемолиз эритроцитов, неполноценное питание (дефицит витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, железа), повышение уровня воспалительных цитокинов. Симптомами анемии являются усталость, бледность кожи, одышка, головокружение, учащенное сердцебиение. До 1990 г. для лечения тяжелой анемии, особенно у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, использовали препараты на основе железа, андрогены (нандролон) и переливание крови. К сожалению, это приводило к осложнениям в виде трансфузионных реакций, сенсбилизации и перенасыщения организма железом [5]. Последний может проявлять токсичность, неблагоприятное стимулирующее действие на рост бактерий, а также прямо влиять на клетки, вызывая их повреждение [6]. Существенным недостатком препаратов железа является образование реактивных форм кислорода – гидроксильных радикалов (окисление Fe<sup>2+</sup> → Fe<sup>3+</sup>).

Основными причинами анемии при ХБП считается относительный дефицит продуцирования ЭПО, недостаток железа и воспаление [7] (рис. 1).

ЭПО, один из гормонов почек, представляет собой гликопротеин (40% углеводного компонента) с м. м. 34 кДа, который стимулирует выработку эритроцитов. Его роль заключается в том, чтобы контролировать продукцию эритроцитов, регулируя дифференциацию и пролиферацию эритроидного предшественника клеток в костном мозге (рис. 2).

В последние три десятилетия при недостатке ЭПО применяют эритропоэзостимулирующие агенты (ЭСА), обычно в комбинации с железом. Их классификация представлена в таблице 1.

Впервые ЭПО был идентифицирован как медиатор клеточного ответа на гипоксию в середине XX века [8]. После очистки ЭПО из 2550 л мочи пациентов с анемией [9] была идентифицирована его 165-аминокислотная последовательность [10], что позволило эффективно клонировать ген ЭПО в 1985 г. [11, 12]. Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) был одобрен Управлением по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств

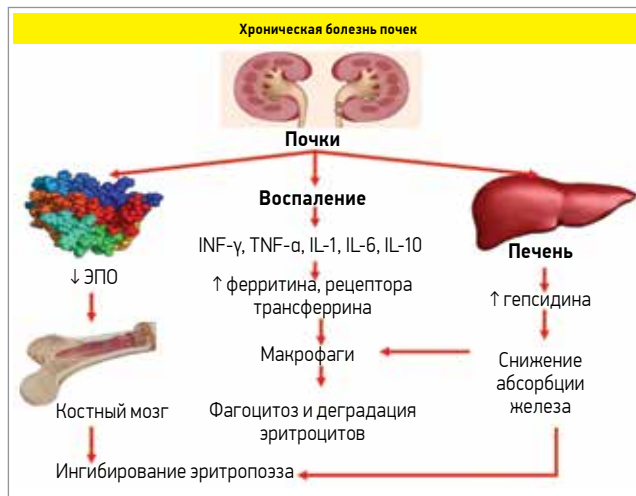


Рис. 1. Патофизиология анемии при ХБП

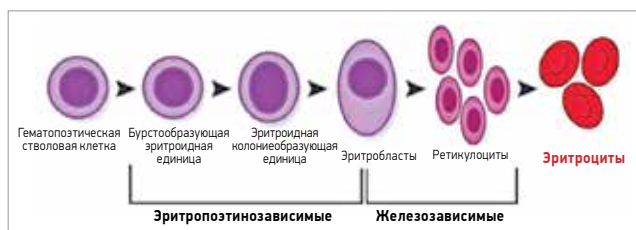


Рис. 2. Нормальный эритропоэз

США (FDA) в 1989 г. [13, 14]. В исследованиях было показано, что использование рчЭПО способствует повышению уровня гемоглобина (Hb), уменьшению необходимости в переливании крови и улучшению качества жизни [15]. В последнее время появились новые возможности лечения анемии у пациентов с ХБП, которые включают использование эритропоэтиновых агентов длительного действия, а также агонистов рецептора ЭПО (табл. 2) [16].

Наиболее частыми побочными реакциями, связанными с терапией ЭСА, являются гипертензия и тромбоземболические осложнения [17, 18]. У пациентов отмечались головная боль, тахикардия, отек, одышка, тошнота, рвота, диарея, местные реакции на инъекцию. Целью исследователей было найти

«святой Грааль», то есть целевые агенты для терапии анемии, которые не имели бы побочных эффектов. Как показали научные исследования, проводимые на протяжении последних лет, такими лекарственными препаратами могут стать ингибиторы фермента пролилгидроксилазы.

### Индукцированный гипоксией фактор

ЭСА, применяющиеся для лечения анемии при ХБП, имеют большое количество недостатков и могут спровоцировать неблагоприятные события, такие как повышенный риск тромбоза, сердечно-сосудистые осложнения, инфаркт миокарда, тромбоэмболия и смерть [19, 20]. Новые научные исследования показали, что в ответ на снижение напряжения кислорода в крови продуцируются факторы, которые регулируют экспрессию генов, участвующих в эритропоэзе. Так, в 1992 г. был идентифицирован продуцируемый гипоксией фактор (HIF), а в 1995 г. это соединение выделено в чистом виде [21, 22]. HIF представляет собой гетеродимерный белок, состоящий из двух компонентов: лабильной HIF-α и стабильной HIF-β субъединиц. HIF-α имеет три субъединицы – HIF-1α, HIF-2α, HIF-3α. В синтезе ЭПО первая из них принимает участие в эмбриональном состоянии и теряет свои функциональные свойства после рождения. HIF-1α также принимает участие в процессах ангиогенеза, опосредуемых фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), и в анаэробном метаболизме глюкозы. HIF-2α является наиболее важной субъединицей, которая экспрессируется в больших количествах в клетках организма, включая эндотелиальные клетки, гепатоциты, кардиомиоциты, глиальные клетки, пневмоциты и перитубулярные интерстициальные клетки почек. HIF-2α отвечает за контроль синтеза ЭПО у взрослых и метаболизм железа.

### Механизм действия HIF

Активность HIF регулируется путем гидроксирования двух пролиновых остатков (в положении 402 и 564) при помощи фермента пролилгидроксилазы из семейства HIF-PH – пролилгидроксилазного домена (PHD), который состоит из PHD1, PHD2 и PHD3 [23, 24].

При нормоксии HIF-2α не задействован, поэтому он инактивируется гидроксированием через протеасомный процесс деградации, индуцированный пролилгидроксилазой. Напротив, в условиях гипоксии, когда необходимо увеличить количество эритроцитов для улучшения транспорта кислорода, стабилизация

Таблица 2. Рекомбинантные эритропоэтиновые агенты и агонисты рецепторов ЭПО для лечения анемии

Лекарственный препарат	Молекула	Способ введения	Рекомендуемая доза	Побочные эффекты
<b>Первая генерация</b>				
Эпоэтин-α	Рекомбинантный ЭПО	Подкожно/внутривенно	50-100 МЕ/кг 3 раза в неделю	Помутнение зрения, боли в теле, диспноэ, головокружение, лихорадка
<b>Вторая генерация</b>				
Дарбэпоэтин-α	Рекомбинантный ЭПО	Подкожно/внутривенно	0,45 мкг/кг 1 раз в неделю	Увеличение сердечно-сосудистого риска
		Подкожно	0,75 мкг/кг 1 раз в 2 нед	
<b>Третья генерация</b>				
Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин-β	Активатор рецептора ЭПО	Подкожно/внутривенно	0,6 мкг/кг 1 раз в 2 нед	Гипертензия, диарея, головная боль, инфекция верхних дыхательных путей
Пегинесатид	Агонист рецептора ЭПО	Подкожно/внутривенно	0,04-0,08 мг/кг 1 раз в месяц	-

Таблица 1. Классификация ЭСА

Таблица 1. Классификация ЭСА	
Экзогенные ЭПО	Эпоэтин и аналоги
	ЭПО-миметики
Агенты, стимулирующие ЭПО	Ингибиторы пролилгидроксилазы
	GATA-ингибиторы (семейство транскрипционных факторов)
Агенты с другим механизмом действия	Антигепсидиновые агенты
	Антиактивининовые агенты

Таблица 3. Клинические исследования ингибиторов пролилгидроксилазы

Название препарата	Молекула	Компания-производитель	Ингибитор фермента	Период полувыведения, ч	Дозировка	Фаза клинических исследований
Роксадустат	FG-4592	Fibro Gen Inc. / Astellas Pharma Inc. / Astra Zeneca	HIF-PHD 1, 2, 3	12	3 р/нед	Фаза III
Вададустат	AKB-6548	Akebia Therapeutics	Неспецифичный	4,5	Ежедневно	Фаза III
Дапродустат	GSK-1278863	GlaxoSmithKline	HIF-PHD 2, 3	4	Ежедневно	Фаза III
Молидустат	BAY 85-3934	Bayer	HIF-PHD 2	Данных нет	Ежедневно	Фаза II
Энародустат	JTZ-951	Japan Tobacco Inc.	Неспецифичный	-	-	Фаза II
-	JNJ-42905343	Janssen Pharmaceuticals	Неспецифичный	-	-	Доклинические исследования



HIF-2 $\alpha$  осуществляется через ингибирование пролилгидроксилазы. В ряде исследований показано, что HIF-2 $\alpha$  является главной субъединицей, участвующей в регуляции экспрессии гена ЭПО и транспорте железа при гипоксии [25-27]. HIF активирует продуцирование ЭПО, трансферрина, церулоплазмину и рецептора трансферрина, что способствует увеличению транспорта железа из плазмы к тканям (рис. 3). HIF-1 $\alpha$  играет решающую роль в регуляции клеточного цикла гемопоэтических стволовых клеток, которые локализованы при гипоксии в нишах костного мозга. В ответ на стресс, каким является кровопотеря, гемопоэтические стволовые клетки быстро дифференцируются для регенерации эритроцитов. Стабилизация HIF-1 $\alpha$  при действии HIF-PH стимулирует гемопоэз через влияние на стволовые клетки костного мозга *in vivo*, которые не зависимы от ЭПО. Поэтому ингибиторы HIF-PH в отличие от обычных ЭСА могут способствовать повышению уровня Hb.

HIF-2 $\alpha$  экспрессируется в перитубулярных фибробластах, которые считаются основным местом продуцирования ЭПО в почках, и является ключевым фактором ответа на гипоксию. Однако в определенных ситуациях HIF-1 $\alpha$  контролирует ранний ответ на гипоксию. Убиквитинлигаза связывается с супрессором опухолевого белка Гиппеля – Линдау (VHL) вместе с куллином 2, элонгином C, RBX1 и распознает HIF-1 $\alpha$ , подготавливая ее для протеасомного разрушения. PHD1, PHD2 и PHD3 представляют собой негеможелезосодержащие диоксигеназы, для которых необходим кислород, 2-оксоглутарат как косубстраты и железо, аскорбат как кофакторы для проявления их ферментативной активности. Кроме того, активность PHD может модулироваться рядом метаболических промежуточных продуктов, включая реактивный кислород, аскорбат, сукцинат, фумарат и оксид азота. Кислородозависимая регуляция HIF в основном связана с деградацией субъединиц HIF- $\alpha$ , которая начинается с гидроксирования ферментами HIF-PH [28]. Поскольку для

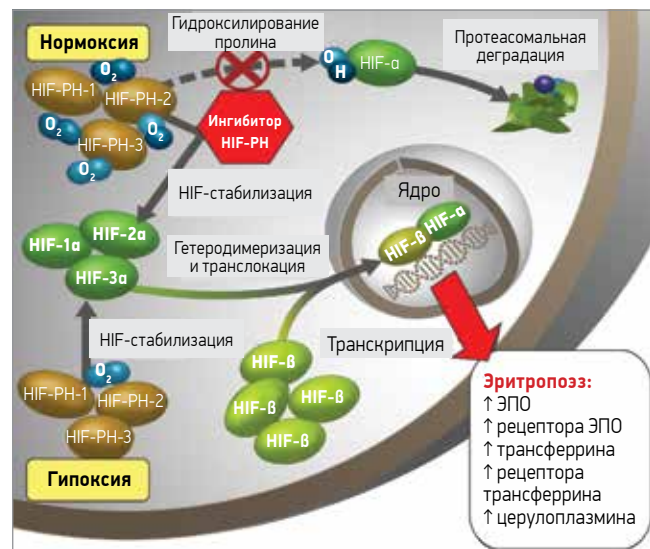


Рис. 3. HIF – ключевой фактор транскрипции, который продуцирует физиологический ответ на снижение уровня кислорода в тканях, активируя экспрессию определенных генов

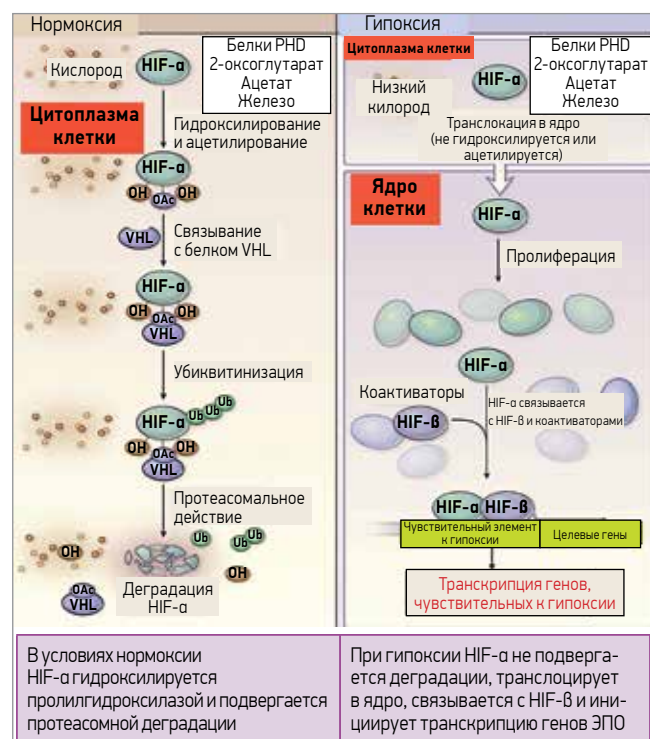


Рис. 4. Регуляция HIF при нормоксии и гипоксии

регуляции HIF ферментами HIF-PH требуется кислород, то при снижении его уровня пролилгидроксилирование не происходит. Это приводит к димеризации HIF- $\alpha$  с HIF- $\beta$  и их аккумуляции в ядре для регуляции HIF целевых генов [29] (рис. 4).

Ингибиторы HIF-пролил-4-гидроксилазы являются соединениями, обратимо ингибирующими каталитическую активность PHD. Это новый перспективный класс лекарственных препаратов, которые активируют HIF и повышают уровень эндогенного ЭПО, одновременно стимулируя метаболизм железа [30] (табл. 3).

### Роксадустат (FG-4592)

Представляет собой первую в своем классе небольшую молекулу, которая является ингибитором пролилгидроксилазы. Сейчас проходит клинические исследования III фазы для лечения анемии при ХБП [31]. Это совместная разработка компаний Fibrogen Inc., Astellas Pharma и Astra Zeneca [32]. Молекула роксадустата – это аналог 2-оксоглутарата, который стабилизирует HIF- $\alpha$  (рис. 5).

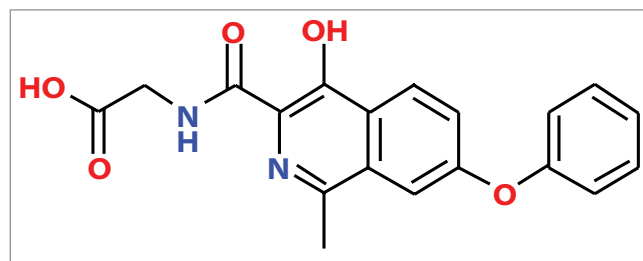


Рис. 5. Структурная формула роксадустата

### Фармакодинамика

Роксадустат ингибирует деградацию HIF- $\alpha$ , после чего HIF- $\alpha$  димеризуется с HIF- $\beta$  и транслицируется в ядро, где происходит активирование транскрипционного ответа на гипоксию путем активации эритропоэза (рис. 6). В клинических исследованиях I и II фаз было показано, что роксадустат стимулирует эритропоэз с продуцированием эндогенного ЭПО и подавлением гепсидина как непрямого регулятора абсорбции железа. При супрессии гепсидина увеличивается всасывание железа из тонкой кишки и происходит его выделение из мест хранения.

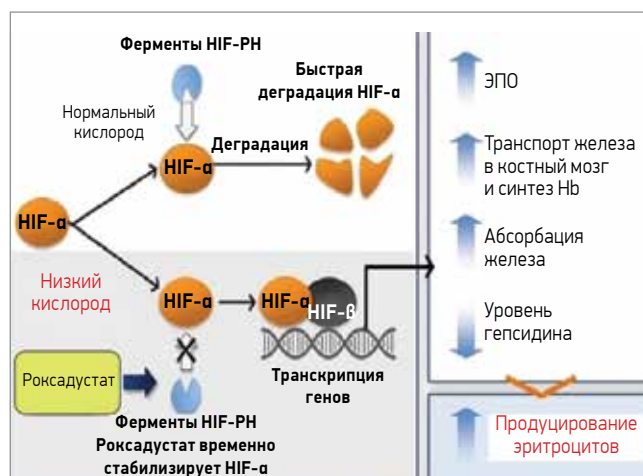


Рис. 6. Механизм действия роксадустата

### Фармакокинетика

Роксадустат вводится перорально, период его полувыведения составляет 12 ч. Для оценки действия препарата проводилось измерение эндогенного ЭПО и таких показателей железа, как общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), степень насыщения трансферрина железом (СНТЖ) и уровни гепсидина. При введении роксадустата в дозе 1,0 или 2,0 мг/кг 2 или 3 раза в неделю эндогенный ЭПО увеличивался в течение 4 ч от момента введения и достигал пика через 10 ч. К исходному уровню эндогенный ЭПО возвращался через 24-48 ч независимо от полученной дозы. После 6-недельного наблюдения отмечалось снижение СНТЖ и увеличение ОЖСС, а также значительное снижение уровня гепсидина [33].

### Клинические исследования Лечение анемии у пациентов с ХБП, не проходящих гемодиализ

В фазе II рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [34] была проведена оценка лечения роксадустатом у пациентов с ХБП III-IV стадий: СКФ – 15-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> с анемией (Hb  $\leq$ 11,0 г/дл).

Пациенты были рандомизированы для получения роксадустата в дозах 0,7; 1,0; 1,5 и 2,0 мг/кг или плацебо дважды в неделю в течение 4 нед или трижды в неделю в течение 26 дней. Последующие 12 нед после лечения проводилось наблюдение. Пациенты не получали аналога ЭПО, железо внутривенно, андрогены или трансфузию эритроцитов. Было отмечено увеличение Hb  $\geq$ 1 г/дл с первого дня и в последующие 2 нед. Всего были рандомизированы 117 пациентов с сопоставимыми исходными данными. Наблюдалось увеличение Hb (в зависимости от вводимой дозы) у пациентов, получавших роксадустат по сравнению с плацебо. При введении дозы роксадустата 1,5-2,0 мг/кг трижды в неделю зафиксирован более быстрый ответ Hb по сравнению с группами, получавшими препарат дважды в неделю. В отчетах сообщалось о 52 побочных действиях. Серьезные побочные реакции, такие как сосудистые события, перелом шейки бедра, боли в груди некардиального характера и одышка, зарегистрированы у 5% пациентов, получавших роксадустат, и у 4% – плацебо. Не отмечено случаев сердечно-сосудистого поражения или тромбоэмболии. Общими побочными эффектами для роксадустата были диарея, головная боль, боли в спине и усталость.

### Лечение анемии у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе

В открытом рандомизированном исследовании изучали действие роксадустата и экзогенного железа на анемию у пациентов, находящихся на гемодиализе [35]. В исследование были включены 60 пациентов. Из них 24 проходили гемодиализ и не получали дополнительно экзогенного железа, 12 пациентов были на гемодиализе, 12 – на перитонеальном диализе и получали железо перорально, еще 12 – на гемодиализе и получали железо внутривенно. Средняя доза перорального железа составляла 71 $\pm$ 50 мг, внутривенного – 50 или 62,5 мг в неделю. Роксадустат в дозе 4-4,3 мг/кг вводили 3 раза в неделю. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, – 50 $\pm$ 15 лет, 52% составляли мужчины. Среднее время от начала первого гемодиализа – 2,2 $\pm$ 0,9 мес, базовый уровень Hb – 8,3 $\pm$ 1 г/дл. Среднее значение Hb увеличилось на  $\geq$ 2 г/дл в течение 7 нед. Кроме того, общее среднее изменение от базовой линии Hb составило 3,1 $\pm$ 0,2 г/дл. Ответ Hb был выше у пациентов, получавших железо, чем у тех, кто железо не получал. Реакция была одинаковой независимо от пути введения железа. Уровни гепсидина снизились во всех группах. При этом наибольшее снижение (80%) наблюдалось у пациентов на гемодиализе, не получавших железа. Неблагоприятные события отмечались у 50% больных (характерны для лиц, находящихся на гемодиализе). Наиболее частыми неблагоприятными событиями были гипертензия (10%) и снижение СНТЖ (6,7%). Имели место два смертельных исхода, которые не были связаны с роксадустатом.

### Лечение анемии у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, которые ранее принимали эпоэтин- $\alpha$

В фазе II рандомизированного открытого исследования оценивали безопасность и эффективность роксадустата у пациентов на поддерживающей диализной терапии, которым внутривенно вводился эпоэтин- $\alpha$ . Часть I исследования длилась 6 нед с последующим 8-недельным наблюдением и оценкой роксадустата, применяемого в дозах 1,0; 1,5; 1,8 и 2,0 мг/кг 3 раза в неделю, по сравнению с ЭПО. Часть II длилась 19 нед с последующим 4-недельным наблюдением у 90 пациентов в 6 когортах с различными стартовыми дозами роксадустата для сравнения с аналогами ЭПО, равными 90 Ед/кг/нед. В части I исследования у пациентов, получавших самую низкую дозу роксадустата (1,0 мг/кг трижды в неделю), наблюдалась сопоставимая скорость ответа Hb от -0,5 г/дл или выше от базовой линии по сравнению с аналогами ЭПО. У пациентов, получавших пулированный роксадустат, среднее увеличение Hb от исходного составило 0,3 г/дл по сравнению с аналогами ЭПО. В части II исследования пациенты, получавшие роксадустат, достигли необходимого уровня Hb в течение 4 нед из 19 нед лечения по сравнению с аналогами ЭПО. Таким образом, роксадустат был более эффективен по сравнению с аналогами ЭПО для поддержания уровня Hb у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, не получавших

Продолжение на стр. 20.





А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

## Индукцированный гипоксией фактор для лечения анемии при хронической болезни почек

Продолжение. Начало на стр. 18.

внутривенно железа в дозе 1,5 мг/кг 3 раза в неделю. Профили безопасности препаратов были сопоставимы.

### Продолжающиеся клинические исследования

В настоящее время проводятся 9 клинических исследований III фазы с целью изучения безопасности, эффективности и долгосрочных эффектов роксадустата у пациентов с различными стадиями ХБП, включая пациентов на гемодиализе и не проходящих его. Сравнивается применение роксадустата с плацебо, дарбэпоэтином- $\alpha$  и эпоэтином- $\alpha$ . Эти исследования должны оценить роль роксадустата в возникновении побочных эффектов при сердечно-сосудистых событиях и злокачественных образованиях.

### Вададустат (АКВ-6548)

Представляет собой молекулу, которая является мощным ингибитором индуцируемого гипоксией фактора пролилгидроксилазы (HIF-PH) (рис. 7).

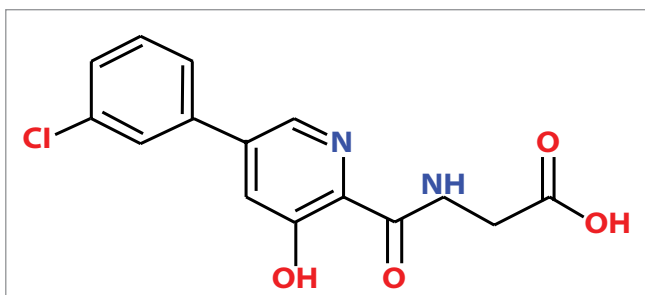


Рис. 7. Структурная формула вададустата

Механизм действия вададустата заключается в ингибировании HIF-PH, что способствует стабилизации и увеличению HIF. В свою очередь, HIF повышает продукцию Hb и эритроцитов, сохраняя при этом нормальные уровни ЭПО (рис. 8). Этот дифференцированный механизм действия более безопасный, чем у инъекционных рекомбинантных стимуляторов ЭПО, что позволяет избежать супрафизиологических уровней последнего и насыщения ЭПО-рецепторов в течение длительного периода времени. Стабилизация HIF-2 $\alpha$  отмечается при пероральном применении вададустата 1 раз в день.

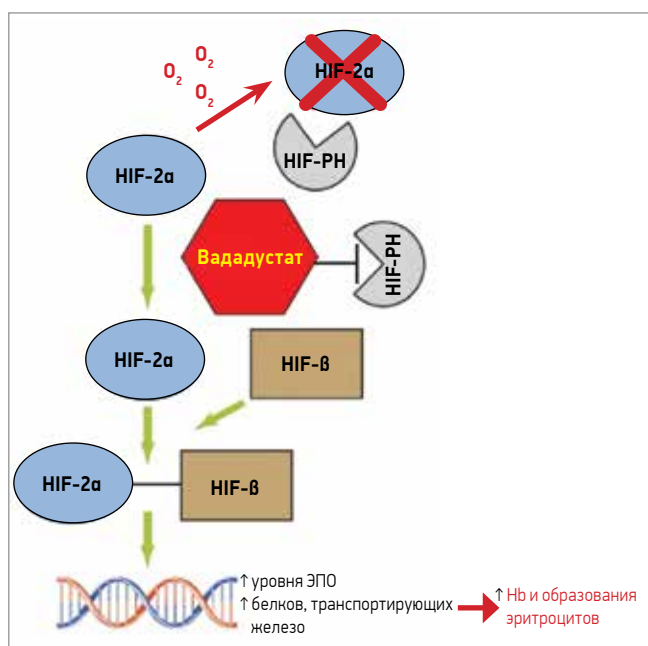


Рис. 8. Механизм действия вададустата

### Клинические исследования

Участники исследования (недиализные пациенты) с ХБП (n=93) были рандомизированы для приема возрастающих доз вададустата (240, 370, 500, 630 мг) или плацебо 1 раз в день в течение 6 нед [36]. Все участники получали 50 мг перорального железа ежедневно. Вададустат значительно увеличивал уровни Hb дозозависимым образом по сравнению с плацебо. В группе 630 мг 78% участников достигли ответа Hb  $\geq 1$  г/дл в течение 6 нед. Кроме того, индексы железа изменились в сторону

повышения эритропоэза дозозависимым образом через снижение гепсидина и ферритина и увеличение общей железосвязывающей способности. На последующей стадии IIb двойного слепого плацебо-контролируемого исследования участники были рандомизированы на три когорты, получающие титруемые дозы вададустата (начальная доза – 450 мг) или плацебо 1 раз в день в течение 20 нед [37]. В конце 20-й недели большинство участников, получающих вададустат, достигли первичной конечной точки (средний уровень Hb  $\geq 11,0$  г/дл или увеличение Hb  $\geq 1,2$  г/дл от исходного уровня) по сравнению с плацебо (53,9% против 10,3%;  $p < 0,001$ ). В исследовании II фазы была отмечена хорошая переносимость препарата, а побочные реакции сравнимы с типичными проявлениями при ХБП. Вададустат находится на этапе III фазы клинических исследований, которая состоит из двух программ – «недиализные пациенты» (PROTECT; около 3100 участников) и «пациенты на диализе» (INNOVATE; около 2600 участников), где одним из компонентов является дарбэпоэтин- $\alpha$  [38].

### Дапродустат (GSK-1278863)

Представляет собой молекулу для ингибирования HIF-PH (рис. 9). Образовывает прочные связи с ферментом и подвергается окислительному метаболизму в печени при действии CYP2C8 с периодом полувыведения 4 ч в дозе 100 мг. Дапродустат продемонстрировал дозозависимое увеличение различных фармакодинамических маркеров, таких как ЭПО, абсолютное количество ретикулоцитов, уровень Hb, ОЖСС, и дозозависимое снижение уровней гепсидина, ферритина.

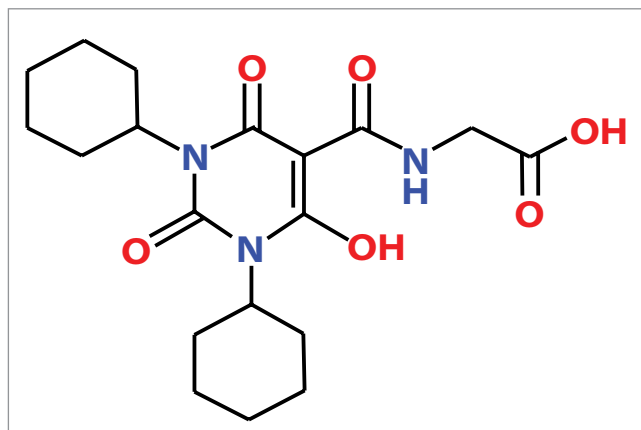


Рис. 9. Структурная формула дапродустата

### Клинические исследования

В доклинических исследованиях было показано, что дапродустат ингибирует PHD2 и PHD3 и таким образом стабилизирует как HIF-1 $\alpha$ , так и HIF-2 $\alpha$  in vitro [39]. В фазе I с возрастающей дозой дапродустата до 300 мг проводились исследования у пациентов с анемией и ХБП III-IV стадий, а также у здоровых пациентов [40]. Концентрации Hb и эндогенного ЭПО увеличивались дозозависимо. Кроме того, лечение дапродустатом ассоциировалось с дозозависимыми изменениями эритропоэза и снижением уровня гепсидина в сыворотке без изменения уровней VEGF у пациентов на гемодиализе и не получавших гемодиализ с ХБП III-V стадий [41]. Эти результаты были подтверждены в двух исследованиях фазы IIa [42]. Пациенты были разделены на негемодиализных и гемодиализных и получали дапродустат в течение 4 нед в дозах 0,5; 2,0 и 5 мг для оценки безопасности и эффективности. В первом, «недиализном», исследовании пациенты с III-V стадиями ХБП не использовали рчЭПО в течение последних 7 нед. Во втором исследовании (группа пациентов на гемодиализе) участники получали диализ 3 раза в неделю и адекватно реагировали на рчЭПО. В группе «недиализных» пациентов были рандомизированы 73 участника, из которых 59 (81%) завершили исследование в последующие 5 и 54 нед. Исходно 100% «недиализных» пациентов имели сердечно-сосудистые факторы риска, включая гипертензию (97%), гиперлипидемию (76%) и диабет (69%). В исследовании с участием больных на гемодиализе были рандомизированы 83 пациента, из которых

70 (84%) завершили исследование с последующим наблюдением. Сердечно-сосудистые факторы риска, включая гипертензию (95%), гиперлипидемию (57%) и диабет (45%), имели 95% участников на гемодиализе. В течение 4 нед лечения в исследовании «недиализных пациентов» среднее наблюдаемое изменение от исходного уровня скорости повышения Hb для дапродустата в дозе 0,5; 2,0 и 5 мг составило 0,121; 0,121 и 0,951 г/дл соответственно по сравнению с -0,15 г/дл в группе плацебо. Было отмечено 5 нежелательных явлений у лиц, получавших дапродустат: тошнота у 2 пациентов в «недиализной» группе и анемия у 3 пациентов из «гемодиализной» группы. Однако побочные явления, связанные с действием препарата, в этих исследованиях не были четко различимы. Несмотря на это, случаи смерти в обеих группах не зафиксированы.

### Молидустат (BAU 85-3934)

Является новым ингибитором HIF-PH, который стимулирует образование ЭПО и эритроцитов (рис. 10).

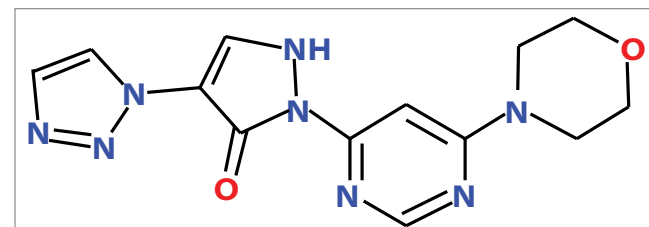


Рис. 10. Структурная формула молидустата

### Клинические исследования

В исследовании фазы IIb 121 пациент с ХБП III-V стадий, не находящиеся на гемодиализе, лечились по одной из пяти схем дозирования молидустата, при котором варьировали доза и частота введения (n=101), или плацебо (n=20) [43]. Молидустат увеличивал уровни ЭПО в сыворотке в зависимости от дозы после 16-недельного периода исследования. В другой фазе 124 пациента, получавших стабильное лечение дарбэпоэтином, были рандомизированы для перехода на молидустат (начальная доза – 25, 50 и 75 мг) или остались на дарбэпоэтине в течение 16 нед. Средний уровень Hb был повышен в большей степени у пациентов, получавших молидустат [44]. Молидустат, как правило, хорошо переносился, его профиль неблагоприятных событий сопоставим с таковым плацебо. Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями были инфекции, расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, сосудистые и ренально/уренальные расстройства.

### Другие ингибиторы HIF-PH

В настоящее время активно проводятся исследования препаратов для лечения анемии у пациентов с ХБП такими компаниями, как Japan Tobacco Inc. (молекула JTZ-951), Janssen Pharmaceuticals (молекула JNJ-42905343) и Akros Pharma Inc. (молекула NCT0197164) [45].

### Выводы

Понимание процессов кислородозависимой регуляции эритропоэза и взаимосвязи между ЭПО, содержанием железа, хроническим воспалением открывает возможности для внедрения в практическую медицину новых препаратов для лечения анемии у пациентов с ХБП. Этими средствами в самое ближайшее время могут стать ингибиторы HIF-PH. Пероральный путь введения данных препаратов является существенным преимуществом перед ЭСА, которые требуют внутривенного/подкожного введения. Хотя результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что стратегия стабилизации HIF для стимулирования эритропоэза у пациентов с заболеванием почек клинически эффективна, существует несколько проблем относительно безопасности. К ним относятся проангиогенное действие препаратов, неблагоприятные сердечно-сосудистые и метаболические эффекты, которые необходимо тщательно оценить в долгосрочных исследованиях. Еще одной проблемой, связанной с длительным использованием этих агентов, является воздействие на опухоль, поскольку активация HIF в условиях гипоксии «помогает» уже существующей опухоли выживать и продолжать рост. Знания о влиянии системной активации HIF на физиологию и патофизиологию человека все еще являются ограниченными.

Список литературы находится в редакции.



І.Б. Венцівська, д.м.н., професор, завідувачка кафедри акушерства і гінекології № 1,  
О.Д. Нікітін, д.м.н., професор кафедри урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Фітотерапія хронічного рецидивуючого бактеріального циститу в жінок репродуктивного та менопаузального віку

**Як відомо, запалення сечового міхура зустрічається переважно в жінок. Протягом життя від 20 до 25% жінок страждають на гострий цистит, у 30% із них протягом року відбувається рецидив захворювання, а в 10% випадків спостерігається хронічна рецидивуюча форма. Цистит найчастіше розвивається в жінок активного репродуктивного віку, а також у менопаузальному періоді. До 60% візитів до уролога пов'язані з гострим або рецидивуючим циститом [10, 14].**

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) як причина звернення пацієнтів до амбулаторних лікувальних установ посідають друге місце після інфекцій респіраторного тракту. У третини жінок активного репродуктивного віку розвивається принаймні один (підтверджений при огляді лікарем) епізод ІСШ, що потребує антибактеріальної терапії [3, 14].

Основним збудником інфекційно-запального процесу у стінці сечового міхура є уропатогенна *Escherichia coli*, котру виявляють у 75-90% пацієнтів. Рідше зустрічається *Staphylococcus saprophyticus* – у 5-10% випадків. Також виокремлюють ентеробактерії, як-от *Proteus mirabilis* і *Klebsiella spp.*, та інших представників сімейства *Enterobacteriaceae* [4, 9].

Мікроорганізми потрапляють до сечового міхура різними шляхами: висхідним (уретральним), гематогенним і лімфогенним. Висхідний шлях проникнення інфекції до сечового міхура в жінок є домінуючим. Анатомічні особливості сечівника в жінок, його мала довжина та близьке розташування до анального отвору визнані одним з істотних факторів, що спричиняють частий розвиток циститу в жінок. Транспорту інфекції до сечового міхура сприяє сексуальна активність у жінок із т. зв. вагінальною ектопією зовнішнього отвору уретри чи гіпермобільністю дистального відділу уретри. При інфравезикальній обструкції в жінок (як органічної, так і функціональної етіології) на тлі детрузорно-сфінктерної диссенергії сечовипускання відбувається аномально. У разі підвищеного внутрішньоуретрального тиску потік сечі має не ламінарний, а турбулентний плин зі зміною гідродинамічних характеристик, появою завихрень. Бактерії мобілізуються зі стінок дистальної уретри та поширюються в проксимальні відділи, а також у сечовий міхур, через що виникає уретрально-везикальний рефлюкс [2, 6].

Необхідними умовами розвитку бактеріального циститу є адгезія значної кількості бактерій до уротеліальних клітин і подальша їх інвазія. Перехідний епітелій сечового міхура (уротелій) виробляє й виділяє на поверхню мукополісахаридну субстанцію, що утворює захисний шар. Адгезія мікроорганізмів до уроепітеліальних клітин можлива внаслідок руйнування чи змін мукополісахаридного шару, що може бути зумовлено конституціональними особливостями муцину, порушенням кровообігу в стінці сечового міхура, підвищенням умісту рецепторів до бактеріальної адгезії на клітинних мембранах [5, 13].

Дефіцит естрогенів – установлена та доведена численними дослідженнями причина розвитку урогенітальних розладів у жінок у клімактерії (Utian W.H., 1987). На сьогодні є досить багато розбіжностей щодо найоптимальнішого вибору терапії – системного чи локального шляху введення естрогенів. Основна причина суперечок полягає в позиції лікарів і погляді низки вчених на урогенітальні розлади як на виключно локальну проблему в жінок у постменопаузі, що виникає, коли рівень утворених ендогенно естрогенів не стане нижче естрогенної активності, необхідної для стимуляції проліферації ендометрія, що становить близько 50 нг/мл [1, 11].

За даними мікроскопії, в період менопаузи відбувається зменшення в слизовій оболонці вмісту глікопротеїну, потоншується чи місцями зовсім зникає мукополісахаридний шар, з'являються ознаки демієлінізації нервових закінчень, унаслідок чого відбувається перебудовування слизової сечею як агресивним середовищем, згодом (на тлі хронічного запалення) спостерігаються дистрофія й атрофія всіх шарів стінки сечового міхура

з клінічною картиною неутримання сечі різного ступеня тяжкості. При електронній мікроскопії спостерігається зміна властивостей міоцитів: зменшення чи відсутність нормальних міжклітинних зв'язків, зближення міжклітинних меж, випинання клітинних мембран із приєднанням до сусідніх міоцитів. Такі зміни спричиняють швидке поширення збудження з наступним хронічним скороченням м'язової стінки детрузора та сфінктера, що супроводжується їх ішемією, а це ще більшою мірою ускладнює перебіг і прогноз захворювання. Із цієї самої причини значно знижуються антибактеріальні властивості слизової – розвивається локальна імунодепресія, що зумовлює частіше атак бактеріального циститу [3, 7].

Фактори, котрі запобігають розвитку інфекції нижніх сечовивідних шляхів:

- механічний ефект унаслідок антеградного відтоку сечі;
- наявність мукополісахаридного шару сечового міхура;
- низький рН і висока осмолярність сечі;
- наявність IgA в сечі;
- інгібування бактеріального зчеплення [8, 12].

Одне із завдань фітотерапії полягає саме в поліпшенні механізму самоочищення сечових шляхів через стимуляцію діурезу. Сам акт сечовипускання є природним механізмом захисту від інвазії збудників сечової інфекції, тому збільшення діурезу є обов'язковим заходом для її успішного лікування. Рослинні діуретики більше впливають на водний діурез (акварез), аніж на діурез як такий (за рахунок збільшення ниркового кровотоку чи участі в осмотичних процесах). Активними речовинами, відповідальними за акваретичний ефект рослинних препаратів, зазвичай є ефірні олії, флавоноїди, сапоніни, похідні ксантину та глікозиди [2, 11, 15].

Хоча для лікування ІСШ в арсеналі уролога є високо-ефективні медикаменти – антибіотики й уроантисептики, існує потреба у високоефективних рослинних лікарських препаратах. Фітопрепарати демонструють свою особливу цінність насамперед при лікуванні хронічних захворювань, коли необхідна тривала терапія. Не в останню чергу це пов'язано також із тим, що багато пацієнтів хочуть отримувати м'яке природне лікування.

Одним із сучасних ефективних рослинних засобів для лікування ІСШ є Уронефрон® – комбінований препарат рослинного походження вітчизняного виробництва, що має протизапальну, сечогінну, спазмолітичну й антимікробну дію. Сечогінна дія зумовлена похідними флавону, інозитом, сапонінами та силікатами. Останні також посилюють виведення сечової кислоти при уратних відкладеннях у нирках. Препарат запобігає кристалізації мінеральних компонентів у сечовивідних шляхах, сприятливо впливає на збереження рівноваги між колоїдами та кристалоїдами сечі. Сапоніни зменшують поверхневий натяг, утворюють захисні колоїди й емульгують патогенні компоненти сечі, запобігають утворенню піску та каменів у нирках.

Лушпиння цибулі ріпчастої містить ефірну олію (до 0,15%), вітамін С, рибофлавін, тіамін, каротиноїди, фітинову, лимонну та яблучну кислоти, цукри (глюкозу, фруктозу, сахарозу), флавоноїди, сполуки калію, заліза, марганцю, цинку та кобальту; має протизапальну дію.

Кореневище пирію повзучого містить полісахариди, цукри, спирти, глікозиди, вітаміни, ефірні та жирні олії, органічні кислоти. Основна дія – діуретична, регулювання обміну речовин.

Листя берези містить ефірні олії, сапоніни, дубильні речовини, смоли, аскорбінову та ніотинову кислоти. Основна дія – діуретична, жовчогінна, спазмолітична, протизапальна.



І.Б. Венцівська



О.Д. Нікітін

Насіння пажитнику містить тригонелін, ніотинову кислоту, рутин, стероїдні сапоніни та фітостерини, флавоноїди, ефірні олії. Основна дія – протизапальна, загальнозміцнювальна, ранозагоювальна.

Корінь петрушки кучерявої містить апоніл, миристицин, флавоноїди. Основна дія – діуретична, протизапальна, літолітична.

Трава золотушника звичайного містить флавоноїди: кемпферол, кверцетин і їхні глікозиди – астрагалін, рутин. Основна дія – діуретична, антибактеріальна, протизапальна.

Хвоц польовий містить флавоноїди: похідні апігеніну, лютеоліну, кемпферолу, кверцетину, а також фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, сапоніни. Основна дія – діуретична, протизапальна, літолітична, дезінтоксикаційна.

Трава гірчака пташиного містить флавоноїди, фенол-кислоти, каротин, аскорбінову кислоту, дубильні речовини. Основна дія – діуретична, кровоспинна.

Надземна маса та корені любистку лікарського містять ефірну олію (у свіжих коренях – 0,1-0,2%, у сухих – 0,6-1,0%), цукри, органічні кислоти, мінеральні речовини, смоли, крохмаль. До складу ефірної олії входять терпінеол, цинеол, оцтова, ізовалеріанова та бензойна кислоти. Основна дія – сечогінна, протизапальна.

Компоненти, котрі входять до складу рослинного лікарського засобу Уронефрон®, виявляють комплексну активність, що проявляється в протизапальній дії й усуненні спазму сечовивідних шляхів, сечогінному, вазодилататорному ефектах, а також зумовлюють ефективність антимікробної дії препарату.

Отже, стає зрозумілим інтерес до Уронефрону з огляду на його застосування як монотерапії в жінок репродуктивного та менопаузального віку з хронічним циститом. Як відомо, такі жінки мають значний стаж малоуспішного лікування із застосуванням естрогенів, антибактеріальних препаратів, які неодноразово спричиняли дисбактеріоз, кандидоз й інші ускладнення. Застосування Уронефрону такими пацієнтками вбачається цілком виправданим, що зумовлено механізмом його дії та безпечністю.

## Матеріали та методи

Мета дослідження: оцінити ефективність препарату Уронефрон® у лікуванні жінок активного репродуктивного віку та менопаузального періоду, хворих на хронічний рецидивуючий цистит.

Завдання дослідження: порівняти частоту рецидивів хронічного циститу у двох груп хворих – із застосуванням лікарського засобу Уронефрон® як монотерапії та без його використання.

Критерії для включення в дослідження:

- ✓ встановлений діагноз «хронічний цистит» у жінок активного репродуктивного віку та менопаузального періоду;
- ✓ наявність 2 загострень протягом 6 міс або понад 3 загострень протягом року;
- ✓ інформована письмова згода пацієнток на участь у дослідженні.

До плану обстеження було включено аналіз скарг пацієнток, збір анамнезу, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, бактеріологічне дослідження сечі.

До випробування залучили дві групи пацієнток. Основна група (30 пацієнток) як монотерапію отримувала Уронефрон® по 1 таблетці 3 р/день періодичними курсами тривалістю 30 днів з інтервалом 30 днів (протягом 6 міс). До контрольної групи входили 30 хворих із хронічним циститом, які не отримували лікування препаратом Уронефрон®; вони приймали антибактеріальну терапію під час загострень і рослинні діуретики.

Продовження на стор. 22.

І.Б. Венцівська, д.м.н., професор, завідувачка кафедри акушерства і гінекології № 1,  
О.Д. Нікітін, д.м.н., професор кафедри урології, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## Фітотерапія хронічного рецидивуючого бактеріального циститу в жінок репродуктивного та менопаузального віку

Продовження. Початок на стор. 21.

Щодо пацієнток менопаузального віку застосовувалася локальна естрогенотерапія.

Хворих спостерігали протягом 6 міс; обстеження проводилося перед лікуванням і після його завершення. Загальний аналіз сечі виконувався також під час загострень захворювання.

Характеристику пацієнток основної групи та групи порівняння, котрі брали участь у дослідженні, наведено в таблиці 1.

Отже, жінок активного репродуктивного віку в основній групі було 16 (53,3%), у групі порівняння – 13 (43,3%); менопаузального віку: в основній групі – 14 (46,7%), у групі порівняння – 17 (56,7%).

У 12 (40%) пацієнток основної групи та 14 (46,7%) групи порівняння стаж захворювання становив до 3 років, у 18 хворих (60%) основної групи та 16 (53,3%) групи порівняння – понад 3 роки.

### Результати дослідження

Аналізуючи ефективність лікування пацієнток обох груп, слід зауважити, що 93,3% хворих основної групи та 90% групи порівняння відзначили позитивний результат проведеної терапії.

У разі хронічного рецидивуючого циститу одним з основних критеріїв ефективності лікування є тривалість безрецидивного періоду. Зрозуміло, що з метою профілактики рецидивів неможливо постійно приймати уроантисептики чи антибіотики. На відміну від цього фітотерапію та фітопрофілактику можна застосовувати тривалий час або постійно без ускладнень і побічних ефектів.

Безрецидивний період в основній групі достовірно збільшився – з 1,7 міс до лікування до 3,2 міс – після (відмінність достовірна;  $p < 0,05$ ). У групі порівняння також відзначено збільшення безрецидивного періоду, але не таке істотне – з 1,6 до 2,1 міс.

Динаміку безрецидивного періоду наведено на рисунку 1.

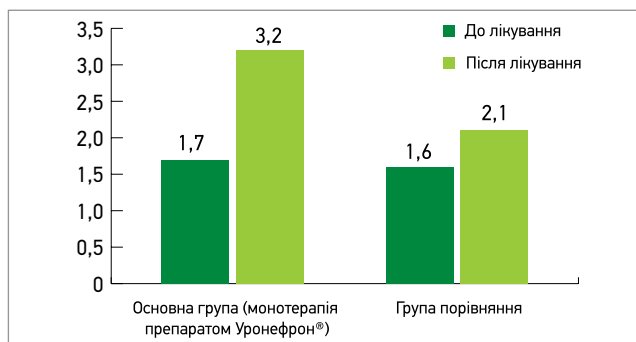


Рис. 1. Безрецидивний період у пацієнток із хронічним рецидивуючим циститом

Наступний критерій, який певною мірою може оцінювати ефективність протирецидивної терапії хронічного циститу, – діурез; його збільшення позитивно впливає на ефективність лікування, оскільки це активує процес природного захисту від уротеліальної інвазії збудників сечової інфекції. В основній групі хворих, які застосовували Уронефрон®, діурез збільшився на 0,7 л: з 1,1 до лікування до 1,8 л – після (відмінність статистично достовірна;  $p < 0,05$ ). У групі порівняння динаміка змін діурезу така: 1,3 л до лікування, 1,4 л – після (відмінність статистично недостовірна; табл. 2). Безумовно, цей фактор має безпосередній вплив на тривалість безрецидивного періоду.

Зважаючи на фактор зростання діурезу при застосуванні Уронефрону, виникає таке запитання: як це впливає на біохімічні показники крові та її електролітний склад? Зрозуміло, що для хворих на хронічний цистит не є характерним електролітний дисбаланс крові, але оцінка динаміки цих показників у процесі лікування вбачається цілком слушною.

У таблиці 3 наведено динаміку основних біохімічних та електролітних показників крові, котра відзначає відсутність істотних змін у разі призначення препарату Уронефрон®, що ще раз підтверджує абсолютну безпеку його застосування.

Важливим аспектом впливу Уронефрону є його уроантисептичний ефект, зумовлений не лише акваретичною, але й протимікробною та протизапальною дією.

Ми провели дослідження щодо динаміки лейкоцитурії у 20 хворих основної групи та 21 пацієнтки групи порівняння безпосередньо під час загострення захворювання, тобто в момент рецидиву. Аналіз сечі виконувався перед курсом терапії й одразу після її завершення (через 10 днів). Динаміку лейкоцитурії наведено на рисунку 2; вона характеризує достатню ефективність лікарського засобу Уронефрон® порівняно з уроантисептиками.

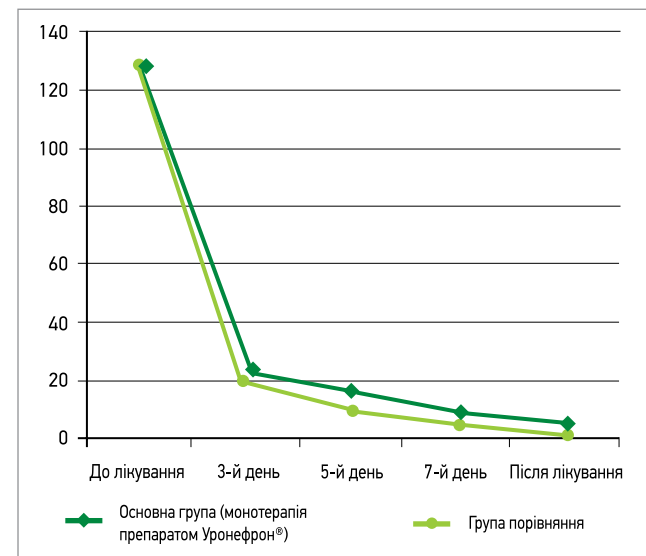


Рис. 2. Динаміка лейкоцитурії у хворих основної групи та групи порівняння в процесі лікування

Ще один важливий фактор, який характеризує ефективність препарату Уронефрон®, – це вплив на такий показник, як бактеріурія.

Бактеріурію знайдено в 73,3% пацієнток основної групи до лікування й лише в 10% – після. Серед хворих групи порівняння ( $n=30$ ) бактеріурія спостерігалася в 76,6% пацієнток до лікування та в 30,0% (через 6 міс спостереження) різниця була статистично достовірною ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Однією з найсуттєвіших переваг застосування лікарського засобу Уронефрон® є практично повна відсутність побічних ефектів та ускладнень. Серед пацієнток основної групи ми не спостерігали проявів побічної дії терапії.

Водночас у групі порівняння ускладнення спостерігалися в 9 (30%) пацієнток, зокрема кишкові розлади – у 3 (10%), печія – у 2 (6,7%), кандидоз – у 2 (6,7%), нудота – у 1 (3,3%), алергічний шкірний висип – у 1 (3,3%).

У 2 випадках (6,7%) хворі мусили припинити прийом препарату внаслідок побічної дії. Усі пацієнтки основної групи змогли завершити повний курс лікування.

Загалом було проведено 90 стандартних курсів лікування препаратом Уронефрон®: 18 хворих (60,0%) відзначили відмінний клінічний ефект, 10 (33,3%) – позитивний, а у 2 випадках (6,7%) ефект був задовільним. Усі пацієнтки спостерігали зменшення симптомів, болю в ділянці сечового міхура, а також збільшення інтервалів між загостреннями захворювань, тоді як загострення перейшли в легшу форму, ніж до лікування Уронефроном.

Дуже цінним було рослинне походження препарату Уронефрон®, адже при достатній клінічній ефективності цей засіб позбавлений побічних ефектів і небажаних наслідків використання антибіотиків.

Отже, при лікуванні хронічної рецидивуючої бактеріальної інфекції нижніх сечових шляхів, яка є однією з проблемних тем в урологічній і гінекологічній практиці, рослинний препарат Уронефрон® є ефективним і безпечним засобом.

### Висновки

- Загалом 93,3% жінок активного репродуктивного віку та менопаузального періоду з хронічною рецидивуючою інфекцією нижніх сечових шляхів відзначили позитивний ефект лікування, що зумовило збільшення періоду ремісії захворювання на 1,5 міс.

- Прийом препарату Уронефрон® не впливає на електролітний склад крові та не зумовлює виникнення побічних ефектів на відміну від групи порівняння, де ускладнення були зафіксовані в 30% випадків.

- Наявність вищезазначених позитивних ефектів лікарського препарату Уронефрон® зумовлює доцільність його використання як засобу ефективного лікування та методу профілактики рецидивів у жінок активного репродуктивного віку й менопаузального періоду з хронічним бактеріальним циститом.

Список літератури знаходиться в редакції.

Характеристика хворих	Основна група (монотерапія препаратом Уронефрон®)		Група порівняння	
	n	%	n	%
Пацієнтки репродуктивного віку	16	53,3	13	43,3
Пацієнтки менопаузального віку	14	46,7	17	56,7
Тривалість захворювання до 3 років	12	40,0	14	46,7
Тривалість захворювання понад 3 роки	18	60,0	16	53,3

Період	Основна група (монотерапія препаратом Уронефрон®)	Група порівняння
До лікування	1,1 л	1,3 л
Після лікування	1,8 л (+0,7 л)	1,4 л (+0,1 л)

Біохімічний аналіз крові (ммоль/л)	Основна група (монотерапія препаратом Уронефрон®)		Група порівняння	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Сечовина	6,4±0,7	6,3±0,5	6,7±0,8	6,5±0,5
Креатинін	0,087±0,0013	0,085±0,0014	0,086±0,0009	0,088±0,0008
Натрій	136±1,4	137±2,1	135±1,7	136±1,4
Калій	4,8±0,2	4,7±0,3	4,5±0,5	4,6±0,2
Хлор	107±4,2	106±3,6	108±3,1	108±3,5

Збудник	Основна група (монотерапія препаратом Уронефрон®)		Група порівняння	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<i>Escherichia coli</i>	13 (43,3%)	1 (3,3%)	12 (40,0%)	3 (10%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2 (6,7%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (6,7%)	–	–	1 (3,3%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (13,3%)	1 (3,3%)	6 (20,0%)	2 (6,7%)
<i>Streptococcus anhaemolyticus</i>	–	–	1 (3,3%)	1 (3,3%)
<i>Streptococcus faecalis</i>	1 (3,3%)	–	2 (6,7%)	1 (3,3%)



# УРОНЕФРОН

КОМБІНОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ  
ЗАСІБ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ<sup>1,2</sup>

Показаний для лікування у комплексній  
терапії інфекційних і запальних  
захворювань сечовидільної системи<sup>1,2</sup>

ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ<sup>1,2</sup>  
СПАЗМОЛІТИЧНА ДІЯ<sup>1,2</sup>  
АНТИМІКРОБНА ДІЯ<sup>1,2</sup>  
СЕЧОГІННА ДІЯ<sup>1,2</sup>



НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ВИРОБНИК  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ  
ЄВРОПЕЙСЬКОГО  
РІВНЯ

1 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Уронефрон таблетки  
2 - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Уронефрон краплі

Назва препарату: Уронефрон краплі, Уронефрон таблетки.

Характеристика: засіб, що сприяє розчиненню сечових конкрементів. Код АТХ G04BC. Лікувальні властивості: Уронефрон – комбінований препарат рослинного походження. Чинить протизапальну, сечогінну, спазмолітичну та антимікробну дію. Сприяє виведенню піску та дрібних конкрементів, запобігає збільшенню конкрементів або появі нових. Можлива побічна дія: алергічні реакції (висипання, кропив'янка, свербіж), при підвищеній чутливості до УФ-променів можлива фотосенсибілізація, в окремих випадках – нудота, порушення смакових відчуттів. З приводу більш детальної інформації про лікарський засіб ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування Уронефрону.

Виробник ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080, Україна;

Додаткова інформація за тел.: +38(044)496-87-87, e-mail: info@farmak.ua. РП №UA/11226/02/01 від 18.11.2015; РП №UA/14570/01/01 від 19.08.2015

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначений для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/03/2019/УРО/ДМ/001





# Прамістар

прамірацетам

**НООТРОП з АНТИДЕПРЕСИВНИМ ефектом  
БЕЗ протипоказань при АГ, ІХС, ЦД, СН<sup>2</sup>**



**По 1 таб.  
2 рази на день<sup>2</sup>**

- **Довготривала та короткочасна пам'ять<sup>1</sup>**
- **Концентрація уваги та здатність до навчання<sup>2</sup>**
- **Підвищення контрольованості лікування<sup>1</sup>**
- **Стала безпечність при тривалому застосуванні<sup>1</sup>**
- **Антидепресивна дія та задоволеність результатами лікування пацієнта<sup>1,2</sup>**

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

**Прамістар.** Прамірацетам. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропні засоби. Код АТХ N06B X16. **Рекомендоване дозування:** по 1 таблетці двічі на добу. Клінічно значущий ефект можна очікувати не раніше 4-8 тижнів лікування. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги; розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Крововилив у мозок та інше. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у ділянці шлунка, погіршення апетиту та інше. Застосовувати у дітей не рекомендується через відсутність даних. **Категорія відпуску.** За рецептом. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Прамістар №1250 від 26.05.2020.

1. Бурчинский С.Г. Концепция множественной селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата // Новости медицины и фармации // №1(525) -2015, стр. 3-5.  
2. Інструкція для медичного застосування препарату Прамістар №1250 від 26.05.2020.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

**Виробник:** КОСМО С.П.А. Італія.  
Адреса: Віа К. Коломбо 1 - 20020 Лайнате (МІ), Італія  
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.