

Доктор медицинских наук, профессор
Олег Яременко

**Подагра: как не попасть
в «капкан»?**

Читайте на сторінці **52**



Доктор медицинских наук, профессор
Татьяна Гарник

**Основные принципы
фитотерапии при неврозах
и депрессии**

Читайте на сторінці **29**



Доктор медицинских наук, профессор
Сергей Ткач

**Современные подходы
к ведению больных
с диабетическим
гастропарезом**

Читайте на сторінці **16**



Мезим® — після їжі легше з ним!



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед прийомом ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування Мезим® форте 10000 від 13.05.2013 № 367 та проконсультуйтеся з лікарем. Діюча речовина: 1 таблетка кишковороочинна містить порошок із підшлункових залоз (синій) 125 мг. Показання для застосування. Захворювання, які супроводжуються порушеннями процесу перетравлювання їжі у зв'язку з недостатнім виділенням травних ферментів підшлунковою залозою. РП. МОЗ України № UA/7977/01/01. Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінекер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина. Адреса Представництва "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна Глоб" в Україні — м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89 UA_MEZ-12-2016_V1 від 17.08.2016

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН...— ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

Зменшує продукцію глюкози печінкою²

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику²

Покращує утилізацію глюкози
тканинами²

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів²

Покращує активність
усіх відомих
транспортів глюкози²



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформін гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Для метформіну зумовлена трьома механізмами:

1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та лікогенолізу;

2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращення захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;

3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортів глюкози (GLUT).

Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.

Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.

Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Протипоказання. Підвищення чутливості до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома. Ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) та важкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок.

Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.



Метформін: незлікемічні ефекти і потенційні нові показання

За останні 10 років препарат класу бігуанідів метформін став першою лінією терапії цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Американська діабетична асоціація (ADA), Європейська асоціація з вивчення діабету (EASD) і Американська асоціація клінічних ендокринологів (AACE) у своїх консенсусних настановах наголошують на важливій ролі препарату при ЦД.

Головна причина того, що метформін зайняв провідну позицію в лікуванні ЦД 2 типу, полягає в отриманні доказів зниження кардіоваскулярного ризику при його застосуванні. Це є важливим з огляду на те, що в більшості пацієнтів із ЦД 2 типу саме кардіоваскулярні події є причиною смерті. У дослідженні UKPDS метформін значно знижував кардіоваскулярний ризик порівняно з інсуліном і похідними сульфонілсечовини. У проспективному дослідженні за участю 20 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу лікування метформіном асоціювалося зі зниженням загальної смертності (Roussel R. et al., 2010). У ретроспективному дослідженні більше ніж у 250 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу метформін порівняно з похідними сульфонілсечовини на 40% знижував ризик смерті, госпіталізації з приводу інфаркту міокарда або інсульту (Roumie C.L. et al., 2012). В іншому ретроспективному дослідженні при спостереженні за 15 тис. пацієнтів з діабетом встановлено, що протягом 4 років ризик інсульту був на 60% нижчим при застосуванні метформіну. За даними ще більш масштабнішого дослідження (більше ніж 600 тис. пацієнтів з діабетом), метформін на 20% знижує ризик фібриляції передсердь.

Важливо, що механізм, завдяки якому метформін знижує ризик кардіоваскулярних подій, не залежить від контролю глікемії. У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що метформін чинить позитивні ефекти на ліпіди — знижує рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів та підвищує концентрацію холестерину ліпопротеїнів високої щільності як у пацієнтів з діабетом, так і в осіб з нормальним обміном глюкози. Інші плейотропні ефекти метформіну включають покращення ендотеліальної функції, ймовірно, шляхом активації AMP-кінази і посилення дії інсуліну, а також нормалізацію протромботичного стану, який часто супроводжує ЦД, завдяки зниженню рівня фібриногену, активації PAI-1 і пригніченню запалення.

Вплив на енергетичний баланс

Навіть після нетривалого лікування метформін викликає помірне зниження маси тіла, а за умови тривалого застосування попереджує збільшення ваги. Спочатку цей феномен пояснювали можливим зниженням всмоктування і/або підвищенням витрат енергії. Але наступні дослідження спростували це. На сьогодні вважається, що зниження ваги під дією метформіном відбувається завдяки підвищенню ситості і, відповідно, зниженню надходження калорій з їжею (приблизно на 250–300 ккал/добу). У проспективному дослідженні за участю 5 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу зменшення маси тіла асоціювалося зі зниженням кардіоваскулярної смертності на 28% (Williamson D.F. et al., 2000). Проте невідомо, чим обумовлений цей ефект: зниженням ваги або прямою дією метформіну.

Вплив на артеріальний тиск

У дослідженні DPP, у якому 70% пацієнтів були нормотензивними, метформін суттєво не впливав на артеріальний тиск (АТ). Проте в більшості досліджень за участю пацієнтів із середнім АТ >107 мм рт. ст. (відповідає АТ >140/90 мм рт. ст.) метформін проявляв виражений гіпотензивний ефект. Ці результати свідчать, що метформін знижує АТ лише тоді, коли він підвищений, і не змінює нормальний АТ.

Метформін також порівнювався з похідними сульфонілсечовини (ПСС) щодо впливу на АТ. У ретроспективному дослідженні в 3,5 тис. пацієнтів із ЦД 2 типу після 1 року лікування АТ був нижчим у групі метформіну порівняно з ПСС (Roumie C.L. et al., 2012). Такі самі дані були отримані в проспективних дослідженнях

метформіну порівняно з глібенкламідом. Проте неможливо встановити, чи зумовлені ці результати гіпотензивним впливом метформіну, гіпертензивною дією глібенкламідів або поєднанням цих ефектів.

Механізм, завдяки якому метформін може селективно знижувати підвищений АТ, може полягати в зменшенні активності симпатичної нервової системи, на що вказує значне зниження рівня норадреналіну в крові у відповідь на лікування метформіном. Крім того, метформін може значно знижувати варіабельність інтервалу R-R, що відбувається в умовах зниженого кардіального симпатичного тону. Також терапія метформіном знижує навантаження на серце й окислення ліпідів у міокарді, що супроводжується зменшенням потреби міокарда в кисні і зниженням симпатичної активності серця.

Метформін у пацієнтів із хворобою нирок

Майже 100% метформіну, абсорбованого з гастроінтестинального тракту, екскретується в незміненому вигляді із сечею. Через це рівні препарату в крові залежать від ниркової функції.

Поширена думка, що метформін може безпечно використовуватися лише за нормальної ниркової функції, значною мірою обумовлена побоюваннями щодо підвищення ризику лактацидозу. Слід наголосити, що лактацидоз може розвиватися під час лікування метформіном, проте переважна більшість таких випадків супроводжуються гіпоксією (лактацидоз типу А) і, відповідно, не вважаються викликаними безпосередньо препаратом (метформін-асоційований лактацидоз). Випадки метформін-індукованого лактацидозу (лактацидоз типу В, або нормоксичний) є дуже рідкісними і зазвичай пов'язані з передозуванням. Докази підвищеного ризику лактацидозу у великих популяціях пацієнтів, які приймають метформін (>100 тис. пацієнто-років), відсутні. Пояснення надзвичайно низької вірогідності лактацидозу при лікуванні метформіном, на відміну від ситуації з фенформіном, полягає у відмінностях у хімічних властивостях препаратів. Фенформін — ліпофільна сполука, зв'язується з мембранами мітохондрій і гідроксилується в печінці, тоді як метформін є гідрофільним, не зв'язується авідно з мітохондріями і не метаболізується жодною тканиною.

Існують вагомі підстави для більш широкого використання метформіну в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) 3 стадії. Такі хворі мають високий кардіоваскулярний ризик і, отже, можуть отримувати таку саму користь від лікування препаратом, як і пацієнти з нормальною нирковою функцією. Дослідження, проведене у Швеції, показало, що в пацієнтів із ХХН 3 стадії метформін добре переноситься і знижує загальну смертність на 13%. Більш того, лікування метформіном значно знижує вірогідність погіршення ниркової функції порівняно з похідними сульфонілсечовини. ADA та EASD уже наголосили на доцільності поширення застосування метформіну на пацієнтів із ХХН 3 стадії. В Управлінні з контролю безпеки продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) на розгляді перебувають дві пропозиції щодо використання метформіну в пацієнтів з легким і помірним зниженням ниркової функції.

Метформін у пацієнтів із серцевою недостатністю

Розповсюдженість серцевої недостатності (СН) у пацієнтів із ЦД 2 типу збільшується з віком. Більшість хворих із СН страждають на ожиріння, і більш ніж половина мають порушену толерантність до глюкози або діабет. У цілому в пацієнтів із ЦД ризик розвитку СН у 2,5 рази вищий порівняно з особами без діабету.

У низці досліджень вивчався можливий зв'язок між використанням протидіабетичних препаратів і ризиком СН. G.A. Nichols і співавт. (2004) встановили, що початок інсулінотерапії майже подвоює вірогідність розвитку СН. Значне підвищення ризику, ймовірно внаслідок затримки натрію, також зафіксоване в разі застосування тіазолідиндіонів.

Невдовзі після реєстрації метформіну в США серцева недостатність була вказана в переліку протипоказань до застосування метформіну. Проте після отримання нових даних стосовно безпеки метформіну в пацієнтів із СН це протипоказання було виключено FDA. Так, у дослідженнях було продемонстровано, що в пацієнтів із ЦД 2 типу лікування метформіном знижує ризик розвитку СН і смертність від СН майже на третину.

Позитивні ефекти метформіну в пацієнтів із СН може забезпечуватися покращенням функції лівого шлуночка зі збільшенням фракції викиду, зниженням потреби міокарда в кисні, пригніченням окислення ліпідів в міокарді і нормалізацією підвищеного симпатичного тону.

Механізми дії

Метформін знижує рівень глюкози в крові шляхом пригнічення гліоконеогенезу. У разі тривалого використання також покращує чутливість тканин до інсуліну і зменшує рівні інсуліну. Зниження гліоконеогенезу в печінці під дією інсуліну забезпечується інгібуванням комплексу 1 дихального ланцюга мітохондрій, що активує сигнальний шлях AMPK-FOXO3, знижує окислення жирних кислот й утворення активних форм кисню. Як наслідок, підвищується біодоступність оксиду азоту, покращуються ендотеліальна функція і кровообіг.

Хоча метформін, який всмоктується в кров, чинить важливі ефекти на метаболізм глюкози, це не пояснює втрату ваги під час терапії препаратом. Вважається, що приблизно половина прийнятої дози метформіну ніколи не досягає кровотоку; замість цього вона потрапляє в клубову кишку, де викликає мальабсорбцію жовчних кислот. Неабсорбовані жовчні кислоти стимулюють вивільнення інкретинів L-клітинами, які у великій кількості сконцентровані в прямій кишці; це може затримувати спорожнення шлунка і знижувати акомодацию шлунка, що в результаті підвищує ситість. Цей механізм може пояснювати зменшення надходження калорій і зниження ваги в пацієнтів, які приймають метформін.

У США метформін зазвичай призначається двічі на день, максимальна ефективна доза для контролю глікемії становить 2000 мг/добу. У проспективному рандомізованому дослідженні, у якому були продемонстровані чіткі кардіоваскулярні переваги, метформін використовувався в добовій дозі 2550 мг, розділеній на три прийоми.

Висновки

Метформін посідає провідне місце в лікуванні ЦД 2 типу завдяки потужним захисним ефектам стосовно кардіоваскулярного ризику. Механізми, відповідальні за ці корисні ефекти, остаточно не з'ясовані, проте можуть включати покращення ліпідного профілю і зниження АТ (лише в пацієнтів з артеріальною гіпертензією), які, у свою чергу, можуть бути частково пов'язані зі зменшенням надходження калорій і помірним зниженням маси тіла. Наявні докази свідчать, що метформін є безпечним у пацієнтів із ХХН 3 стадії і більш широке його використання в таких хворих є виправданим. У пацієнтів із СН лікування метформіном не лише є безпечним, а може навіть покращувати серцеву функцію та прогноз.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Anabrawi A., Miles J.M. Metformin: non-glycemic effects and potential novel indications. Endocr Pract. 2016 May 23. [Epub ahead of print]

Переклав з англ. Олексій Терещенко



Німедар

БІЛЬ? Буває інакше!

- 😊 Німесулід в саше від Дарниці
- 😊 Знеболює
- 😊 Допмагає подолати запалення та жар



ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Склад: діюча речовина: nimesulide; 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг; допоміжні речовини: поліетиленгліколю цетостеариловий ефір, мальтодекстрин, кислота лимонна безводна, ароматизатор апельсиновий, цукор кристалічний. **Лікарська форма.** Гранули для оральної суспензії. Основні фізико-хімічні властивості: гранули від світло-жовтого до жовтого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Препарат Німедар – нестероїдний протизапальний засіб групи метансульфонанлідів, який виявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія препарату Німедар зумовлена тим, що він взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти і знижує біосинтез простагландинів шляхом інгібіції циклооксигенази. Фармакокінетика. В організмі людини Німедар добре всмоктується при пероральному прийомі, досягаючи максимальної концентрації у плазмі через 2-3 години. До 97,5% німесулід у зв'язується з білками плазми. Німесулід активно метаболізується у печінці за участю CYP2C9, ізоферменту цитохрому Р 450. Основним метаболітом є парегідроксипохідна, яка також має фармакологічну активність. Період напіввиведення – від 3,2 до 6 годин. Німесулід виводиться із організму з сечею – близько 50 % від прийнятої дози. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді. Лише 1-3 % виводиться із організму у незміненому стані. Фармакокінетичний профіль у пацієнтів літнього віку не змінюється. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування гострого болю, первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки як препарат другої лінії. Рішення про призначення німесулід потрібно приймати на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Протипоказання.** Гіперчутливість до німесулід або до будь-якого компонента препарату. Гіперергічні реакції у анамнезі (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід в анамнезі. Супутнє застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичністю. Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані із попереднім застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки у фазі загострення, наявність в анамнезі виразки, перфорації або кровотечі у травному тракті. Наявність в анамнезі цереброваскулярних кровотеч або інших крововиливів, а також захворювань, що супроводжуються кровоточивістю. Тяжкі порушення згортання крові. Тяжка серцева недостатність. Тяжкі порушення функції нирок. Порушення функції печінки. Підвищена температура тіла у хворого та/або грипоподібні симптоми. Алкоголізм та наркотична залежність. Дитячий вік до 12 років. Третій триместр вагітності та період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Для того, щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімально ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується вживати після прийому їжі. Максимальна тривалість курсу лікування препаратом Німедар – 15 діб. Дорослі. 100 мг німесулід (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їжі. Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна. Діти віком від 12 років. Корекція дози не потрібна. Пацієнти з порушенням функції нирок. Для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/год) є протипоказанням до застосування Німедару. Вміст пакета висипають у склянку, розчиняють водою і приймають перорально. Діти. Препарат Німедар дітям віком до 12 років протипоказаний. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 2 г гранул в однодозовому пакеті; по 9 або по 15, або по 30 пакетів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** МОЗ України № UA/15433/01/01 від 01.09.2016 р.

Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів. Інформація виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Комплексное применение электрофореза и нимесулидсодержащих гелей при заболеваниях опорно-двигательного аппарата

Абсолютное большинство заболеваний опорно-двигательного аппарата (ОДА) сопровождается локальным воспалением и болевым синдромом, что значительно ухудшает качество жизни пациентов и часто ведет к потере трудоспособности. Важность максимально быстрого и полного купирования болевого синдрома диктуется стремлением не только избавить пациента от неприятных ощущений, но и предотвратить закрепление патологических двигательных стереотипов и формирование эмоциональных расстройств.

При болезнях ОДА патогенетически и клинически обоснованной является локальная терапия, поскольку она позволяет непосредственно воздействовать на очаг воспаления и обеспечить достижение необходимой концентрации лекарства в пораженном органе. Существует несколько видов локальной терапии: аппликационное и местное инъекционное введение препаратов, а также топическое применение физических факторов. Преимущества аппликаций медикаментов — простота процедуры, ее безболезненность и отсутствие повреждающего воздействия на кожу.

Одним из методов локального лечения является физиотерапия (ФТ). ФТ — одна из важнейших реабилитационных составляющих практически при всех патологиях, но особую роль этот метод играет в лечении заболеваний ОДА. Основной принцип ФТ — воздействие на органы и ткани физических факторов: тепла, холода, ультразвука, электрического тока, магнитного поля и т. д. с целью улучшения метаболизма и микроциркуляции в тканях, а также стимуляции репаративных процессов. Дополнительными положительными эффектами ФТ являются анальгезия и ликвидация мышечного напряжения или, наоборот, повышение тонуса гипотонических мышц.

Основные методы ФТ:

- электромиостимуляция;
- фоно- и электрофорез;
- ультравысокочастотная терапия (УВЧ);
- парафиновые аппликации;
- ультразвук;
- магнитотерапия и др.

Термин «электрофорез» (от др.-греч. электро — «янтарь» и форео — «переносить») используется для обозначения электрокинетического явления перемещения частиц дисперсной фазы в жидкой или газообразной среде под действием внешнего электрического поля. Это явление было открыто профессорами Московского университета П.И. Страховым и Ф.Ф. Рейссом в 1809 г.

Основными молекулярными механизмами действия постоянного электрического тока (ПЭТ) являются электролиз жидких сред, поляризация и изменение проницаемости биологических мембран, увеличение пассивного транспорта разнообразных молекул (электродиффузия), улучшение регуляции местного кровообращения, повышение содержания биологически активных веществ и вазоактивных медиаторов. Все вышеуказанное способствует расширению просвета сосудов кожи и глубоко расположенных тканей, что в совокупности с повышением проницаемости сосудистых стенок и усилением крово- и лимфообращения ведет к снятию мышечного спазма, улучшению выделительной функции кожи и уменьшению отека в очаге воспаления. ПЭТ также стимулирует трофические процессы, увеличивает фагоцитарную активность макрофагов и ускоряет регенерацию тканей.

Следует, тем не менее, отметить, что обычный электрофорез обладает недостаточно высокой интенсивностью и скоростью развития болеутоляющего эффекта, что предопределило необходимость создания комплексного метода — электрофореза различных противовоспалительных и анальгезирующих лекарственных веществ, в первую очередь нестероидных противовоспалительных препаратов — НПВП (Абрамович С.Г., 2003).

Лекарственный электрофорез сочетает терапевтическое воздействие ПЭТ и медикаментозного средства, вводимого с его помощью. При проведении лекарственного электрофореза активные вещества образуют депо ионов в эпидермисе и дерме. В этих депо молекулы препарата могут находиться от нескольких часов до 2-3 нед, постепенно диффундируя в очаги воспаления.

Преимущества лекарственного электрофореза:

- введение небольших, но эффективных доз активного вещества;
- пролонгация действия препарата, обусловленная накоплением вещества и созданием депо в тканях;
- возможность введения препарата в наиболее химически активной форме (в виде ионов);
- создание высокой локальной концентрации действующего вещества без насыщения им крови и других сред организма (и, соответственно, без системного влияния и побочных эффектов);

- применение медикамента непосредственно в необходимом участке (любого размера и локализации);
- отсутствие первичного прохождения через печень и метаболизма препарата;
- улучшение реактивности и иммунобиологического статуса тканей под действием слабого электрического тока;
- регулирование количества вводимого медикамента с помощью изменения размера электрода, силы тока, продолжительности воздействия;
- абсолютная безболезненность метода.

Кроме того, электрофорез способен обеспечить доставку активного вещества к патологическому очагу в условиях нарушения микроциркуляции (капиллярный стаз, тромбоз сосудов, инфильтрация, некроз), что затруднено при инъекционном введении медикаментов.

Исследование, проведенное В.А. Дробышевым (2013), продемонстрировало, что сочетанное применение НПВП и электрофореза повышает скорость развития и обеспечивает стабильность анальгетического эффекта, а также более значительно улучшает качество жизни больных, чем стандартные методы ФТ.

Основным патогенетическим средством местного лечения заболеваний ОДА являются мази и гели, содержащие НПВП. Они применяются в ревматологии, неврологии, травматологии, спортивной медицине. Подобные лекарственные формы эффективны при острой и хронической боли, не вызывают побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, что особенно важно при ведении пациентов пожилого возраста, часто имеющих сопутствующие заболевания пищеварительной системы и/или принимающих низкие дозы аспирина с целью кардиопротекции.

Как известно, основной механизм действия НПВП заключается в угнетении синтеза провоспалительных простагландинов из арахидоновой кислоты при участии фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Кроме того, не обладая непосредственным влиянием на болевые рецепторы, НПВП блокируют экссудацию и стабилизируют мембраны лизосом, что опосредованно снижает число хемочувствительных рецепторов и, следовательно, уменьшает ответ на медиаторы ноцицептивной системы.

По мнению многих авторов, золотым стандартом лечения боли и воспаления, обладающим оптимальным профилем эффективности и безопасности, является нимесулид — НПВП с мультифакторным механизмом действия, который включает не только угнетение ЦОГ-2, но и ЦОГ-независимые свойства, такие как подавление активности фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли, протеиназы и гистамина; захват и нейтрализация свободных радикалов; антиоксидантная, антиапоптозная и антикаспазная активность (Mukherjee P. et al., 2001; Van Antwerpen P. et al., 2007).

Нимесулид — один из первых представителей селективных ингибиторов ЦОГ-2. По эффективности он не уступает так называемым классическим НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен). Безопасность применения нимесулида обусловлена тем, что это вещество не накапливается ни в плазме крови, ни в синовиальной жидкости (Bianchi M. et al., 2006). Существуют данные, что в случае остеоартроза использование нимесулида способно приостановить разрушение хрящевой ткани, что делает этот препарат особенно ценным в терапии пациентов с воспалительно-дегенеративными заболеваниями суставов (Manicourt D.H. et al., 2005). Таким образом, есть основания сделать вывод, что нимесулид — это препарат выбора для лечения разнообразных воспалительных процессов, сопровождающихся болевым синдромом (Rainsford K.D., 2006).

Перспективным представляется проведение комплексной фармакотерапии нимесулидом с помощью разных способов введения. Исследователи считают, что селективное угнетение ЦОГ-2 и отсутствие негативного влияния на хрящевую ткань гарантируют эффективное и безопасное применение нимесулида у пациентов с артритами (Шуба Н.М. и соавт., 2003).

В некоторых случаях топическое применение способно заменить системный прием НПВП (Чичасова Н.В., 2001). Нимесулидсодержащие гели продемонстрировали выраженное анальгезирующее действие при применении как в виде монотерапии, так и в сочетании с системным назначением НПВП (Dhaon B.K. et al., 1998).

В настоящее время в арсенале практикующих врачей имеется достаточное разнообразие лекарственных форм препаратов местного применения, поэтому при выборе схемы терапии следует обращать внимание на дополнительные преимущества: особенности той или иной лекарственной формы, наличие вспомогательных веществ, экономическую составляющую и т. д.

Препарат Нимедар (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница») в форме геля для местного применения содержит не только мощный НПВП нимесулид, но и димексид (диметилсульфоксид) в качестве вспомогательного компонента. Помимо свойства выступать трансдермальным проводником, димексид обладает противовоспалительным, антибактериальным, местным анестезирующим и умеренным фибринолитическим действием, что оказывает вспомогательный эффект при сочетании с нимесулидом. Проводящая активность димексида используется при электрофорезе для улучшения проникновения лекарств. Такой метод получил название «электродрегинг» (от англ. drag — «тянуть, буксировать»). Уникальная гелевая форма препарата отличается более медленной диффузией, что обеспечивает пролонгированное действие. Гелевая основа, содержащая спиртовые растворители, ассоциируется с быстрым впитыванием лекарственного средства в кожу, поэтому применение гелей является более гигиеничным и экономичным в сравнении с использованием мазей или кремов (Чичасова Н.В., 2001).

Гель Нимедар может успешно применяться при лекарственном фоно- или электрофорезе, что улучшает проникновение нимесулида в очаг воспаления.

При проведении электрофореза гель Нимедар, как и другие НПВП, вводят с отрицательного полюса. Гелевый препарат следует нанести на увлажненную прокладку в дозе 1 г на 10 см², после чего присоединяют электроды и проводят процедуру. Активный отрицательный электрод обычно располагают в зоне болевых ощущений, а положительный — с противоположной стороны. Продолжительность процедуры — не менее 20 мин, плотность тока — 0,1–0,05 мА/см². Количество сеансов на курс лечения определяется индивидуально в каждом случае, как правило, в среднем это 15–20 процедур, проводимых через день (Самосюк И.З. и соавт., 2008).

Гель Нимедар обеспечивает быстрое наступление эффекта, проникновение активного вещества в подкожные ткани, мышцы и даже синовиальную жидкость суставов, а также продолжительное действие. Сфера применения Нимедара включает разнообразные патологические состояния ОДА, которые сопровождаются болью, воспалением и скованностью движений (остеоартрит, ревматоидный артрит, радикулит, периартрит, бурсит, посттравматический тендинит, тендосиновиты, растяжение мышц, миалгии, последствия тяжелых физических нагрузок на суставы или травм суставов, мышц, сухожилий, связок).

Гель Нимедар устраняет болевой синдром, отек и скованность суставов с первого дня применения. Полоску геля длиной примерно 3 см следует наносить на вымытую и высушенную поверхность кожи тонким слоем, слегка втирая. Частота применения — 3–4 раза в сутки. Длительность курса терапии определяется индивидуально и обычно не превышает 4 нед. В случае комплексного применения в сочетании с электрофорезом длительность и количество процедур также подбирают индивидуально.

Гель Нимедар обладает быстрым обезболивающим и противовоспалительным действием, хорошей переносимостью; на фоне его применения нежелательные явления развиваются крайне редко. При нанесении геля на кожу происходит постепенная трансдермальная диффузия нимесулида в подкожные ткани и синовиальную жидкость поврежденных суставов. В системный кровоток препарат практически не попадает, чем объясняется отсутствие клинически значимых системных эффектов. Отдельным преимуществом Нимедара является его доступная цена.

Следует отметить, что популярные средства, содержащие пчелиный или змеиный яд, экстракт жгучего перца и другие подобные вещества с согревающим либо раздражающим действием, имеют строгие противопоказания, поскольку дополнительный приток крови часто усиливает боль и проявления воспаления. В этих случаях следует применять исключительно НПВП.

Таким образом, нимесулидсодержащий препарат Нимедар (гель для местного применения) в сочетании с электрофорезом рекомендуется как действенный метод лечения воспалительных процессов и болевого синдрома при заболеваниях ОДА.

Подготовила **Лариса Стрильчук**



Практичний посібник з лікування екзокринної недостатності підшлункової залози: руйнуючи міфи

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) визначається як дефіцит екзокринних панкреатичних ферментів (ЕПФ), що призводить до нездатності організму забезпечити нормальне травлення. Порушення перетравлення нутрієнтів (і, зокрема, мальабсорбція жирів) спостерігається при зниженні інтрадуоденального рівня ЕПФ на 5-10% і спричиняє виникнення панкреатичної стеатореї, зменшення маси тіла, потенційне зниження якості життя.

ЕНПЗ, викликана муковісцидозом або хронічним панкреатитом (ХП), полягає в зниженні синтезу бікарбонатів і зменшенні інтестинального рН, що асоціюється з преципітацією жовчних кислот і порушенням формування міцел жиру. Мальабсорбція жирів посилюється зниженням панкреатичної секреції ліпази, коліпази і подальшим порушенням гідролізу внутрішньопросвітнього жиру.

Розроблено безліч тестів для діагностики ЕНПЗ, проте вибір оптимального є складним, як і розуміння причини отримання хибнопозитивних результатів дослідження. Існує значна плутанина в дозуванні і схемі прийому ферментних препаратів (ФП). Метою цієї публікації є руйнування існуючих міфів і усунення наявної плутанини; стаття може бути використана як практичний посібник з діагностики та лікування ЕНПЗ.

Обговорення

Міф: ЕНПЗ розвивається тільки при зниженні екзокринної функції підшлункової залози (ПЗ) на $\geq 90\%$.

Думка експерта: ЕНПЗ являє поетапний процес і не є раптовим припиненням функціонування ПЗ, тому пацієнти можуть отримати деякі вигоди від ранньої діагностики захворювання.

Основною причиною ЕНПЗ є ХП. Іншими панкреатичними причинами є гострий розповсюджений некротичний панкреатит в анамнезі, рак ПЗ, перенесене оперативне втручання на ПЗ, муковісцидоз. До непанкреатичних причин відносять целиацію, цукровий діабет (ЦД), хворобу Крона (ХК), перенесене оперативне втручання на шлунку, синдром короткого кишечника, синдром Золлінгера-Еллісона. Клінічні прояви ЕНПЗ можуть включати стеаторею (глинясті, рідкі, жирні, рясні випорожнення, що погано пахнуть), абдомінальний дискомфорт, здуття живота, зниження маси тіла. Незважаючи на те що характерною ознакою стеатореї вважаються плавучі калові маси, насправді це не так – більш специфічною ознакою є погане змивання фекалій зі стінок унітаза.

ХП

ХП є персистуючим запальним процесом з необоротними морфологічними змінами в ПЗ і прогресуючою втратою панкреатичної паренхіми. Відомо три великі групи мутацій, що сприяють розвитку ХП, – PRSS1, SPINK1, CFTR. Патогенетичні теорії включають оксидативний стрес, токсико-метаболічні розлади, порушення функціонування або обструкцію проток, некроз-фіброз.

При ХП приблизно у 20% пацієнтів розвивається ЕНПЗ, яка в подальшому призводить до прогресуючого зменшення кількості функціонуючих ацинарних клітин. Layer і співавт. довели, що час від появи перших симптомів захворювання до розвитку ЕНПЗ значно більше при ранньому початку ХП (медіана – 19,2 року) в порівнянні з відносно пізнім початком ідіопатичного ХП (медіана – 56,2 року) або алкогольного панкреатиту (медіана – 13,1 року).

Муковісцидоз

Муковісцидоз – аутосомно-рецесивне захворювання, викликане мутацією гена, який відповідає за функціонування каналів-переносників іонів хлору і є регулятором мембранної провідності при муковісцидозі (CFTR). Найбільш високий рівень експресії CFTR спостерігається у протокових епітеліальних клітинах; функція цього гена полягає в забезпеченні транспорту рідини та аніонів у просвіт кишечника. Дисфункція гена CFTR призводить до зменшення обсягу внутрішньопросвітньої рідини і зменшення рН, що спричиняє преципітацію білків у просвіті проток і порушення нормального функціонування ацинарних клітин.

ЕНПЗ найчастіше розвивається при народженні або дещо пізніше внаслідок внутрішньоутробного ушкодження ПЗ. Waters і співавт., проводячи скринінг новонароджених, встановили, що в 63% дітей з муковісцидозом ознаки ЕНПЗ були наявні вже на момент народження, а приблизно в 30% пацієнтів з наявною від самого початку збереженою екзокринною функцією ПЗ симптоми ЕНПЗ з'являлися через 36 міс. У пацієнтів з мутацією IV, V або VI класів (менш значущими мутаціями гена CFTR і відносно збереженою функцією цього гена), як правило, прояви ЕНПЗ виникають у другій половині життя. Soave та співавт. проаналізували дані 1 тис. хворих на муковісцидоз, за якими спостерігали в клініках Бостона і Торонто, і довели, що тривала відсутність медикаментозної корекції ЕНПЗ асоційована з погіршенням довгострокового прогнозу, а стан пацієнтів, які перебували на дієті з великим вмістом жиру (100 г/добу) і отримували високі дози ЕПФ, був кращим, ніж стан хворих, які дотримувалися дієти з низьким вмістом жиру і застосовували малі дози ФП. Близько 85% хворих на муковісцидоз потребують довгочасної замісної терапії панкреатичними ферментами (ЗТПФ).

Оперативне втручання на ПЗ

До факторів, що провокують виникнення ЕНПЗ після оперативного втручання на ПЗ, відносять зменшення об'єму панкреатичної тканини, широку денервацію після диссекції лімфатичних вузлів, післяопераційні анатомічні зміни. Такі захворювання, як рак ПЗ, внутрішньопотокова папілярно-муцинозна пухлина, передракові муцинозно-кістозні ураження і доброякісні новоутворення ПЗ, можуть створювати умови для появи ЕНПЗ внаслідок обструкції панкреатичної протоки. Ступінь тяжкості ЕНПЗ після оперативного втручання залежить від об'єму тканини ПЗ, що підлягала резекції, і функціональної активності паренхіми ПЗ, що залишилася; після тотальної панкреатектомії розвивається абсолютна ЕНПЗ. Механізм виникнення ЕНПЗ у пацієнтів, які перенесли операцію Уїппла, може бути пов'язаний з асинхронізацією утворення ендогенних панкреатичних ферментів і їх змішування з хімусом.

В одному великому систематичному огляді поширеність ЕНПЗ після дистальної панкреатектомії оцінена в 19-80%; такі значні коливання могли бути зумовленими використанням різних діагностичних методик. Після виконання операції Уїппла ЕНПЗ виникає в 56-98% випадків. Hallogan і співавт. спостерігали 40 хворих, які перенесли резекцію пухлини ПЗ, і встановили, що ЕНПЗ є характерною для цієї патології, вона розвивається в післяопераційному періоді, але не супроводжується появою вираженої клінічної симптоматики. У пацієнтів із вперше виниклою ЕНПЗ зафіксована тенденція до погіршення якості життя.

Целиація

Целиація є хронічним запальним захворюванням кишечника, яке розвивається в генетично схильних осіб і провокується прийомом глютену. Поширеність цього захворювання в США і Великобританії становить близько 1%. При целиації, незважаючи на збереження екзокринної функції ПЗ, знижується рівень секреції холецистокініну, внаслідок цього виникає атрофія ворсинок у дванадцятипалій кишці, порушується скорочувальна функція жовчного міхура і знижується екзокринна секреція ПЗ.

ЦД

Термін «острівково-ацинарна вісь» використовується для опису ендотроїчної екзокринних взаємозв'язків усередині ПЗ, за допомогою якого відбувається судинна та фізіологічна взаємодія між різними типами клітин залози. Патолофізіологічно ЦД може спричинювати виникнення ЕНПЗ, і, навпаки, тривалий час існуюча ЕНПЗ може

спровокувати появу ЦД. При ЦД спостерігається кілька різних станів, здатних пояснити розвиток ЕНПЗ: брак трофічного впливу інсуліну (і, можливо, глюкагону та соматостатину) на ацинарні клітини, аутоімунне ураження острівців, що призводить до деструкції ендотроїчної екзокринної тканини ПЗ, зниження екзокринної панкреатичної секреції внаслідок діабетичної нейропатії. Недостатній синтез інсуліну й аутоімунний характер ураження при ЦД 1 типу пояснюють високу поширеність ЕНПЗ у порівнянні з такою при ЦД 2 типу (60 vs 30% відповідно). У нещодавно опублікованій статті Soave і співавт. доведено, що чим нижчий рівень імунореактивного трипсину (що свідчить про виражену внутрішньоутробну ЕНПЗ) у дітей, хворих на муковісцидоз, при народженні, тим раніше в них виникне важка ендокринна патологія (ЦД), пов'язана з муковісцидозом.

Як ми можемо діагностувати ЕНПЗ?

Міф: рутинна діагностика ЕНПЗ у пацієнтів із хронічною діареєю за допомогою визначення фекальної еластази (ФЕ) є ефективним і доцільним діагностичним методом з референтними значеннями 100-200 мкг/г, що відображають легку і середньоважку панкреатичну недостатність, а 100 мкг/г – важку ЕНПЗ.

Думка експерта: рутинна діагностика ЕНПЗ у пацієнтів із хронічною діареєю за допомогою визначення ФЕ не є достовірною при дослідженні несформованих калових мас.

Протягом останніх декількох років розроблено безліч тестів для діагностики ЕНПЗ; вони класифікуються як пряме або непряме визначення екзокринної функції ПЗ. У той же час багато з них мають низьку чутливість або специфічність (наприклад, сироваткова концентрація трипсину, якісне визначення жиру у фекаліях) і/або доступні тільки у великих центрах (^{13}C -змішаний тригліцеридний дихальний тест).

72-годинний збір калу

Раніше золотим стандартом був метод 72-годинного збору калу, коли пацієнт дотримувався дієти з вмістом 100 г жиру на добу. Мальабсорбцію жирів діагностували при визначенні >7 г жиру в 100 г випорожнень протягом доби, виражену стеаторею – при ≥ 15 г/добу. На жаль, проведення цього дослідження займає багато часу, погано переноситься пацієнтами у зв'язку зі здуттям живота, абдомінальним дискомфортом, метеоризмом і посиленням стеатореї. Крім того, при зборі калових мас та підрахунку спожитого жиру можуть виникати помилки. Захворювання, що впливають на всмоктування жирних кислот (ХК, синдром надлишкового бактеріального росту, синдром короткого кишечника), можуть стати причиною отримання патологічних результатів дослідження, незважаючи на незмінну екзокринну функцію ПЗ. 72-годинний збір калу використовувався в США для визначення ефективності ЗТПФ при ЕНПЗ.

Визначення ФЕ

ПЗ виробляє панкреатичну еластазу 1, високостабільний фермент, активність якого не змінюється під час кишкового транзиту. Вміст цього протеолітичного ферменту в калових масах визначається за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу. У зв'язку з тим що панкреатична еластаза залишається стабільною під час кишкового транзиту, її вміст у фекаліях значно корелює з активністю екзокринної секреції ПЗ. Діагностичні тести, засновані на визначенні ФЕ, мають деякі переваги над іншими дослідженнями, позаяк не потребують тривалого збору калу або дотримання спеціальної дієти; вони мають високе негативне прогностичне значення і високу чутливість у діагностиці середньоважкої і важкої ЕНПЗ за умови дослідження сформованих калових мас. Референтні значення <200 мкг/г можуть застосовуватися в дітей і дорослих для діагностики ЕНПЗ. Деякі вчені вважають, що рівень ФЕ <100 мкг/г відповідає ЕНПЗ, а значення 100-200 мкг/г є невизначеними і складними для інтерпретації.

При легкій і середньоважкій ЕНПЗ визначення ФЕ характеризується меншою чутливістю (до 30%)

і специфічністю, що може призвести до недостатньої діагностики захворювання. У дітей оцінка ФЕ є ефективним неінвазивним скринінговим тестом для діагностики ЕНПЗ, що має високе негативне прогностичне значення (99%) стосовно виключення цієї патології. Оскільки рівень ФЕ визначається як концентрація ферменту у фекаліях, вимір його в рідких калових масах завжди демонструватиме низькі результати; цей неінвазивний тест слід використовувати для оцінки функції ПЗ тільки в тих клінічних ситуаціях, коли підозрюється ЕНПЗ і є можливість досліджувати сформовані зразки калових мас. Це дослідження замінило громіздкий 72-годинний збір фекального жиру. Не слід переривати ЗТПФ для визначення ФЕ, оскільки свинячі ферменти не вступають у реакцію з антитілами до людської ФЕ.

Лікування ЕНПЗ

Міф: ЗТПФ слід починати з найменших доступних доз і приймати в будь-який час до вживання їжі і перед сном.

Думка експерта: титрувати дози ЗТПФ до передбачуваного ступеня ЗТПФ і використовувати ЗТПФ перед прийомом першої порції їжі, розглянути можливість додавання додаткових ферментів під час або наприкінці прийому їжі.

Дієтичні рекомендації і модифікація способу життя

Мальабсорбція жиру є основною причиною появи симптомів панкреатичної стеатореї, що призводять до зниження маси тіла і дефіциту жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К. Хворим на ХП рекомендується дієта з низьким вмістом жирів з метою мінімізації болювого синдрому, а в поєднанні із ЗТПФ — для ефектної терапії стеатореї. Однак у пацієнтів з муковісцидозом дотримання дієти з високим вмістом жирів й одночасним збільшенням дози ФП покращує стан легень, уражених при муковісцидозі; тому при цій патології не рекомендується дотримуватися дієти з низьким вмістом жирів. Слід додатково призначати жиророзчинні вітаміни А, D, Е, К (при наявності показань) і приймати їх під час ЗТПФ. Консультація дієтолога може допомогти оцінити відповідність раціону харчовим потребам. Доведено, що куріння є фактором ризику гострого панкреатиту і ХП, раку ПЗ і асоційоване зі зниженням екзокринної функції ПЗ. Тому при ЕНПЗ, обумовленій ХП, рекомендується відмовитися від куріння і вживання алкоголю.

ЗТПФ

Метою ЗТПФ є елімінація мальабсорбції, зменшення проявів мальдигестії, профілактика захворюваності і смертності, пов'язаних з мальнутрицією. Це твердження найбільш очевидне при муковісцидозі: у період до появи ЗТПФ діти гинули в перший рік життя. До 2010 р. FDA не контролювала випуск ФП, і вони мали різну активність. У 2010 р. FDA схвалила всі лікарські засоби, призначені для ЗТПФ. Слід підкреслити, що проведені клінічні дослідження були порівняно невеликими (число учасників <40), а також заздалегідь було відомо, що відібрані хворі відповідають на ЗТПФ. Усі препарати, що містять ферменти ПЗ, є екстрактом із ПЗ свиней (панкреліпаза), доступні в інкапсульованій формі випуску: мінімікросферах або мікротаблетках, що значно відрізняються за розміром частинок і рН-залежною кінетикою вивільнення. Кишкворозчинна оболонка капсул повинна бути резистентною до дії соляної кислоти і рН-чутливою для захисту ліпази від денатурації кислим вмістом шлунка. На жаль, плутанина виникла в результаті різного дозування ЗТПФ.

Ферменти, вкриті кишкворозчинною оболонкою, найбільш ефективні при рН >6. Разом із тим у хворих на муковісцидоз рН у дванадцятипалій кишці <6. Застосування кислотосупресивних препаратів може збільшити рівень рН у шлунку й теоретично підвищити ефективність ЗТПФ, зменшити вираженість симптомів ЕНПЗ. Результати опублікованих випробувань підтримують доцільність призначення антисекреторних препаратів хворим на муковісцидоз із рефрактерною стеатореєю. Однак нещодавно опубліковане ретроспективне дослідження не довело збільшення коефіцієнта абсорбції жиру (72-годинного збору фекального жиру) при призначенні інгібіторів протонної помпи дітям, хворим на муковісцидоз.

Панкреатичні ферменти, які не мають кишкворозчинної оболонки, як вважають, добре перемішуються з вмістом шлунка і швидко вивільняють велику кількість дуоденальної ліпази, потрібної для розщеплення жирів. Додаткове призначення кислотосупресивного препарату є необхідним для профілактики деградації панкреатичних

ферментів, які не мають кишкворозчинної оболонки. Доведено, що такі ферменти зменшують інтенсивність болю в пацієнтів із ХП. Застосування незахищених екзогенних ферментів у поєднанні з ферментами, які мають кишкворозчинну оболонку, є рекомендованим для лікування рефрактерної ЕНПЗ.

Дозування і схема ЗТПФ

Доза і частота прийому ФП є складними питаннями ЗТПФ, оскільки в умовах in vivo різні кишкворозчинні мікросфери мають неоднакову біоеквівалентність; проведено невелику кількість порівняльних клінічних досліджень, у яких вивчали біодоступність ФП in vivo. У дослідженнях in vitro час розчинення (час напіввиведення — 49-71 хв) й оптимальне рН (5,0-5,8) ФП значно варіювали.

Різні країни рекомендували різні дози ЗТПФ. Австралійський панкреатичний клуб, Італійська асоціація з вивчення ПЗ та Іспанський панкреатичний клуб рекомендують дорослим приймати 25000-50000 ОД ліпази під час основного прийому їжі. На жаль, доказова база цієї рекомендації відносно слабка, що і підкреслив Австралійський панкреатичний клуб у своєму нещодавньому дослідженні з лікування ЕНПЗ.

У нідерландському дослідженні, проведеному Sikkens і співавт., показано, що 70% (n=161) пацієнтів з ЕНПЗ, викликаною ХП, не отримували належного лікування і мали скарги, обумовлені наявністю стеатореї, незважаючи на проведення ЗТПФ (середня кількість прийнятих ферментів — 6 капсул, 25000 ОД ліпази/добу). Ці відмінності в рекомендаціях демонструють значну плутанину в питаннях дозування і схемі прийому ФП у практикуючих лікарів.

Немає єдиної думки й стосовно доцільної частоти прийому ФП. У 1977 р. DiMagno і співавт. довели, що прийом ФП під час їди є так само ефективним у зменшенні стеатореї, як і їх щогодинне використання.

Інші рекомендації, сформульовані на підставі різних оглядів, полягають у такому:

- необхідно прийняти 50% дози ЕПФ на початку прийому їжі, решту 50% — під час наступних прийомів їжі;
- ФП слід приймати під час або відразу після їди;
- 25% ферментів необхідно прийняти з першою ложкою їжі, 50% — під час прийому їжі і решту 25% ЕПФ — з останньою ложкою.

У нещодавно опублікованому рандомізованому тристоронньому перехресному дослідженні (n=24), у якому використовувалася доза ФП з розрахунку 40000 ОД ліпази на один прийом їжі, порівнювалася ефективність трьох різних схем ЗТПФ (до, під час або після прийому їжі) за допомогою ¹³С-змішаного тригліцеридного дихального тесту для визначення коефіцієнта абсорбції жиру. Кількість пацієнтів, у яких нормалізувався процес перетравлення жирів, становила 50, 54 і 63% відповідно. Незважаючи на те що в дослідженні були зафіксовані статично недостовірні відмінності в ефективності використаних схем, автори цієї роботи рекомендували приймати ЗТПФ під час або після прийому їжі.

У пацієнтів з можливою ЕНПЗ і обтяженим анамнезом щодо патології ПЗ емпірична ЗТПФ може бути призначена без проведення формального обстеження. Адекватна відповідь, з одного боку, підтвердила б ЕНПЗ, з іншого — була необхідним лікуванням. При неадекватній відповіді на ЗТПФ слід врахувати ймовірність наявності поєднаної гастроінтестинальної патології: непереносимості лактози, бактеріальної кишкової інфекції, паразитарного захворювання (особливо лямбліозу), синдрому надлишкового бактеріального росту, патології жовчовивідних шляхів (холестазу), коліту, целіакії, синдрому короткого кишечника, ХК. З-поміж інших причин неефективності ЗТПФ можуть бути: недостатнє дозування, погана прихильність до терапії, неправильний час прийому ФП, недотримання дієти.

Терапевтичні стратегії при недостатній відповіді на ЗТПФ:

- збільшити дозу;
- перевірити прихильність пацієнта до лікування;
- призначити антисекреторний препарат;
- розглянути доцільність додавання ферментів під час і наприкінці прийому їжі;
- обстежити для виявлення супутньої гастроінтестинальної патології.

ФП слід приймати з першою ложкою їжі; необхідно розглянути доцільність додаткового призначення ферментів під час або наприкінці прийому їжі. Таким чином, якщо прийом їжі триває <15 хв, усю дозу ФП слід прийняти на початку їди; при прийомі їжі протягом 15-30 хв ми рекомендуємо прийняти половину дози ФП з першою

ложкою їжі, другу половину — у середині прийому їжі; якщо прийом їжі триває >30 хв, рекомендуємо прийняти 1/3 дози ФП на початку вживання їжі, 1/3 — у середині і останню третину — наприкінці прийому їжі. Обґрунтування такого способу прийому ФП є імітація фізіологічної активності організму, коли секреція ферментів ПЗ відбувається під час прийому їжі. Слід враховувати, що чим більше кількість з'їденої їжі і/або вміст жирів у раціоні, тим вище рівень продукції ЕПФ; кількість прийнятих капсул ЗТПФ має відповідати даному факту.

У таблиці представлено огляд режимів ЗТПФ для різних вікових груп.

Таблиця. ЗТПФ: дози ФП для різних вікових груп	
Вікова група	Ліпаза, ОД
Новонароджені	2000-4000 ОД/120 мл штучної суміші або грудного молока
Діти <4 років	1000 ОД/кг для повноцінного прийому їжі; 500 ОД/кг для легкої закуски
Діти ≥4 років	5000 ОД/кг для повноцінного прийому їжі; 250 ОД/кг для легкої закуски
Дорослі, стартова доза	50000 ОД/кг для повноцінного прийому їжі; 25000 ОД для легкої закуски
Дорослі, максимальна доза	150000 ОД/кг для повноцінного прийому їжі; 70000 ОД для легкої закуски

Висновки

Після того як у 2010 р. FDA схвалила ЗТПФ, в арсеналі клініцистів з'явився надійний метод лікування ЕНПЗ. Цей спосіб терапії зменшує вираженість суб'єктивних і об'єктивних проявів, викликаних ЕНПЗ, таких як стеаторея, абдомінальний дискомфорт, зниження маси тіла, мальнутриція, ймовірно, навіть підвищує якість життя. ЗТПФ значно покращує стан хворих на муковісцидоз (до введення цього методу лікування новонароджені з цієї патологією вмирали від мальнутриції протягом першого року життя). Однак серед практикуючих лікарів, як і раніше, залишається багато розбіжностей щодо найкращого способу діагностики ЕНПЗ, дозування і режиму ЗТПФ. Більшість країн розробили настанови із ЗТПФ, закликаючи до створення консенсусу і практичного керівництва з діагностики та лікування ЕНПЗ за допомогою ЕПФ.

Існує дві сфери, які потребують особливої уваги. По-перше, лікарі повинні знати, коли необхідно діагностувати ЕНПЗ, і користуватися відомими методами діагностики. Протягом останнього десятиліття значно змінилися способи виявлення ЕНПЗ: від ненадійного дослідження якісного складу фекалій і громіздкого 72-годинного збору фекального жиру до більш чутливого, але менш специфічного визначення ФЕ, особливо в пацієнтів з легкою/середньоважкою ЕНПЗ. Багато клініцистів не усвідомлюють необхідність дослідження сформованого випорожнення, що може стати проблематичним при хронічній діарей. По-друге, слід оптимізувати існуюче лікування ЕНПЗ. Результати досліджень розрізняються за рекомендованими дозами ЕПФ від 25000 до 80000 ОД ліпази на основний прийом їжі; також є невизначеність щодо режиму прийому ФП: до, під час або після прийому їжі.

Мета цих досліджень також істотно відрізняється: від зменшення вираженості панкреатичної стеатореї до елімінації мальдигестії і мальабсорбції, профілактики захворюваності і смертності, зумовлених мальнутрицією. Усе це ускладнюється великою кількістю ФП із широким діапазоном дозування. Тому не дивно, що серед клініцистів виникла плутанина в питаннях стосовно оптимального дозування, режиму прийому і цілей ЗТПФ.

Наші рекомендації щодо проведення ЗТПФ:

- титрувати дозу ФП до допустимої дози ЗТПФ;
- приймати ЗТПФ із першою ложкою їжі, розглянути доцільність додаткового призначення ферментів під час або наприкінці прийому їжі;
- обговорити раціональність використання капсульованих форм; можливе додаткове призначення ФП швидкого вивільнення та/або антисекреторних препаратів;
- коригувати дозу залежно від вмісту жирів у їжі.

Стаття друкується в скороченні.

Struyvenberg M.R. et al. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency — Breaking the myths. BMC Medicine (2017) 15: 29.

Переклала з англ. Тетяна Можина



Ефективність і безпечність ібупрофену: звіт FDA США

Ібупрофен – нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) із похідних фенілпропіонової кислоти, який уперше з'явився на фармринку США 1974 року як рецептурний засіб для лікування артриту в добових дозах до 2400 мг. Пізніше було схвалено застосування ібупрофену в дозах до 3200 мг/добу для лікування легкого або помірного болю. 1984 року ібупрофен почав застосовуватися як безрецептурний препарат, і з того часу лише в США було продано більш ніж 200 млрд таблеток. У ХХІ сторіччі безрецептурний ібупрофен займає третину ринку безрецептурних анальгетиків і є одним з найбільш використовуваних лікарських засобів у США.

Ефективність

Упродовж десятиліть безрецептурного застосування ібупрофен вивчався в численних клінічних дослідженнях у пацієнтів з широким спектром болювих станів, у тому числі болем після стоматологічних і загальнохірургічних втручань, болем у суглобах, ортопедичним болем, міалгією, болем у горлі, головним болем напруги, мігренню і дисменореєю.

Дослідження з використанням різноманітних моделей болю показали, що ібупрофен 200–400 мг демонструє клінічно й статистично значимий дозозалежний знеболювальний ефект (рис. 1). Обидві дози створюють ефективні концентрації (EC₅₀) 6–10 мкг/мл протягом перших 30 хв після прийому з досяганням пікових ефектів приблизно через 1–2 години, проте доза 400 мг забезпечує покращену анальгезію з більшим піковим ефектом і дещо довшою дією порівняно з дозою 200 мг. Важливо, що саме доза 400 мг має максимальну знеболювальну дію; вищі дози лише незначно збільшують тривалість ефекту.

Багато досліджень ібупрофену при гострому болю були проведені на моделі зубного болю, яка вважається найбільш чутливою і достовірною для оцінки відносної ефективності і дозозалежної відповіді НПЗП. У цих дослідженнях були отримані такі результати:

- ібупрофен 400 мг значно ефективніший, ніж аспірин 650 мг і парацетамол 1000 мг; перевага ібупрофену навіть більш вражаюча в пацієнтів з початковим тяжким болем (рис. 2);
- ібупрофен 400 мг забезпечує значно кращу ефективність, ніж комбінація парацетамолу з кодеїном;
- ібупрофен 400 мг має ефективність, подібну до такої рофекоксибу 50 мг, і клінічно значно ефективніший за целекоксиб 200 мг у перші 4–6 год після прийому (рис. 3).

В інших дослідженнях було доведено, що ібупрофен 400 мг є високоефективним і набагато кращим, ніж аспірин або парацетамол, при болю в горлі, головному болю, спортивних травмах і епізіотомічному болю.

Безпека

Дані щодо безпеки ібупрофену збиралася починаючи з 1984 року, коли він отримав статус безрецептурного препарату, з таких джерел:

- клінічні дослідження компанії-виробника;
- опублікована література з ефективності й безпеки ібупрофену;
- база даних післямаркетингового нагляду;
- повідомлення, надіслані в Американську асоціацію токсикологічних центрів (AAPC).

Слід наголосити, що база даних післямаркетингового нагляду безрецептурного ібупрофену є надзвичайно великою. Ібупрофен був схвалений FDA за процедурою NDA (New Drug Application), тобто як новий препарат; отже, усі повідомлення про побічні ефекти, отримані виробником із 1984 року, мали надсилатись до FDA. На відміну від цього, оскільки аспірин і парацетамол є монографічними препаратами, їх виробники були звільнені від обов'язку надсилати повідомлення про побічні ефекти до FDA.

Контрольовані клінічні, епідеміологічні дослідження і багаторічний досвід свідчать про те, що тривалий прийом рецептурних доз ібупрофену асоціюється з підвищеним ризиком серйозних гастроінтестинальних побічних ефектів, але ібупрофен має найбільш сприятливий профіль безпеки серед усіх рецептурних НПЗП (рис. 4). У безрецептурних дозах і за нетривалого прийому (тобто до 10 днів) профіль гастроінтестинальної безпеки ібупрофену є ще більш сприятливим, з надзвичайно низьким ризиком серйозних гастроінтестинальних ускладнень.

Безпека ібупрофену в безрецептурних дозах (до 1200 мг/добу) з тривалістю лікування до 10 днів вивчалася в проспективних рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях.

У дослідженні PAIN порівнювали безпеку ібупрофену 1200 мг/добу, аспірину 3000 мг/добу і парацетамолу 3000 мг/добу в лікуванні гострого болю у 8677 пацієнтів. Ібупрофен асоціювався зі значно нижчою частотою скарг з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з аспірином і парацетамолом. Жодної тяжкої гастроінтестинальної події в групі ібупрофену не було, на відміну від груп аспірину і парацетамолу. Також у групі ібупрофену була найнижча частота дострокової відміни лікування. У дослідженнях MUST I і MUST II ібупрофен 1200 мг/добу (тривалість лікування 10 днів) за частотою гастроінтестинальних симптомів не відрізнявся від целекоксибу і плацебо.

Крім широкого використання в дорослих пацієнтів, ібупрофен має довгу історію безпечного застосування

в дітей. У великих дослідженнях CAMP і Boston Fever Study (загалом 114 359 учасників) було продемонстровано, що ібупрофен не асоціюється з підвищеним ризиком гастроінтестинальних побічних ефектів порівняно з парацетамолом.

Безпека ібупрофену також вивчалася в сотнях інших досліджень. Їх результати свідчать, що в безрецептурних дозах гастроінтестинальна безпека ібупрофену подібна до такої плацебо.

Багаторічний досвід використання безрецептурного ібупрофену свідчить, що ібупрофен є дуже безпечним для нирок. У дослідженнях PAIN, MUST I і MUST II серед 4478 пацієнтів, які отримували ібупрофен, не було жодного випадку погіршення ниркової функції. Так само в дослідженнях CAMP і Boston Fever Study серед 76 тис. дітей, які приймали ібупрофен, не зафіксовано жодного випадку гострої ниркової недостатності. Поодинокі ниркові події, про які повідомлялося в інших дослідженнях, мали легкий характер і проходили без наслідків після відміни ібупрофену.

Порівняно з аспірином і парацетамолом передозування ібупрофену значно рідше призводило до тяжких ускладнень або смерті. Серед 528 396 повідомлень про передозування ібупрофену фатально завершилися лише 49 випадків (0,009%) порівняно з 769 випадками смерті з 978 014 повідомлень про передозування парацетамолу (0,079%) і 576 випадків смерті з 221 356 повідомлень про передозування аспірину (0,26%).

Ключові висновки звіту

Епідеміологічні, контрольовані клінічні дослідження і післямаркетинговий нагляд безпеки в умовах реальної практики свідчать про таке.

- Не всі НПЗП мають однаковий профіль безпеки.
- Для будь-яких НПЗП ризик розвитку тяжких побічних ефектів безпосередньо залежить від дози і тривалості застосування.
- Ібупрофен має найбільш сприятливий профіль гастроінтестинальної безпеки серед усіх НПЗП.
- Схвалена доза безрецептурного ібупрофену (1200 мг/добу) становить 37,5% від максимальної рецептурної дози (3200 мг/добу); ібупрофен у дозах 200 або 400 мг забезпечує високоефективне знеболення.
- За умов застосування в безрецептурних дозах (200–400 мг за прийом; 1200 мг/добу) при гострих епізодах болю (тобто до 10 днів) профіль гастроінтестинальної безпеки ібупрофену є кращим за такий рецептурних доз; ризик тяжких гастроінтестинальних подій є надзвичайно низьким.

• Метааналіз епідеміологічних досліджень показав, що в разі призначення ібупрофену в щоденних дозах 1500–1800 мг відносний ризик гастроінтестинальних подій статистично не відрізняється від такого в загальній популяції.

• Було проведено дослідження типу «випадок/контроль», спеціально сплановане для оцінки відносного ризику гастроінтестинальних кровотеч, асоційованих з безрецептурними дозами напроксену та ібупрофену, які реєструвалися протягом перших 2 тижнів лікування серед пацієнтів Medicaid (середня доза напроксену та ібупрофену ≤600 і ≤1200 мг/добу відповідно). Аналіз показав, що ризик кровотеч для обох препаратів є надзвичайно низьким (ібупрофен – 0,012%, напроксен – 0,026%).

➤ Ризик ниркових побічних ефектів безрецептурного ібупрофену є дуже низьким (у середньому 2 повідомлення на рік), що свідчить про хорошу переносимість.

➤ Упродовж 18 років безрецептурний ібупрофен підлягав такому самому суворому післямаркетинговому нагляду, як і рецептурний ібупрофен, і за цей період не було визначено жодних нових значних ризиків для здоров'я.

➤ Згідно з даними, зібраними Американською асоціацією токсикологічних центрів (AAPC) з 1987 по 2000 рік, ібупрофен становить значно нижчу небезпеку передозування порівняно з парацетамолом.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

За матеріалами www.fda.gov

Переклав з англ. **Олексій Терещенко**

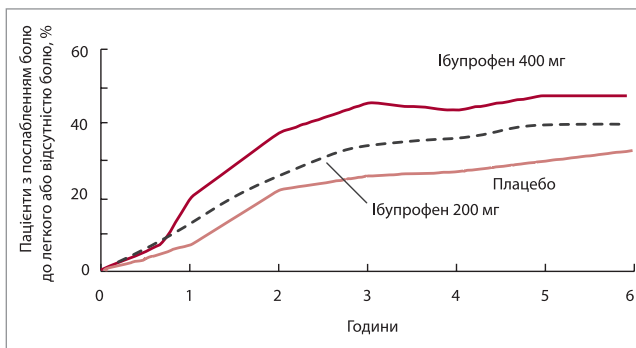


Рис. 1. Дозозалежний знеболювальний ефект ібупрофену при мігрені (Codispoti et al., 2001)

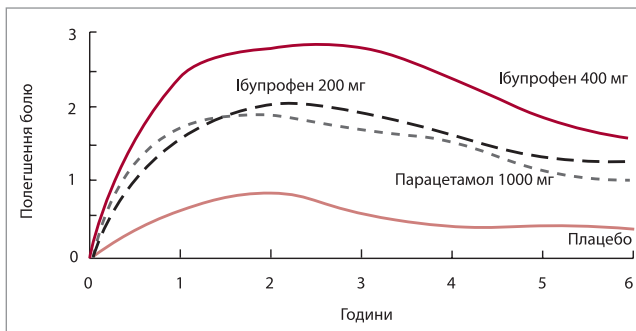


Рис. 2. Ефективність ібупрофену при гострому болю (Beaver et al., 1987)

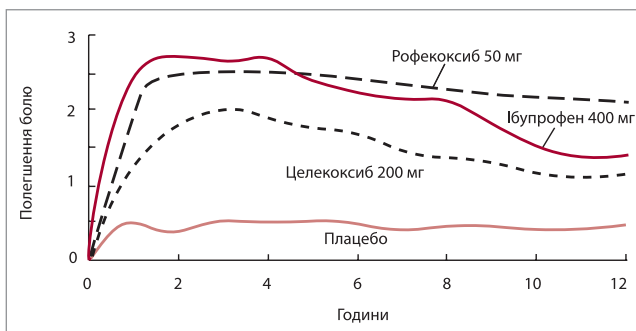


Рис. 3. Ефективність ібупрофену при гострому болю (Malmstrom et al., 1999)

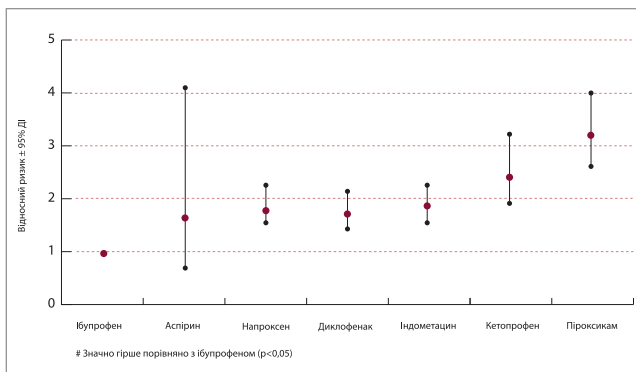


Рис. 4. Відносний ризик тяжкої гастроінтестинальної токсичності ібупрофену порівняно з іншими поширеними НПЗП

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Новини МОЗ 15

Український виробник лікарських засобів «Фарма Старт», компанія швейцарської фармацевтичної групи ACINO, розширює портфель безрецептурних препаратів за рахунок дистрибуторської угоди 36

Регіональний директор у країнах СНД швейцарської фармацевтичної групи ACINO, генеральний директор українського виробника лікарських засобів «Фарма Старт» – спікер міжнародної конференції Ukrainian Investment Roadshow у Лондоні 36

Оперативно про головне 57

ДО ОБГОВОРЕННЯ МЕДИЧНОЇ СПІЛЬНОТИ

Хто захищає медика в той час, коли він рятує життя пацієнтів? І.В. Сисоєнко 28

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення О.В. Богомолець, І.В. Сисоєнко, К.В. Яриніч 77

СТОРІНКА ГОЛОВНОГО СПЕЦІАЛІСТА

Подагра: как не попасть в «капкан»? О.Б. Яременко 52-53

РЕКОМЕНДАЦІЇ

Діагностика і лікування артеріальної гіпертензії у дорослих 40, 42
В огляді представлені Міжнародні рекомендації 2016 і 2017 рр. для терапевтів і сімейних лікарів

Использование статинов для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых: практические рекомендации 44-45

Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры 54-56

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Ефективність і безпечність ібупрофену: звіт FDA США 8

Пациент с болью в спине: что сокрыто под диагнозом «остеохондроз» Л.Р. Кадырова, И.Б. Башкова, И.Н. Киселева и др. 38-39

Кардиалгии и абдоминалгии вертеброгенного и миофасциального происхождения Т.Л. Визилов, А.Д. Визилов, А.Г. Чеченин 48-49

Можливості використання L-аргініну в терапевтичній і неврологічній практиці 84

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Комплексное применение электрофореза и нимесулидсодержащих гелей при заболеваниях опорно-двигательного аппарата 5

Кардіодайджест 43

Критичний огляд застосування карведилолу при ішемічній хворобі серця К. Чен-Скарабеллі, Л.Дж. Сараволац, І. Мурад та ін. 47

Вплив фіксованої комбінації валсартану і амлодипіну на нічний артеріальний тиск у пацієнтів з гіпертензією типу non-dipper 51

Хроническая суставная боль при остеоартрозе/остеоартрите: как помочь больному? 58-59

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Практичний посібник з лікування екзокринної недостатності підшлункової залози: руйнуючи міфи M.R. Struyvenberg, C.R. Martin, S.D. Freedman 6-7

Эзомепразол: на вершине доказательной медицины Т.Л. Можина 14-15

Современные подходы к ведению больных с диабетическим гастропарезом С.М. Ткач 16-18

Сучасні підходи до використання вітчизняних мультипробіотиків у медицині 19
Резолюція учасників круглого столу, який відбувся в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

Микробиом человека Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Г.С. Дымент 20-21

Застосування лактулози в лікуванні хронічних закрепів 23

Пробіотики – основа профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї..... 24, 26

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Адекватна терапія гострого тонзиліту В.В. Кіщук 63
За підсумками науково-практичної конференції, 15-16 березня, м. Вінниця

Мезим®
– після їжі легше з ним!

Мезим® форте 10000
Доза, рекомендована для дорослих

10 таблеток
20 таблеток

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Біль?

IMET® — проти болю!
ібупрофен
Сила та швидкість!

Потрійна дія: ✓Знеболювальна
✓Жарознижувальна
✓Протизапальна

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Реклама безрецептурного лікарського засобу. РП. UA/4029/01/01. Наказ МОЗ України №915 від 29.12.2015 р.
Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання. Симптоматичне лікування головного болю, в тому числі при мігрені, зубного болю, дисменорії, невралгії, болю у спині, суглобів, м'язів, при ревматичних болях, а також при ознаках застуди і грипу. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, ШКТ, або інші кровотечі, тощо. Зберігати в місці, недоступному для дітей. Перед застосуванням обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування Імет® та проконсультуватися з лікарем. Виробник – Берлін Хемі АГ. Представництво "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березинівська 29, 7-й поверх.
Тел: +38 (044) 494 33 85, факс: +38 (044) 494 33 89, UA_ME-02-2017_Y1_Poster. Заст. до друку 15.02.2017

ЕЗОМЕАЛОКС

для тривалого позбавлення від симптомів кислото залежних захворювань¹

ГЕРХ

(печія 2 або більше разів на тиждень
протягом 4 тижнів або довше)^{2,3}



Езомеалокс. Спосіб застосування при ГЕРХ⁴

- Ерозивний рефлюкс-езофагіт: 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів
- Тривале лікування рецидивів у пацієнтів з вилікованим езофагітом: 20 мг 1 раз на добу
- Симптоматичне лікування ГЕРХ: 20 мг 1 раз на добу пацієнтам без езофагіту

Капсулу можна ковтати цілою, розчинити в 100 мл води або ввести через назогастральний зонд.

¹ Johansson F et al., Scand J Gastroenterol. 2003; 38: 347–53. ² Moraes-Filho JPP et al., Am J Gastroenterol. 2002; 97: 241–8. ³ Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ). Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005. ⁴ Інструкція для медичного застосування препарату Езомеалокс. Наказ МОЗ України № 483 від 10.07.2014. Р.П. № UA/13167/01/01, № UA/13167/01/02.

Інформація про препарат Езомеалокс. Наказ МОЗ України № 483 від 10.07.2014. Р.П. № UA/13167/01/01, № UA/13167/01/02. **Склад***. діюча речовина: 1 капсула містить езомепразолу 20 мг або 40 мг (у формі езомепразолу магнію дигідрату). **Лікарська форма.** Капсули кишковорозчинні тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТС A02B C05. **Показання.** Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту; довготривале лікування пацієнтів з метою запобігання рецидиву; симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. У комбінації з антибактеріальними засобами для ерадикації *Helicobacter pylori*: лікування виразки дванадцятипалої кишки, пов'язаної з *Helicobacter pylori*; запобігання рецидивам пептичних виразок у хворих на виразки, спричинені *Helicobacter pylori*. Лікування та профілактика виразок, спричинених тривалим застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ): лікування виразок, спричинених терапією НПЗЗ; профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки у пацієнтів групи ризику в зв'язку з прийомом НПЗЗ. Профілактика рецидиву кровотечі виразок шлунка або дванадцятипалої кишки після внутрішньовенного лікування. Лікування синдрому Золлінгера–Еллісона. Спосіб застосування та дози*. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини. Капсули не потрібно жувати або розламувати. Дорослі та діти віком від 12 років. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. Лікування ерозивного рефлюкс-езофагіту: 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів. Додаткове 4-тижнєве лікування рекомендується для пацієнтів, у яких езофагіт не був вилікований або зберігаються його симптоми. Довготривале лікування рецидивів у пацієнтів із вилікованим езофагітом: 20 мг 1 раз на добу. Симптоматичне лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: 20 мг 1 раз на добу пацієнтам без езофагіту. Якщо не вдається усунути симптоми протягом 4 тижнів лікування, пацієнта слід обстежити. При усуненні симптомів для подальшого контролю може бути достатньо застосування 20 мг 1 раз на добу. Для дорослих можна застосовувати схему «у разі потреби», приймаючи по 20 мг 1 раз на добу. Пацієнтам, які застосовували НПЗЗ та у яких існує ризик розвитку виразок шлунка або дванадцятипалої кишки, використання схеми «у разі потреби» не рекомендується.

Дорослі. У комбінації з антибактеріальними засобами для ерадикації *Helicobacter pylori*. Лікування виразки дванадцятипалої кишки, пов'язаної з *Helicobacter pylori*: 20 мг езомепразолу з 1 г амоксициліну та 500 мг кларитроміцину 2 рази на добу протягом 7 днів. Запобігання рецидивам пептичних виразок у хворих на виразки, спричинені *Helicobacter pylori*: 20 мг езомепразолу з 1 г амоксициліну та 500 мг кларитроміцину 2 рази на добу протягом 7 днів. Лікування та профілактика виразок, спричинених тривалим застосуванням НПЗЗ. Лікування виразок шлунка, спричинених терапією НПЗЗ: рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування — 4–8 тижнів. Профілактика виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційованих з лікуванням НПЗЗ у пацієнтів групи ризику: рекомендована доза становить 20 мг 1 раз на добу. Продовження лікування після внутрішньовенної терапії для профілактики повторної кровотечі з пептичної виразки. По 40 мг 1 раз на добу протягом 4 тижнів. Лікування синдрому Золлінгера–Еллісона: 40 мг 2 рази на добу. Дозування слід підбирати індивідуально, тривалість лікування визначається клінічними показаннями. Відповідно до отриманих клінічних даних, у більшості пацієнтів захворювання може бути контрольованим при прийомі від 80 до 160 мг езомепразолу на добу. Якщо доза перевищує 80 мг/добу, її потрібно розподілити на два прийоми. **Побічні реакції***. лейкопенія, тромбоцитопенія; агранулоцитоз, панцитопенія; реакції гіперчутливості, наприклад підвищення температури тіла, ангіоневротичний набряк та анафілактична реакція/шок; периферичний набряк; гіпонатріємія; гіпомagneмія; важка гіпомagneмія, що може призвести до гіпокальціємії; безсоння; збудження, сплутаність свідомості, депресія; агресія, галюцинації; головний біль; слабкість, парестезія, сонливість; порушення смаку; нечіткість зору; запаморочення; бронхоспазм; біль у животі, запор, діарея, метеоризм, нудота/блювання; сухість у роті; стоматит, шлунково-кишковий кандидоз; мікроскопічний коліт; підвищений рівень печінкових ферментів; гепатит з жовтяницею або без неї; печінкова недостатність, енцефалопатія у пацієнтів з раніше існуючим захворюванням печінки; дерматит, свербіж, висипання, кропив'янка; алопеція, фоточутливість; мультиформна еритема, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (ТЕН); артралгія, міалгія; м'язова слабкість; інтерстиціальний нефрит; гінекомастія; слабкість, підвищена пітливість. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до езомепразолу, до замінених бензimidазолів або до інших компонентів препарату. Езомепразол не слід застосовувати разом з атазанавіром, нелфінавіром. Дитячий вік до 12 років. **Категорія відпуску.** За рецептом.

* Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату, затвердженій наказом МОЗ України № 483 від 10.07.2014. 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. Перед використанням препарату необхідно обов'язково ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

В феврале GINA опубликовала очередное обновление стратегического документа

С.В. Зайков 67

За підсумками науково-практичної конференції, 15-16 березня, м. Вінниця

Значення інфекційного фактора при бронхіальній астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень

В.В. Чоп'як 69

АЛЕРГОЛОГІЯ

Алергічний марш у дітей: від atopічного дерматиту до бронхіальної астми

Л.Д. Калюжна, О.М. Охотнікова 70-71

За підсумками науково-практичної конференції, 16-17 березня, м. Київ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

А. Анабтаві, Дж.М. Майлз 3

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

На прийомі в сімейного лікаря: складний діагноз псевдоподагри

Л.В. Хіміон, О.Б. Яценко, С.В. Данилюк та ін. 60-61

Актуальні питання підготовки до партнерських пологів

у практиці сімейного лікаря

УРОЛОГІЯ

Острый неосложненный цистит: адекватная терапия – средство профилактики рецидивов

М.Н. Кочуева 72-74

**Цистит в практике терапевта и семейного врача:
в поисках эффективного лечения 80-81**

НЕФРОЛОГІЯ

«Немая» диабетическая нефропатия как стадия развития хронической почечной недостаточности

И.И. Топчий 75-76

ФІТОТЕРАПІЯ

Основные принципы фитотерапии при неврозах и депрессии

Т.П. Гарник 29-30

**Застосування валеріани лікарської для лікування безсоння
з точки зору європейської медицини 31**

**Гомеопатичні препарати в лікуванні тривожних розладів
і депресивних станів 33**

ФАРМКОМПАНІЯ

«Фарма Старт», компания швейцарской группы Acino: европейские стандарты фармацевтического производства в Украине

Х. Хорних 34-35

Представляем интервью с опытным специалистом в фармацевтической сфере, директором завода «Фарма Старт» в г. Киеве

ПРАВОВИЙ ЗАХИСТ ЛІКАРЯ

Примусове звільнення лікаря: методи законного опору 78-79

UA 506 03, 2017 VI Рік. Дата затвердження до друку: 20.02.2017

UA 506 03, 2017 VI Рік. Дата затвердження до друку: 20.02.2017

Изучение эффектов дезлоратадина при аллергическом рините: влияние на Т-клеточный иммунный ответ

Аллергический ринит (АР) – одно из самых распространенных в глобальный популяции заболеваний. Для АР характерен ряд симптомов (чихание, зуд в полости носа, ринорея), которые оказывают значимое негативное влияние на качество жизни больных. Дезлоратадин представляет собой блокатор H₁-гистаминовых рецепторов длительного действия. **Целью** настоящего исследования было изучить эффекты инъекций двунатриевого дезлоратадина цитрата на иммунные реакции у крыс с индуцированным АР.

Методы. У 60 крыс была проведена иммунизация с помощью интраперитонеального введения овальбумина с последующим введением овальбумина в полость носа. У животных, получавших исследуемый препарат либо физиологический раствор, оценивались назальные симптомы, а также проводился гистологический анализ слизистой оболочки полости носа. С помощью иммуноферментного анализа оценивалась экспрессия следующих цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-4 и ИЛ-12, интерферона-γ, индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и растворимой формы молекулы адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1). Измерялась также концентрация оксида азота (NO).

Результаты. Внутривенное введение двунатриевого дезлоратадина цитрата у животных с индуцированным АР привело к значительному снижению частоты чихания и расчесывания носа, а также достоверно снизило степень воспаления слизистой оболочки в носовой полости. Указанные эффекты достигались за счет повышения сывороточной концентрации интерферона-γ и ИЛ-12 и снижения экспрессии ИЛ-4. Кроме того, внутривенное введение препарата привело к выраженному улучшению баланса Т-хелперов 1 и 2 типа (Th1/Th2) у животных с АР. Наблюдалась также реверсия экспрессии sVCAM-1, iNOS и NO.

Выводы. Внутривенное введение двунатриевого дезлоратадина цитрата приводило к улучшению экспрессии цитокинов Th1-клеток и снижению активности Th2-клеток, в результате чего происходило выраженное улучшение симптоматики АР. Таким образом, улучшение симптоматики АР на фоне применения дезлоратадина может быть обусловлено модулированием Т-клеточного иммунного ответа.

Yuan X. et al. Effects of desloratadine citrate disodium injection on rat models of ovalbumin-induced allergic rhinitis: involvement of T-cell responses modulation.

Int Forum Allergy Rhinol. 2015 Dec; 5(12):1170-6.

Влияние дезлоратадина на состояние поднижнечелюстной слюнной железы при АР и ксеростомии

Аллергический ринит может быть ассоциирован с развитием ксеростомии. **Целью** настоящего исследования было изучить гистопатологическое влияние АР, а также применения антигистаминных препаратов (безотносительно к АР и при АР) на состояние поднижнечелюстной слюнной железы в эксперименте с лабораторными животными. В исследовании также оценивались оксидантные и антиоксидантные параметры плазмы крови.

Методы. В работе были использованы 32 взрослые крысы линии Sprague-Dawley. Животных разделили на 4 группы:

1. Контрольная группа животных.
2. Животные, получавшие антигистаминный препарат.
3. Животные с индуцированным АР.
4. Животные с индуцированным АР, получавшие антигистаминный препарат.

В 3-й и 4-й группах АР был индуцирован с помощью овальбумина, во 2-й и 4-й животные получали дезлоратадин.

Результаты. В ходе гистопатологического анализа срезов поднижнечелюстной слюнной железы животных из 2-й и 3-й групп была обнаружена вакуолизация ацинарных и протоковых клеток, а также отмечен значительный, по сравнению с контрольной группой, рост количества клеток соединительной ткани. Гистологическая картина срезов поднижнечелюстной слюнной железы в 4-й группе была аналогична таковой у контрольных животных. Во 2-й, 3-й и 4-й группах активность супероксиддисмутазы и уровень глутатиона были несколько снижены в отличие от контрольной группы. Уровень малонового диальдегида в 3-й группе по сравнению с контрольной группой был повышен.

Выводы. Патологические изменения в поднижнечелюстной слюнной железе, индуцированные АР, были нивелированы после применения дезлоратадина. Следовательно, антигистаминный препарат II поколения дезлоратадин может быть использован в терапии пациентов с АР и ксеростомией.

Tatar A. et al. Effects of allergic rhinitis and desloratadine on the submandibular gland in a rat allergy model.

Int Forum Allergy Rhinol. 2015 Dec; 5(12):1164-9.

Эпидемиология аллергических заболеваний среди пациентов, получающих терапию антигистаминными препаратами II поколения

Немаловажной проблемой здравоохранения во всем мире являются аллергические реакции и их симптомы. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о существенном повышении распространенности аллергических заболеваний за последние 20 лет. По разным оценкам этот показатель составляет от 10 до 30% в мировой популяции. **Целью** настоящего исследования было изучить статистику заболеваемости патологиями аллергического генеза у пациентов, которым назначались антигистаминные препараты II поколения.

Методы. Исследование проводилось в Аллергологическом медицинском центре г. Яссы (Румыния). Участниками исследования стали 365 пациентов с диагностированными аллергическими патологиями (средний возраст участников – 35,98 года, женщин – 64%). Для диагностики заболевания и оценки терапии проводились следующие тесты: кожные аллергические пробы, измерение сывороточного уровня иммуноглобулина Е, определение органа – мишени аллергической реакции (оценка воспалительного процесса в бронхах, функции легких, состояния слизистой оболочки полости носа и конъюнктивы).

Результаты. Большинство пациентов – горожане (82%). Наиболее распространенными аллергическими заболеваниями оказались крапивница (21%), аллергический риноконъюнктивит (14%), аллергический бронхит (14%) и аллергическая астма (12%).

Grigoriu I.C. et al. Statistical study on the incidence of allergic diseases treated with desloratadine and levocetirizine at «Atopia» Allergology Medical Center, Iasi, Romania. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2013 Oct-Dec; 117(4):1021-7.

Подготовил **Игорь Кравченко**

Оригінальний дезлоратадин

ЕРІУС® НАУКА ПРОТИ АЛЕРГІЇ



ІННОВАЦІЙНА ФОРМУЛА¹
усуває різні симптоми алергії



ПОТРІЙНА ДІЯ¹
протиалергічна, протизапальна, антигістамінна



ЛИШЕ 1 РАЗ НА ДОБУ¹
активний протягом 27 годин

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

¹ Інструкція для медичного застосування препарату «Еріус», затверджена наказом МОЗУ №46 від 25.01.12.
Реклама лікарського засобу. Таблетки: реєстраційне посвідчення № UA 5827/01/01 від 25.01.2012. Сироп: реєстраційне посвідчення № UA 5827/02/01 від 01.02.2013. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. ТОВ «Байер», місто Київ, 04071, вул. Верхній Вал 4-Б.

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

Редакционная коллегия

- Е.Н. Амосова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, ректор НМУ им. А.А. Богомольца
- О.Я. Бабак**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1 Харьковского национального медицинского университета
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины и РАМН, директор Института генетической и регенеративной медицины НАМН Украины
- Б.М. Венцовский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, ректор НМАПО им. П.Л. Шупика
- И.И. Горпинченко**, д.м.н., профессор, директор Украинского института сексологии и андрологии, главный сексопатолог МЗ Украины
- Ю.И. Губский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой паллиативной и хосписной медицины НМАПО им. П.Л. Шупика
- Д.И. Заболотный**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, вице-президент НАМН Украины, директор Института отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины
- Д.Д. Иванов**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и почечнозаместительной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика, главный детский нефролог МЗ Украины
- В.Н. Коваленко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, вице-президент НАМН Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- В.В. Корпачев**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины
- В.Г. Майданник**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 НМУ им. А.А. Богомольца
- Б.Н. Маньковский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика, главный эндокринолог МЗ Украины
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова
- В.И. Паньків**, д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины
- А.Н. Пархоменко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, научный руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- Н.В. Пасечникова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, директор Института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза
- И.М. Трахтенберг**, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом токсикологии Института медицины труда НАМН Украины
- Н.Д. Тронько**, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, вице-президент НАМН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины
- Ю.И. Фещенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор Национального института фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины
- Н.В. Харченко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика
- В.И. Цымбалюк**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, президент НАМН Украины, заместитель директора Института нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины
- В.П. Черных**, д.ф.н., д.х.н., профессор, член-корреспондент НАН Украины, ректор Национального фармацевтического университета

Учредитель – Иванченко Игорь Дмитриевич

ИЗДАТЕЛЬ – ООО «МЕДИЧНА ГАЗЕТА «ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ 21 СТОРІЧЧЯ»

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»[©]®
Представлена в базе данных «Научная периодика Украины»
и индексируется Google Scholar

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Татьяна Черкасова
ДИРЕКТОР ПО РАЗВИТИЮ	Людмила Жданова
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР	Эльвира Сабадаш
ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР	Лариса Стороженко
МЕДИЦИНСКИЙ ДИРЕКТОР	Алексей Терещенко
МЕДИЦИНСКИЕ РЕДАКТОРЫ	Ольга Радучич
	Игорь Кравченко
ЛИТЕРАТУРНЫЕ РЕДАКТОРЫ / КОРРЕКТОРЫ	Галина Теркун
	Оксана Шедова
	Людмила Центило
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ВЕРСТКИ И ДИЗАЙНА	Лина Арсенюк
ДИЗАЙНЕРЫ	Наталья Дехтярь
	Олег Смага
	Татьяна Зайчук
	Ирина Гарнатко
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА МАРКЕТИНГА	Наталья Семенова
ВЕДУЩИЕ МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРЫ	Инна Головка
	Юлия Башкирова
	Зоя Маймескул
МЕНЕДЖЕРЫ	Мирослава Табачук
	Анна Дребот
АССИСТЕНТЫ ОТДЕЛА МАРКЕТИНГА	Леся Иванченко
	Ивалин Крайчев
НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ПРОИЗВОДСТВА	Сергей Бадеха
ТЕХНИЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР	

Свидетельство КВ №15650-4122П от 03.09.2009 г.
Индекс издания: 35272
Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес для писем:
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактные телефоны:
Редакция **521-86-86**
Отдел маркетинга **521-86-91**
Отдел подписки и распространения **521-86-98**

Газета отпечатана в ООО «Юнивест-Принт», г. Киев-54, ул. Дмитриевская, 44-б.

Подписана в печать 03.04.2017 г.
Заказ 03042017. Тираж **33 000** экз.

Тираж с 15.08.2014 г. и 8700 электронных адресов (дата госрегистрации с 02.01.2012 г.).

Здоров'я України^{С R}
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**; поштою: **Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2**, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці.

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 270 грн;
- на 6 місяців – 540 грн;
- на 12 місяців – 1080 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне Агентство «Здоров'я України»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, р/р 26000053169370

у ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 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 – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 300 грн,

на півріччя – 150 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 200 грн,

на півріччя – 100 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 150 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Агентство «Медичний проект «Здоров'я України»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Тел/факс відділу передплати +380(44) 364-40-28 (29);

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 40250878, р/р 26002053157539

в ПАТ «Приватбанк», МФО 321842

НАША АДРЕСА:

Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Механізаторів, 2

Відділ передплати:

тел.: + 380 (44) 364-40-28,

e-mail: podpiska@health-ua.com

www.health-ua.com



www.health-ua.com



Эзомепразол: на вершине доказательной медицины

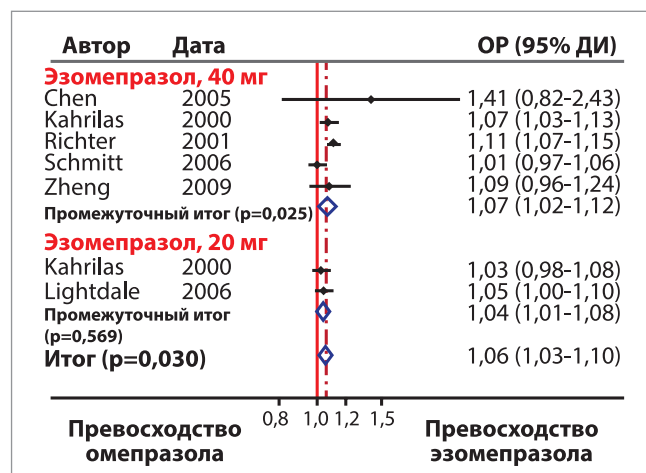
В настоящее время основным требованием, которое предъявляется к лекарственным средствам, является наличие убедительной доказательной базы, подтверждающей эффективность и безопасность их применения. На основании многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) делается вывод о целесообразности использования того или иного препарата в лечении определенной патологии. Однако наивысшим уровнем доказательности обладают систематические обзоры и метаанализы. Именно они представляют собой вершину биомедицинских исследований. Выполненные в соответствии со строго установленными правилами, они предоставляют научно обоснованные данные, которые потом используются при разработке практических рекомендаций и руководств или решении принципиальных экономических вопросов (например, целесообразности финансирования производства нового препарата). Такой подход позволяет снизить вероятность случайных и систематических ошибок и повысить объективность получаемых результатов.

Собственно, поэтому в центре внимания данной статьи оказались систематические обзоры и метаанализы, опубликованные на протяжении последних 13 лет и посвященные эзомепразолу — первому оптически стереоизомеру среди ингибиторов протонной помпы (ИПП), имеющему более высокую метаболическую активность и биодоступность, а также предсказуемое, выраженное и стабильное кислотосупрессивное действие.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Один из первых метаанализов, в котором сравнивалась эффективность стандартных доз различных ИПП (40 мг эзомепразола, 30 мг лансопризола, 20 мг омепразола, 40 мг пантопризола, 20 мг рабепразола) в лечении тяжелого эрозивного эзофагита, был подготовлен S. Edwards и соавт. в 2009 г. Проанализировав результаты 12 РКИ, ученые установили, что прием эзомепразола в дозе 40 мг/сут способствует более быстрому восстановлению слизистой оболочки пищевода по данным верхней эндоскопии уже на 4-й нед терапии (отношение шансов (ОШ) 1,84; 95% ДИ 1,50–2,22) по сравнению с вышеперечисленными ИПП. Превосходство эзомепразола над другими ИПП в заживлении эрозивно-язвенных повреждений пищевода сохранялось и на 8-й нед (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,13–2,88) лечения.

Метаанализ 15 РКИ, опубликованный относительно недавно группой ученых под руководством М. Teng (2015), убедительно доказал способность эзомепразола более эффективно купировать проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) по сравнению с его прародителем: результативность 8-недельной терапии эзомепразолом в суточной дозе 40 мг (относительный риск (ОР) 1,07; 95% ДИ 1,02–1,12) и 20 мг (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01–1,08) достоверно превосходила таковую 20 мг омепразола (рис. 1).



Значения показателя NNT (количество больных, которых необходимо пролечить для получения одного благоприятного результата) при использовании 40 и 20 мг эзомепразола составили 17 и 30 соответственно. Достоверных различий в результативности 4-недельного лечения 20 мг эзомепразола и 20 мг омепразола исследователи не зафиксировали.

В 2015 г. был опубликован еще один метаанализ, подтвердивший превосходство эзомепразола над омепразолом (Qi Q. et al., 2015). В отличие от вышеупомянутой работы, выводы этой группы ученых основаны на результатах меньшей по размеру выборки (10 РКИ; n=10286). Несмотря на это, исследователи получили подобные результаты: эффективность применения эзомепразола в лечении ГЭРБ превосходила таковую омепразола (ОР 1,06; 95% ДИ 1,01–1,10; p=0,01). Проанализировав результаты лечения в зависимости от использованной дозы ИПП, Q. Qi и соавт. доказали, что прием эзомепразола в дозе 40 мг ассоциирован с более быстрым восстановлением слизистой оболочки пищевода, чем применение 20 мг омепразола (ОР 1,07; 95% ДИ 1,004–1,14; p=0,04). Зафиксировав низкую эффективность 20 мг эзомепразола по сравнению с 40 мг омепразола в нивелировании симптомов ГЭРБ (ОР 0,68; 95% ДИ 0,47–0,97; p=0,03), американские ученые считают целесообразным использовать в лечении ГЭРБ высокие дозы эзомепразола.

По утверждению P. Wojcik и соавт. (2015), эзомепразол, являющийся S-изомером омепразола, обладает наиболее сильным кислотосупрессивным действием по сравнению с другими ИПП, что обусловлено особенностями его фармакокинетического профиля. Данный вывод ученые сделали, основываясь на результатах систематического обзора 12 РКИ (в 3 из них эффективность эзомепразола в лечении ГЭРБ сопоставлялась с омепразолом, еще в 3 — с лансопризолом, в 6 — с пантопризолом). Вероятность допущения систематической ошибки в отобранных исследованиях была расценена авторами как низкая или умеренная, и только в одном РКИ она являлась высокой. При сравнении эффективности 40 мг эзомепразола с 30 мг лансопризола зафиксированы достоверные различия в скорости восстановления слизистой оболочки пищевода по данным верхней эндоскопии: 4- (ОР 1,25; 95% ДИ 1,12–1,40) и 8-недельный (ОР 1,33; 95% ДИ 1,15–1,52) курс терапии эзомепразолом превосходил результативность лечения лансопризолом. Авторы метаанализа также подтвердили превосходство эзомепразола (40 мг/сут) над омепразолом (20 мг/сут): достоверные различия в заживлении эрозивно-язвенных поражений пищевода зафиксированы на 8-й нед терапии (ОР 1,56; 95% ДИ 1,08–2,25). По мнению исследователей, пациенты, принимавшие 40 мг эзомепразола на протяжении 4 нед, гораздо реже испытывали неприятное чувство изжоги, чем больные, принимавшие омепразол (ОР 1,34; 95% ДИ 1,09–1,65). P. Wojcik и соавт. считают, что в лечении эрозивной ГЭРБ следует использовать наиболее эффективный ИПП — эзомепразол.

В недавно опубликованном метаанализе, выполненном под руководством J. Mei (2016), рассматривалась эффективность различных режимов назначения эзомепразола при 6-месячной поддерживающей терапии пациентам с симптоматической ГЭРБ. Выводы, сформулированные в метаанализе, основываются на тщательном изучении результатов 11 РКИ высокого качества. Длительный прием эзомепразола в низкой дозировке (20 мг/сут) на протяжении 6 мес позволял избежать возникновения рецидива заболевания, в отличие от других представителей ИПП (ОР 0,67; 95% ДИ 0,55–0,83). Изжога (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,92) и эпигастральная боль (ОР 0,82; 95% ДИ 0,70–0,96) реже возникали у пациентов,

принимавших стереоизомер омепразола. Кроме того, использование эзомепразола редко сопровождалось возникновением нежелательных реакций (ОР 1,40; 95% ДИ 1,04–1,88). Учитывая полученные данные, J. Mei и соавт. считают эзомепразол (20 мг/сут) наиболее эффективным и безопасным режимом поддерживающей терапии ГЭРБ по сравнению с другими ИПП.

НПВП-ассоциированная изжога

Известно, что прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) часто сопровождается появлением нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, в том числе изжоги и отрыжки кислым. Как правило, для профилактики НПВП-индуцированного поражения пищевода и желудка используют ИПП, например эзомепразол. Среди данных доказательной медицины, подтверждающих целесообразность назначения этого представителя ИПП, следует отметить работу английских ученых под руководством С. Hawkey (2007). В этом метаанализе проанализированы результаты исследований NASA1/SPACE1, а также PLUTO/VENUS. NASA1/SPACE1 представляют собой 2 идентично спланированных плацебо-контролируемых исследования, в которых приняли участие пациенты с жалобами на боли в верхнем отделе живота, дискомфорт, жжение, не имевшие эрозивно-язвенного поражения желудка по данным эндоскопии, принимавшие эзомепразол (20–40 мг/сут) на протяжении 4 нед. PLUTO/VENUS также являются одинаково спланированными плацебо-контролируемыми испытаниями, однако в них приняли участие пациенты с высоким риском развития НПВП-индуцированной гастропатии, которые на протяжении 6 мес получали терапию эзомепразолом (20–40 мг/сут). По данным исследований NASA1/SPACE1 (рис. 2), прием эзомепразола способствовал разрешению изжоги у 61 и 62% больных, принимавших, соответственно, 20 и 40 мг препарата (в группе плацебо этот показатель составил 36%; p<0,001).

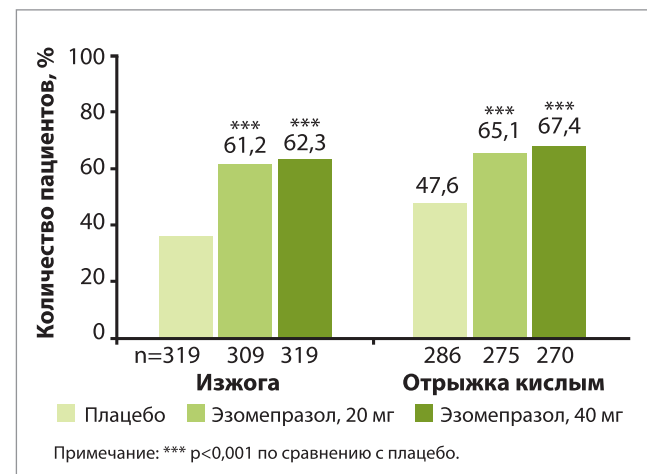


Рис. 2. Популяция пациентов, принимавших НПВП, у которых 4-недельная терапия эзомепразолом в рамках исследований NASA1/SPACE1 способствовала разрешению изжоги и отрыжки кислым (Hawkey C. et al., 2007)

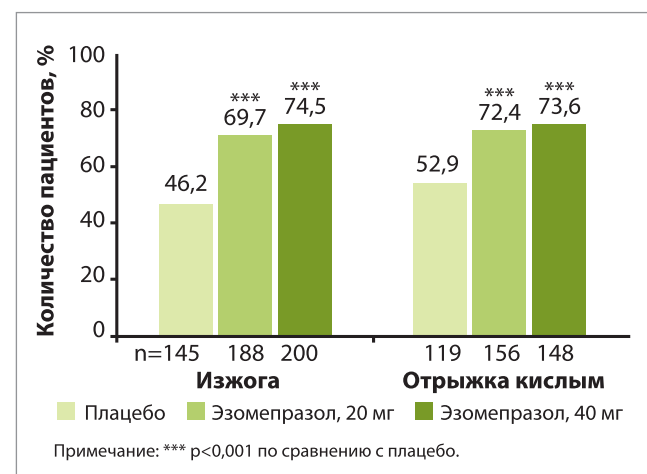


Рис. 3. Популяция пациентов, принимавших НПВП, у которых 6-месячная терапия эзомепразолом в рамках исследований PLUTO/VENUS способствовала разрешению изжоги и отрыжки кислым (Hawkey C. et al., 2007)

Отрыжка кислым была нивелирована у 65 и 67% больных основной группы, получавших 20 и 40 мг эзомепразола соответственно (прием плацебо купировал отрыжку в 48% случаев; $p < 0,001$). Результаты исследований PLUTO/VENUS (рис. 3) также подтвердили, что эзомепразол лучше купирует указанные жалобы по сравнению с плацебо ($p \leq 0,001$). По мнению С. Hawkey и соавт., эзомепразол является эффективным препаратом для уменьшения выраженности изжоги и отрыжки кислым у пациентов, принимающих НПВП.

Эрадикация *Helicobacter pylori*

Еще одним показанием к назначению ИПП, требующим чрезвычайно точного контроля уровня желудочного pH, является антихеликобактерная терапия (АГБТ). В настоящее время назначение ИПП является строго обязательным при применении любого режима эрадикации *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Одним из первых метаанализов, сравнивших эффективность схем АГБТ с использованием эзомепразола и омепразола, была работа J. Gisbert и соавт. (2004). Анализ результатов 4 РКИ позволил исследователям утверждать, что средняя эффективность эрадикационной терапии, основанной на применении эзомепразола и антибактериальных препаратов, составляет 85%, тогда как при использовании омепразола и антибиотиков она была равна 82% (ОШ 1,19; 95% ДИ 0,81-1,74). Таким образом, J. Gisbert и соавт. представили первые убедительные доказательства целесообразности включения эзомепразола в схемы АГБТ.

Следующий метаанализ, опубликованный X. Wang и соавт. (2006 г.), уже был основан на изучении результатов 11 РКИ ($n=2159$). Анализ данных всех пациентов, начавших получать лечение (intention-to-treat), доказал, что средняя эффективность АГБТ при использовании эзомепразола в сочетании с антибиотиками составила 86%, а при применении иных ИПП в составе других режимов тройной АГБТ она была несколько ниже – 81% (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,09-1,75). Результаты субанализа 6 РКИ высокого качества также подтвердили целесообразность включения эзомепразола в схемы эрадикации *H. pylori* (ОШ 1,17; 95% ДИ 0,89-1,54). В этом метаанализе были продемонстрированы хорошая переносимость и высокий профиль безопасности эзомепразола. Учитывая полученные данные, ученые рекомендовали использовать в тройной АГБТ эффективный и безопасный ИПП новой генерации – эзомепразол.

Один из самых крупных метаанализов, посвященных изучению эффективности эзомепразола в различных схемах АГБТ, был представлен широкой медицинской общественности в 2012 г. A. McNicholl и соавт. тщательно проанализировали результаты 35 РКИ ($n=5998$) и установили, что эффективность эрадикационных схем, предусматривающих прием эзомепразола, значительно превосходит результативность режимов с использованием ИПП первого поколения: соответственно 82,3 vs 77,6% (ОШ 1,32; 95% ДИ 1,01-1,73; NNT=21). В этом же метаанализе было доказано, что эффективность АГБТ с рабепразолом превышает таковую режимов с ИПП первого поколения (80,5 vs 76,2% соответственно), но ОШ для рабепразола было ниже, чем для эзомепразола (1,21; 95% ДИ 1,02-1,42), а NNT – выше (23), что свидетельствовало о более низкой эффективности этого ИПП. Еще одной особенностью данной работы является обнаружение достоверной статистической взаимосвязи между эффективностью АГБТ и суточной дозой эзомепразола: результативность эрадикации возрастала только при приеме эзомепразола в дозе 40 мг 2 р/сут (эзомепразол vs ИПП первого поколения: 83,5 vs 72,4%; ОШ 2,27; 95% ДИ 1,07-4,82; NNT=9). Основываясь на полученных данных, A. McNicholl и соавт. рекомендуют при проведении АГБТ отдавать предпочтение эзомепразолу, т. к. он является наиболее эффективным ИПП.

Необходимо отметить работу Y. Xin и соавт. (2016), в рамках которой был проведен байесовский сетевой метаанализ результатов 30 систематических обзоров, изучавших эффективность различных фармакологических режимов АГБТ. Полученные данные позволили авторам утверждать, что при проведении эрадикационной терапии в первую очередь необходимо назначать эзомепразол и только во вторую – рабепразол (рис. 4).

Ученые не зафиксировали достоверных отличий в результативности АГБТ при применении ИПП первого поколения.

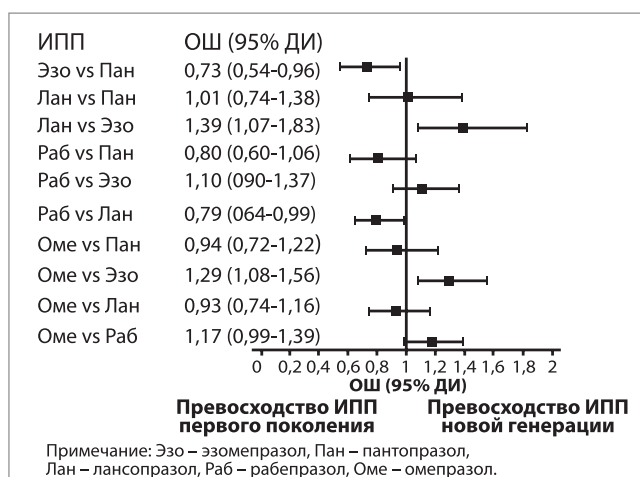


Рис. 4. ОШ, 95% ДИ и график сравнительной эффективности различных ИПП в эрадикации *H. pylori* (Xin Y. et al., 2016)

Генетический полиморфизм CYP2C19 – предиктор эффективности ИПП?

Известно, что метаболизм ИПП осуществляется при помощи изофермента CYP2C19. Активность этого фермента зависит от экспрессии генов, кодирующих его структуру, что обуславливает различия в метаболизме и клинической эффективности ИПП. В зависимости от наличия разных аллелей генов изофермента CYP2C19 выделяют несколько фенотипов пациентов:

- лица, у которых мутация CYP2C19 отсутствует и метаболизм лекарственных препаратов осуществляется быстро, – быстрые метаболизаторы (homozygous extensive metabolizers, homEM);
- пациенты, у которых мутация затронула одну аллель гена и метаболизм осуществляется медленнее, – промежуточные метаболизаторы (гетерозиготы, heterozygous extensive metabolizers, hetEM);
- лица с мутациями в обоих аллелях гена и значительно замедленным метаболизмом – медленные метаболизаторы (poor metabolizers, PM).

Высказывалось предположение, что полиморфизм CYP2C19 может повлиять на эффективность эрадикационной терапии. Ответ на этот вопрос дали H. L. Tang и соавт. (2013), подвергнув тщательному изучению результаты 16 РКИ ($n=3680$). Исследователи зафиксировали наличие достоверных различий в эффективности АГБТ у быстрых и промежуточных метаболизаторов (ОР 0,724; 95% ДИ 0,594-0,881), а также у быстрых и медленных метаболизаторов (ОР 0,507; 95% ДИ 0,379-0,679), промежуточных и медленных метаболизаторов (ОР 0,688; 95% ДИ 0,515-0,920), независимо от принимаемого ИПП. Субанализ эффективности АГБТ в зависимости от использованного ИПП выявил следующие данные: минимальная эффективность эрадикационной терапии зафиксирована у быстрых метаболизаторов по сравнению с промежуточными метаболизаторами, принимавшими омепразол (ОР 0,329; 95% ДИ 0,195-0,553) или лансопразол (ОР 0,692; 95% ДИ 0,485-0,988). Низкий уровень эрадикации зарегистрирован у быстрых метаболизаторов по сравнению с медленными метаболизаторами при использовании омепразола (ОР 0,232; 95% ДИ 0,105-0,515) или лансопразола (ОР 0,441; 95% ДИ 0,252-0,771). В то же время значимые различия в эффективности АГБТ у промежуточных и медленных метаболизаторов не были отмечены. Исследователи подчеркнули интересный факт: результативность эрадикационной терапии не зависела от полиморфизма CYP2C19 при условии использования рабепразола и эзомепразола. Следовательно, используя эзомепразол при проведении АГБТ, можно ожидать высокого уровня эрадикации *H. pylori*, независимо от полиморфизма CYP2C19, свойственного тому или иному пациенту.

Таким образом, результаты представленных систематических обзоров и метаанализов позволяют утверждать, что эзомепразол – это высокоэффективный, безопасный и хорошо переносимый препарат. Данные, полученные на верхней ступени иерархической лестницы доказательной медицины, свидетельствуют, что применение эзомепразола позволяет быстро купировать симптомы ГЭРБ и восстановить целостность слизистой оболочки пищевода и желудка, увеличить эффективность АГБТ и надежно защитить пациентов от рецидивов кислотозависимых заболеваний.

Список литературы находится в редакции.

НОВИНИ МОЗ

Децентралізація системи охорони здоров'я України

Міністерство охорони здоров'я і Кабінет Міністрів України передали на розгляд Національної ради реформ законопроект «Про державні фінансові гарантії надання медичних послуг та лікарських засобів». Як зазначила в. о. міністра охорони здоров'я України Уляна Супрун, документ є законодавчим підґрунтям нового механізму фінансування медичних послуг і ліків за рахунок бюджетних коштів через систему державного солідарного медичного страхування.

Законопроект має на меті реалізувати статтю 49 Конституції України про безоплатну медичну допомогу. У світовій практиці кожна медична послуга, крім безпосередньо медичної допомоги (зазначеної в українському законодавстві як «діяльність медичних працівників»), включає в себе такі складові, як матеріальні витрати, комунальні, капітальні видатки та ін. Законопроект чітко фіксує гарантії оплати компонента медичної допомоги в кошторисі медичної послуги і дозволяє розмежувати ці компоненти.

«Цей законопроект нарешті встановлює чесні правила співпраці між державою та пацієнтом у питанні оплати медпослуг, – наголосила Уляна Супрун. – До сьогодні задекларовані зобов'язання держави не були підкріплені фінансовими гарантіями. Ухвалення закону дозволить врегулювати це питання».

Держава не тільки починає реально компенсувати компонент медичної допомоги, а й визначає державний гарантований пакет медичних послуг і лікарських засобів, оплата яких гарантовано проводиться повністю або частково за рахунок коштів державного солідарного медичного страхування за єдиними для всіх тарифами, які щороку затверджуються КМУ. Отже, щороку будуть фіксуватися конкретні медичні послуги, які компенсуватимуться (включно з компонентами роботи персоналу, матеріалами, ліками) за єдиними правилами будь-якому громадянину України згідно з єдиними тарифами покриття. Уряд може розширити обсяг державного гарантованого пакету за умови збільшення обсягу бюджетних призначень на медичне страхування, передбачених на відповідний рік.

У межах пакету держава гарантуватиме повне покриття вартості послуг екстреної, паліативної, первинної допомоги; звуження цього пакету законом забороняється. Також частково покриватиме вартість платних послуг на вторинному (спеціалізованому) та третинному (високоспеціалізованому) рівнях. Крім того, повній або частковій оплаті за рахунок медичного страхування підлягатимуть ліки, включені до Національного переліку основних лікарських засобів.

Виконання функцій страховика і єдиного замовника з централізованої закупівлі медпослуг, контролю за дотриманням умов договорів про медичне обслуговування населення здійснюватиме Національна служба здоров'я України – новий центральний орган виконавчої влади зі спеціальним статусом. У законопроекті визначено її повноваження, організацію надання медичних послуг, типову форму договору про медичне обслуговування населення та ін.

Перелік конкретних видів медичних послуг і лікарських засобів, що підлягатимуть повному або частковому страхуванню, визначається в деталізованому описі, що є невід'ємною частиною державного гарантованого пакету. Деталізований опис щороку розроблятиметься Національною службою здоров'я України і затверджуватиметься КМУ на кожен наступний календарний рік не пізніше 15 вересня поточного року.

Також з 1 квітня в Україні стартує програма «Доступні ліки», яка дозволить громадянам отримувати низку препаратів безкоштовно або з невеликою оплатою. Цей механізм відшкодування вартості ліків (реімбурсації) поширюється на препарати для лікування серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу та бронхіальної астми. При цьому інші програми відшкодування продовжуватимуть діяти. «Ми не хочемо, щоб українці обирали, на що витратити гроші – на ліки чи на їжу. Незалежно від їхніх доходів вони мають отримувати якісне лікування. Тож таке рішення МОЗ зробить українську медицину справедливою та доступною», – наголосила Уляна Супрун.

За інформацією прес-служби МОЗ України

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

Современные подходы к ведению больных с диабетическим гастропарезом

Гастропарез – синдром, характеризующийся замедлением скорости опорожнения желудка (от твердой и/или жидкой пищи) при отсутствии признаков его механической обструкции. Ключевыми симптомами гастропареза являются постпрандиальное чувство переполнения в эпигастрии (чувство раннего насыщения), тошнота, рвота, вздутие живота и эпигастральная боль/дискомфорт, наблюдающиеся в течение 3 мес и более [11, 12, 41].

Большая часть пациентов с гастропарезом – женщины, которые в одном большом исследовании составили 87% всех больных. Установлено, что скорость опорожнения желудка у женщин меньше, чем у мужчин, особенно в позднюю фазу менструального цикла, что обусловлено ингибирующим действием прогестерона на сократимость желудка [31].

Этиология и классификация гастропареза

Подавляющее большинство всех случаев гастропареза приходится на 3 основных этиологических типа – идиопатический (примерно 36%), диабетический (около 29%) и постхирургический (приблизительно 13%) [11, 12]. Причина идиопатического гастропареза до конца неясна, хотя в большинстве случаев предполагается вирусный генез (вирусы Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирусы герпеса). При сахарном диабете (СД) гастропарез возникает вследствие плохо контролируемой гликемии, развития автономной и энтерической нейропатии, уменьшения числа интерстициальных клеток Cajal (ICC) [14, 19, 20, 42]. Постхирургический гастропарез чаще всего развивается после проведения ваготомии, фундопликации по Ниссену и бариатрических операций на желудке. Более редкими причинами гастропареза являются другие эндокринные (гипотиреоз, гипо- и гиперпаратиреоз) и неврологические (паркинсонизм) расстройства, заболевания соединительной ткани (склеродермия), хроническая почечная недостаточность, паранеопластические заболевания. Нередко причиной преходящего ятрогенного гастропареза могут быть лекарственные средства, такие как опиоиды, трициклические антидепрессанты, блокаторы кальциевых каналов, холинолитики, некоторые противодиабетические средства (аналоги GLP-1), допаминовые агонисты, прогестеронсодержащие средства, циклоспорин, клонидин, препараты лития, никотин и др. [41]. Все установленные этиологические факторы гастропареза приведены в таблице 1.

В зависимости от выраженности симптоматики гастропарез делят на 3 степени тяжести [12, 47]. При легком гастропарезе (1 степень) симптомы относительно легко контролируются, потери веса при обычной или слегка модифицированной диете нет. Гастропарез средней степени тяжести является компенсированным, характеризуется умеренно выраженными симптомами, частично контролируемые при помощи фармакотерапии, модификации питания и стиля жизни. Наконец, тяжелый гастропарез характеризуется рефрактерностью симптомов и декомпенсацией функции желудка, несмотря на фармакотерапию, частыми обращениями к врачу и госпитализациями, невозможностью поддерживать достаточный уровень питания при пероральном приеме пищи. Такие пациенты, кроме медикаментозной комбинированной терапии, нередко требуют проведения энтерального или парентерального питания, эндоскопического или хирургического лечения.

Эпидемиология гастропареза

Точную распространенность и социально-экономическое значение гастропареза оценить довольно тяжело ввиду неполной корреляции симптоматики гастропареза со скоростью опорожнения желудка и значительно более высоким уровнем диагностики гастропареза в академических медицинских центрах, чем на этапе первичной медицинской помощи. Тем не менее считается, что гастропарезом, выраженным в той или иной степени, может страдать до 4% всей взрослой популяции [11]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в США, распространенность гастропареза составила 24,2 на 100 тыс. населения, причем для мужчин – 9,6, для

женщин – 37,8 на 100 тыс. населения. Уровень заболеваемости гастропарезом в США в 1996–2006 гг. составил 2,4 для мужчин и 9,8 для женщин [12, 50]. По данным эпидемиологического исследования в Olmsted County (Миннесота, США), кумулятивный уровень заболеваемости гастропарезом составил 4,8% для пациентов с СД 1 типа, 1% для больных СД 2 типа и 0,1% для пациентов без диабета [16, 31]. С возрастом уровень заболеваемости возрастает.

Установлено, что диабетический гастропарез в типичных случаях развивается при существовании СД более 10 лет, чаще – у пациентов с СД 1 типа, имеющих триопатию: нейропатию, нефропатию и ретинопатию. Хотя гастропарез обычно встречается при СД 1 типа, число больных с указанным состоянием, ассоциирующимся с СД 2 типа, значительно больше, поскольку распространенность этого типа СД существенно выше. Дополнительным фактором риска развития гастропареза у больных СД 2 типа является терапия инкретинами (аналоги GLP-1) [10, 23]. По данным некоторых исследований, проведенных в специализированных медицинских центрах, гастропарез, задокументированный при скинтиграфии как снижение скорости опорожнения желудка, имел место в среднем у 40% (25–55%) больных СД 1 типа и у 30% больных СД 2 типа [5].

Симптоматика и естественное течение гастропареза

При детальном обследовании 146 больных с гастропарезом тошнота имела место у 92%, рвота – у 84%, вздутие

Таблица 1. Этиологические факторы развития гастропареза (необструктивного замедления опорожнения желудка)	
Идиопатический гастропарез	
Сахарный диабет	
Постхирургический гастропарез	Ваготомия
	Частичная резекция желудка
	После бариатрических операций
	После фундопликации по Ниссену
	После трансплантации легких, комплекса сердце-легкие
Гастроинтестинальные расстройства, ассоциирующиеся с замедлением опорожнения желудка	Хроническая кишечная псевдообструкция
	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
	Ахалазия
	Язвы желудка
	Атрофический гастрит
	Функциональная диспепсия
	Гипертрофический пилоростеноз
	Целиакия
Негастроинтестинальные расстройства, ассоциирующиеся с замедлением опорожнения желудка	Анорексия
	Неврологические расстройства
	Опухоли ЦНС
	Паркинсонизм
	Склеродермия
	Системная красная волчанка
	Амилоидоз
	Эндокринные и метаболические расстройства
	Дисфункция щитовидной и паращитовидных желез
	Хроническая почечная недостаточность
	Желудочные инфекции
	Хроническая мезентериальная ишемия
	Опухоль-ассоциированный (паранеопластический) гастропарез
	Медикаментозно-ассоциированный гастропарез



С.М. Ткач

живота – у 75% и чувство раннего насыщения – у 60% больных [12, 13, 24]. Абдоминальная боль или дискомфорт отмечаются у 49–89% больных с гастропарезом, хотя обычно и не являются доминирующими симптомами. Симптомы гастропареза неспецифичны и могут имитировать структурную патологию ЖКТ, такую как пептическая язвенная болезнь, частичная желудочная или тонкокишечная непроходимость, рак желудка или панкреатобилиарные расстройства. Кроме того, нередко имеется перекрест (оверлэп) симптомов гастропареза и функциональной диспепсии, при которой у большей части больных (при постпрандиальном дистресс-синдроме) также наблюдается замедление скорости опорожнения желудка. Среди осложнений гастропареза рассматриваются развитие рефлюкс-эзофагитов, синдрома Мэллори-Вейса и формирование безоаров желудка [11, 41].

Как правило, диабетический гастропарез склонен к персистенции симптоматики, даже несмотря на адекватный гликемический контроль. Он существенно снижает качество жизни практически во всех сферах (физической, психоэмоциональной, ментальной, социальной и др.) независимо от наличия других коморбидных факторов, таких как возраст, курение, алкоголь или тип СД [33, 48].

По данным одного из исследований, из 86 пациентов с СД, наблюдавшихся не менее 9 лет, гастропарез после учета других осложнений не ассоциировался с повышенной смертностью. Главными причинами смерти (в среднем через 6 лет) были кардиоваскулярные и почечные осложнения. Из 62 оставшихся в живых пациентов снижение скорости опорожнения желудка от твердой пищи было зафиксировано у 32 (52%), от жидкой пищи – у 18 (29%), а эзофагеальный транзит был нарушен у 17 больных (27%). Из числа умерших длительность СД ($p=0,048$) и степень тяжести нейропатии ($p=0,046$), ретинопатии ($p=0,017$) и нарушение эзофагеального транзита ($p=0,017$) были достоверно выше, чем у оставшихся в живых пациентов [8, 33]. В то же время другие исследователи (Jung et al.) представили убедительные доказательства того, что наличие гастропареза ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью, повышением количества госпитализаций, в том числе скоропомощных, и увеличением объема медицинской помощи [31]. У пациентов с СД 1 и 2 типа, а также задокументированным гастропарезом достоверно чаще отмечали гипертензию и другие кардиоваскулярные осложнения, а также ретинопатию, связанную с развитием микро- и макроангиопатий и неадекватным гликемическим контролем [49].

Механизмы развития диабетического гастропареза (ДГ)

Опорожнение желудка зависит от тонуса фундального отдела желудка и фазовых сокращений его антрального отдела параллельно с торможением пилорической и дуоденальной сократимости. Оно требует четкого взаимодействия между гладкомышечной мускулатурой, энтерической и автономной нервной системой, специализированными клетками – водителями желудочного ритма ICC. При СД имеется целый ряд отклонений, потенциально способствующих развитию моторной дисфункции желудка, таких как автономная нейропатия, энтерическая нейропатия, вовлекающая как стимулирующие, так и ингибирующие нервы, аномалии со стороны ICC, острые колебания гликемического профиля, применение препаратов-инкретинов для лечения СД, психосоматические факторы и др. [10, 25, 39].

Гипергликемия сама по себе способна обратимо ухудшать моторику желудка и снижать эффективность прокинетиков. Также она снижает сократимость антрального отдела желудка и угнетает 3-ю антральную фазу мигрирующего моторного комплекса, способствует релаксации фундального отдела желудка, повышает сократимость его

пилорического отдела, вызывает желудочную дисритмию (преимущественно тахигастрию), вследствие чего скорость опорожнения желудка существенно замедляется [5, 7, 27, 30]. Нормализация уровня сывороточной глюкозы у пациентов с СД стабилизирует миоэлектрическую активность желудка и ускоряет его опорожнение.

Автономная нейропатия при диабетическом гастропарезе наблюдается очень часто. Исследование эффектов, опосредованных блуждающим нервом, продемонстрировало угнетение при ДГ панкреатической и желудочной секреции. Считается, что дисфункция блуждающего нерва обуславливает некоторые острые эффекты гипергликемии, поскольку схожие проявления отмечаются при проведении поддиафрагмальной ваготомии. В некоторых морфологических исследованиях обнаруживали демиелинизацию блуждающего нерва. Схожие изменения описаны также в аксонах и дендритах превертебральных симпатических ганглиев, что подтверждает повреждение при ДГ как парасимпатического, так и симпатического компонента автономной нервной системы. При восстановлении нормального гликемического контроля после трансплантации клеток поджелудочной железы диабетическая автономная нейропатия, по крайней мере, частично обратима, что сопровождается улучшением функции желудка [25, 39, 42, 44].

Экспериментальный ДГ развивается в результате повышения уровня оксидативного стресса, вызванного снижением уровня гемоксигеназы-1 – важной цитопротективной молекулы, препятствующей оксидативному повреждению. Усиление экспрессии гемоксигеназы-1 предохраняет от развития ДГ и восстанавливает опорожнение желудка у экспериментальных мышей и крыс. Исследования на лабораторных животных и добровольцах также показали, что наиболее характерным желудочным клеточным дефектом при ДГ является потеря экспрессии нейронального оксида азота (nNOS), не связанная со снижением числа самих нейронов. Это предполагает, что восстановление экспрессии nNOS может быть привлекательной терапевтической целью при ДГ [4, 15, 22, 32].

Важным механизмом развития ДГ также является потеря числа ICC. Этот феномен есть наиболее характерной нейропатологической аномалией как при диабетическом, так и при идиопатическом гастропарезе. В ЖКТ ICC выполняют множественные функции, в том числе генерируют медленные волны, контролирующие сократимость гладких мышц, участвуют в нейротрансмиссии и нейротрансдукции, а также в формировании мембранного градиента гладкомышечных клеток. При ДГ возникает дисбаланс между процессами повреждения и восстановления ICC, чему способствует инсулиноопения, недостаток инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и оксидативный стресс. Поскольку инсулин и IGF-1 способствуют выработке фактора стволовых клеток, приводящего к росту гладкомышечных клеток, они рассматриваются как важные факторы выживания ICC, а их недостаток для ICC крайне опасен [20, 26, 28, 34]. Воздействие на резидуальные стволовые клетки или их трансплантация в настоящее время рассматривается как новая перспективная терапевтическая стратегия при ДГ.

Диагностика гастропареза

Гастропарез диагностируется в случае замедления опорожнения желудка у пациентов, имеющих характерные симптомы, после исключения других потенциальных причин и обструкции при проведении верхней эндоскопии или рентгенологического обследования желудка. Косвенным методом диагностики неэффективного опорожнения желудка и гастропареза при отсутствии структурных изменений является наличие в желудке остатков съеденной накануне пищи при проведении утренней эндоскопии. В тех случаях, когда симптоматика отсутствует, вместо термина

«гастропарез» следует использовать термин «замедление опорожнения желудка».

Документация замедленного желудочного опорожнения включает в себя скинтиграфическую оценку скорости опорожнения желудка от твердой пищи. Американское общество нейрогастроэнтерологии и моторики (ANMS) вместе с Обществом ядерной медицины утвердили скинтиграфию с тестовым завтраком (меченным низкомолекулярным жиром яичного белка с тостом и джемом) и сканированием через 1, 2 и 4 ч после приема пищи как стандартизированный протокол диагностики гастропареза [2]. Легкая задержка опорожнения желудка составляет 11-15%, умеренная – 16-35% и тяжелая – >35% за 4 ч.

В качестве альтернативных методов оценки скорости опорожнения желудка разработаны так называемые офисные тесты, такие как электрогастрография, ¹³С-октановый дыхательный тест и капсула SmartPill [12, 40].

При дыхательном тесте ¹³С-октановая кислота, растворенная в яичнице-болтунье, эвакуируясь из желудка, попадает в тонкую кишку, где абсорбируется и метаболизируется с выделением ¹³CO₂, уровень которого в дальнейшем регистрируется инфракрасным анализатором стабильных изотопов. Данный тест дает возможность количественного определения скорости опорожнения желудка (в норму время полувыведения <75 мин, коэффициент опорожнения >3,1), при этом отсутствует лучевая нагрузка, его можно проводить детям, беременным, послеоперационным больным, данные легко воспроизводимы, тест может проводиться многократно [11, 12].

Другой тест – это сравнительно недавно разработанная инновационная методика с помощью одноразовой капсулы SmartPill (SmartPill Corp., Buffalo, Нью-Йорк), позволяющей одновременно измерять pH, давление и температуру на протяжении всего ЖКТ. Полученные данные передаются по беспроводной технологии и регистрируются принимающим устройством, которое пациент носит с собой на пояс. Эти физиологические измерения по изменению pH и других показателей позволяют точно определить время опорожнения желудка, а также общее и тонко-толстокишечное время транзита.

Современные подходы к ведению больных с гастропарезом

В основе лечения тошноты и рвоты при гастропарезе лежит выявление главного заболевания и устранение возможных причин. В соответствии с требованиями доказательности, основные принципы лечения больных с гастропарезом включают: коррекцию водного баланса, электролитов и недостаточности питания; выявление и лечение основных причин данной патологии; уменьшение или устранение симптомов, в первую очередь тошноты и рвоты [1, 12, 23, 41].

В таблице 2 представлены различные варианты лечения, которые в настоящее время применяются в клинике. Лечение рекомендуется выполнять в соответствии с тяжестью симптомов по принципу «шаг за шагом» [12].

Диета и контроль гликемии. Модификация диеты является основой лечения гастропареза. Желательно обеспечить прием пищи часто и небольшими порциями. Бывает очень полезной замена твердой пищи на жидкую или полужидкую. Выбор жидкой пищи обусловлен тем, что жидкости движутся в кишечнике под действием силы тяжести и градиента гастродуоденального давления и не зависят от работы пилорического сфинктера, функция которого у пациентов с тяжелой задержкой опорожнения желудка может быть нарушена. Белки и жиры замедляют опорожнение желудка, поэтому продукты с этими пищевыми компонентами также должны быть исключены. Другие питательные вещества, способствующие замедлению скорости опорожнения желудка, такие как высшие жирные

кислоты, могут применяться только в жидком виде. Незаменимые жирные кислоты, аминокислоты и витамины в жидкой форме также обычно хорошо переносятся. Пациентам с тяжелым гастропарезом, которые не в состоянии переносить модифицированное пероральное питание, может потребоваться зондовое питание или даже выполнение еюностомии. Переход на парентеральное питание проводят только на короткий срок, поскольку это может привести к таким осложнениям, как тромбозы и/или инфекция [23].

Гипергликемия также провоцирует задержку опорожнения желудка. Исследования показали, что у пациентов с диабетом контроль уровня сахара в крови может улучшить опорожнение желудка и уменьшить симптомы, характерные для гастропареза, но эта гипотеза требует детального изучения [5]. Во всех случаях у больных СД с гастропарезом необходимо измерение 2-часового постпрандиального уровня глюкозы в крови. Неконтролируемое опорожнение желудка в сочетании с экзогенным введением инсулина может привести к гипогликемии, поэтому частый контроль сахара в крови является обязательным. Показатели уровня глюкозы в крови можно скорректировать с помощью диеты и употребления медикаментов. В дополнение к принятому утром инсулину длительного действия для предотвращения глубокой постпрандиальной гипергликемии сразу после приема пищи должны применяться короткодействующие препараты инсулина [11].

Лечение. Медикаментозную терапию гастропареза можно разделить на прокинетиическую и противорвотную. Пациентам с постоянным наличием симптомов рекомендована комбинация из этих препаратов.

Противорвотные средства. Использование препаратов типа прохлорперазина, прометазина и триметобензамида обычно останавливает тошноту в типичных случаях. Исследования по сравнению эффективности этих препаратов пока отсутствуют. Ондансетрон является более дорогим препаратом и, как правило, применяется в последнюю очередь [23]. Он доступен в форме таблеток внутрь, а также в виде растворимых таблеток, принимаемых сублингвально, и в жидкой форме для внутривенного введения. У пациентов с рвотой употребление 8 мг препарата сублингвальным путем имеет преимущества над пероральным, при необходимости используется до 3 р/день. Чаше применяется у госпитализированных пациентов с непрерывной рвотой или невосприимчивых к пероральной форме препарата. Лучшим является использование максимальных доз во время обострения симптомов и соответствующее постепенное уменьшение доз при ремиссии. Возможность использования новых противорвотных средств, таких как антагонисты рецепторов нейрокинина (например, апрепитант), предназначенных для вызванной химиотерапией тошноты, в лечении гастропареза пока не изучалась [17].

Прокинетиические средства, к примеру метоклопрамид, могут назначаться в виде монотерапии или в комбинации с противорвотными препаратами. К сожалению, метоклопрамид в связи с наличием большой частоты побочных эффектов применяется все реже и реже. Если метоклопрамид все-таки используется, с пациентом должны обсуждаться его центральные кратко- и долгосрочные побочные эффекты, связанные с так называемой тардивной дискинезией [45]. Также могут быть рекомендованы низкие дозы эритромицина (125 мг внутрь 2-3 р/день), поскольку он активизирует мотилиновые рецепторы, стимулирует сокращения антрального отдела и улучшает моторику желудка. Лечение эритромицином в высоких дозах может быть ограничено в связи с развитием побочных эффектов, таких как тошнота, рвота и тахифилаксия (как правило, после месяца ежедневного приема). Лучшие результаты можно получить при применении другого макролида – азитромицина [37].

В последнее время из прокинетиков наиболее часто употребляется домперидон, хотя его использование в США полностью не одобрено FDA. Лечение этим препаратом не покрывается страховкой, поэтому за рубежом пациентам приходится дополнительно платить за него 50-100 долларов США в месяц. Домперидон, как и метоклопрамид, блокирует дофаминовые рецепторы 2-го типа в хеморецепторной триггерной зоне и в дополнение к периферическому прокинетиическому действию имеет противорвотный эффект [43, 46]. В последнее время все чаще применяются более современные и безопасные прокинетикки, такие как итоприд и прукалоприд [6, 9]. Среди новых изучаемых в настоящее время препаратов следует отметить агонисты рецепторов грелина, которые показали способность ускорять опорожнение желудка у больных с диабетическим гастропарезом, а также лечение стволовыми клетками [18].

Продолжение на стр. 18.

Таблица 2. Современные рекомендации по лечению гастропареза по принципу «шаг за шагом»					
Психологические методики	Контроль гликемии	Диета	Прокинетики	Противорвотные средства	Контроль боли
Эмпатия и образование	Комбинация инсулинов длительного и короткого действия	Прием пищи маленькими порциями, с низким содержанием волокон/жира	Метоклопрамид или эритромицин	Фенотиазин или антагонист допаминовых рецепторов	Ацетаминофен или НПВП
Группы поддержки пациентов	Инсулиновая помпа	Преобладание жидкой пищи	Метоклопрамид или эритромицин	Антагонисты мускариновых рецепторов либо 5HT3-антагонисты	Трамадол или проксифен
Стимулирующая или расслабляющая терапия	Трансплантация поджелудочной железы	Питание через зонд	Домперидон	ТЦА	ТЦА
Гипноз		Кратковременное парентеральное питание; еюностомия	Инъекция ботулотоксина в область привратника	Тетрагидроканнабиол, лоразепам или альтернативная терапия; электро-стимуляция желудка	Новые ТЦА или СИОЗС; фентанил или метадон; проводниковая анестезия
Примечания: ТЦА – трициклические антидепрессанты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.					

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

Современные подходы к ведению больных с диабетическим гастропарезом

Продолжение. Начало на стр. 16.

Пока нет препаратов, которые были бы в равной степени эффективны для лечения абдоминальной боли, ассоциированной с замедленным опорожнением желудка. Механизм абдоминальной боли в таких случаях неизвестен, однако предполагается, что она может быть следствием перерастяжения желудка и/или висцеральной гиперчувствительности. Для ее коррекции всегда пробуют применять комбинацию ингибиторов протонной помпы и прокинетиков, однако результаты лечения не всегда бывают удовлетворительными. Во всех случаях необходимо избегать использования наркотических веществ, поскольку они усугубляют замедленное опорожнение желудка и вызывают сильную зависимость, следует отдавать предпочтение НПВП [12].

Психотропные вещества, в частности ТЦА, могут способствовать уменьшению выраженности таких симптомов, как тошнота, рвота и/или абдоминальная боль, вызванная парезом желудка. Вероятным механизмом такого влияния могло бы быть угнетение передачи импульсов в ЦНС, способствующих развитию упомянутых симптомов, однако пока отсутствуют подтверждающие данные. Используемые дозы ТЦА всегда меньше, чем для лечения классических депрессий. Рекомендуемая доза amitriptyline — 10-25 мг перед сном. Если через 4 нед улучшение не наступает, доза может быть постепенно увеличена до 50-75 мг перед сном. Побочные эффекты типичны и приводят к отмене и замене препарата у 25% пациентов. К сожалению, amitriptyline обладает антихолинергическим действием и сам по себе может замедлять эвакуацию из желудка [1, 23]. Вторичные амины, например nortriptyline и desipramine, имеют меньше побочных эффектов и менее выраженные антихолинергические свойства. Кроме ТЦА могут применяться и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), однако достоверных данных в отношении их эффективности при гастропарезе пока недостаточно [35].

Среди альтернативных методов лечения сначала с энтузиазмом был встречен метод пареза желудка **инъекцией ботулинового токсина А в область пилорического отдела желудка**. Поскольку ботулотоксин уменьшает холинергическую передачу, его инъекция в область пилорического отдела желудка предположительно уменьшает тонус пилорического сфинктера, что может способствовать ускорению замедленной эвакуации пищи из желудка. Опубликованные результаты небольших открытых клинических исследований свидетельствовали об улучшении опорожнения желудка и уменьшении симптомов, хотя и на относительно короткий период (около 3 мес). Однако результаты больших контролируемых исследований оказались разочаровывающими — улучшение, вызванное инъекцией ботулотоксина, через 1 мес после процедуры не отличалось от плацебо. Поэтому этот метод терапии не может широко применяться в связи с высокой стоимостью и неустановленной до конца эффективностью действия, по крайней мере, до тех пор, пока контролируемые исследования не дадут более удовлетворительных результатов [3, 21]. Продолжаются изучения для определения эффективности этого метода у пациентов с СД и после ваготомии, у которых с высокой степенью вероятности имеется пилороспазм.

Для коррекции замедленного опорожнения желудка применяется его электростимуляция, хотя полной уверенности в эффективности этой методики также нет. Рекомендованный в последнее время гастростимулятор (Enterra; Medtronic, Inc., Minneapolis, MN) использует для стимуляции желудка электрические импульсы высокой частоты и низкой интенсивности. Такая высокочастотная и низкоамплитудная стимуляция приводит к улучшению только у части пациентов. Также считается, что гастростимуляция может улучшать усвоение пищи в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и изменять афферентную ноцицептивную стимуляцию из желудка [38]. Пациенты с диабетическим парезом желудка, испытывающие тошноту и рвоту, лучше отвечают на этот метод лечения, чем пациенты с идиопатическим парезом желудка и болью в эпигастрии, особенно регулярно получающие медикаментозную терапию [36]. Необходимы дополнительные контролируемые исследования до того, как эта терапия сможет быть включена в рекомендации. По мере того как

развивается метод электростимуляции желудка, нужны дальнейшие уточнения по ее общей эффективности, установлению групп пациентов, для которых этот метод наиболее адекватен, самому оптимальному размещению электродов и параметрам электростимуляции.

В особенно тяжелых случаях прибегают к хирургическим вмешательствам, начиная от наложения питающей гастро- или еюностомы и вплоть до гастрэктомии.

Литература

- Abell T.L., Bernstein R.K., Cutts T. et al. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 263-283.
- Abell T.L., Camilleri M., Donohue K., Hasler W.L., Lin H.C., McCallum R.W., Nowak T., Nusynowitz M.L., Parkman H.P., Shreve P., Szarka L.A., Snape W.J. Jr., Ziessman H.A. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy. A Joint Report of the Society of Nuclear Medicine and the American Neurogastroenterology and Motility Society. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 753-763.
- Arts J., Holvoet L., Caenepeel P., Bisschops R., Sifrim D., Verbeke K., Janssens J., Tack J. Clinical trial: a randomized-controlled crossover study of intrapyloric injection of botulinum toxin in gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1251-1258.
- Bharucha A.E., Kulkarni A., Choi K.M., Camilleri M., Lempke M., Brunn G.J., Gibbons S.J., Zinsmeister A.R., Farrugia G. First-in-human study demonstrating pharmacological activation of heme oxygenase-1 in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 187-190.
- Bharucha A.E., Camilleri M., Forstrom L., Zinsmeister A.R. Relationship between clinical features and gastric emptying disturbances in diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 2008; 70: 415-420.
- Bouras E.P., Camilleri M., Burton D.D. et al. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology* 2001; 120: 354-360.
- Bredenoord A.J., Chial H.J., Camilleri M., Mullan B.P., Murray J.A. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 264-272.
- Bytzer P., Talley N.J., Leemon M., Young L.J., Jones M.P., Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1989-1996.
- Camilleri M., Vazquez-Roque M.I., Burton D., Ford T., McKinzie S., Zinsmeister A.R., Drugala P. Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT receptor agonist, ATI-7505, in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 30-38.
- Camilleri M. The stomach in diabetes: from villain to ally. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 285-287.
- Camilleri M., Bharucha A.E., Farrugia G. Epidemiology, Mechanisms, and Management of Diabetic Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 5-12.
- Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A., Abell T.L., Gerson L. Clinical Guideline: Management of Gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18-37.
- Cherian D., Sachdeva P., Fisher R.S., Parkman H.P. Abdominal pain is a frequent symptom of gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 676-681.
- Choi K.M., Gibbons S.J., Nguyen T.V., Stoltz G.J., Lurken M.S., Ordog T., Szurszewski J.H., Farrugia G. Heme oxygenase-1 protects interstitial cells of Cajal from oxidative stress and reverses diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2055-2064.
- Choi K.M., Kashyap P.C., Dutta N., Stoltz G.J., Ordog T., Shea Donohue T., Bauer A.J., Linden D.R., Szurszewski J.H., Gibbons S.J., Farrugia G. CD206-positive M2 macrophages that express heme oxygenase-1 protect against diabetic gastroparesis in mice. *Gastroenterology* 2010; 138: 2399-2409.
- Choung R.S., Locke G.R., Schleck C., Zinsmeister A., Talley N.J. Cumulative incidence of gastroparesis in people with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (Suppl): S309.
- Curran M.P., Robinson D.M. Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs* 2009; 69: 1853-1878.
- Ejskjaer N., Vestergaard E.T., Hellstro.m P.M., Gormsen L.C., Madsbad S., Madsen J.L., Jensen T.A., Pezzullo J.C., Christiansen J.S., Shaughnessy L., Kosutic G. Ghrelin receptor agonist (TZP-101) accelerates gastric emptying in adults with diabetes and symptomatic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1179-1187.
- Farrugia G. Interstitial cells of Cajal in health and disease. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 54-63.
- Forster J., Damjanov I., Lin Z., Sarosiek I., Wetzel P., McCallum R.W. Absence of the interstitial cells of Cajal in patients with gastroparesis and correlation with clinical findings. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 102-108.
- Friedenberg F.K., Palit A., Parkman H.P., Hanlon A., Nelson D.B. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 416-423.
- Gangula P.R., Mukhopadhyay S., Ravella K., Cai S., Channon K.M., Garfield R.E., Pasricha P.J. Tetrahydrobiopterin (BH4), a cofactor for nNOS, restores gastric emptying and nNOS expression in female diabetic rats. *Am J Physiol* 2010; 298: G692-G699.

- Gumaste V., Baum J. Treatment of Gastroparesis: An Update. *Digestion* 2008; 78: 173-179.
- Hasler W.L., Wilson L., Parkman H.P., Koch K.L., Abell T.L., Pasricha P.J., Nguyen L., Snape W.J., Farrugia G., Tonascia J., Unalp-Arida A., Lee L.A., Hamilton F.A. Importance of abdominal pain as a symptom in gastroparesis: relation to clinical factors, disease severity, quality of life, gastric retention, and medication use. *Gastroenterology* 2010; 138 (Supplement 1): S461.
- Harberson J., Thomas R.M., Harbison S.P., Parkman H.P. Gastric neuromuscular pathology in gastroparesis: analysis of full-thickness antral biopsies. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 359-370.
- He C.L., Soffer E.E., Ferris C.D., Walsh R.M., Szurszewski J.H., Farrugia G. Loss of interstitial cells of Cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology* 2001; 121: 427-434.
- Hyett B., Martinez F.J., Gill B.M., Mehra S., Lembo A., Kelly C.P., Lefler D.A. Delayed radionuclide gastric emptying studies predict morbidity in diabetics with symptoms of gastroparesis. *Gastroenterology* 2009; 137: 445-452.
- Horvath V.J., Vittal H., Lo.rincz A., Chen H., Almeida-Porada G., Redelman D., Ordo.g T. Reduced stem cell factor links smooth myopathy and loss of interstitial cells of cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 2006; 130: 759-770.
- Iltz J.L., Baker D.E., Setter S.M., Keith Campbell R. Exenatide: an incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2006; 28: 652-665.
- Jones K.L., Russo A., Berry M.K., Stevens J.E., Wishart J.M., Horowitz M. A longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2002; 113: 449-455.
- Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. 3rd, Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Szarka L.A., Mullan B., Talley N.J. The incidence, prevalence, and outcomes of patients with gastroparesis in Olmsted County, Minnesota, from 1996 to 2006. *Gastroenterology* 2009; 136: 1225-1233.
- Kashyap P.C., Choi K.M., Dutta N., Linden D.R., Szurszewski J.H., Gibbons S.J., Farrugia G. Carbon monoxide reverses diabetic gastroparesis in NOD mice. *Am J Physiol* 2010; 298: G1013-G1019.
- Kong M.F., Horowitz M., Jones K.L., Wishart J.M., Harding P.E. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1999; 22: 503-507.
- Lurken M.S., Parkman H.P., Abell T.L., Snape W.J., Nyugen L.A., Hasler W.L., Koch K., Pasricha P.J., Tonascia J., James S.P., Hamilton F.A., Lee L.A., Farrugia G. Histological changes in idiopathic and diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 74.
- Manini M.L., Camilleri M., Goldberg M., Sweetser S., McKinzie S., Burton D., Wong S., Kitt M.M., Li Y-P., Zinsmeister A.R. Effects of velusetrag (TD-5108) on gastrointestinal transit and bowel function in health and pharmacokinetics in health and constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 42-49, e7-8.
- McCallum R.W., Dusing R.W., Sarosiek I., Cocjin J., Forster J., Lin Z. Mechanisms of symptomatic improvement after gastric electrical stimulation in gastroparetic patients. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 161-167.
- Moshiree B., McDonald R., Hou W., Toskes P.P. Comparison of the effect of azithromycin versus erythromycin on antroduodenal pressure profiles of patients with chronic functional gastrointestinal pain and gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 675-683.
- O'Grady G., Egbuji J.U., Du P., Cheng L.K., Pullan A.J., Windsor.JA. High-frequency gastric electrical stimulation for the treatment of gastroparesis: a meta-analysis. *World J Surg* 2009; 33: 1693-1701.
- Ordo.g T., Hayashi Y., Gibbons S.J. Cellular pathogenesis of diabetic gastroenteropathy. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2009; 55: 315-343.
- Parkman H.P., Hasler W.L., Barnett J.L., Eaker E.Y., American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. Electrogastrography: a document prepared by the gastric section of the American Motility Society Clinical GI Motility Testing Task Force. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 89-102.
- Parkman H.P., Hasler W.L., Fisher R.S. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1592-1622.
- Pasricha P.J., Pehlivanov N.D., Gomez G., Vittal H., Lurken M.S., Farrugia G. Changes in the gastric enteric nervous system and muscle: a case report on two patients with diabetic gastroparesis. *BMC Gastroenterol* 2008; 30: 8-21.
- Patterson D., Abell T., Rothstein R., Koch K., Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1230-1234.
- Punkkinen J., Fa.rkkila.. M., Ma..tzke S., Korppi-Tommola T., Sane T., Piirila.. P., Koskenpato J. Upper abdominal symptoms in patients with Type 1 diabetes: unrelated to impairment in gastric emptying caused by autonomic neuropathy. *Diabet Med* 2008; 25: 570-577.
- Rao A.S., Camilleri M. Review article: Metoclopramide and tardive dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 11-19.
- Reddymasu S.C., Soykan I., McCallum R.W. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2036-2045.
- Reddymasu S.C., Sarosiek I., McCallum R.W. Severe gastroparesis: medical therapy or gastric electrical stimulation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 117-124.
- Talley N.J., Young L., Bytzer P., Hammer J., Leemon M., Jones M., Horowitz M. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 71-76.
- Uppalapati S.S., Ramzan Z., Fisher R.S., Parkman H.P. Factors contributing to hospitalization for gastroparesis exacerbations. *Dig Dis Sci*. 2009; 54: 2404-9.
- Wang Y.R., Fisher R.S., Parkman H.P. Gastroparesis-related hospitalizations in the United States: trends, characteristics, and outcomes, 1995-2004. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 313-322.

Сучасні підходи до використання вітчизняних мультипробіотиків у медицині

Резолюція учасників круглого столу, який відбувся в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

У сучасному світі, пов'язаному зі стресовим навантаженням оточуючого середовища, токсичним впливом забрудненої води, сучасних продуктів харчової промисловості, які вживає людина, медикаментами тощо, вирішити проблему забезпечення та дотримання здорового способу життя протягом усього періоду життєдіяльності з активним довголіттям неможливо без запровадження комплексного інтегрованого підходу до формування мікробної екологічної системи людини (мікріобіому).

Становлення людини відбувалось і відбувається за участю мікроорганізмів і починається після першого контакту з флорою матері, тобто ще до народження дитини, завдяки формуванню в організмі вагітної унікального плацентарного мікріобіому. При народженні організм малюка поповнює свій зачатковий мікріобіом передусім мікріобіотою пологових шляхів матері та її шкіри. Роль мікробної системи підтверджується прямим впливом мікроорганізмів на всі аспекти життя людини: від обмінних, метаболічних, пластичних до нейрогуморальних, психологічних і соціальних процесів.

До пробіотиків, які є предметом обговорення на цьому круглому столі, відносять препарати, біологічно активні добавки до їжі та спеціальні харчові продукти, що містять живі мікроорганізми, які здійснюють комплексний позитивний вплив на фізіологічні, біохімічні та імунні реакції організму людини через оптимізацію і стабілізацію функцій його нормальної мікрофлори.

Сьогодні не викликає сумнівів найважливіша роль мікробної екологічної системи людини, основу якої становить симбіотична мікріобіота (сукупність мікрофлори), що колонізує приєпителіальні зони відкритих систем людини (ротової порожнини, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, верхніх дихальних шляхів і шкіри).

Мікробні біоценози людини є невід'ємною частиною складної імунорегуляторної системи. Це забезпечує підтримку гомеостазу слизових оболонок та захист внутрішнього середовища організму від негативного впливу мікроорганізмів і шкідливих сполук.

Саме симбіотичний взаємозв'язок слизових оболонок з мікріобіотою є необхідною умовою для реалізації багатьох фізіологічних функцій, у тому числі захисних, біосинтетичних, травних, регуляторних.

1. Порушення симбіозу організму людини з індигенною (постійною) мікріобіотою (сукупністю мікрофлори) здатне призвести до патологічних процесів. Для їх профілактики та лікування важливе впровадження нових поколінь пробіотиків з широким спектром біотерапевтичної активності і максимальною безпекою для організму, зокрема мультипробіотиків групи Симбітер®. Клінічний досвід застосування мультипробіотиків вказує на їх ефективність і безпеку в профілактиці та комплексному лікуванні дітей з рецидивуючими захворюваннями органів дихання, гастроентерологічною, алергологічною та іншою поширеною патологією.

2. Особливе значення мультипробіотиків групи Симбітер® відіграють у профілактиці та лікуванні патології, викликаній несприятливим впливом факторів зовнішнього середовища, в усуненні інтоксикацій при впливі різних токсичних сполук, важких металів та інших шкідливих речовин. При цьому також обґрунтовано застосування ентеросорбентів Сметовіт® на основі природних глинистих мінералів.

3. Корекція мікріоценозу організму жінки на етапі планування вагітності та в період гестації сприяє формуванню оптимального імунобіологічного гомеостазу в системі «мати – плацента – плід», ефективної фізіологічної мікробної колонізації плоду та новонароджених та дітей раннього віку. Це зумовлює високу доцільність застосування мультипробіотиків групи Симбітер® в акушерстві, а також гінекологічній практиці, у тому числі в комплексному лікуванні запальних захворювань органів малого тазу, гіперпроліферативних процесів, з метою підтримки нормального біоценозу піхви.

4. Використання мультипробіотиків обґрунтовано і в неонатології – в новонароджених з перинатальною патологією, ризиком інфекції, зокрема нозокоміальної, в умовах інтенсивної терапії та стаціонару, для попередження некротизуючого ентероколіту, септичних станів. Пробіотична підтримка особливо важлива і потрібна новонародженим дітям, які перебувають на штучному вигодовуванні, для корекції функціональних порушень з боку гастроінтестинальної системи. Мультипробіотики групи Симбітер® корисні для немовлят з високим ризиком розвитку дисбіозу, атопічних або інфекційних захворювань.

5. Застосування пробіотиків є виправданим для профілактики та лікування гострих кишкових інфекцій. Відомо про їх здатність сприяти попередженню ротавірусної інфекції та антибіотикасоційованої діареї. Доведено ефективність мультипробіотика Симбітер® у лікуванні інфекційних, антибіотикасоційованих діарей у дітей.

6. Досліджено позитивний вплив мультипробіотиків Симбітер® на перебіг інфекції, викликаній вірусом Епштейна-Барр. Застосування їх на ранньому етапі інфекційного мононуклеозу сприяє більш швидкій інволюції симптомів захворювання та зниженню активності вірусу в коротші терміни, попереджає перехід гострої форми захворювання в хронічну.

7. Застосування пробіотиків є перспективним для попередження гострих респіраторних інфекцій. Зокрема, досліджено, що 3-місячний курс прийому мультипробіотика Симбітер® супроводжувався зниженням кількості епізодів респіраторних інфекцій у дітей, їхньої тяжкості та частоти бактеріальних ускладнень, зазначений ефект зберігався до 6 місяців після відміни засобу.

8. Пробіотики рекомендовані для лікування та профілактики атопічного дерматиту в дітей. Обґрунтовано включення мультипробіотика Симбітер® у схему комплексного лікування патології. Також доцільним є використання засобу спільно з дієтичною добавкою Сметовіт® омега (сорбентом на основі смектиту, збагаченого

омега-3 поліненасиченими жирними кислотами, що містяться в маслах насіння льону і зародків пшениці) у дітей з атопічним дерматитом на тлі загальноприйнятої системної та місцевої терапії.

9. Доведено ефективність мультипробіотиків групи Симбітер® у лікуванні порушень з боку травної системи, викликаних нестероїдними протизапальними препаратами, синдрому подразненого кишечника, різних гастроентерологічних захворювань, у комплексному лікуванні яких використовують кислотознижуючі препарати. Мультипробіотики прискорюють загоєння ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої кишки і товстого кишечника, ефективно попереджують і усувають дисбіоз (дисбактеріоз).

10. Важливе значення мають ентеросорбенти Сметовіт® (з високим рівнем безпеки) поряд з використанням мультипробіотиків групи Симбітер® у гастроентерології дитячого віку. Корекція порушень мікріобіоти актуальна і в комплексному лікуванні дітей із захворюваннями печінки.

11. Доведено ефективність ентеросорбції та відновлення мікріоценозу товстого кишечника в дітей з реактивним артритом, недиференційованою дисплазією сполучної тканини, вегетативною дисфункцією, хронічним тонзилітом, що супроводжуються захворюваннями органів травлення з порушенням мікріобіоти кишечника, за допомогою включення до складу комплексної терапії дієтичних добавок Сметовіт®: Сметовіт® натрієвий, Сметовіт® омега, Сметовіт® селеновий, Сметовіт® з прополісом. Відзначено ефективність продуктів функціонального харчування Симбітер® форте М, Симбітер® форте злаковий, Симбітер® форте омега, Симбітер® форте з прополісом у комплексній терапії дітей з коморбідною гастроентерологічною патологією на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини і ювенільного ревматоїдного артриту.

12. Актуальним є синдром хронічної вегетативної дисфункції в дітей раннього віку з органічним ураженням нервової системи (включаючи церебральний параліз), який проявляється переважно в розладах нейротрофічного спектра і обумовлює формування затримки фізичного розвитку. Використання мультипробіотиків групи Симбітер® та ентеросорбентів Сметовіт® у корекції дисбіозу в цього контингенту дітей сприяє нормалізації кишкового гомеостазу, що значною мірою нівелює клінічні прояви синдрому хронічної вегетативної дисфункції.

13. Використання мультипробіотиків групи Симбітер® доцільне також для профілактики та лікування стоматологічних захворювань, етіологічним фактором яких є порушення в мікріобіому гомеостазі (стоматитів, гінгівітів, пародонтитів та ін.) з метою нормалізації мікріоценозу порожнини рота. Доведено, що використання мультипробіотиків у терапії хронічного генералізованого пародонтиту забезпечує стійку ремісію і відсутність рецидивів; при цьому доцільно використовувати Симбітер® в індивідуальних дентоальвеолярних капах на ніч, що сприяє елімінації пародонтопатогенів, дозволяє отримати високий терапевтичний ефект при відмові від застосування антибактеріальних препаратів.

14. Використання в профілактичній та клінічній педіатрії мультипробіотиків групи Симбітер® сприяє нормалізації мікрофлори кишечника та ліквідації багатьох патологічних процесів в організмі. Впровадження в практику закладів охорони здоров'я мультипробіотиків групи Симбітер® з лікувально-профілактичною метою в педіатричних пацієнтів та дітей з ризиком розвитку або поглиблення порушень мікробної екології дозволяє реалізувати комплексний нормалізуючий вплив на організм дитини та її гармонійний розвиток.

Резолюція учасників круглого столу «Сучасні підходи до використання вітчизняних мультипробіотиків у медицині» рекомендується для використання в практичній діяльності лікарів загальної практики – сімейної медицини, педіатрів, акушерів-гінекологів, неонатологів та лікарів інших спеціальностей.

Вона також може бути корисною для викладачів та студентів вищих навчальних медичних закладів, лікарів-інтернів, наукових співробітників та ін.

Ю.Г. Антипкін, президент Асоціації педіатрів України, академік НАМН України, д.м.н., професор

В.П. Ширококов, академік НАН України, академік НАМН України, д.м.н., професор

Т.Ф. Татарчук, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор

Д.С. Янковський, д.біол.н., професор

Р.О. Моїсеєнко, д.м.н., професор

В.В. Бережний, д.м.н., професор

Є.Є. Шунько, д.м.н., професор

С.О. Крамарев, д.м.н., професор

С.П. Кривопустов, д.м.н., професор

О.Г. Шадрін, д.м.н., професор

К.С. Непорада, д.м.н., професор

Т.В. Берегова, д.біол.н., професор

О.М. Муквич, д.м.н., професор

Д.С. Янковский, д.биол.н., профессор, В.П. Ширококов, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Г.С. Дымент, к.тех.н., Научно-производственная компания «О.Д. Пролисок», г. Киев

Микробиом человека

В последние годы на передовые рубежи биомедицинской науки стремительно вышло изучение микробиома человека. Термин «микробиом» предложил в 2001 г. лауреат Нобелевской премии Джошуа Ледерберг (Joshua Lederberg) для обозначения суммы всех микробных сообществ, обитающих в организме человека [38].

Интерес мировой науки к изучению микробиома человека неуклонно возрастает. В 2007 г. Национальный институт здоровья США инициировал масштабный фундаментальный научный проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project), который объединяет разработки ученых из различных стран мира, в т. ч. США (NIH), Австралии (CSIRO), Канады (CIHR), Китая (MOST), стран Европейского союза (MetaHIT Consortium), Сингапура и др. [19, 27, 35, 37].

Итоги десятилетней работы привели к серьезным изменениям во взглядах ученых на биологию человека и развитие многих заболеваний. Прогресс в изучении микробиома и в точке зрения на его роль в поддержании здоровья человека рассматривается как одно из наиболее значимых достижений современной биологии и медицины. В частности, редакция журнала Science в 2010 г. назвала изучение микробиома человека одним из десяти наиболее важных научных направлений первого десятилетия XXI в. [48].

Микробиом человека имеет дискретную организацию и распределен по всем органам, сообщаясь с внешней средой. Фактически любая открытая поверхность человеческого тела заселена микроорганизмами, которые играют важную роль в поддержании иммунитета, обмене веществ, пищеварении и реализации других важных функций. Ротовая полость, желудок, кишечник, верхние дыхательные пути, мочеполовая система, кожа, глаза, волосы, нос, уши содержат свой собственный уникальный специфический и очень сложный микробный комплекс, состоящий из отличающихся друг от друга видов с определенным набором функций. Специфические микробиомы недавно обнаружены также в плаценте, легких и крови, то есть в органах и средах, ранее считавшихся стерильными [10, 22, 39, 47].

Большинство микроорганизмов сконцентрировано в пищеварительном тракте (в ротоглотке, желудке и кишечнике содержится до 75% микробных популяций); мочеполовые пути у мужчин заселяют до 2-3% микроорганизмов, у женщин — до 9-12%; 13-23% микробиоты колонизирует все остальные биотопы. Только в толстой кишке взрослого человека насчитывается 10^{14} - 10^{15} клеток микроорганизмов (не менее 10^{12} микробных клеток на 1 г содержимого), что превышает число клеток тела человека почти на два порядка.

Каждый локальный микробиом характеризуется индивидуальным составом и функциями, на которые оказывают влияние анатомические и физиологические особенности заселяемого органа. Специфическая для конкретной экосистемы симбиотическая микробиота посредством конкуренции за сайты адгезии и путем стимуляции иммунных ответов защищает свой биотоп от патогенной колонизации посторонними микробами. Вместе с тем все микробные сообщества, обитающие в различных локусах тела человека, находятся в постоянном взаимодействии между собой и макроорганизмом, образуя единую надорганизменную систему.

Достижения современной биологии и медицины позволяют рассматривать микробиом как дополнительный орган человека, который, активно участвуя в пищеварении, многочисленных метаболических процессах, поддержании целостности эпителиального барьера, формировании

колониционной резистентности, обезвреживании эндо- и экзогенных токсинов, развитии и поддержании иммунной системы и ряде других физиологических функций, оптимизирует условия для нормального функционирования организма человека в целом [19, 29, 32, 57, 59].

Давно признан факт, что традиционные микробиологические методы не в состоянии предоставить объективную информацию относительно видового разнообразия и популяционного уровня различных представителей микробиома человека, поскольку преобладающая часть прокариотических микроорганизмов (бактерий и архей) не культивируется в лабораторных условиях. С помощью классической методологии невозможно также проанализировать механизмы популяционных взаимодействий микробиоты, основанных на специфических сигнальных системах общения как внутри микробного сообщества, так и в ходе его взаимодействия с организмом человека. Поэтому еще недавно наши знания о составе симбиотической микробиоты, населяющей тело человека, были весьма скудными и противоречивыми.

Использование возможностей для изучения микробиоты, ранее недоступной для исследований, изменило многие устоявшиеся взгляды на состав микробиома человека. Например, по результатам генетического анализа образцов, отобранных из различных биотопов здоровых добровольцев (15 мест на теле 129 мужчин и 18 — на теле 113 женщин), было установлено, что в организме человека обитает >10 тыс. видов различных микробов, включая бактерии, археи, грибы, простейшие и вирусы [28]. При этом большинство видов бактерий и архей оказались некультивируемыми *in vitro* [26, 55]. Общая масса клеток всех представителей микробиома в среднем составляет 3% от массы тела человека [24, 33, 48, 55, 56]. Таким образом, микробиом является одним из самых крупных органов человека.

Суммарное число генов микробиома (метагеном), по крайней мере, в 100 раз больше человеческого генома [55]. Микробиом добавляет к примерно 30 тыс. генам человека еще около 12 млн дополнительных генов микробной природы [27, 57]. Такой огромный арсенал генных продуктов обеспечивает широкий набор различных биохимических и метаболических активностей, рационально дополняющих физиологию организма человека.

Исходя из результатов исследований микробиома человек представляет собой «суперорганизм», где только 10% клеток принадлежит телу человека, а 90% — микробиому [23, 49]. Обмен веществ этого «суперорганизма» в значительной степени определяется ферментами, гены которых локализованы не в человеческих хромосомах, а в геномах симбиотических микробов [13, 25, 27, 28, 37, 44, 55, 57].

Микробные симбионты человека обладают колоссальным ферментативным потенциалом. Благодаря удивительному видовому многообразию и огромному количеству клеточных популяций кишечный микробиом функционирует как мощный биореактор, контролирующий многочисленные метаболические функции, многие из которых все еще не rozpoznаны [15]. Он продуцирует тысячи важных и уникальных веществ, полезных для организма человека.

Фактически метаболические возможности микробиома сопоставимы с функциями печени [28, 54]. Симбиотические бактерии: осуществляют метаболизм плохо перевариваемых полисахаридов; продуцируют необходимые витамины; регулируют липидный обмен; способствуют развитию и дифференциации эпителия и иммунной системы; обеспечивают защиту от инвазии оппортунистических патогенов; выполняют ключевую роль по поддержанию гомеостаза эпителиальной ткани. Недавние исследования показали также, что микробиом человека влияет на развитие и гомеостаз других тканей организма, в т. ч. костной ткани [54].

Разработка и внедрение в исследовательскую практику методов молекулярно-генетического анализа существенно расширили представления, касающиеся таксономии симбиотической микрофлоры человека. Применение новейших методов исследований, в частности геномного и метаболомного анализа, позволило достичь значительного прогресса в расшифровке таксономического и генетического разнообразия, понимании структуры и функциональной активности микробиома человека, его роли в поддержании или расстройстве здоровья.

Обширный анализ нуклеотидных последовательностей 16S рибосомальной РНК (рРНК), амплифицированных из фекальных образцов [34, 57, 62], был дополнен данными метагеномного секвенирования [50, 55], что позволило составить общее представление о микробном разнообразии: у здорового человека доминируют бактерии, принадлежащие к типам *Firmicutes* (65-80% всех клонов), *Bacteroidetes* (около 23%) и *Actinobacteria* (около 3%). В меньших количествах присутствуют бактерии типов *Proteobacteria* (1%) и *Verrucomicrobia* (0,1%) [15, 26, 30]. Представители *Actinobacteria* и *Firmicutes*, к которым принадлежат роды *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium*, почти исключительно грамположительные, тогда как представители типов *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* в основном являются грамотрицательными.

До настоящего времени при рассмотрении симбиотической микробиоты человека основное внимание уделяется ее бактериальным представителям. Бактериальная флора действительно занимает самый большой сектор любого микробиоценоза. Однако при этом незаслуженно недооценивается значение других микроскопических обитателей биотопов, в частности архей, грибов, простейших и вирусов, которые при нормальном состоянии микробно-иммунологической системы вносят определенный вклад в выполнение микробиомом своих физиологических функций [2, 7].

Например, во всех биотопах человека в высокой концентрации содержатся вирусы. Расшифровка генома человека выявила в нем огромное количество вирусного генетического материала: не менее 11% генома человека составляют вирусные гены [7]. В 2010 г. группа ученых из США и Австралии установила, что каждый человек обладает уникальным набором вирусов, обитающих в толстом кишечнике [57]. С момента формирования микробиома ребенка одновременно с заселением биотопов бактериями происходит контаминация слизистых оболочек вирусами-симбионтами. Предположительно, вирусные



Д.С. Янковский



В.П. Ширококов



Г.С. Дымент

представители биоценозов защищают макроорганизм от своих болезнетворных сородичей и повышают общую сопротивляемость ко многим неблагоприятным воздействиям. Вирусы бактерий — бактериофаги — принимают активное участие в контроле над поддержанием нормального бактериального баланса в биоценозе, а также обеспечивают механизмы генетических рекомбинаций посредством трансдукции [51]. Благодаря недавним исследованиям американских ученых была выдвинута гипотеза о том, что бактериофаги, содержащиеся в огромных количествах в приэпителиальных биопленках, могут играть роль весьма важного компонента ответа на инфекции. Выяснилось, что отдельные поверхностные белки фаговых капсидов, своей структурой напоминающие иммуноглобулины, способны присоединяться к гликанам муциновых комплексов и формировать «бактериофаговый» защитный слой, предупреждающий транслокацию бактерий во внутреннюю среду организма («фаговый иммунитет») [14].

Для детального и объективного изучения взаимоотношений человеческого организма с его микросимбионтами в биомедицинскую науку внедрены новые молекулярные, генетические и биохимические методы (т. н. «ОМИК»-технологии): геномика и метагеномика, эпигеномика и метаболитика, транскриптомика, протеомика, метаболомика, феномика [35, 42, 44, 45, 60].

Сегодня уже известно, что процесс формирования микробиома начинается задолго до рождения ребенка [10] и в этом процессе задействованы многочисленные механизмы, связанные со здоровьем матери (особенно с состоянием ее микробиома, условиями протекания родов, формой вскармливания ребенка), а также факторы окружающей среды [15, 19, 29]. По мере взросления и старения организма в составе микробиома наблюдаются заметные изменения, которые наиболее отчетливо проявляются в пожилом и старческом возрасте [30]. Физиологические изменения, происходящие в теле человека с возрастом, в первую очередь выражаются в снижении биологических функций и способности приспосабливаться к стрессовым воздействиям. Все эти возрастные процессы протекают на фоне серьезных изменений в составе и функциональной активности микробиома. Человек преклонного возраста особенно уязвим к болезням, и в первую очередь связанным со снижением функциональной активности микробиома [23, 24, 30].

Микробиом каждого человека индивидуален и уникален по составу. Ученые обнаружили, что не существует какого-то основного состава микроорганизмов, выполняющих определенные функции.

Их могут осуществлять разные по составу микробные сообщества, обладающие подобными активностями. Индивидуальные таксономические характеристики микробиома формируются под воздействием многих факторов: местности, где проживает человек, его пищевых привычек, рода занятий, приема лекарственных средств и др. Микроорганизмы одного вида могут заменяться другими, используя при этом идентичную метаболическую стратегию [18, 41, 42, 56, 57, 63, 64].

Механизмы взаимосвязей между микробиомом и организмом человека исследованы пока недостаточно. Связи эти, без сомнения, очень сложны и включают взаимодействия между отдельными представителями самого микробиома, слизистым слоем желудочно-кишечного тракта и других биотопов, иммунной системой и эпителиоцитами [7, 12, 26].

Полноценный микробиом человека обладает огромным биологическим потенциалом для защиты макроорганизма и его метаболической поддержки. Здоровый микробный орган способен компенсировать достаточно высокий потенциал негативных факторов. И только в случае серьезного повреждения микробиома нагрузка переходит на иммунную систему и другие защитные органы, в которых при потере содействия со стороны физиологической микробиоты происходят патологические изменения, что и приводит к возникновению различных заболеваний и их серьезным осложнениям [7, 20, 26, 36, 50].

Установлено, что поврежденный микробиом становится фактором развития ожирения, жировой дистрофии печени, инсулинорезистентности, гиперхолестеринемии, аутоиммунных болезней (ревматоидного артрита, рассеянного склероза, псориаза и др.), воспалений в кишечнике, аллергии, отдельных видов рака и многих других острых и хронических патологий [12, 15, 20, 36].

Все больше появляется доказательств, которые дают основание признать связь между расстройствами психического здоровья и нарушениями микробиома. Этот вопрос был поставлен еще работами И.И. Мечникова [43], а в последние годы функциональный комплекс кишечник-мозг-микробиом интенсивно изучается [16, 17].

Установлено, что ряд психиатрических заболеваний сопровождается микробиомными расстройствами, окислительным стрессом и увеличением уровня воспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 и -6 [16]. Предполагают, что на когнитивные способности и поведение благоприятное воздействие могут оказывать методы лечения, предусматривающие восстановление микробиома [17, 23, 40].

Патологически измененный микробиом зачастую служит пусковым механизмом в развитии болезни, способствует затяжному, хроническому ее течению с развитием метаболических и иммунных расстройств, формированием в организме резервуаров эндогенной инфекции различной этиологии и локализации, к которой легко могут присоединяться экзогенные возбудители, особенно вирусно-бактериальных или бактериально-грибковых микст-инфекций.

В терапии пациентов с такими расстройствами здоровья необходимо применение комплексных схем, в т. ч. направленных на восстановление физиологических функций микробиома и повышение иммунобиологической активности организма [6, 7, 26].

Особую тревогу вызывает рост числа детей, страдающих тяжелыми микробиомными расстройствами с раннего возраста. Как известно, становление микрофлоры, происходящее на первом году жизни, закладывает фундамент для поддержания здоровья ребенка, его нормального роста

и развития. К сожалению, в современных условиях характер первичной микробной колонизации претерпел критические изменения, что связано прежде всего с ухудшением репродуктивного здоровья молодого поколения, увеличением контингента женщин с перинатальными факторами риска, нерациональным медикаментозным лечением. Это приводит к неуклонному увеличению детей с первичными нарушениями в микробной экологической системе [1, 2, 6, 8].

Именно с нарушениями становления микробиома связаны многие проблемы со здоровьем ребенка, возникающие на первом году его жизни и осложняющиеся в последующем [5, 8, 9]. Дальнейшему углублению микробиомных расстройств, развитию и хронизации инфекционных и соматических заболеваний способствуют многочисленные факторы экологического, трофического, нервно-эмоционального, медикаментозного и другого характера — они оказывают существенное влияние на состояние микробиома человека любого возраста [3, 7, 9].

Эффективность терапии снижает и применение в лечении больных устаревших подходов, не учитывающих значительный вклад в развитие патологии нарушений в системе микробов-симбионтов. Накапливается все больше фактов, свидетельствующих, что ряд широко используемых фармацевтических препаратов губительно влияют на микробиом и иммунитет пациентов [1-3, 6-9].

Вот почему лечение любого заболевания должно быть комплексным и обязательно предусматривать восстановление естественной защитной системы организма, основными составляющими которой являются микробная система, неразрывно с ней связанная иммунорезистентность и антитоксическая защита.

Поддержание физиологического состояния микробиома на всех этапах жизни

человека — начиная с внутриутробного развития плода и до глубокой старости — играет значимую роль в улучшении здоровья популяции всех возрастных категорий. Современная наука вполне способна решить эту задачу.

Сегодня наиболее признанными средствами оздоровления микробиома, безусловно, остаются пробиотики, которые уже нашли широкое применение в составе многих лечебных и профилактических схем [1-3, 6-9, 11, 21, 31, 46, 52, 53, 58, 61]. При этом продолжают совершенствоваться технологии производства пробиотиков в направлении создания инновационных средств, обладающих направленными механизмами действия, что в перспективе позволит повысить эффективность методов лечения больных и поддержания здоровья в нормальном состоянии.

Более 20 лет назад в Украине стартовал широкомасштабный проект по созданию нового поколения средств оздоровления микробиома. Благодаря многочисленным исследованиям, проведенным ведущими специалистами в различных областях микробиологии и медицины, удалось достичь значительного прогресса в изучении микробиома и достаточно успешно использовать научные достижения при разработке принципиально новых оздоровительных средств, эффективность которых убедительно доказана клинической практикой. Разработанная серия мультипробиотиков серии Симбитер® и энтеросорбентов серии Сметовит® в настоящее время широко используется в различных областях медицины [1-4, 6-9].

Список литературы находится в редакции.



ТОВ фірма «О.Д.Пролісок»,
Україна, 08671, Київська обл.,
Васильківський р-н, с. В. Вільшанка,
тел. (044) 331-98-68, www.symbiter.ua



Media.med

Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у науково-практичній конференції
«Актуальні питання дитячої гепатології»

17-18 травня 2017 року

Місце проведення:
Конференц-зала ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»,
м. Київ, вул. П. Майбороди, 8

Організатори:
Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України
Асоціація педіатрів України

Куратор: **Валентина Сергіївна Березенко**, завідувач відділення дитячої гепатології
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», завідувач кафедри
педіатрії №1 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор
медичних наук

До участі в конференції запрошуються обласні (міські)
фахівці за спеціальностями «Дитяча гастроентерологія», «Дитячі інфекційні
хвороби», педіатри та лікарі загальної практики – сімейної медицини,
завідувачі та співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини
вищих навчальних закладів та закладів післядипломної освіти,
профільних науково-дослідних установ МОЗ та НАМН України.

ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ
- Організація надання допомоги дітям з хворобами печінки
- Епідеміологічні та етіологічні аспекти захворювань печінки у дитячому віці
- Клініка, діагностика, лікування та профілактика інфекційних захворювань
печінки у дітей
- Клініка, діагностика та лікування аутоімунних захворювань печінки у дітей
- Спадкові метаболічні хвороби печінки у дітей (клініка, діагностика, лікування)
- Сучасні стандарти діагностики та фармакотерапії хвороб печінки у дітей
- Сучасні можливості діагностики в дитячій гепатології
- Ураження печінки при соматичній патології у дітей
- Хірургічні аспекти в лікуванні захворювань печінки та трансплантація печінки у дітей

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних
конференцій, наукових семінарів і пленумів на 2017 рік.
Докладніше про програму заходу, місце проведення
та реєстрацію відвідувачів – на офіційному сайті співорганізатора конференцій
ТОВ «МЕДІАМЕД»

ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ

+38 (044) 374-50-65 info@mediamed.com.ua mediamed.com.ua

Media.med

Шановні колеги!

Запрошуємо вас на науково-практичну конференцію
з міжнародною участю
«Жіноче здоров'я XXI століття. Стратегія та тактика рішень міждисциплінарних
проблем естетичної гінекології»

25-26 травня 2017 року

Місце проведення:
Конференц-зала фізико-хімічного корпусу НМУ ім. О. О. Богомольця,
м. Київ, просп. Перемоги, 34

Організатор:
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України.

Куратори: **Василь Олексійович Бенюк**, завідувач кафедри акушерства і гінекології №3
Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук,
професор
Михайло Васильович Макаренко, завідувач кафедри акушерства і гінекології
інституту післядипломної освіти Національного медичного університету
ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук, заслужений лікар України

Програма заходу:
1. Відновлення жіночої сексуальності, інтимна пластика (відновлення краси,
молодості зовнішніх жіночих СО, конфігурація вагіни) – важливо для жінок
літнього віку і молодих після пологів
2. Генітальний пролапс і інконтиненція
3. Сексуальність жінки в різні вікові періоди
4. Варикозна хвороба в акушерстві і гінекології
5. Пластика молочної залози
6. Проблема ендометріозу
7. Внутрішньоматкова патологія

До участі у роботі конференції запрошуються: гінекологи, акушери, імунологи,
терапевти, мікробіологи, лікарі лабораторної діагностики, керівники структурних
підрозділів та закладів охорони здоров'я з регіонів, науковці
з провідних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН.

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів,
науково-практичних конференцій, наукових семінарів і пленумів на 2017 рік.
Докладніше про програму роботи, місце проведення та реєстрацію відвідувачів –
на офіційному сайті співорганізатора заходу
ТОВ «МЕДІАМЕД»

ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ

+38 (044) 374-50-65 info@mediamed.com.ua mediamed.com.ua

Здоров'я України

21

НОРМОЛАКТ

Відчуй легкість

Lactulose

- Нормалізація роботи кишечника
- Біфідогенна активність: сприяє зростанню біфідо- та лактобактерій, пригнічує протеолітичну мікрофлору
- М'який проносний ефект
- Детоксуюча дія
- Не викликає звикання
- Безпечний з перших днів життя



Вікова група	Початкова добова доза, мл	Підтримувальна добова доза, мл
Дітям віком до 1 року	5	5
Дітям віком від 1 до 6 років	5-10	5-10
Дітям віком від 7 до 14 років	10	10-15
Дорослим і дітям старшим 14 років	15-45	15-30

* Для дітей віком до 1 року потрібен контроль ваги: до віку, позначеного на зрізній шкалі, дозу добова дозу треба помножити в один раз на вагу дитини під час ліч. Можливо зменшення та збільшення дозу залежно від ваги дитини.

НОРМОЛАКТ Сироп.

Фармакотерапевтична група: Код АТС A06A D11. Осмотичні проносні засоби. Лактулоза. **Склад:** 1 мл препарату містить 670 мг лактулози. **Показання для застосування:** запори; стани, що потребують полегшення дефекації; порушення печінково-енцефалопатія. **Противопоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції; гострий біль в абдомінальній ділянці невідомого походження; нудота, блювання; шлунково-кишкові непрохідності; стеноз кишечника; ректальні крововиливи; також анемія. **Побічні ефекти.** Нормолакт зазвичай добре переноситься, але іноді під час лікування (переходячи на початку) можуть виникнути: метеоризм, нудота; блювання; діарея (якщо дозу надто високу).

Категорія відпуску. Без рецепта. Рп. Мол. Україна № UA/04488/01/01 від 08.06.12.

Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

®

Застосування лактулози в лікуванні хронічних закрепів

Важливість нормальної частоти випорожнень часто недооцінюється, хоча ще з вікторіанських часів вважалося, що нерегулярна дефекація призводить до автоінтоксикації, яка проявляється головними болями, порушеннями травлення, безсонням та імпотенцією (Whorton J.C., 2000).

На хронічні ідіопатичні закрепи страждає приблизно 12-17% дорослого населення світу. Більша поширеність відзначається серед жінок та осіб похилого віку – типових пацієнтів терапевта / сімейного лікаря (Bellini M. et al., 2017). Частота закрепів наростає з віком, і серед осіб старше 80 років вона становить близько 50% (Gandell D. et al., 2013). Через збільшення тривалості життя, а значить, і зростання частки населення похилого та старечого віку у всьому світі підвищується занепокоєність медичної спільноти щодо типових патологій цих вікових категорій, у т. ч. хронічного закрепу. Існує багато фізіологічних, психосоціальних, поведінкових та ятрогенних факторів, що призводять до зростання частоти закрепів серед геріатричної популяції. Серед цих факторів – дегідратація, знижена рухова активність, неадекватне харчування, зміни чутливості аноректальної зони, дисфункція м'язів тазового дна, нейродегенерація кишкових нервових сплетін, застосування певних медикаментів (антигіпертензивних засобів, особливо блокаторів кальцієвих каналів та діуретиків, опіоїдів, антихолінергічних препаратів, знеболювальних ліків та комплексів заліза) (Rao S.S., Go J.T., 2010; Crane S.J., Talley N.J., 2007).

Закрепи негативно впливають на професійну та побутову діяльність, знижують якість життя, підвищують витрати на лікування, збільшують ризик колоректального раку (Izzy M. et al., 2016; Івашкин В.Т., 2003). Негативний вплив хронічного ідіопатичного закрепу та синдрому подразненого кишечника із закрепом (СПК-3) на якість життя співставний з впливом астми та ревматоїдного артриту (Irvine E.J. et al., 2002; Pare P. et al., 2006). Від 16 до 40% пацієнтів з хронічними закрепами змушені вживати проносні засоби, режим застосування яких корелює з віком, частотою симптомів та тривалістю закрепу. Тільки в США на медикаменти послаблювальної дії витрачається більше 800 млн доларів щороку (Higgins P.D., Johanson J.F., 2004; Wald A. et al., 2008).

За умов відсутності вчасного лікування хронічний закреп може призвести до значного ущільнення калових мас, при якому ймовірна обструктивна непрохідність прямої кишки (Pare P. et al., 2014). Крім того, закрепи супроводжуються збільшенням кардіоваскулярного ризику. Зокрема, дослідження К. Nonkura та співавт. (2016) тривалістю 13,3 року за участю 45 112 пацієнтів віком 40-79 років показало, що низька частота дефекацій асоціюється з підвищенням смертності від серцево-судинних захворювань. Порівняно з групою, в якій випорожнення відбувалося ≥ 1 р/добу, ризик кардіоваскулярної смертності в групах частоти дефекації 1 раз на 2-3 дні та ≤ 1 раз на 4 дні був істотно вищим і становив 1,21 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,08-1,35) та 1,39 (95% ДІ 1,06-1,81) відповідно.

Усталеним еталоном діагностики функціональних закрепів є Римські критерії, які пройшли кілька переглядів з 1999 по 2016 рік. Згідно з Римськими критеріями III (2006), хронічний закреп характеризується наявністю 3 та менше спонтанних дефекацій протягом тижня за умов присутності 1 чи більше з таких симптомів упродовж щонайменше 12 тижнів останнього року: натужування більше ніж в $\frac{1}{4}$ усіх дефекацій; грудкуватий чи твердий кал більше ніж в $\frac{1}{4}$ усіх дефекацій; відчуття неповного спорожнення кишечника більше ніж в $\frac{1}{4}$ усіх дефекацій; відсутність м'яких чи водянистих випорожнень (6-7 балів за Брістольською шкалою) (Bharucha A.E. et al., 2013). В оновлені Римські критерії IV (2016) не було внесено суттєвих змін щодо визначення та класифікації функціональних закрепів. Важливим доповненням стало те, що абдомінальний біль та/або здуття живота можуть бути при закрепі, але не є основним симптомом (тобто пацієнт не відповідає критеріям СПК-3). (Lacy B.E. et al., 2016). Разом з тим СПК-3 характеризується рецидивуючим абдомінальним болем та відчуттям дискомфорту, а також двома чи більше з таких ознак: покращення стану після дефекації; початок симптомів, асоційований зі змінами частоти дефекацій; чи зі зміною консистенції калу (Drossman D.A., 2006).

При обстеженні пацієнтів із закрепами важливий детальний анамнез та ретельний огляд, у т. ч. пальцеве обстеження прямої кишки. Ці діагностичні методи дозволяють виключити вторинні причини закрепу та коморбідні патологічні стани (цукровий діабет, захворювання сполучної тканини, неврологічні патології). У разі наявності тривожних ознак (виникнення порушень у віці старше 50 років, кровотечі з прямої кишки, значна втрата ваги, гарячка, анемія) чи відхилень при фізикальному обстеженні сімейному лікарю слід скерувати пацієнта на вищий рівень медичної допомоги з метою подальшої діагностики та виключення злоякісних новоутворень (Tse Y. et al., 2017).

Хоча закреп може виникати внаслідок деяких хвороб, прийому ліків чи хірургічних втручань, більшість випадків є ідіопатичними за своєю природою та вимагають симптоматичного лікування (Miller L.E. et al., 2017). Римські критерії III та Рекомендації BOO3 щодо закрепу (2010) вказують, що пацієнту із закрепом слід за можливості припинити вживання будь-яких ліків, що здатні спричинити закреп, виключити ймовірність чи пролікувати депресію та гіпотиреозидизм, збільшити вживання харчових волокон, а вже в разі неефективності цих заходів переходити до застосування проносних засобів (Longstreth G.F. et al., 2006; Pare P., Fedorak R.N., 2014).

Пероральні фармакологічні препарати для лікування закрів поділяються на наповнювачі, осмотичні засоби, подразнюючі засоби та пом'якшувачі калових мас (Izzy M. et al., 2016). Більш систематизована класифікація включає проносні, що хімічним шляхом подразнюють рецептори товстого кишечника (антрахінонові похідні – сена, крушина, ревінь, алое; дифеноли – бісакодил, пікосульфат натрію); осмотичні засоби, які утримують воду в просвіті кишечника, стимулюючи перистальтику шляхом збільшення об'єму калових мас (сольові засоби, дисахариди (лактулоза), багатоатомні спирти (манітол, сорбітол); наповнювачі (агар-агар, метилцелюлоза, висівки); проносні олії, що розм'якшують калові маси та полегшують їх ковзання (вазелін, мигдалева олія) (Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., 2010).

Протягом останніх 30 років стимулюючі проносні засоби (листя сени, кора крушини, пікосульфат натрію) поступилися своїми позиціями нестимулюючим (Rutter K., Maxwell D., 1976). У дослідженні Y. Tse та співавт. (2017) пацієнти оцінили ефект стимулюючих проносних засобів при лікуванні закрепу та СПК-3 як незадовільний, при цьому осмотичні засоби показали себе як високоефективні та безпечні медикаменти.

Доведено, що довготривале застосування стимулюючих проносних засобів пошкоджує нервову систему кишечника. Крім того, слід зауважити, що частим побічним ефектом вживання вказаних препаратів є діарея. Сена – листя та боби *Cassia acutifolia* та *Cassia angustifolia* – у товстому кишечнику гідролізується до антрахінонів, які змінюють транспорт електролітів у кишці, підвищуючи об'єм рідини в просвіті, а також діють як подразнювачі слизової оболонки, що веде до виникнення перистальтичної хвилі (Mascolo N. et al., 1988; Dufour P., Gendre P., 1984). Саме подразнювальна дія антрахінонів сени призводить до виникнення атонії кишечника, зниження відповіді на препарат та потреби в постійному нарощенні дози (до 8-10-кратного збільшення), що супроводжується зростанням частоти побічних ефектів. Через 5 років застосування сени на лікування відповідає тільки кожен другий пацієнт, через 10 років – кожен десятий (Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., 2010). Подібна негативна залежність спостерігається і за умов застосування пікосульфату натрію (Smith B., 1968, 1973; Pare P., Fedorak R.N., 2014). Існує також гіпотеза щодо зв'язку між зловживанням антрахіноновими проносними засобами та виникненням раку кишечника (Григор'єва Г.А., 1997).

Традиційно фармакологічним засобом першої лінії лікування функціональних закрів є лактулоза (Bouras E.P., Tangelos E.G., 2009). За своєю хімічною природою лактулоза – це осмотично активний дисахарид, який не всмоктується та в незміненному вигляді

проходить до товстого кишечника, де метаболізується бактеріями до низькомолекулярних органічних кислот (мурашиної, оцтової та молочної), що надалі призводить до зниження рН та осмотичних змін, а саме зростання об'єму рідини в просвіті кишечника, що збільшує кількість калових мас та стимулює перистальтику (Crane S.J., Talley N.J., 2007). Подібні ефекти лактулози дозволяють успішно використовувати цей засіб не тільки при функціональних закрепах, а й в умовах СПК-3, дивертикульозу кишечника, муковісцидозу, портосистемної енцефалопатії, хронічного гепатиту (Федоров И.Г. и соавт., 2012). Лактулоза сприяє встановленню циркадного ритму випорожнення товстого кишечника (Zhou Y. et al., 2015), а також характеризується пребіотичною дією. Препарати лактулози схвалені Управлінням продовольства та медикаментів США (FDA) для лікування закрів у осіб похилого віку, вагітних жінок, дітей та інших категорій населення (Sanders J., 1978; Signorelli P. et al., 1996; Dupont C., 2004). Класичне дослідження J. Sanders (1978) показало не тільки істотне почастішання дефекацій у пацієнтів похилого віку під впливом лактулози, а й зниження вираженості супутніх патологічних симптомів (спазми, біль у животі, метеоризм, тенезми) на тлі відсутності відхилень у показниках лабораторних обстежень.

Крім того, на відміну від імовірно канцерогенних препаратів сени, лактулозі властива протективна дія щодо колоректального раку за рахунок пришвидшеного просування кишкового вмісту та зменшення утворення вторинних жовчних кислот, які є канцерогенами (Christl S.U., Scheppach W., 1997). M. Ponz de Leon та L. Roncucci (1997) показали, що застосування лактулози після видалення поліпів прямої кишки істотно зменшує частоту їх рецидиву.

Таким чином, закреп – це патологічний стан, що супроводжується не тільки неприємними симптомами, а й погіршенням якості життя, підвищенням витрат на лікування, зростанням кардіоваскулярного ризику та ймовірності виникнення онкопатологій. На сучасному етапі розвитку медицини перевага надається осмотичним проносним засобам, які здійснюють м'який послаблюючий ефект, не викликаючи значущих негативних побічних явищ. Основним представником цієї групи медикаментів є лактулоза – дисахарид з осмотичними властивостями, який не всмоктується в травному тракті та показав хороші результати у великій кількості досліджень. Крім безпосередньої проносної дії, лактулозі властиві пребіотичний та онкопротективний ефекти.

Препарат лактулози вітчизняного виробництва Нормолакт ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (фасування з форми in bulk фірми-виробника Fresenius Kabi Austria GmbH, Австрія) протягом тривалого клінічного досвіду використання продемонстрував високу ефективність та безпечність. Нормолакт регулює фізіологічний ритм кишечника, полегшує дефекацію та створює оптимальні умови для росту лакто- та біфідобактерій, які, у свою чергу, пригнічують ріст патологічної мікрофлори (клостридій, кишкової палички) та зменшують інтоксикацію продуктами життєдіяльності цих бактерій. Комплексна дія Нормолакту та його хороша переносимість забезпечують цьому препарату високу популярність серед сімейних лікарів, терапевтів та гастроентерологів. Крім того, цей лікарський засіб характеризується невисокою вартістю порівняно з іншими закордонними аналогами, що збільшує його доступність для хворих похилого віку. Початкова добова доза Нормолакту при закрепах чи інших станах, які потребують полегшення дефекації (наприклад, ранній післяінсультний чи післяопераційний період, опіки та тріщини аноректальної зони, перианальний тромбоз), для дорослих та дітей старше 14 років становить 15-45 мл, підтримуюча – 15-30 мл. Оптимальним режимом застосування є вживання всієї добової дози в один прийом під час сніданку; можливе змішування з їжею чи напоями.

Отже, препарат лактулози Нормолакт (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») є засобом вибору для ефективного та безпечного лікування закрів у всіх вікових групах.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Пробіотики — основа профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї

Мікробний пейзаж кишківника людини має важливе значення для її здоров'я, оскільки він регулює імунну функцію і підтримує адекватний обмін речовин (Dethlefsen L. et al., 2008).

Нормальна мікробіота кишківника — комплексна екосистема, яку утворюють понад 1 тис. видів бактерій. Вона відіграє ключову роль у гомеостазі травної системи й організму в цілому (McCracken V.J., Lorenz R.G., 2001; Ley R.E. et al., 2006; Qin J. et al., 2010).

Порушення мікрофлори можуть призвести до розвитку значної кількості різноманітних патологічних станів, у тому числі діареї. Дисбіоз кишківника виникає внаслідок численних захворювань, як-от целиакія, запальна патологія нижніх відділів травного тракту, ожиріння, цукровий діабет, ревматоїдний артрит (Clemente J.C. et al., 2012; McLean M.H. et al., 2015). Крім того, низка взаємодій макроорганізму-господаря та складної спільноти кишкових мікроорганізмів часто порушується через умови сучасного способу життя (зростання урбанізації, поширення міжнародного туризму, зміни харчування) (Dethlefsen L. et al., 2007). Застосування антибіотиків (АБ) також супроводжується несприятливим впливом на захисну мікробіоту (Johanesen P.A. et al., 2015). Результати такої дії варіюють від функціональної діареї до життєзагрозового псевдомембранозного коліту (Wilcox M.H., 2003; Beaugerie L., Petit J.C., 2004).

ААД: епідеміологія, патогенез, наслідки

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (2015), діарея — наявність рідких випорожнень з частотою ≥ 3 р/день або більшою, ніж зазвичай у певної особи. Виникнення антибіотикоасоційованої діареї (ААД) пов'язують з лікуванням АБ. Цей стан може мати місце як під час антибіотикотерапії (зокрема, через кілька годин після прийому першої дози), так і впродовж 8 тиж після її припинення (Hogenauer C. et al., 1998; McFarland L.V. et al., 2013). Зазвичай перші ознаки ААД спостерігаються на 1-16-й день після початку лікування АБ, а її тривалість варіює від 2 до 41 дня (Elseviers M.M. et al., 2015). Слід відзначити, що наслідки впливу навіть одного курсу АБ на окремі мікробні популяції здатні проявлятися протягом років (Jernberg C. et al., 2007; Lofmark S. et al., 2008).

Частота ААД коливається залежно від призначеного АБ та індивідуальних особливостей (Young V.B., Schmidt T.M., 2004). Найчастіше ААД викликають β -лактами, кліндаміцин і ванкоміцин (Fox M.J. et al., 2015). АБ є одним з найчастіше призначуваних класів препаратів і водночас однією з найпоширеніших причин виникнення побічних явищ на тлі медикаментозної терапії. За статистикою, у США та країнах Європи кожному жителю приблизно раз на 0,5-3 роки призначаються пероральні АБ, серед госпіталізованих пацієнтів ці засоби отримують приблизно третина. Найвища частота використання АБ відзначається у відділеннях інтенсивної терапії (58,3%), хірургічних відділеннях і відділеннях внутрішньої медицини (29,8%; European Surveillance of Antibiotic Consumption, 2009; Metropol S.B. et al., 2013).

ААД становить 10-30% усіх діарей і лідирує в структурі цих порушень в умовах стаціонару (Wistrom J. et al., 2001). На зіставний рівень захворюваності вказують і L.V. McFarland та співавт (2016): за даними цих дослідників, частота ААД серед дорослих пацієнтів стаціонару варіює від 7 до 33 випадків на 100 хворих, які отримують АБ. Деякі автори наводять ще вищі показники — до 49% пацієнтів, які підлягають антибіотикотерапії (Bergogne-Berezin E., 2000;

Eser A. et al., 2012). Частота ААД в разі внутрішньогоспітальних спалахів клострідіальної інфекції становить 26-60% (McFarland L.V., 1998; Bartlett J.G., 2002). Що стосується літніх хворих, то огляд 6 рандомізованих досліджень за участю пацієнтів віком ≥ 65 років показав, що частота ААД у цього контингенту дорівнює 10-37% (Xie C. et al., 2015). Однак статистичні дані стосовно ААД є недосконалими та залежать від супутніх факторів: віку учасників дослідження, умов лікування (стаціонар чи амбулаторно), наявності коморбідності тощо.

ААД суттєво впливає на систему охорони здоров'я, подовжуючи тривалість стаціонарного лікування, підвищуючи рівень смертності та збільшуючи пов'язані зі здоров'ям витрати, оскільки в осіб з ААД виникає потреба в розширенні обсягу діагностичних і лікувальних процедур (Kyne L. et al., 2002; McFarland L.V. et al., 2008; Dubberke R. et al., 2008). Діарея також асоціюється з додатковими медсестринськими маніпуляціями з догляду за пацієнтом, у тому числі з гігієнічними процедурами, профілактикою пролежнів, підтримкою адекватного водного балансу в організмі хворого тощо, які займають близько 50 хв щодня (Elseviers M.M. et al., 2015). Крім того, ААД здатна призвести до розвитку таких важких ускладнень, як коліт або токсичний мегаколон, а також до завчасного припинення антибіотикотерапії, а отже, до неповноцінного лікування основного захворювання. Найбільш небезпечною є ААД, зумовлена *Clostridium difficile* (Ehrhardt S. et al., 2016).

Фактори ризику ААД включають похилий і старечий вік, жіночу стать, застосування кількох АБ, тривале перебування в лежачому положенні (Asha N.J. et al., 2006; Elseviers M.M. et al., 2015). У низці досліджень показано, що застосування інгібіторів протонної помпи також асоціюється зі схильністю до ААД (Dial S., 2004; Asha N.J. et al., 2006; Yearsley K.A. et al., 2006). Це можна пояснити тим, що знижена кислотність шлункового соку дозволяє бактеріям, які потрапили до організму з продуктами харчування, вижити під час проходження через шлунок (Tennant S.M. et al., 2008), а також тим, що знижена функція імунних клітин за умов зміни рН створює передумови для підвищення виживаності патогенів (Wandall J.H., 1992; Agastya G. et al., 2000). Це додатково обґрунтовує доцільність призначення пробіотиків при ААД на тлі ерадикаційної хелікобактерної терапії, більшість схем якої включають кілька АБ та кислотознижувальні засоби.

В основі ААД лежить не лише надмірний бактеріальний ріст, а й втрата сприятливої метаболічної дії нормальної кишкової флори (Dunne C., 2001). Істотні зміни складу та кількості бактерій навіть за відсутності надмірного росту патогенних мікроорганізмів можуть призвести до порушень обміну речовин у товстому кишківнику, внаслідок якого й розвивається ААД (Hogenauer C. et al., 1998). Найпоширенішим патогенетичним різновидом ААД є осмотична діарея, що виникає внаслідок порушень перетравлення вуглеводів і метаболізму жовчних кислот при зменшенні популяції анаеробної флори (McFarland L.V., 1998; Kaltenbach G.,

Heitz D., 2004). Бактерії товстого кишківника, особливо певні анаероби, метаболізують вуглеводи як джерело енергії, виробляючи молочну кислоту та коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), які надалі всмоктуються в кишківнику (Cummings J.H. et al., 1987). Втрата цих бактерій внаслідок антибіотикотерапії веде до збільшення кількості вуглеводів у просвіті кишки, що викликає осмотичну діарею. Оскільки похідні КЛЖК є джерелом енергії для клітин слизової оболонки дистальних відділів товстого кишечника, зниження їх продукції безпосередньо призводить до функціональних порушень слизової оболонки товстого кишківника (Topping D.L., Clifton P.M., 2001).

Клінічна вираженість діареї залежить від типу АБ, що використовується, та здатності кишкової флори протистояти колонізації слизової оболонки кишківника патогенами. Зміни мікробного пейзажу кишківника спричиняють проліферацію патогенних організмів, а саме *Staphylococcus aureus*, грибів *Candida*, *Klebsiella oxytoca* та *C. difficile* (Kaltenbach G., Heitz D., 2004; Beaugerie L., Petit J.C., 2004; Sampalis J. et al., 2010).

Лікування ААД зазвичай розпочинається з припинення антибіотикотерапії чи зміни АБ. Інші заходи можуть включати довенну регідратацію, пробіотики, протидіарейні засоби, протипаразитарні медикаменти, метронідазол чи інші АБ (McFarland L.V. et al., 2016).

Пробіотики: мода чи необхідність?

Ретельні дослідження пробіотичних засобів ведуться протягом останніх 40 років, приблизно з 1977 р. (Song H.J. et al., 2010). У 1995 р. для опису мікроорганізмів зі специфічними лікувальними властивостями, які пригнічують ріст патогенних бактерій, було запропоновано термін «біотерапевтичні агенти» (McFarland L.V., Elmer G.W., 1995). Згідно із сучасним визначенням, пробіотики є живими мікроорганізмами, застосування яких у необхідній кількості характеризується лікувально-профілактичним впливом на організм людини (Hill C. et al., 2014). Ці засоби застосовуються для лікування інфекційних процесів передусім у слизових оболонках (кишківник, статеві органи, ротова порожнина) (D'Souza A.L. et al., 2002). Недавній метааналіз 82 рандомізованих контрольованих досліджень виявив статистично значиме зниження частоти ААД за умов супутнього застосування пробіотиків під час антибіотикотерапії (Dietrich C.G., 2014).

На сучасному етапі розвитку медицини пробіотики призначає значна кількість гастроентерологів. З питанням необхідності застосування в терапевтичному процесі цих засобів також часто стикаються лікарі первинної ланки, проте їхня обізнаність стосовно пробіотиків зазвичай обмежена (Williams M.D. et al., 2010; Sharp R.R. et al., 2010; Cordina C. et al., 2011). Арсенал пробіотичних препаратів стає дедалі ширшим, тому проблема доцільності призначення пробіотика набуває все більшої актуальності (Hungin A. et al., 2013).

Наразі кількість специфічних клінічних рекомендацій щодо пробіотичного лікування є невеликою. До того ж ці алгоритми зазвичай фокусуються на окремих

захворюваннях, натомість лікарі первинної ланки переважно працюють із симптомокомплексами, що ускладнює використання чинних настанов (Drossman D.A., 2006). A. Hungin і співавт. (2013) провели пошук по базах даних PubMed та Embase і на основі 37 проаналізованих публікацій сформували низку тверджень щодо застосування пробіотиків при різних захворюваннях. Зокрема, одне із цих тверджень вказує, що в пацієнтів, які мають пройти лікування АБ, пробіотики є корисним різновидом ад'ювантної терапії, який допомагає запобігти ААД чи зменшити її тривалість; а зникнення чи зменшення вираженості симптомів ААД забезпечує покращення якості життя. Автори аналізу відзначили також сприятливий профіль безпеки пробіотичних засобів.

Спосіб, у який пробіотики впливають на стан кишківника, привертає увагу науковців. Для боротьби з кишковими інфекціями до складу пробіотика слід включати непатогенні мікроорганізми, механізм дії яких на патогенні бактерії відмінний від такого АБ (наприклад, конкуренція за нутрієнти, необхідні для патогенів, чи пригнічення адгезії останніх). Іншими важливими характеристиками є стимуляція імунного захисту, швидкий початок дії та резистентність до впливу шлункового соку, жовчі чи АБ, що застосовуються. Ці властивості мають лактобацили, які здійснюють сприятливий вплив на місцевий імунітет слизової оболонки кишківника, підвищуючи кількість клітин, що виробляють імуноглобулін G, та стимулюючи вивільнення інтерферону (D'Souza A.L. et al., 2002). Лактобацили та біфідобактерії також покращують транспорт антигенів до лімфоїдних клітин, модифікують рецептори до токсинів, посилюють бар'єрну функцію епітелію кишківника і продукцію проти-запальних цитокінів, синтезують антибактеріальні речовини, що пригнічують ріст *Escherichia coli*, *C. difficile*, *Bacteroides fragilis*, різноманітних стрептококів і сальмонел (Benno Y. et al., 1996; Gorbach S.L., 1996; Gionchetti P. et al., 2002; Jones J.L., Foxx-Orenstien A.E., 2007; Ryszczynski M. et al., 2008; Boirivant M., Strober W., 2007).

Доказова база стосовно ефективності пробіотиків у попередженні ААД та зменшенні її тривалості постійно зростає (Pedone C.A. et al., 1999; Hickson M. et al., 2007; Wenus C. et al., 2008). Враховуючи те, що патогенез ААД базується на гострому порушенні складу кишкової мікрофлори, лікарські втручання з метою протидії цьому впливу слід призначати до початку або під час антибіотикотерапії (Sampalis J. et al., 2010). Крім ААД, пробіотики ефективні при хворобі Крона, синдромі подразненого кишківника, виразковому коліті, діарей мандрівників й інфекційній діарей у дітей тощо (Elmer G.W. et al., 1996; Elahi B. et al., 2007; Rahimi R. et al., 2008; Nikfar S. et al., 2008).

Загалом широка доступність, невисока вартість і відсутність у пробіотиків серйозних побічних ефектів забезпечує збільшення використання цих засобів для профілактики та лікування ААД й інших патологічних станів, що супроводжуються дисбіозом кишківника.

Оптимальні бактерії та дози

З огляду на значну кількість штамів мікроорганізмів-пробіотиків, вибір адекватного засобу для профілактики ААД є досить складним завданням. При вирішенні цього питання слід враховувати доказову

Продовження на стор. 26.

НОВИНКА

ДАРИВІТ САН форте

дієтична добавка

дарує легкість життя



ПРОБІОТИК,
що містить
**10 мільярдів
живих культур
в одній капсулі²**

**висока
життєздатність
живих культур¹**

**3 штами ретельно
відібраних пробіотиків²**

ДАРИВІТ САН форте

**Рекомендовано для підтримання
балансу кишкової мікрофлори
в період прийому антибіотиків**

Дієтична добавка «Даривіт САН форте».

Склад: одна капсула містить: 65,66 мг (10,0 x 10⁹ КУО на капсулу) життєздатних культур пробіотичних бактерій (Lactobacillus acidophilus HA-122, Lactobacillus casei HA-108, Bifidobacterium bifidum HA-132); допоміжні речовини: крохмаль картопляний (наповнювач), желатин (капсула), стеарат магнію (антиспікаючий агент), аскорбінова кислота (регулятор кислотності).

Виробник: «Harmonium International Inc.»: 17975 Рю де Гувенер, Мірабель, Квебек J7J 2J5, Канада. Не є лікарським засобом. Рекомендації до споживання: рекомендується вживати як додаткове джерело життєздатних культур пробіотичних бактерій, що сприяє підтримці рівноваги імунної системи, балансу мікрофлори шлунково-кишкового тракту в період прийому антибіотиків, при можливих порушеннях режиму харчування, при зміні клімату та характеру харчування під час подорожей. Даривіт САН форте рекомендовано застосовувати під час прийому антибіотиків для відновлення балансу мікрофлори шлунково-кишкового тракту. Даривіт САН форте сприяє підтриманню та відновленню балансу при розладах транзитної функції кишечника, які можуть виникнути внаслідок прийому пероральних антибіотиків (діарея, спричинена вживанням антибіотиків).

Застереження при споживанні: індивідуальна чутливість до компонентів продукту. Вагітні жінки або жінки, які годують груддю, люди похилого віку або будь-яка особа з будь-яким захворюванням перед вживанням цього продукту повинні радитися з лікарем. Цей продукт не призначений для діагностики, лікування або попередження будь-яких хвороб, не повинен використовуватись як заміник повноцінного раціону харчування. Не перевищувати рекомендовану добову дозу. Не використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці, або при порушенні цілісності упаковки. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Повна інформація про дієтичну добавку міститься в інструкції для застосування.

Інформація про дієтичну добавку для медичних та фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях та симпозіумах на медичну тематику.

Імпорт/повноважний представник: ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (Група компаній «Сан Фарма») 02121, м. Київ, Україна, Харківське шосе, будинок 175.

1. Дані листків характеристики штаму 55001; 55009; 55018

2. Повна інформація міститься в листку-вкладиші.



Пробіотики — основа профілактики та лікування антибіотикоасоційованої діареї

Продовження. Початок на стор. 24.

базу для відповідного штаму (McFarland L.V., 2010). Хоча як профілактичний засіб було протестовано понад 20 видів пробіотиків, лише для деяких з них отримано відповідні докази.

Метааналіз 10 рандомізованих сліпих плацебо-контрольованих досліджень (n=1862), проведений P.B. Kale-Pradhan та співавт. (2010), показав, що в порівнянні з плацебо в разі застосування лактобацил відносний ризик ААД становить 0,35 (95% довірчий інтервал — ДІ — 0,19–0,67). Мультицентрове подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження J. Sampalis та співавт. (2010) продемонструвало зниження ризику ААД під впливом пробіотика на основі *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus casei* на 33%. У дослідженні С. Wenus та співавт. (2008) пробіотичний напій, що містив лактобацили та біфідобактерії, знижував ризик ААД у госпіталізованих пацієнтів на 79%.

S. Hempel та співавт. (2012) провели метааналіз 62 випробувань і виявили, що застосування комбінації 3 видів лактобацил, а саме *L. casei*, *L. acidophilus* та *L. rhamnosus*, удвічі знижує ризик ААД (узагальнений відносний ризик 0,51; 95% ДІ 0,30–0,87), натомість використання інших лактобацил не мало клінічного результату.

A.L. D'Souza та співавт. (2002) провели пошук у базі Medline (1966–2000) та Кокранівському реєстрі контрольованих досліджень. До фінального аналізу було включено 10 випробувань,

за результатами яких автори дійшли висновку, що лактобацили знижують частоту виникнення ААД на 63%. Ефективність поєднаного використання *Lactobacillus acidophilus* та *Lactobacillus casei* для профілактики ААД у стаціонарних пацієнтів було підтверджено M. Beausoleil та співавт. (2007).

У подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні M. Hickson та співавт. (2007) було встановлено, що прийом пробіотичного напою, який містив лактобацили, супроводжувався істотним (на 22%; p=0,007) зниженням ААД на тлі відсутності побічних явищ. Авторів розраховували, що середні витрати на пробіотик дорівнювали 10 фунтів стерлінгів (14,8 євро; 20 доларів) на одного пацієнта (тривалість курсу — 17 днів: протягом 10 днів антибіотикотерапії та тиждень після неї), водночас витрати на лікування пацієнта з ААД, спричиненою *C. difficile*, у Великій Британії становлять 4 тис. фунтів стерлінгів, або 5920 євро чи 8 тис. доларів (Wilcox M.H. et al., 1996). Таким чином, вживання пробіотиків на основі лактобацил є економічно обґрунтованим.

Не викликає сумнівів, що мультивидові пробіотики є більш ефективними, ніж монозасоби. Перевага пробіотиків багатовидового складу є наслідком вищого показника колонізації та кращої адгезії різних штамів пробіотиків на поверхні колоноцитів. Крім того, лактобацилам та біфідобактеріям властивий імунологічний і метаболічний синергізм (Timmerman H.M. et al., 2004). Рекомендації Всесвітньої

гастроентерологічної організації (2011) стосовно профілактики в дорослих ААД, у тому числі клостридіальної етіології, вказують на оптимальність поєднання *L. acidophilus* з *L. casei* або *Bifidobacterium bifidum* (рівень доказів — Іb).

Дози призначуваних пробіотиків у різних дослідженнях варіюють від 2×10^9 до 4×10^{10} КУО на день (Kale-Pradhan P.B. et al., 2010). Однак для досягнення клінічно значущого результату доза пробіотика мусить перевищувати 10 млрд КУО на день (McFarland L.V., 2006), що пояснює необхідність використання високих концентрацій живих культур.

Даривіт САН форте — оптимальний пробіотик для профілактики ААД

Серед чималої кількості пробіотиків на фармацевтичному ринку України варто звернути увагу на Даривіт САН форте. Цей засіб характеризується оптимальним складом: *L. acidophilus* (60%), *L. casei* (25%), *B. bifidum* (15%). Саме ці пробіотичні види лактобацил і біфідобактерій рекомендовані Всесвітньою гастроентерологічною організацією (2011) для профілактики та лікування ААД у дорослих. Ще однією перевагою Даривіту САН форте є оптимальна концентрація живих культур, а саме 10 млрд КУО в 1 капсулі. Капсулам засобу Даривіт САН форте властива висока стійкість до впливу шлункового соку та солей жовчних кислот, що забезпечує розчинення оболонки й вивільнення бактерій тільки в лужному середовищі кишечника, тобто безпосередньо в місці дії.

Даривіт САН форте зменшує частоту, тривалість і важкість діареї при дисбіозах кишечника будь-якої етіології, в тому числі зумовлених застосуванням АБ, а також знижує вираженість метеоризму.

До складу комплексної терапії із застосуванням пероральних АБ з метою відновлення збалансованої кишкової флори (особливо в осіб групи високого ризику) слід включати пробіотик (Даривіт САН форте). Цей засіб сприяє подальшому підтриманню нормального мікробного пейзажу кишечника. Рекомендовано приймати по 1–2 капсули пробіотика Даривіт САН форте на добу, починаючи з 1-го дня антибіотикотерапії, впродовж усього курсу лікування АБ та протягом тижня після його завершення.

Підбиваючи підсумки, слід зауважити, що ААД є розповсюдженим ускладненням лікування пероральними АБ, яке супроводжується вираженими клінічними проявами та погіршенням якості життя. Численні дослідження показали ефективність, безпеку й економічну доцільність профілактики цього патологічного стану за допомогою пробіотиків. Рекомендовані Всесвітньою гастроентерологічною асоціацією пробіотики повинні містити мультивидові комбінації лактобацил і біфідобактерій у високій концентрації (>10 млрд КУО в капсулі). Одним з таких засобів є Даривіт САН форте, до складу якого входять найбільш ефективні пробіотичні штами (*L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum*). Даривіт САН форте запобігає появі діареї, а в разі виникнення ААД зменшує її тривалість та інтенсивність на тлі відсутності істотних побічних явищ.

Підготувала Лариса Стрільчук





Kyiv | Ukraine

SAVE the DATE

April,
27–29, 2017

Annual psychiatry international conference

PSYCHIATRY OF THE XXI CENTURY:
ISSUES AND INNOVATIVE DECISIONS





www.rimon.in.ua/psyconference/2017



Ukrainian Research Institute of
Social and Forensic Psychiatry
and Drug Abuse



The Ukrainian
Psychiatric
Association



RIMON
Charitable
Foundation
Research Innovations in Medicine «RIMON»
Tel./fax +38-044-537 52 77
foundation@rimon.in.ua
http://rimon.in.ua

АНОНС

Національна академія медичних наук України
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»
ГО «Молоді вчені та спеціалісти інститутів НАМН України м. Харкова»
Харківський національний медичний університет

Науково-практична конференція за участю міжнародних спеціалістів,
присвячена Дню науки

**«Медична наука на перетині спеціальностей:
сьогодення і майбутнє»**

19 травня, м. Харків

Місце проведення: конференц-зал ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України».

Початок: 10:00.

Конференція внесена до «Реєстру конгресів, з'їздів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводяться в Україні у 2017 році».

Робочі мови: українська, російська, англійська.

Реєстраційну форму з поміткою «Конференція» необхідно надіслати до 10 квітня на електронну пошту: molodi.vcheni@yandex.ua.

Оргкомітет

Болотських Ганна Володимирівна, к.м.н., голова Ради молодих вчених ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», тел.: +380 (97) 192 99 15.

Нікіфорова Яна Василівна, заступник голови Ради молодих вчених ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», тел.: +380 (68) 611 11 22.

Юшко Костянтин Олексійович, відповідальний за прийом тез та заявок на участь у конференції, тел.: +380 (96) 809 16 67.

Шторх Валерія Всеволодівна, відповідальна за прийом заявок на участь у конференції, тел.: +380 (50) 965 42 48.

Частота отрицательных результатов уретроскопии при мочекаменной болезни

Процедура уретроскопии широко применяется в терапии мочекаменной болезни. Под отрицательным результатом подразумевается клиническая ситуация, когда в ходе проведения данной процедуры не удается извлечь конкремент из мочевыводящих путей. Отрицательный результат уретроскопии возможен также в тех случаях, когда предполагаемый конкремент находится вне чашечно-лоханочной системы либо уже вышел из мочевыводящих путей. Целью данного исследования являлась оценка частоты отрицательных результатов в общей популяции и определение ассоциированных с ними факторов.

Методы. В анализе использовались открытые данные Управления планирования и развития здравоохранения штата Калифорния (США) за период с 2010 по 2012 год. Диагностика мочекаменной болезни у пациентов, проходивших уретроскопию, осуществлялась в соответствии с критериями Международной классификации болезней 9-го пересмотра (МКБ-9). Частота отрицательных результатов была определена как доля диагностических уретроскопий от общего количества проведенных процедур. Определение частоты отрицательных результатов производилось после исключения пациентов с другими патологиями мочевыводящих путей либо проходивших данную процедуру повторно. Для выяснения факторов, ассоциированных с отрицательным результатом процедуры, применяли регрессионный анализ.

Результаты. Среди пациентов, проходивших уретроскопию за период с 2010 по 2012 год, было обнаружено 20 236 случаев, соответствующих критериям исследования. 1287 пациентов прошли диагностическую уретроскопию, а 19 039 – уретроскопию с извлечением конкремента. Таким образом, вероятность отрицательной уретроскопии составила 6,3%. У женщин отмечался более высокий, по сравнению с мужчинами, риск отрицательного результата (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,25-1,58). Кроме того, у самостоятельно оплачивающих лечение пациентов риск отрицательного результата был ниже, чем у лиц, проходивших манипуляцию по медицинской страховке (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,33-0,91).

Выводы. Отрицательный результат уретроскопии является частым исходом данной манипуляции и встречается у 1 из 16 пациентов, проходящих ее в рамках лечения мочекаменной болезни.

Lamberts R.W. et al. Defining the Rate of Negative Ureterscopy in the General Population Treated for Upper Tract Urinary Stone Disease. J Endourol. 2017 Feb 3.

Связь мочекаменной болезни и метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС) широко распространен в мировой популяции и является подтвержденным фактором риска развития тяжелых системных заболеваний. В настоящее время имеется недостаточно научных работ, посвященных ассоциации МС и мочекаменной болезни. Целью данного перекрестного исследования было изучить эту взаимосвязь.

Методы. Проанализированы данные медицинских карт пациентов, посещавших Христианский госпиталь г. Чжанхуа (Тайвань) в 2010 г. С учетом критериев исключения (возраст <20 лет, нарушение функции почек) в анализ вошли данные 3793 пациентов.

Результаты анализа выявили корреляцию между мочекаменной болезнью и МС, а также его компонентами. Так, скорректированное отношение шансов наличия МС у пациентов с мочекаменной болезнью составило 1,318 (95% ДИ 1,083-1,604; $p=0,006$). Такие составляющие МС, как увеличенная окружность талии (скорректированное ОШ 1,338; 95% ДИ 1,098-1,631; $p=0,004$), повышенное артериальное давление (скорректированное ОШ 1,333; 95% ДИ 1,106-1,607; $p=0,003$) и повышенный уровень глюкозы натощак (скорректированное ОШ 1,276; 95% ДИ 1,054-1,546; $p=0,01$), по отдельности также ассоциировались с мочекаменной болезнью.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о наличии ассоциации между МС и мочекаменной болезнью. Механизмы этой взаимосвязи в настоящий момент являются предметом дискуссии, в рамках которой предложено несколько гипотез. Модификация образа жизни и надлежащая терапия МС, вероятно, могут служить профилактикой мочекаменной болезни.

Liu Y.T. et al. The association of nephrolithiasis with metabolic syndrome and its components: a cross-sectional analysis. 2017 Jan 6; 13: 41-48.

Изучение факторов патогенности штаммов *Escherichia coli*, выделенных у пациентов с циститом

Escherichia coli является наиболее распространенной причиной инфекций мочевыводящих путей (ИМП). Целью данного исследования было изучить вероятную ассоциацию между происхождением штаммов *E. coli*, антибиотикорезистентностью, наличием факторов вирулентности и способностью к формированию биопленок.

Методы. Чувствительность уропатогенных штаммов *E. coli* оценивалась диско-диффузионным методом. С целью фенотипирования клеточной стенки бактерий использовалась реакция гемагглютинации. Для выявления генов вирулентности и определения филогенетических связей применялся метод мультиплексной полимеразной цепной реакции.

Результаты. Резистентность *E. coli* к ампициллину и тетрациклину наблюдалась значительно чаще, чем к другим противомикробным агентам. Ген FIM присутствовал у 92,5% штаммов. Гены SFA и PAP были выявлены у 53,8 и 38,7% штаммов соответственно. В штаммах *E. coli*, выделенных у диализных пациентов, ген PAP выявлялся значительно реже. Ген HLY присутствовал в 18,5% штаммов. Гены AER, CNF и AFA были обнаружены в 52,6; 12,1 и 4,6% штаммов соответственно. Большинство штаммов принадлежало к филогенетическим группам B₂ и D. Наличие гена AER достоверно ассоциировалось со способностью к формированию биопленок.

Выводы. Уропатогенные штаммы *E. coli*, выделенные у госпитализированных пациентов с циститом, значительно отличаются по таким параметрам, как антибиотикорезистентность, наличие тех или иных генов вирулентности и потенциальная способность к формированию биопленок.

Kot B. et al. Virulence factors, biofilm-forming ability, and antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* strains isolated from hospitalized patients. Turk J Med Sci. 2016 Dec 20; 46(6): 1908-1914.

Эффективность и безопасность комплексной фитотерапии при остром неосложненном цистите

Трехкомпонентное сочетание активных веществ растительного происхождения Канефрон® Н уже несколько десятилетий применяется в качестве поддерживающего лечения острых и рецидивирующих ИМП. Комплекс стандартизованных компонентов лекарственных растений из листьев розмарина, золототысячника и корня любистка проявляет широкий спектр фармакологического действия. В лечении острых заболеваний мочевых путей наряду с противовоспалительным эффектом находят применение спазмолитические и антиноцицептивные свойства: уменьшаются жжение при мочеиспускании и спазмы в нижней части живота. С целью оценки эффективности данных фармакологических свойств фитокомбинации Канефрон® Н при остром неосложненном цистите (ОНЦ) было проведено открытое многоцентровое исследование среди пациенток с данным заболеванием.

Методы. В исследовании приняли участие 125 женщин с ОНЦ, прошедших 7-дневное лечение с использованием трехкомпонентной фитокомбинации листьев розмарина, золототысячника и корня любистка. В ходе исследования также существовала возможность перехода на антибиотик в случае персистенции или усиления симптомов.

Результаты. В период лечения отмечено явное уменьшение жалоб. Характерные для цистита симптомы (дизурия, поллакиурия и позывы к мочеиспусканию) на 7-й день терапии у 71% пациенток были либо умеренно выраженными, либо полностью отсутствовали. В среднем лечение с применением лекарственного средства растительного происхождения снизило балл оценки симптоматики на 74%: с 7,3 до 1,9. Почти всем пациенткам (98%) не пришлось прибегать к антибиотикам. По окончании курса терапии ни у одной женщины не был зарегистрирован ранний рецидив по данным на 37-й день исследования. Лечение переносилось участницами исследования хорошо, никаких нежелательных явлений не возникло.

Выводы. Применение трехкомпонентной фитокомбинации Канефрон® Н эффективно и безопасно в лечении ОНЦ и позволяет избежать назначения антибактериальных препаратов.

Ivanov D. et al. An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). Clinical Phytoscience 2015, 1:7.

Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н

Канефрон® Н
Canephron® N

Розкритий медичний засіб при лікуванні нирок та сечових шляхів

60 таблеток, вагетик об'ємом

- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- потенціювання протизапальної терапії⁴

Розкриваючи силу рослин

Для розширення у спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Канефрон® Н. Таблетки, вагетик об'ємом: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячника 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячника 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні нефрити; зазорована нирка; профілактика утворення сечових каменів.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Патологія виражена у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряка, спричинених серцевою або нирковою недостатністю.

Увага! Вартість. Без рецепту.

Р.П.: № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

Джерело: 1 - Медведь В.І., Ісмаїлова Е.В. (2009) Безпечність Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. Мед. аспекти здоровья женщины, 3(20): 2-5. Кравченко Н.Ф. 2 - Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения рецидивов при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровья женщины, 1 (3): 48-51. 3 - Казакевич Н.Н., Слободан Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Совер. педиатрия, 2(42): 124-129. 4 - Дудар І.О., Лобода О.М., Крот В.Ф. та ін. (2009) 12-місячне порівняльне дослідження застосування препарату Канефрон® Н у лікуванні хворих на інфекції сечової системи. Здоров'я людини, 3(30): 85-90.

Виробник: Біоноріка (Німеччина).

ТОВ «Біоноріка», 02095, Київ, вул. Княжий Затон, 9. Тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01; e-mail: info@bionorica.ua

І.В. Сисоєнко, народний депутат, заступник голови Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Хто захищає медика в той час, коли він рятує життя пацієнтів?

Проголошуючи клятву Гіппократа та присягу лікаря України, випускник медичного навчального закладу навряд чи замислюється над тим, що під час надання медичної допомоги йому можуть бути заподіяні тілесні ушкодження чи навіть виникне загроза життю.

Протягом 2016 року трапилося 102 напади на медичних працівників (і це лише офіційно зафіксований показник!). Проте, як засвідчує практика, у більшості випадків у разі заподіяння легких тілесних ушкоджень медичні працівники не звертаються до правоохоронних органів, аргументуючи таке рішення відсутністю часу, коштів на отримання належної правової допомоги для захисту своїх прав тощо.

Звичайно, не виключено, що агресивна поведінка пацієнта може бути наслідком загострення хвороби або патологічних станів, що супроводжуються вираженим больовим синдромом. У такій ситуації медичний працівник має докласти максимум зусиль, використати усі знання та навички, аби заспокоїти хворого та його родичів. Досягненню вказаної мети значною мірою сприяють уважність та чуйність з боку медичного працівника.

Але що робити, коли пацієнт або інші особи свідомо намагаються завдати шкоди здоров'ю та життю фахівця під час надання медичної допомоги? Як право на захист власного життя гармонізується з професійними обов'язками, якими, зокрема, передбачається, що медичний працівник повинен скеровувати свої знання, сили та вміння на лікування та надавати медичну допомогу всім, хто її потребує? Як держава пропонує забезпечити захист здоров'я та життя фахівців під час надання медичної допомоги?

На жаль, Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 № 2801-ХІІ, базовий для сфери охорони здоров'я, лише передбачає серед інших прав медичних працівників право на обов'язкове страхування за рахунок власника закладу охорони здоров'я в разі заподіяння шкоди їхньому життю і здоров'ю у зв'язку з виконанням професійних обов'язків у випадках, передбачених законодавством.

Закон України «Про психіатричну допомогу» від 22.02.2000 № 1489-ІІІ зобов'язує представників поліції надавати допомогу медичним працівникам (у разі їх звернення) під час надання ними психіатричної допомоги в примусовому порядку та забезпечувати безпечні умови для доступу до особи та її психіатричного огляду; запобігати діям з боку особи, якій надається психіатрична допомога в примусовому порядку, що загрожують життю і здоров'ю оточуючих та інших осіб.

Стаття 11 Закону України «Про екстрену медичну допомогу» від 05.07.2012 № 5081-VI передбачає, що працівник системи екстреної медичної допомоги, який входить до складу бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги, під час виконання службових обов'язків має право на захист від протиправного посягання на своє життя та здоров'я, що забезпечується відповідно до законодавства.

Така вибіркова суб'єктність є порушенням права на здійснення професійних обов'язків інших медичних

працівників (зокрема, сімейних лікарів, фахівців із паліативної медицини тощо).

На сьогодні медична спільнота вимагає від держави гарантування права на надання медичної допомоги в безпечних умовах при дотриманні прав і законних інтересів пацієнта, а у випадку загибелі медичного працівника — права на грошову допомогу від держави, яка буде соціальною гарантією.

Наголошую: вищезазначені права повинні розповсюджуватися й на працівників системи екстреної медичної допомоги, які входять до складу бригади екстреної (швидкої) медичної допомоги, оскільки відповідно до Типового положення про бригаду екстреної (швидкої) медичної допомоги (затверджено постановою Кабінету Міністрів України від 21.11.2012 № 1114) вони можуть включати і немедичних працівників, а обов'язок щодо надання екстреної медичної допомоги покладається на всю бригаду.

Проектом Закону «Про внесення змін до Закону України «Про екстрену медичну допомогу» щодо захисту працівників бригад екстреної (швидкої) медичної допомоги від протиправних посягань» від 18.06.2013 № 2324а передбачалося право застосовувати спеціальні засоби та силу. Проте особисто я не можу погодитися з ідеєю покладати обов'язок щодо забезпечення власного захисту на медичних працівників. Фахівці повинні в першу чергу надавати допомогу пацієнту, а не думати, чи достатніми є підстави для застосування спеціальних засобів з метою уникнення загрози власному життю та здоров'ю і зважувати користь / можливі ризики (зокрема, чи вдасться уникнути відповідальності за такий крок).

Часто лікарі, особливо працівники екстреної медичної служби, скаржаться на те, що поліція ігнорує виклики та відмовляє їм у проханні забезпечити супровід. Подеколи фахівці на власний ризик приймають рішення щодо надання медичної допомоги, незважаючи на агресивний стан пацієнта або його родичів, оскільки поліція перебуває на подібні виклики в загальному порядку, що потребує доволі тривалого очікування.

Наразі мною ініційовано підготовку відповідного законопроекту, і я боротимусь в парламенті за його прийняття. Не викликає сумнівів доцільність внесення до переліку обов'язків Національної поліції України здійснення супроводу медичного працівника (у разі звернення) для забезпечення безпечних умов надання медичної допомоги пацієнту, а також застосування заходів, що спрямовані на усунення загрози для життя та здоров'я фахівців під час надання ними медичної допомоги. Подібні дії, наприклад, передбачено під час примусового виконання судових рішень і рішень інших органів (посадових осіб) з метою вжиття заходів, необхідних для усунення загроз життю та здоров'ю державних виконавців, приватних виконавців та інших осіб, які беруть участь у вчиненні виконавчих дій



(стаття 23 Закону України «Про Національну поліцію» від 02.07.2015 № 580-ІІІ).

Прийняття такої норми стане базисом для розробки спільного порядку взаємодії між Міністерством охорони здоров'я України та Міністерством внутрішніх справ України, покликаним забезпечити баланс між обов'язком надання медичної допомоги та уникненням загроз життю та здоров'ю медичного працівника.

У Кримінальному кодексі України моїм законопроектом посилені відповідальність за вчинення злочинів проти працівників правоохоронних органів, державних виконавців, журналістів.

Статтею 139 Кримінального кодексу України передбачено кримінальну відповідальність медичного працівника за ненадання допомоги хворому.

Скоїти злочини, які пов'язані з нанесенням шкоди здоров'ю або життю медичного працівника, здатні не тільки особи, що є неосудними, а й умисно пацієнти та їхні родичі, на думку яких медична допомога була надана неякісно або не в повній мірі.

Тому справедливим є включення щодо медичного працівника статей, аналогічних тим, що застосовуються до працівників правоохоронних органів (теж зобов'язані надавати допомогу та не можуть відмовити в цьому) щодо встановлення кримінальної відповідальності фізичних осіб за протиправні дії (погрози, нанесення тілесних ушкоджень різного ступеня тяжкості, посягання на життя, захоплення в заручники) проти медичного працівника під час надання медичної допомоги.

Відповідні зміни щодо забезпечення захисту прав медичних працівників містяться в підготовленому мною законопроекті, який, я сподіваюся, отримає потужну підтримку в парламенті.

Неможливо не погодитися з тезою, що обрання професії лікаря має відбуватися за покликом душі. Але ми живемо в реальному світі, де потрібно сплачувати податки, купувати їжу, виховувати дітей.

І якщо держава не здатна забезпечити належний рівень оплати праці медичних працівників, вона, принаймні, має гарантувати повагу до їхньої роботи та захист життя профільних спеціалістів шляхом створення безпечних умов виконання ними професійного обов'язку.



Законопроект про автономізацію буде розглянуто в парламенті

З квітня під час погоджувальної ради депутатських фракцій (депутатських груп) у Верховній Раді України (ВРУ) Ольга Вадимівна Богомолец, голова Комітету ВРУ з питань охорони здоров'я, звернулася до спікера парламенту А.В. Парубія з проханням включити до порядку денного пленарних засідань як пріоритетний законопроект «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо удосконалення законодавства з питань діяльності закладів охорони здоров'я» (№ 2309а-д). Профільний комітет підготував його до розгляду в другому читанні. За словами спікера, цей законопроект винесено першим на порядок денний парламентського засідання 6 квітня.

Нагадаємо, що 16 березня уряд розглянув та підтримав низку законопроектів, а саме: «Про державні фінансові гарантії надання медичних послуг та лікарських засобів», «Про внесення змін до статей 3, 8 та 35-1 Основ законодавства України про охорону здоров'я», «Про внесення змін до Бюджетного кодексу України щодо видатків на первинну

медичну допомогу» та «Про додаткові державні фінансові гарантії надання медичних послуг та лікарських засобів особам, які захищають незалежність, суверенітет та територіальну цілісність України в антитерористичній операції та забезпечують її проведення».

29 березня оголошено повторний відкритий відбір на заміщення вакантної посади головного лікаря НДСЛ «Охматдит» МОЗ України

Підсумки попереднього конкурсу, який розпочався наприкінці січня, було підбито 20 березня. Під час співбесід комісія заслухала стратегії розвитку лікарні, представлені Дмитром Вернигоровим, Олегом Анатолійовичем Залатою (у минулому — головний лікар Центру профілактики та боротьби зі СНІДом АР Крим, на сьогодні — пенсіонер), Тетяною Павлівною Івановою (заступник головного лікаря НДСЛ «Охматдит» з медичної частини) та Раїсою Василівною Мостовенко (завідувач інфекційного діагностичного боксового відділення НДСЛ «Охматдит», колишній заступник міністра охорони здоров'я 2010-2011 рр.). Жодного

з претендентів не визнали переможцем у відкритому відборі.

Кваліфікаційні вимоги до кандидатів на посаду головного лікаря НДСЛ «Охматдит» МОЗ України:

- повна вища освіта в галузі знань «Охорона здоров'я», крім спеціальності «Фармація, промислова фармація»;
- стаж роботи на керівних посадах — не менше 5 років;
- вільне володіння українською мовою;
- володіння англійською мовою (бажано).

«подавайтеся! Ви не мусите бути з Києва, можете бути з будь-якого міста. Ми шукаємо людину, яка хоче змінити цю лікарню. Тут ніхто не купуватиме посаду. Це прозоро, відкрито. Ми чекаємо на вас», — зазначила в коментарі «Українській правді» в. о. міністра охорони здоров'я Уляна Супрун.

З повним переліком необхідних документів, термін подачі яких завершується 27 квітня, можна ознайомитися на офіційному сайті МОЗ.

Підготувала **Ольга Радучих**



Основные принципы фитотерапии при неврозах и депрессии

В последние годы интерес к препаратам растительного происхождения как среди врачей различных специальностей, так и среди пациентов возрастает. Однако на сегодня это отношение не однозначное: имеют место как глубокое доверие, так и скептическое отношение к фитотерапии.

Интерес к изучению и внедрению в медицинскую практику лекарственных средств растительного происхождения не случаен. Он объясняется возрастающим потоком фармакологических препаратов, увеличением количества их побочных эффектов (от аллергических реакций до тяжелых медикаментозных вплоть до смертельных исходов), ростом хронической коморбидной патологии, особенно в детской и геронтологической практике, вследствие некорректной агрессивной фармакотерапии.

Возрождение фитотерапии в настоящее время имеет основанием следующие факторы.

- При длительном применении в лечении хронических заболеваний, с целью превентивной терапии и медицинской реабилитации этот метод эффективен, безопасен как в детской, так и в геронтологической практике.
- Существуют патологические состояния, при которых фитотерапевтические препараты являются средствами первого выбора, то есть альтернатива в виде фармацевтических препаратов (химически синтезированных) отсутствует.
- При ряде заболеваний и состояний (функциональные нарушения) фитотерапевтические средства могут быть альтернативой синтетическим.
- Фитотерапевтические средства могут дополнять стандартную терапию, повышая эффективность и качество проводимого лечения.

- Разнообразное содержание биологически активных веществ в лекарственных растительных средствах обуславливает их полифункциональное фармакотерапевтическое действие.
- Фитотерапевтические средства по механизму действия более физиологичны и экономически доступны.

Вместе с тем назначать указанное лечение должен врач после установления диагноза, используя стандартизированные, зарегистрированные фитотерапевтические средства. При этом он должен руководствоваться следующими принципами:

- индивидуализация терапии — «лечить не болезнь, а больного»;
- адекватность терапии — учитывать этиологию, патогенез, степень и стадию развития процесса, начиная лечение от простого к сложному, от монопрепаратов к комплексным рецептам, сборам;
- непрерывность, последовательность, комплексность, системность терапии с учетом коморбидных состояний.

На сегодня арсенал рекомендуемых лекарственных растительных средств достаточно обширен и имеет большую научно обоснованную доказательную базу для назначения в ежедневной практике врача. Комиссия Е (1989, г. Берлин, Германия) регламентировала следующие критерии действия и эффективности лекарственных средств растительного происхождения:

- доказаны в научных статьях, описаны в учебниках и справочниках;
- имеются результаты исследований, в которых проводилось сравнение с контрольными средствами или плацебо;
- имеются опубликованные клинические испытания, подтвержденные экспериментальными данными;

- познавательный популярный материал имеет научно-практическую интерпретацию, обоснование;
- библиографическое обоснование, подтверждение доказательной и информативной эффективности, наличие экспериментальных исследований.

Цель настоящей статьи — обоснование основных принципов фитотерапии в комплексной превентивной терапии неврозов, депрессий, а также в периоде медицинской реабилитации.

В рубрике «неврозы» мы рассматриваем группу заболеваний, которые возникают под влиянием различных психотравмирующих факторов. В их основе лежат временные обратимые нарушения нервной системы. Для этого диагноза характерны эмоционально-аффективные и соматовегетативные расстройства без психотических проявлений, но при этом присутствует временное снижение физической и умственной работоспособности.

Этиология невроза ассоциируется с различными острыми и хроническими стрессовыми факторами, а также с физическим и умственным переутомлением. В патогенезе неврозов присутствует дисфункция лимбической структуры мозга, в том числе гипоксия, которая вызывает нарушения энергетического обмена в нейронах лимбической системы, что приводит к истощению защитных механизмов организма.

Для клинической картины неврозов характерны такие симптомы, как повышенная утомляемость, разбитость, головная боль, лабильность настроения — от угнетения (депрессии) до взрывоопасной реакции; нарушение памяти, внимания, аппетита; а также соматовегетативные проявления (повышенная потливость, тахикардия, функциональные нарушения кишечника, дизурия, заикание, тремор).

К общепринятым стандартам лечения относятся психо-, фармако-, гипно-, физиотерапия, полноценная и сбалансированная диета, физическая активность, плавание, прогулки.

В ведении пациента с неврозом фитотерапия может быть как основным, так и вспомогательным методом. Препараты растительного происхождения, накапливая различные биологически активные вещества, обеспечивают полифункциональное действие: седативное, адаптогенное, иммунокорригирующее, антигипоксическое, мембрано-, кардио- и нейропротекторное, противовоспалительное. Эти фармакотерапевтические свойства можно перечислять еще долго, так как на сегодня существует солидная доказательная база данных, подтвержденная отечественными и международными специализированными изданиями.

В лечении неврозов врач-интернист должен учитывать состояние больного и начинать его ведение с монотерапии, постепенно переходя к составлению сборов. Так, при преобладании процессов возбуждения назначают седативно-снотворные с умеренно выраженным действием. Если в симптоматике присутствуют раздражительность, истерические проявления, не рекомендуются растительные стимуляторы, адаптогены.

При неврозах навязчивых состояний и депрессии показано назначение адаптогенов в первую половину дня, а после обеда и на ночь следует принимать растительные седативные препараты.



Т.П. Гарник

При составлении сборов необходимо включать растения, нормализующие функцию сердечно-сосудистой, выделительной, пищеварительной систем.

Адаптогены (спиртовые настойки, экстракты) рекомендуются назначать в осенне-зимний период в дозе, не превышающей 15-20 капель, в первую половину дня (не позже 14:00-15:00).

Таким образом, при заболеваниях нервной системы чаще всего используются растения с седативным действием. И к ним относятся валериана лекарственная, пустырник, мелисса, мята перечная, душица, лаванда, хмель обыкновенный и др. Их применяют при неврозах, головной боли, чрезмерных нервных перегрузках, острых и хронических стрессах как в монотерапии, так и в комплексном лечении.

При угнетении нервной системы рекомендуются средства с тонизирующим действием на основе лекарственных растений с адаптогенной фармакотерапевтической активностью. Они помогают организму приспособиться к различным неблагоприятным факторам внешней среды, тонизируют нервную систему. К этой группе относятся женьшень, элеутерококк колючий, аралия маньчжурская, заманиха высокая, лимонник китайский, родиола розовая и др. Адаптогены широко используют при нейроциркуляторной дистонии.

В монотерапии при нервных заболеваниях чаще всего используют валериану лекарственную, фармакотерапевтические свойства которой отличаются разнообразием. Валериана снимает состояние нервного возбуждения на фоне переутомления, бессонницы и сердцебиения. Коэффициент седативного действия препаратов на основе валерианы равен единице. Для усиления эффекта ее сочетают с другими лекарственными растениями: при нервной возбудимости и переутомлении — с мелиссой; при бессоннице — с хмелем; при нервном сердцебиении — с календулой. Кроме седативного, валериана демонстрирует транквилизирующий эффект на ЦНС, регулирует сердечную деятельность, оказывая положительное влияние на основные механизмы автоматизма сердца, его проводящую систему, таким образом осуществляя положительное нейрорегуляторное воздействие на сердечную мышцу. В экспериментальных исследованиях было установлено, что препараты валерианы снижают рефлекторную возбудимость в центральных отделах нервной системы и усиливают процессы торможения на уровне нейронов кортикальных и субкортикальных структур головного мозга.

Валериана пролонгирует сон, обладает противосудорожным действием.

Хмель обыкновенный — легкое седативное средство с более выраженными, чем у валерианы, снотворным и успокаивающим эффектами. Растение содержит различные биологически активные вещества (флавоноиды, алкалоиды, эфирное масло, кумарины, горькие кислоты глумолон и лупунол). В то же время известно, что хмель подавляет сексуальную активность за счет присутствия изофлавоноидов, которые имеют эстрогенную активность. Применение препаратов на основе хмеля актуально при неврозах, бессоннице, гастропатии, сексуальном неврозе.

Продолжение на стр. 30.



Валериана



Хмель обыкновенный



Пустырник сердечный

Основные принципы фитотерапии при неврозах и депрессии

Продолжение. Начало на стр. 29.

Пустырник сердечный содержит флавоноиды, эфирное масло, алкалоиды, горечи, органические кислоты, минеральные соли. По данным ряда авторов, препараты пустырника угнетают некоторые функции ЦНС в 3-5 раз сильнее, чем препараты валерианы, а также имеют более выраженный седативный эффект, гипотензивное и кардиотоническое действие. Это позволяет врачу-интернисту применять средства на основе пустырника в комбинации с другими растительными препаратами при неврозах.

Мелисса лекарственная содержит до 1% эфирного масла, флавоноиды, фенольные кислоты, кумарины; применяется при нарушении засыпания, которое сопровождается неприятными ощущениями в области сердца, чувством страха. Имеются литературные данные, которые подтверждают противовирусное действие препаратов мелиссы.

Пассифлора инкарнатная — тропическое многолетнее растение, содержащее сапонины, флавоноиды, алкалоиды, которые обеспечивают выраженное седативное и легкое снотворное влияние при различных функциональных заболеваниях нервной системы, бессоннице, климактерических расстройствах.

Пион уклоняющийся (марьян корень) — лекарственное растение, которое содержит эфирное масло (1,6%), органические кислоты, монотерпеновые гликозиды, фенологликозиды, флавоноиды, сапонины. Лекарственные препараты на основе этого растения оказывают седативное действие. Их назначают при неврастенических состояниях, бессоннице, вегетососудистых нарушениях различной этиологии.

Синюха голубая — многолетнее травянистое растение, которое накапливает тритерпеновые сапонины, обеспечивающие выраженный седативный эффект.

Зверобой продырявленный — одно из самых известных лекарственных растений, которое проявляет определенную седативную активность, а также хорошо действует при депрессивном состоянии. Первый эффект от его применения обнаруживается через 3 нед, принимать его надо в течение 2-3 мес.

При депрессивных состояниях можно назначить сбор, в состав которого входят: трава зверобоя — 20,0 г; соцветия липы — 10,0 г; листья мяты, плоды укропа — по 5,0 г. В 200,0 мл кипятка положить 1 столовую ложку смеси, кипятить на водяной бане 15 мин, охладить 30 мин, процедить. Принимать 4-6 раз в день по 50 мл за 15 мин до еды или через 30 мин после еды. Курс лечения — 2-3 нед.

При неврозах и невротоподобных состояниях, депрессии одним из наиболее частых симптомов является головная боль. На сегодня болевой симптомокомплекс признан жизненно важным защитным феноменом, который отражает патогенетическое, психофизиологическое состояние человека, возникающее под воздействием различных факторов, и включает такие компоненты, как состояние сознания, ощущение, память, мотивация, вегетативные, соматические и поведенческие реакции.

Этиологическим фактором как острой, так и хронической боли могут быть травматические, инфекционные, метаболические или другие повреждения различных органов и тканей, в том числе нервной системы. Головная боль возникает вследствие раздражения нервных окончаний сосудов головы или мозговых оболочек и в зависимости от причины имеет свои особенности: при сосудистых заболеваниях бывает пульсирующей, усиливается от переутомления, употребления алкоголя, курения, воздействия резких раздражающих факторов (шум, запах, яркий свет).



Пион уклоняющийся

Сильная головная боль с рвотой и потерей сознания возникает на фоне высокой температуры при воспалении головного мозга и его оболочек. При головной боли используют растения с седативным, болеутоляющим и спазмолитическим действием.

Следующий симптом, головокружение, встречается при дисфункции вестибулярной, зрительной и соматосенсорной систем; сопровождается вегетативными нарушениями: потливостью, изменением пульса и артериального давления с тошнотой, рвотой, диареей и дизурическими проявлениями.

При тяжелых переживаниях, различных неврозах, психических заболеваниях, органической патологии головного мозга (энцефалиты, арахноидиты), а также при некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, дыхательных путей, нарушении функций желез внутренней секреции наблюдаются расстройства сна. Под бессонницей следует понимать различные по патогенезу и клинической характеристике расстройства сна, которые проявляются нарушением засыпания, прерывистым, поверхностным сном или пробуждением. При бессоннице нарушается не только засыпание, глубина сна, продолжительность, но и его структура. Лечение бессонницы зависит от причины ее возникновения. В лечебные сборы включают различные растения, которые проявляют снотворное, седативное действие: валериану, мелиссу, хмель, мяту, лаванду и др.

Нейроциркуляторная, или вегетососудистая, дистония (НЦД) — термин, объединяющий различные нарушения вегетативных функций организма, обусловленные расстройствами их регуляции. НЦД развивается в результате невроза или как проявление невротоподобных состояний при различных психических и соматических болезнях, интоксикациях, абстиненции, аллергии, эндокринных болезнях, в климактерическом периоде, при переутомлении, истощении, гиподинамии.

У большинства пациентов имеют место признаки астении (утомляемость, нарушение сна, головная боль), ощущение жжения в различных участках тела, повышенная потливость, головокружение. Наблюдаются расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, сексуальной функции, сердечно-сосудистой системы.

При НЦД по гипотоническому типу могут быть рекомендованы следующие препараты растительного происхождения: корневища с корнями левзеи, корневища аира, листья иван-чая, малины; плоды рябины обыкновенной, шиповника; цветки боярышника, календулы, таволги; листья брусники, крапивы, смородины; трава вахты, зверобоя, череды. Эти растения, богатые разнообразными биологически активными веществами, назначают



Синюха голубая

в виде монопрепаратов либо сборов, которые обеспечивают полифункциональное фармакотерапевтическое действие.

При НЦД по гипертоническому типу назначают растительные препараты, которые обеспечивают седативное, спазмолитическое, кардиотропное влияние, а также нормализуют метаболические процессы: плоды и соцветия боярышника, корневища валерианы, траву тысячелистника, пустырника, цветки календулы, соцветия липы, траву донника лекарственного.

Мигрень — заболевание, обусловленное наследственной дисфункцией вазомоторной регуляции и проявляющееся преимущественно в виде периодически повторяющихся приступов головной боли в одной половине головы. Для приступа мигрени характерны следующие фазы: доболевая, сосудистая локальная головная боль, разлитая боль, постболевого периода.

Перед приступом наблюдаются угнетение настроения, апатия, сниженная работоспособность, сонливость. Затем возникает мигренозная аура: искры в глазах, чувство онемения в конечностях и т. п.

Фитотерапия заключается в применении растений с болеутоляющим, седативным и спазмолитическим фармакотерапевтическим полифункциональным действием (листья мелиссы, мяты, плодов кориандра, травы душицы, иван-чая, клевера лугового, цветков подсолнечника) как в качестве монопрепаратов, так и в виде сборов.

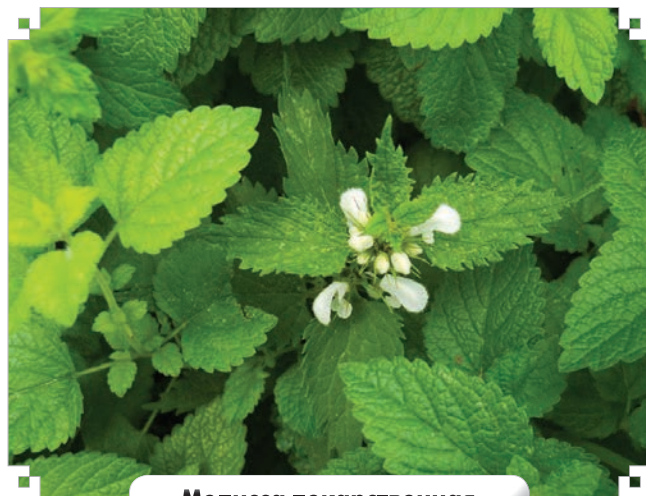
Неврастения — невроз, который вызывается переутомлением или длительным воздействием психотравмирующих факторов, проявляется состоянием повышенной возбудимости, расстройствами сна, вегетативными нарушениями. Фитотерапия неврастении заключается в применении растений с седативным и транквилизирующим действием (соплодия хмеля, корневища с корнями валерианы, трава вахты, цветки лаванды, плоды малины, трава мяты).

При гиперстенической форме неврастении применяют фитопрепараты с седативным, спазмолитическим, метаболическим фармакотерапевтическим влиянием: корневища с корнями валерианы, трава пустырника, плоды и соцветия боярышника, цветки календулы, ромашки аптечной, соцветия липы, трава донника лекарственного.

При гипостенической форме неврастении используют корни радиолы, заманихи; плоды шиповника, плоды и цветки боярышника, листья крапивы двудомной, траву зверобоя, корневища аира, корневища и корни девясила.

Таким образом, фитотерапия может быть как самостоятельным методом превентивной терапии, медицинской реабилитации, так и компонентом комплексного лечения неврозов и невротоподобных состояний.

3v



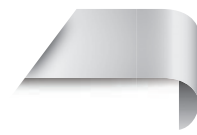
Мелисса лекарственная



Пассифлора инкарнатная



Зверобой продырявленный



Застосування валеріани лікарської для лікування безсоння з точки зору європейської медицини

Хронічне безсоння є розповсюдженим патологічним розладом, що суттєво впливає на загальний стан здоров'я та якість життя. За визначенням Американської асоціації психіатрів (2013), безсоння – це розлад циркадних ритмів, що характеризується появою труднощів у засинанні та/чи підтриманні сну з частотою ≥ 3 ночей на тиждень упродовж ≥ 3 місяців, який призводить до клінічно значущого стресу чи порушення денної активності (van der Zweerde T. et al., 2016; Leach M.J., Page A.T., 2015). Симптоми цього розладу проявляються в $1/3$ населення світу, а близько $1/10$ відповідає всім критеріям безсоння як хвороби (Ohayon M.M., 2002).

Порушення сну також пов'язані зі зниженням когнітивних функцій, проявами депресії та підвищеною тривожності, а також із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, що призводить до зростання смертності (Staner L., 2010; Suh S. et al., 2013; Redline S., Foody J.A., 2011; Roehrs T., Roth T., 2000). Соціальний аспект безсоння проявляється збільшенням економічного навантаження на суспільство у зв'язку зі зростанням витрат на охорону здоров'я, вищими показниками тимчасової втрати працездатності та нижчою загальною продуктивністю праці (Daley M. et al., 2009).

При безсонні переважно призначаються три групи синтетичних препаратів: бензодіазепіни (гідазепам, діазепам), барбітурати (фенорбарбітал, циклобарбітал) та блокатори H_1 -рецепторів (дифенгідрамін, доксиламін). Препарати останньої групи в багатьох країнах є безрецептурними, однак вони мають значну кількість застережень у зв'язку з антихолінергічною дією (при передозуванні H_1 -блокатори викликають сухість слизових оболонок, у т. ч. рогівки очей, закрепи тощо). Доксиламін проти-показаний пацієнтам із закритокутовою глаукомою та утрудненим сечовипусканням внаслідок доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Оскільки доксиламін блокує холінергічні рецептори мозку, які відповідають за розумову діяльність та інтелект, то застосування цього препарату курсом понад 14 днів призводить до зниження розумових здібностей. Із 2008 р. Американська академія медицини сну не рекомендує застосовувати антигістамінні засоби для лікування хронічного безсоння (Schutte-Rodin S. et al., 2008).

Барбітурати характеризуються формуванням звикання, що збільшує ризик перевищення дози, особливо в осіб старшого віку (Lafferty K.A., 2008). Застосування бензодіазепінів супроводжується дозозалежним зростанням імовірності виникнення хвороби Альцгеймера приблизно на 32–84% (Billioti de Gage S. et al., 2014), що робить особливо небажаним використання цієї групи препаратів в осіб групи ризику (людей віком старше 65 років, жінок, пацієнтів із обтяженим сімейним анамнезом щодо цього захворювання).

Враховуючи, що лікування неорганічних порушень сну синтетичними медикаментами груп бензодіазепінів, барбітуратів та H_1 -гістаміноблокаторів буває пов'язане з негативними побічними явищами (звикання, залежність, підвищена сонливість наступного дня, зростання частоти синдрому обструктивного апное сну, антеградна амнезія, сухість слизових оболонок, закрепи), застосування природних ліків – альтернатива для зниження проявів хронічного безсоння. **Відомим засобом, що практично не проявляє побічних дій, характерних для звичної фармакотерапії розладів сну, є валеріана лікарська (European Medicines Agency, 2007).**

Корінь валеріани лікарської (Valeriana officinalis) застосовується для лікування порушень сну і як заспокійливий засіб більше 2 тис. років. Згадка про цю рослину зустрічається в записах Діоскорида, Галена та давньокитайських медичних трактатах. У США валеріана представлена як анкіолітичний та гіпногенний засіб з 1940-х рр., однак досі

не втратила своєї актуальності та широкого кола показань. На сьогодні це рослинний засіб, який найчастіше застосовується для лікування безсоння в США та Європі (Russo E., 2001; Bent S.A. et al., 2006).

Підземні частини Valeriana officinalis містять складну суміш природних хімічних компонентів (монотерпени, сесквітерпени, валепотріати, ізовалеріанова кислота, карбоксильні кислоти та амінокислоти, алкалоїди, флавоноїди), які комплексно впливають на центральну нервову систему, забезпечуючи полегшення засинання, а також покращення якості та тривалості сну (Haensel et al., 1999; Hoelzl, 1998).

▼ Дія екстракту кореня валеріани виявляється в поступовій нормалізації структури сну. Однократний прийом препаратів валеріани забезпечує суб'єктивне покращення, а через кілька днів застосування спостерігаються сприятливі зміни електроенцефалограми, які супроводжуються поступовим покращенням клінічного стану пацієнта упродовж 2–4 тижнів. Імовірно, що валеріана реалізує більш виражену дію в осіб з порушеннями сну, ніж у здорових добровольців (European Medicines Agency, 2007).

▼ Седативний та снодійний вплив валеріани лікарської був продемонстрований in vitro та in vivo. Дослідження in vitro показали зв'язування екстракту валеріани з рецепторами основного гальмівного медіатора – γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), а також рецепторами барбітуратів та бензодіазепіну (Morazzoni P., Bombardelli E., 1995; Wagner H. et al., 1980). Водний екстракт кореня валеріани пригнічує захоплення та стимулює вивільнення ГАМК у синапсах (Santos M.S. et al., 1994). Ці ефекти забезпечують легку седативну та гіпногенну дію.

! **Класичне дослідження P. Leathwood та співавт. (1982) показало, що призначення препарату валеріани в дозі 400 мг/добу асоціюється із статистично достовірним зменшенням часу засинання та покращення якості сну. Аналіз окремих підгруп дослідження продемонстрував, що найбільш вираженою є дія валеріани в осіб з поганим/нерегулярним сном, зокрема в жінок. Більш пізні спостереження тих самих авторів (1985) дозволили зробити висновок, що ефективною дозою є 450 мг, а її подвоєння не супроводжується покращенням клінічного результату.**

G. Ziegler та співавт. (2002) порівняли ефект екстракту валеріани (600 мг/добу) з таким оксазепаму (10 мг/добу) і виявили, що 6-тижнева терапія валеріаною була щонайменше такою ж ефективною, як лікування оксазепамом тієї ж тривалості: 83% хворих, що приймали валеріану, охарактеризували результат лікування як «дуже хороший», при цьому для оксазепаму аналогічний показник становив 73%.

Дія валеріани вивчена і в окремих контингентах хворих. Зокрема, рандомізоване потрійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження S. Taavoni та співавт. (2011) виявило ефективність застосування препарату валеріани в жінок у періоді менопаузи з розладами сну ($n=100$). У групі лікування спостерігалось значне покращення якості сну порівняно з групою плацебо (30 проти

4%; $p<0,001$). Подвійне сліпе дослідження за участю жінок старшого віку (середній вік $61,6\pm 6,5$ року) з порушеннями сну показало, що застосування водно-спиртового екстракту валеріани в дозі 405 мг 3 р/добу забезпечувало достовірне зростання загальної тривалості сну, збільшення частки фази повільного сну, зменшення періоду засинання та покращення якості сну (Schulz et al., 1994).

Метааналіз M.I. Fernandez-San-Martin та співавт. (2010), до якого увійшли 18 рандомізованих контрольованих досліджень, встановив, що стандартизований показник покращення якості сну на тлі прийому препаратів валеріани порівняно з плацебо становить 37%.

За умов вживання в межах рекомендованих доз валеріана характеризується сприятливим профілем безпеки, кількістю побічних явищ на рівні плацебо та відсутністю залишкової дії чи т. зв. рикошетного безсоння на наступний день (Mills S., Bone K., 2005; Meoli A.L. et al., 2005; Culpepper L., Wingertzahn M.A., 2015). Подібні результати були виявлені A. Diaper та I.A. Hindmarch (2004), які показали відсутність порушення психомоторної функції на ранок наступного дня після прийому 300 або 600 мг валеріани. **Валеріана скорочує час засинання та збільшує глибину сну на фоні низької токсичності, при цьому в разі використання інших рослинних засобів можливі несприятливі побічні впливи: ромашка підвищує артеріальний тиск, пасифлора протипоказана при гіпотонії, стенокардії, інфаркті міокарда, атеросклерозі, лаванда потенціює вплив алкоголю тощо (Arboledas G.P. et al., 2017).** Дослідження на тваринних моделях показали відсутність впливу валеріани в дозі 300 мг/кг/добу протягом 30 днів на артеріальний тиск,

гематологічні та біохімічні параметри (Fehrig et al., 1991).

Таким чином, велика кількість рандомізованих досліджень підтвердила високу ефективність валеріани лікарської в лікуванні безсоння різної етіології на тлі низької частоти побічних явищ. Тривалий клінічний досвід застосування засобів на основі валеріани показав, що ця рослина забезпечує як суб'єктивне (власна оцінка пацієнтів), так і об'єктивне (співвідношення фаз повільного та швидкого сну, параметри електроенцефалограми, тривалість часу засинання) покращення сну.

• Лікарський засіб Ноксон (виробництва ПАТ «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум», Україна) містить клінічно обґрунтовану та рекомендовану Європейським медичним агентством для лікування безсоння дозу водно-спиртового сухого екстракту валеріани в одній таблетці (450 мг).

• Під впливом Ноксону стабілізуються вегетативні функції, відновлюється фізіологічна макроструктура сну (співвідношення фаз повільного та швидкого сну), збільшується його тривалість та поліпшується якість.

• Вживання 1 таблетки препарату за 30–60 хвилин до сну ефективно долає безсоння. Курс лікування становить не менше 2–4 тижнів.

Враховуючи переконливу доказову базу, тривалий досвід застосування та сприятливий профіль безпеки екстракту валеріани, препарат Ноксон можна розглядати як оптимальний варіант стартової терапії для лікування неорганічних порушень сну.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Ноксон партнер солодких снів

- Скорочує час засинання^{1, 2}
- Збільшує тривалість сну^{1, 2}
- Поліпшує результативність та якість сну³

Діюча речовина: 1 таблетка містить валеріани екстракт водно-спиртовий сухий (Valeriana officinalis L., radix), (4–8/1), екстрагент етанол-вода 30–70% (об/об), у перерахунку на безводну речовину — 450 мг; **Показання.** Безсоння, підвищена нервова збудливість. **Спосіб застосування та дози.** Препарат призначають внутрішньо. Таблетки слід ковтати не розжовуючи, запиваючи рідиною. Для послаблення нервового напруження Ноксон застосовують по 1 таблетці 1–2 рази на добу. Як засіб при безсонні Ноксон застосовують по 1 таблетці за 30–60 хвилин до сну. За необхідності додатково 1 таблетку можна прийняти раніше ввечері. Препарат слід застосовувати тривалий час, протягом не менше 2–4 тижнів. У разі відсутності покращення стану пацієнта або у випадку погіршення його стану після застосування препарату протягом 2-х тижнів необхідно звернутись до лікаря. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до валеріани або до інших компонентів препарату. Депресія та інші стани, що супроводжуються пригніченням діяльності центральної нервової системи. Артеріальна гіпотензія, жовчокам'яна хвороба, сонливість. **Побічні реакції.** Побічні реакції виникають вкрай рідко, є оборотними, розвиваються зазвичай при застосуванні препарату протягом тривалого часу та значному перевищенні рекомендованих доз³.

^{1,2}З повним переліком побічних реакцій можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування ЛЗ НОКСОН таблетки, вкриті плівковою оболонкою. 1. Volker Schulz, Rudolf Hünzel, Mark Blumenthal, V. E. Tyler, Rational Phytotherapy: A Reference Guide for Physicians and Pharmacists, 5th Edition, — Springer, Berlin, 2011, ISBN 978-3-642-07406-6. 2. WHO monographs on selected medicinal plants, vol. 1–5, WHO, Geneva, 1999–2010, ISBN 92-4-154517-8. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ноксон, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація виводиться в інструкції для медичного застосування ЛЗ НОКСОН, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Для використання в професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сагаганського, 139. РП: UA/15232/01/01 від 24.06.2016 до 24.06.2021. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.03.2017 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM



Цефанейро

Cefaneuro

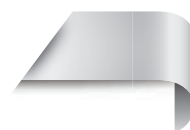
Спокій від природи



- натуральний заспокійливий засіб
- для дорослих та дітей від 1 року
- не викликає звикання
- не викликає сонливості протягом дня
- простий режим дозування

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦЕФАНЕЙРО

Склад: діючі речовини: 1 т. містить Avena sativa Ø 30 mg, Gelsemium trit. D4 30 mg, Ignatia trit. D4 30 mg, Passiflora incarnata Ø 30 mg, допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію стеарат. Фармакологічні властивості. Дія препарату обумовлена діючими речовинами, що входять до його складу, та виразно спрямована на нервову систему. Цефанейро чинить заспокійливу дію. Показання. Відповідно до принципів гомеопатії. Серед них: нервові збудження з розладами сну. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність та годування груддю. Спосіб застосування та дози. Дозу і тривалість лікування визначає лікар індивідуально. Якщо не призначено іншу дозу, у випадку гострих станів дорослим слід приймати по 1 таблетці щопівгодини або щогодини, але не більше 6 разів на добу. У випадку хронічного перебігу захворювання приймати по 1 таблетці 1–3 рази на добу. Таблетку розчиняють у роті для покращення її ефективності. Застосовувати препарат більше одного тижня можна тільки після консультації з лікарем. Консультація з лікарем також потрібна у випадку, якщо, на думку пацієнта, ефективність препарату надто висока або надто низька. Діти. Перед застосуванням препарату слід проконсультуватися з лікарем. Препарат можна застосовувати дітям віком від 1 року. Тривалість курсу лікування залежить від перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Дітям віком 1–6 років слід приймати не більше половини дози для дорослого. Дітям віком 6–12 років слід приймати не більше ½ дози для дорослого. Для дітей віком від 1 до 6 років таблетку можна подрібнити або розчинити у воді. Передозування. Про випадки передозування не повідомлялось. Побічні реакції. Не виявлені. На початку лікування гомеопатичним препаратом можуть тимчасово посилитись наявні симптоми, що потребує консультації лікаря. При індивідуальній непереносимості будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості. Р. п. № UA/14251/01/01



Гомеопатичні препарати в лікуванні тривожних розладів і депресивних станів

Тривожні розлади (ТР) – це збірне поняття, що включає окремі нозологічні одиниці (генералізований тривожний, obsесивно-компульсивний, панічний і посттравматичний стресовий розлади, а також соціофобію). ТР супроводжуються низкою соматичних симптомів, як-от: прискорене серцебиття, задишка, запаморочення, головний біль, профузний піт, гарячка, порушення травлення, біль у м'язах (American Psychiatric Association, 2000; Lakhan S.E., Vieira K.F., 2010). Крім цих ознак, тривожність і депресія призводять до зниження фізичної активності, хронічної втоми та соціальної ізоляції (de Assis M.A. et al., 2008).

Наразі ТР є однією з провідних причин звернення до лікаря первинної ланки (Lecrubier Y., 2001; Grimaldi-Bensouda L. et al., 2011). Протягом життя на ті чи інші ТР страждає 16,6% населення планети (Somers J.M. et al., 2006). Тільки в США кількість хворих на депресію та ТР оцінюють приблизно в 55 млн (Kessler R.C. et al., 2005).

Тривожність асоційована з перебуванням у постійному стресі, що пов'язано з підвищенням ризику кардіо- та цереброваскулярної патології (Vogelzangs N. et al., 2010).

Спектр психотерапевтичних і фармакологічних різновидів лікування ТР є доволі широким й охоплює модифікацію способу життя, когнітивну поведінкову терапію, релаксаційні методики, прийом антидепресивних засобів різного складу тощо. Однак на первинній ланці охорони здоров'я ліки хімічної природи (антидепресанти, анксиолітики) часто демонструють недостатню ефективність у пацієнтів з тривожно-депресивними розладами, що мотивує їх використовувати додаткові методи лікування, такі як гомеопатія, фітотерапія, ароматерапія, акупунктура, хіропрактика (Di Stefano V., 2006; Hermens M.L. et al., 2007; Nutt D.J. et al., 2007; Sarris J. et al., 2012).

Слід відзначити, що інгібітори зворотного захоплення серотоніну та бензодіазепіни характеризуються такими побічними діями, як зниження концентрації уваги, сексуальна дисфункція, а також здатні викликати синдром відміни. До того ж терапія цими препаратами через необхідність щоденного довготривалого застосування зазвичай має високу вартість (Hu X.H. et al., 2004; Gunnell D. et al., 2005; O'Brien C.P., 2005; Lader M. et al., 2009; Cascade E. et al., 2009). Застосування синтетичних антидепресантів й анксиолітиків часто супроводжується поганим комплаєнсом, у тому числі відмовою від лікування або, навпаки, передозуванням (Lin E.H. et al., 2003; Alonso J. et al., 2004; Fournier J.C., 2010). З огляду на це гомеопатія розглядається як додатковий інструмент лікарської підтримки пацієнтів, що дозволяє уникнути надмірного призначення психотропних медикаментів. Фармакоеконімічні переваги гомеопатичного лікування істотні: дослідження Р. Kooreman і E.W. Baars (2012) показало, що в пацієнтів лікарів, які, крім традиційних терапевтичних методів, застосовують акупунктуру, гомеопатію тощо, витрати на лікування зменшуються приблизно на 30%; також у цій групі мають місце зниження рівнів смертності, частоти відвідувань лікаря і госпіталізацій, а також скорочення медикаментозного навантаження.

У Франції витрати на гомеопатичні засоби підлягають частковій реімбурсації Національною службою страхування здоров'я. Французьке когортне дослідження ЕРІЗ (n=710) показало, що пацієнти з тривожно-депресивними розладами, які лікувались у лікаря-гомеопата, рідше приймали психотропні засоби та частіше відзначали клінічне покращення (Grimaldi-Bensouda L. et al., 2016).

Гомеопатичні засоби досліджувалися в різних групах пацієнтів. Наприклад, відкрите багатоцентрове проспективне дослідження С. Nayak і співавт. (2011) продемонструвало ефективність гомеопатичного лікування в жінок клімактеричного періоду. У процесі терапії індивідуально підібраними гомеопатичними засобами було виявлено зниження частоти припливів, нічної профузної пітливості, тривожності, відчуття прискореного серцебиття, безсоння тощо. Крім того, було відзначено зниження сироваткових рівнів проатерогенних фракцій ліпідів (загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів дуже низької щільності).

Рослинами, що мають анксиолітичні й антидепресивні властивості та застосовуються як у фітотерапії, так і в гомеопатії, є, зокрема, овес посівний (*Avena sativa*), гельземій вічнозелений (*Gelsemium sempervirens*), ігнація гірка (*Strychnos ignatii*) та пасифлора інкарнатна (*Passiflora incarnata*).

Пасифлора (страстоцвіт)

Пасифлора з давніх часів застосовується у Південній та Північній Америці як заспокійливий засіб (Felter H.W., Lloyd J.U., 1898). S. Akhondzadeh і співавт. (2001) провели дослідження за участю 36 осіб з генералізованим ТР та повідомили, що екстракт пасифлори характеризується

анксиолітичним ефектом, зіставним з дією оксазепаму. У 2 подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях показано, що в порівнянні з плацебо 500 мг екстракту пасифлори істотно знижували тривожність, пов'язану з хірургічним втручанням (Movafegh A. et al., 2008; Aslanargun P. et al., 2012). Важливим позитивним моментом лікування пасифлорою виявилася відсутність взаємодії з анестетиками та несприятливого впливу на наслідки операції.

Обсерваційне дослідження S. Villet і співавт. (2016) за участю 639 пацієнтів з ТР та порушеннями сну, підтвердженими за допомогою шкали Гамільтона для оцінки тривожності, опитувальника Спілбергера та шкали сну Дженкінса, показало достовірне зниження бальної оцінки за всіма шкалами після 4-тижневого лікування гомеопатичним препаратом пасифлори.

Фітохімічний аналіз виявив, що близько 2,5% усіх складників рослини пасифлори є флавоноїдами, які можуть бути субстратом її фармакологічної дії (Aman U. et al., 2016). Серед понад 20 рослин, проаналізованих В. Sarratu і співавт. (2008), екстракт пасифлори містить найвищу концентрацію γ -аміномасляної кислоти (ГАМК) – головного ендogenous гальмівного медіатора. Іншими важливими компонентами препаратів пасифлори є пальмітинова кислота, 3-гідроксидокананова кислота та вітамін Е, які характеризуються антиоксидантними та нейроректорними властивостями та/або модулюють ГАМК-ергічну систему (Pace A. et al., 2003; Rathenberg J. et al., 2004; Argyriou A. et al., 2005; Cechovska L. et al., 2011; Yu X. et al., 2013).

Гельземій (віргінський жасмин)

Гельземій вічнозелений застосовується для лікування неврозів різного генезу, тривожності, невралгій і мігрені в гомеопатичній та аюрведичній системах лікування. На сьогодні виділено понад 120 компонентів, що входять до складу цієї рослини; їхній вплив досі вивчається (Jin G.L. et al., 2014). Анксиолітичні властивості рослини широко розглядалися у наукових дослідженнях, як в експериментальних, так і в клінічних (Dutt V. et al., 2010; Magnani P. et al., 2010; Liu M. et al., 2013; Meyer L. et al., 2013; Jin G.L. et al., 2014).

В експерименті на мишах гельземій продемонстрував властивості щодо зниження проявів деменції, покращення уваги та здатності до навчання (Palit P. et al., 2015). Автори відзначили, що алкалоїди, іридоїди та кумарини настоянки гельземію є багатообіцяючими речовинами в аспекті створення засобу для покращення когнітивних властивостей. Ймовірними механізмами дії є інгібування ацетилхолінестерази та β -секретази, а також антиоксидантний вплив.

Гельземін, один з алкалоїдів гельземію, здатен пригнічувати хронічний біль і забезпечувати снодійний ефект, що було показано в експерименті на тваринах. Припускають, що подібна активність опосередкована дією на нейрони передньої поясної кори (Wu Y. et al., 2015). Гельземін асоціюється з точно встановленим нейрофармакологічним механізмом зниження тривожності, що підтверджено в експерименті на мишах для субмікромолярних доз (Meyer L. et al., 2013). Крім гельземіну, віргінський жасмин містить інші алкалоїди з анксиолітичними властивостями (Liu M. et al., 2013). За умов застосування діючої речовини в гомеопатичних дозах досить складно встановити точний механізм дії, однак доведено, що до складу гельземію входить значна кількість різних речовин седативної та антидепресивної дії (Chirumbolo S., 2012). За однією з гіпотез, анксиолітичний ефект гельземію реалізується за рахунок його флавоноїдних компонентів (Girish C. et al., 2013).

Загалом потенціал терапевтичної дії гельземію є досить широким і включає антидепресивну, седативну, анксиолітичну, нейротропну дію, здатність модифікувати настрої (Chirumbolo S., 2015).

Овес посівний

Серед властивостей вівса – зниження ризику серцево-судинних захворювань, м'який антидепресивний ефект, підвищення стресостійкості, протизапальні властивості (Bucci L.R., 2000; Abascal K., Yarnell E., 2004; Guo W. et al.,

2008). Овес містить низку потенційно біоактивних компонентів, у тому числі флавоноїди та тритерпенові сапоніни. У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що ця рослина покращує пам'ять й інші когнітивні характеристики в людей і лабораторних тварин (Kennedy D.O. et al., 2017). Зокрема, подвійне сліпе рандомізоване дослідження N.M. Berry і співавт. (2011) показало, що застосування екстракту вівса покращує когнітивні здібності, здатність концентрувати увагу в осіб похилого віку за тестом Струпа (тест «колір – слово», де назви кольорів написано невідповідним кольором).

Одноразовий прийом 2500 мг дикого зеленого вівса в здорових волонтерів в порівнянні з таким на фоні використання плацебо та удвічі меншої дози екстракту має наслідком істотне зростання тета-електричної активності лівої лобно-скроневої ділянки мозку, що є індикатором когнітивної активності (Dimpfel W. et al., 2011).

Гіпотези щодо механізму дії екстракту вівса включають підтверджене *in vitro* пригнічення активності моноаміноксидази та фосфодіестерази-4, здатне спричинити вазодилатацію, а отже, покращувати кровотік у мозку та стимулювати когнітивні параметри (Mocetti T. et al., 2006). Крім того, авенантраміди – унікальні біоактивні компоненти вівса – посилюють продукцію оксиду азоту та пригнічують синтез прозапальних цитокінів (Guo W. et al., 2003; Nie L. et al., 2005), що також може викликати вазодилатацію артерій мозку. Зв'язок покращення перфузії мозку з підвищенням здатності до концентрації уваги був підтверджений J.L. Mozolic і співавт. (2010).

Ігнація гірка (боби святого Ігнатія)

Гомеопатичний препарат на основі ігнації гіркої (*Strychnos ignatii*) протягом тривалого часу застосовується для лікування симптомів, пов'язаних з тривожністю. У дослідженні препарату в різних розведеннях, проведеному М. Marzotto та співавт. (2012) на лабораторних мишах, було виявлено зниження тривожності на тлі відсутності впливу на локомоторну функцію. Насіння ігнації гіркої містить значну кількість різних алкалоїдів (бруцин, ін.), логанін та жирні кислоти, поєднання яких забезпечує ефективність гомеопатичного засобу на основі цієї рослини (Frederich M. et al., 2004).

Обсерваційне проспективне відкрите багатоцентрове дослідження К. Danno і співавт. (2013) за участю 168 дітей з мігренню показало, що застосування індивідуально підібраних гомеопатичних препаратів сприяє істотному зниженню частоти, інтенсивності та тривалості мігренозних нападів (для всіх порівнянь $p < 0,001$). Показник пропущених з приводу мігрені днів навчання також істотно зменшився (2,0 після курсу лікування проти 5,5 до початку терапії; $p < 0,001$). Найчастіше застосовувалися препарати на основі *Ignatia amara* (25%) та *Gelsemium* (20%).

Показаннями до застосування гомеопатичних засобів на основі ігнації гіркої є екзогенна депресія, емоційна лабільність, підвищена сльозливість, *globus hystericus*, мігрені (van den Meerschaut L., Sunder A., 2009).

Сучасні можливості гомеопатичної терапії ТР

Комплексний гомеопатичний препарат Цефанейро («Мегаком», Україна) містить чотири компоненти – *Avena sativa* (30 мг), *Gelsemium trit.* D4 (30 мг), *Ignatia trit.* D4 (30 мг), *Passiflora incarnata* (30 мг), що характеризуються синергічною заспокійливою й анксиолітичною дією, впливають на усі ланки патогенезу стресу. Серед показань до застосування Цефанейро – нервові збудження з розладами сну. Препарат має сприятливий профіль безпеки (його дозволяється використовувати у пацієнтів віком ≥ 1 року).

Доза та тривалість лікування визначаються індивідуально. Якщо не призначено інший режим терапії, у разі гострих станів дорослим слід застосовувати по 1 таблетці кожні 30 хв або щогодини, але не більше 6 таблеток на добу. У випадку хронічного перебігу захворювання препарат потрібно приймати по 1 таблетці 1-3 р/добу. Для кращої ефективності таблетку варто тримати в ротовій порожнині до розчинення.

Значна поширеність ТР, депресивних станів різноманітного генезу та порушень сну зумовлює потребу в призначенні терапевтом або сімейним лікарем адекватної седативної й анксиолітичної терапії. Враховуючи високу частоту клінічно значущих побічних дій антидепресантів і хімічно синтезованих заспокійливих засобів, гомеопатичні препарати (зокрема, Цефанейро) можуть розглядатися як можлива альтернатива цим медикаментам.

Підготувала Лариса Стрільчук





«Фарма Старт», компания



швейцарской группы Acino: европейские стандарты фармацевтического производства в Украине

В 2015 г. украинский производитель лекарственных средств компания «Фарма Старт» вошла в состав швейцарской фармацевтической группы Acino. Эта интеграция стала одной из наиболее значимых инвестиций в экономику Украины за последние 5 лет. Сегодня ни у кого не вызывает сомнений, что инициатива Acino является важным шагом на пути модернизации фармацевтической отрасли Украины в соответствии с европейскими стандартами.



3 октября 2016 г. в команду Acino вошел опытный специалист в фармацевтической сфере **Хаинрих Хорних, директор завода «Фарма Старт» в г. Киеве.** Господин Хорних любезно согласился рассказать о технологических, кадровых и экологических аспектах развития завода, а также о своем многолетнем опыте работы в странах Центральной и Восточной Европы.

? Как давно Вы работаете в фармацевтике и почему именно она стала делом Вашей жизни?

— Еще во время учебы в школе наиболее интересными предметами для меня были химия и биология. Кроме того, я активно интересовался медициной. Впоследствии я понял, что химия, биология и медицина нашли свое идеальное сочетание в такой науке, как фармацевтика, что и определило направление моего профессионального развития. В 1982 г. я начал работать в крупной австрийской компании Chemie Linz. Изучая химическое производство и его технологии, я работал химиком-синтетиком в научно-исследовательском департаменте. Со временем решил вернуться к фармацевтике и получил должность заместителя начальника производства компании Nyscomed в направлении работы с активными фармацевтическими ингредиентами. Спустя 4 года мне было поручено руководство этим департаментом и, одновременно, — химическим производством компании. Через несколько лет я все-таки изменил направление своей деятельности и занялся исключительно фармацевтикой, почти 15 лет проработав в фармацевтическом производстве — сначала в качестве заместителя руководителя, а затем и возглавив это направление.

В это же самое время руководство компании Nyscomed приняло решение о строительстве завода по производству готовых лекарственных форм в Ярославле. Мне предложили возглавить строительство. Я отвечал за имплементацию всех процессов по созданию фармацевтического завода «с нуля»: организацию проектных работ, выбор оборудования, подбор персонала. В сентябре 2012 г. компания объявила об успешном окончании строительства, а в этом же году было объявлено о начале коммерческого производства. Этот успех послужил для меня стимулом двигаться дальше. Именно поэтому я согласился на предложение руководства Acino присоединиться к команде в Украине.

? Как Вы оцениваете текущее состояние завода «Фарма Старт» в Киеве и что планируете улучшить в будущем? Каковы дальнейшие перспективы развития Acino на фармацевтическом рынке Украины?

— Завод компании «Фарма Старт» был изначально спроектирован и построен в соответствии с европейскими стандартами надлежащей производственной практики — GMP. Важно также отметить, что на предприятии работает квалифицированный и опытный персонал. Препараты, производимые на заводе, успешно продаются на фармацевтическом рынке Украины и в странах СНГ. Основной задачей Acino в Украине, безусловно, является обеспечение населения качественными и доступными лекарственными средствами. Наиболее актуальные цели компании в направлении производственных процессов — интеграция существующей системы обеспечения качества

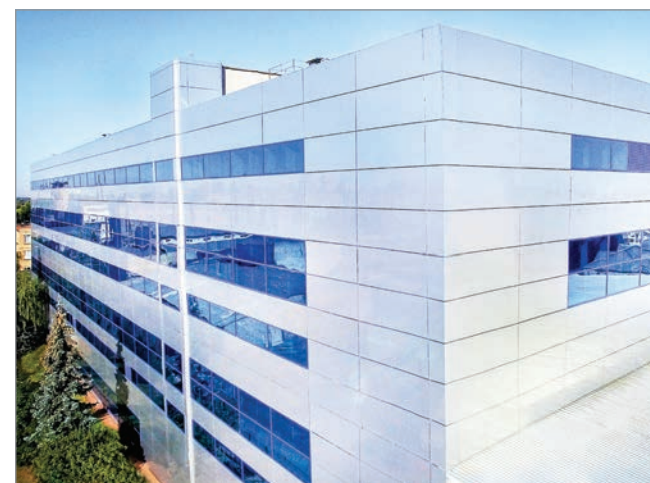
GMP в систему управления качеством компании Acino, модернизация технологического оснащения завода и улучшение существующих процессов. В настоящее время в портфеле «Фарма Старт» (компания швейцарской группы Acino) — около 50 препаратов. Ключевые позиции на рынке занимают лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистой патологии и заболеваний центральной нервной системы. В 2017 г. компания планирует вывести на рынок еще 3 новых препарата.

? Существуют ли какие-нибудь особенности работы в команде «Фарма Старт», если сравнить Вашу деятельность здесь с Вашим предыдущим опытом работы в фармацевтической отрасли?

— В настоящее время я отвечаю за работу производственной площадки Acino в Украине, включая контроль и обеспечение качества, инжиниринг, охрану труда, вопросы безопасности окружающей среды, а также научно-исследовательскую деятельность. Особое внимание я уделяю поддержке высокого качества продукции. Сама по себе работа в Acino в Украине является для меня серьезным вызовом, поскольку я планирую реализовать все необходимые интеграционные процессы, опираясь на собственные знания и опыт. Кроме того, в планах компании — расширить портфель препаратов, что, безусловно, делает работу в новой команде очень интересной.

? Каковы основные направления развития «Фарма Старт»?

— В настоящее время значительная часть проектов компании сосредоточена на техническом усовершенствовании производственных линий с целью более эффективного использования техники и увеличения объемов производства лекарственных средств. Опыт реализации подобных проектов показывает, что с их помощью можно увеличить производительность на 15-30%. Другим важным направлением развития завода является повышение уровня квалификации и эффективности работы персонала. Так, в компании Acino в настоящее время реализуется международная программа OpEx (operational excellence), призванная



оптимизировать функциональные и управленческие процессы на всех производственных площадках компании: в Швейцарии, Эстонии и Украине. OpEx базируется на популярной японской концепции управления «6 сигм», которая рассматривается и как философия, и как методология, и как набор инструментов совершенствования существующих и проектирования новых процессов и средств управления ими. Для нас это процесс стандартизации работы в четырех плоскостях: менеджмент, высокопрофессиональная команда, оптимизация процессов и развертывание стратегии. Имплементация этой программы позволит создать стандарт, при котором обучение рабочих процедур будет быстрым и эффективным, все операции — выполняться персоналом качественно и одинаково правильно; при этом продукт или услуга будут иметь наиболее низкую цену по сравнению с конкурентными за счет совершенствования всех процессов.

Для реализации и внедрения данной программы Acino привлекла немецкую консалтинговую компанию Valecon. Программа стартовала еще в августе 2016 года, первый ее этап должен завершиться в июне текущего года. Одним из важных этапов развития «Фарма Старт» является сотрудничество с Европейским банком реконструкции и развития (ЕБРР). В декабре прошлого года ЕБРР предоставил «Фарма Старт» кредит в размере 3 млн евро сроком на 3 года. Это финансирование будет использовано для удовлетворения потребности компании в оборотном капитале, для закупки нового оборудования и повышения энергоэффективности. ЕБРР активно поддерживает привлечение иностранных инвестиций в Украину. Сотрудничество ЕБРР и компании «Фарма Старт» не только обеспечивает

Total: 3 892 886,44 kUAN		GR Indices,%		GR,%	EI	MS,%	Doctors, kRec, Cnt Promotions via Reps visits	Pharmaceuts, kRe... Promotions via Reps visits	TV Cities 50 + EqGRP (96)
1. Farmak OJSC	624314,77	18 7	28,07	101	16,04	18,4	8,4	11574	
2. Arterium Corporation	45755,61	11 9	21,63	96	11,75	9,3	1,9	5370	
3. Darnitsa PrJSK	419634,84	23	27,09	100	10,78	5,7	5,5	968	
4. Zdoroviye LLC	294761,55	14 7	23,03	97	7,57	1,9	2,6	1894	
5. Kiev vitamin factory	282143,38	25	27,56	100	7,25	7,1	6,6	1899	
6. Yuria-Pharm LLC	210106,19	14	27,69	101	5,40	14,2	2,6	0	
7. Borschagovsky ChP	181654,51	27	27,47	100	4,67	3,1	1,3	1148	
8. Acino-Pharma Start	163977,00	48	58,03	124	4,21	15,6	2,8	1589	
9. InterChem SAL PF	101893,21		-11,35	70	2,62	0,9	1,3	2004	
10. Lekchim PrJSK	85992,14	24 7	33,39	105	2,21	1,6	0,8	268	

поступление необходимого капитала для развития местного производства, но и стимулирует исследовательскую деятельность и передачу новых технологий. Важно также отметить, что проведенный ЕБРР на «Фарма Старт» аудит подтвердил, что произошедшие на предприятии за последний год изменения соответствуют высоким европейским стандартам.

Расскажите, пожалуйста, более подробно о том, что конкретно изменилось на производстве «Фарма Старт» с момента покупки этой компании, то есть с октября 2015 года?

— За период 2015–2016 гг. количество сотрудников завода увеличилось на 24%, а за период 2016–2017 гг. — еще на 13%. Таким образом, если в начале 2015 г. на заводе работало 212 человек, то в настоящий момент их уже 298. Основными причинами расширения штата стали интеграция в существующую систему управления качеством компании Asino и увеличение объемов производства. По сравнению с 2015 годом в 2016-м объем производства таблеток и капсул увеличился на 11,4%, объем упаковок — на 5,5%. При том, что производственные мощности предприятия сегодня позволяют производить 1 млрд таблеток и 250 млн капсул в год. Прогнозируемый на 2017 г. прирост увеличения объемов производства без закупки новой техники предположительно должен составить 35%, объема упаковок — 34% за счет оптимизации процессов производства. После запуска нового оборудования ожидаемые объемы производства и упаковки можно будет удвоить. Именно стабильное повышение объемов производства диктует необходимость значительного расширения штата сотрудников завода и создания новых рабочих мест.

В 2016 г. «Фарма Старт» существенно поднялась в общем рейтинге привлекательности компаний-работодателей в фармацевтической отрасли, преодолев всего за 1 год 10 позиций (с 31-го на 21-е место). Таким образом, среди местных фармацевтических производителей «Фарма Старт» заняла 5-ю позицию данного рейтинга. (Согласно данным Исследования привлекательности фармацевтических компаний Украины как работодателей (2016) специализированного агентства «Фарма Персонал».)

Еще одним важным достижением «Фарма Старт» стало ощутимое повышение уровня физико-химического, технологического и микробиологического контроля качества продукции. Если в 2015 г. на заводе осуществлялось 5800 физико-химических и технологических тестирований, то в 2016 г. этот показатель вырос до 6700. На 2017 г. запланировано произвести уже 12 тыс. физико-химических и технологических тестирований. Количество микробиологических тестирований в 2015 г. составило 1500, тогда как в 2017-м таких ревизий планируется произвести до 4 тыс. Если вначале (в 2015 г.) на заводе имелось 7, а затем (в 2016-м) 11 единиц производственного оборудования, то в текущем году планируется оснастить завод еще 20 производственными единицами. Объем инвестиций, направленных на повышение эффективности производства и качества продукции, а также более рациональный расход энергоресурсов, увеличится в 2017 г. до 3,85 млн евро (против 2,65 млн евро в 2016-м). В настоящее время научно-исследовательская лаборатория компании осуществляет разработку пяти препаратов. Как уже было отмечено, запуск трех из них запланирован на текущий год.

Во всем мире немаловажным аспектом работы фармацевтических предприятий является безопасность производства и его влияние на экологическое состояние региона. Как решаются такие вопросы, как безопасность, охрана окружающей среды и энергоэффективность, на принадлежащем компании Asino фармацевтическом заводе в Украине, тем более если учесть, что он расположен в черте такого мегаполиса, как Киев?

— Безопасность производственного процесса, безусловно, является одним из ключевых принципов как для «Фарма Старт», так и для фармацевтической группы Asino. Корпоративная философия Asino подразумевает полную ответственность за безопасность персонала фармацевтического предприятия. Профилактика вредного воздействия производства на здоровье сотрудников достигается не только за счет специальных обучающих программ, но и с помощью внедрения современного оборудования, соответствующего высоким стандартам безопасности.

В декабре 2016 г. завод «Фарма Старт» успешно прошел масштабную инспекцию, осуществленную

государственными организациями по охране труда и окружающей среды. Следует подчеркнуть, что благодаря специальной системе фильтрации завод «Фарма Старт» практически не производит вредных выбросов в атмосферу. Однако мы уже запланировали модернизацию данной системы на ближайшие 2 года. Также «Фарма Старт» получил грант на сумму



110 тыс. евро из средств Программы финансирования и передачи технологий для борьбы с климатическими изменениями (Finance and Technology Transfer Centre for Climate Change — FINTECC) в рамках кредитного финансирования ЕБРР. Цель программы — содействие передаче технологий в сфере минимизации воздействий на климатические изменения и адаптации к ним. Программа FINTECC рассчитана на 3 года и финансируется за счет Глобального экологического фонда (Global Environment Facility) и Инвестиционного фонда соседства ЕС (Neighbourhood Investment Facility).

Компания «Фарма Старт» планирует использовать это грантовое финансирование для внедрения ряда мероприятий по энергоэффективности, включающих установку систем энергетического менеджмента и рекуперации тепла, тепловых насосов, источников бесперебойного питания, а также термомодернизации помещений. То есть «Фарма Старт» планирует обеспечить наличие всех необходимых экологических аспектов работы собственной производственной площадки, как это свойственно наиболее крупным успешным компаниям.

Одним из наиболее значимых современных экономических трендов является повсеместное внедрение полностью автоматизированных технологий, а также разработка искусственного интеллекта. Есть ли у Asino подобные планы и как повлияет полная автоматизация фармацевтического производства на человеческий фактор?

— Автоматизация производственного процесса, конечно, позволит снизить потребность в линейных сотрудниках, в то время как необходимость в высокопрофессиональных кадрах на ключевых позициях сохранится или даже станет еще более актуальной. Сегодня крайне важным для фармацевтической сферы Украины я считаю необходимость значительных инвестиций в автоматизацию работы с документацией. Еще одной актуальной точкой приложения технологий автоматизации является также мониторинг технического состояния заводского оборудования с целью поддержания высоких стандартов качества и безопасности.

СПРАВКА ЗУ

Asino, международная фармацевтическая компания со штаб-квартирой в г. Цюрих (Швейцария), более 170 лет специализируется на разработке и производстве высококачественных генерических и инновационных лекарственных средств. Продукция компании Asino известна в более чем 80 странах мира. Как мировой партнер фармацевтических компаний Asino поставляет препараты собственной разработки и/или предоставляет готовые решения, начиная от разработки и регистрации препаратов до контрактного производства, упаковки и логистики. Компания располагает пятью производственными площадками: из них три находятся в Швейцарии, одна — в Эстонии, одна — в Украине. В марте 2017 г. Asino приобрела производственную площадку компании Litha Healthcare в г. Йоханнесбург (Южно-Африканская Республика).

В рамках реализации стратегии развития Asino сосредоточила свои усилия в трех регионах мира: Россия и другие страны СНГ, Ближний Восток и Северная Африка, Латинская Америка. Четыре главных офиса Asino в этих регионах расположены, соответственно, в Киеве, Москве, Дубае и Панаме.

В компании работает около 2 тыс. сотрудников, в т. ч. 700 медицинских представителей. Среднегодовой оборот компании составляет около 300 млн евро. Компания работает по трем основным направлениям:

- коммерческие операции с брендированными генериками на выбранных развивающихся рынках (более 50 стран);
- продажа прав на маркетинг своей продукции в различных странах другим компаниям (Out-Licensing);
- контрактное производство сложных генерических препаратов.

В рамках реализации стратегии развития, предполагающей локализацию производства и инвестиции, 1 октября 2015 г. международная фармацевтическая компания Asino приобрела украинского производителя лекарственных средств — компанию «Фарма Старт», основанную в сентябре 1998 г.

«Фарма Старт», входящая в швейцарскую группу компаний Asino, — современная фармацевтическая компания в области разработки и производства высокотехнологичных генерических лекарственных средств. Компания обеспечивает весь цикл их создания — от разработки, производства и регистрации до поставок, маркетинга и продаж в соответствии с международными стандартами качества. Расположенный в Киеве завод сертифицирован в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики (GMP), площадка оснащена научно-исследовательской лабораторией по разработке генерических и оригинальных препаратов.

Офис компании «Фарма Старт» швейцарской фармацевтической группы Asino является региональной штаб-квартирой для бизнеса компании в странах СНГ. На сегодня компания насчитывает более 600 высококвалифицированных сотрудников.

Портфель продуктов компании «Фарма Старт» швейцарской фармацевтической группы Asino включает более 40 препаратов, предназначенных для использования в таких ключевых областях медицины, как психиатрия, неврология, кардиология, терапия, а также безрецептурные препараты, в т. ч. лекарственные средства с технологией модифицированного высвобождения.

Компания сотрудничает с национальными дистрибьюторами, что позволяет организовывать бесперебойную доставку препаратов по Украине и на внешние рынки, а также наладить партнерские отношения с аптечными сетями для четкого определения потребностей каждого пациента.

Вовлеченность компании «Фарма Старт» швейцарской фармацевтической группы Asino в сферу здравоохранения Украины включает, в частности, поддержку отечественных лечебно-профилактических учреждений и благотворительных программ.

По итогам января-февраля 2017 г. «Фарма Старт» занимает 8-ю позицию в рейтинге маркетинговых организаций по объему розничных продаж лекарственных средств в денежном выражении среди украинских производителей (рис.).

Также в 2016 г., по версии Всеукраинской рекламной коалиции и исследовательской компании Factum Group, маркетинг-команда компании «Фарма Старт» швейцарской фармацевтической группы Asino признана одной из лучших в Украине.

Подготовил Игорь Кравченко



ПРЕС-РЕЛІЗ



Український виробник лікарських засобів «Фарма Старт», компанія швейцарської фармацевтичної групи ACINO, розширює портфель безрецептурних препаратів за рахунок дистриб'юторської угоди

Наприкінці лютого 2017 р. український виробник лікарських засобів «Фарма Старт», компанія швейцарської фармацевтичної групи ACINO, уклала дистриб'юторську угоду з французькою компанією Laboratoires Gilbert SAS про право на комерційну реалізацію та просування в Україні низки безрецептурних препаратів.

Згідно з умовами цієї угоди український виробник лікарських засобів «Фарма Старт», компанія швейцарської фармацевтичної групи ACINO, представлятиме на території України до 2024 р. включно 3 торгові марки компанії Laboratoires Gilbert SAS: Маример® (Marimer®), А-церумен Нео® (A-Cerumen Neo®) та Лінідерм (Liniderm).

Раніше, до моменту угоди, продукти Маример® і А-церумен Нео® на фармацевтичному ринку нашої країни представляла компанія «Такеда Україна».

Маример® — це 100% натуральний розчин морської води, яка видобувається у відкритому морі поблизу м. Сент-Мало (французька провінція Бретань), для лікування і профілактики ЛОР-інфекцій, а також для гігієни носової порожнини всієї родини.

Торгова марка Маример® буде представлена українським виробником лікарських засобів «Фарма Старт», компанією швейцарської фармацевтичної групи ACINO, п'ятьма формами випуску:

- спреї ізотонічний Маример® (100 мл);
- аспіратор назальний дитячий Маример®;
- розчин ізотонічний Маример® (12х5 мл);
- спреї назальний гіпертонічний Маример® (100 мл);
- спреї ізотонічний Маример бебі® (50 мл).

А-церумен Нео® — це засіб для вушної гігієни, що нормалізує процеси утворення вушної сірки, запобігає її накопиченню і розчиняє сірчані пробки. А-церумен Нео® буде представлений двома формами випуску:

- розчин вушний А-церумен Нео®, спреї (40 мл);
- розчин вушний А-церумен Нео® (5х2 мл).

З 1 квітня 2017 р. продукти Маример® та А-церумен Нео® оновляться на полицях українських аптек.

Лінідерм (Liniderm) вперше буде введено на вітчизняний ринок українським виробником лікарських засобів



«Фарма Старт», компанією швейцарської фармацевтичної групи ACINO. Наразі препарат заплановано до реєстрації в Україні. Це засіб природного походження для догляду за шкірою малюка під підгузком: відновлює захисний бар'єр шкіри та зберігає її природний рН-рівень.

«Продукти компанії Laboratoires Gilbert розширяють портфель безрецептурних препаратів ACINO в Україні. Для нашої компанії педіатрія — це новий, перспективний сегмент. Незабаром ми плануємо розширити власний продуктовий портфель за рахунок додаткових напрямів співпраці з Laboratoires Gilbert та іншими компаніями з метою забезпечення пацієнтів якісними препаратами та виробами медичного призначення за доступними цінами», — прокоментував угоду Євген Заїка, генеральний директор українського виробника лікарських засобів «Фарма Старт», компанії фармацевтичної групи ACINO.

Олів'є Фату, директор з міжнародного напрямку компанії Laboratoires Gilbert SAS, зазначив: «Laboratoires Gilbert — французька сімейна група, одна з провідних компаній ринку в сегменті засобів догляду для всієї сім'ї та лікарських засобів природного походження. Одним з етапів розвитку компанії стало співробітництво з групою ACINO на ринку України. Бренди Marimer і A-Cerumen, які вже добре зарекомендували себе у Європі і є лідерами на ринках Франції, Польщі, Румунії, Хорватії та Болгарії, відтепер будуть представлені групою ACINO в Україні».

Фінансові умови угоди не розголошуються.

Компанія Laboratoires Gilbert SAS заснована у 1904 р. паризьким фармацевтом Олександром Жілбером. Уже понад 110 років компанія Laboratoires Gilbert SAS розробляє ефективні і природні

рішення, які представлені у 86 країнах світу. Компанія фокусує свою діяльність у трьох основних напрямках: продукція для дітей, здоров'я родини, косметичні засоби. Портфель компанії налічує 30 торгових марок та 1900 фармацевтичних, парафармацевтичних, косметичних та гігієнічних продуктів. Виробничі потужності компанії — це 3 фармацевтичні заводи і 3 майданчики для виробництва косметичної продукції, які розташовані у провінціях Франції: Нормандії та Бретанії.

Український виробник лікарських засобів «Фарма Старт», що входить у швейцарську групу компаній ACINO, — сучасна фармацевтична компанія в галузі розробки та виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів з додатковими властивостями. Компанія забезпечує повний цикл створення лікарських засобів: від розробки, виробництва і реєстрації до поставок, маркетингу і продажів згідно з міжнародними стандартами якості. Завод у м. Києві сертифікований відповідно до стандартів належної виробничої практики GMP, також майданчик оснащений науково-дослідною лабораторією з розробки генеричних і оригінальних препаратів. Офіс компанії «Фарма Старт» виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу ACINO в країнах СНД. На сьогодні компанія налічує понад 600 висококваліфікованих співробітників. Портфель медичних препаратів «Фарма Старт», компанії швейцарської фармацевтичної групи ACINO, складається з 44 препаратів, що використовуються в неврології, психіатрії, кардіології, терапії. За підсумками січня-лютого 2017 р. компанія посідає 18-ту позицію в рейтингу маркетуючих підприємств за обсягами роздрібних продажів лікарських засобів у грошовому еквіваленті на фармацевтичному ринку України (згідно з даними аналітичної системи дослідження ринку PharmXplorer/ «Фармстандарт» компанії Proxima Research).

Контакти для отримання додаткової інформації:

Служба зв'язків із громадськістю
ТОВ «Фарма Старт», Acino Group:
Тел.: +38 (044) 281 23 33
E-mail: pr_ua@acino.swiss
www.acino.swiss

ПОСТРЕЛІЗ

Регіональний директор у країнах СНД швейцарської фармацевтичної групи ACINO, генеральний директор українського виробника лікарських засобів «Фарма Старт» — спікер міжнародної конференції Ukrainian Investment Roadshow у Лондоні



Євген Заїка, регіональний директор у країнах СНД швейцарської фармацевтичної групи ACINO, генеральний директор українського виробника лікарських засобів «Фарма Старт», взяв участь у міжнародній конференції «Ukrainian Investment Roadshow: підхід до корпоративних фінансів і стратегії найбільш динамічних компаній в Україні», яка відбулася 20-21 березня в Лондоні.

Форум був організований компанією Strategy Council, яка розвиває міжнародні ділові відносини, європейською бізнес-спільнотою, що об'єднує українські компанії, та за ініціативи міжнародних інвесторів. У заході взяли участь представники українського та британського бізнес-середовища, провідні експерти і консультанти, парламентарі обох країн, високопосадовці та представники ЗМІ.

Учасники форуму обговорили перспективи поліпшення інвестиційного клімату України та розвитку основних галузей економіки, у тому числі її фармацевтичного сектора.

Ключові дискусії були зосереджені на досягненнях України щодо проведення структурних реформ, зокрема у фінансово-банківській та податковій сферах, перспективах залучення інвестицій до реального сектора економіки України, а також шляхах покращення бізнес-клімату в нашій державі.

Євген Заїка у своїй доповіді презентував швейцарську фармацевтичну групу ACINO, яка здійснила одну з найпотужніших за останні п'ять років іноземних інвестицій у розвиток фармацевтичної галузі України, придбавши українського виробника лікарських засобів «Фарма Старт». Окрему увагу він приділив стану економіки країни та вітчизняного фармацевтичного сектора під час політичних та економічних змін, що нині відбуваються в Україні.

«Україна є державою з величезним потенціалом і ринком. І я вважаю, що саме сьогодні існують найсприятливіші умови для іноземних інвесторів. Цей захід надав можливість розповісти потенційним іноземним партнерам з перших вуст про досвід, успіхи і бар'єри у веденні бізнесу в країні, специфіку галузевих ринків, стратегії, які бізнес використовує, щоб бути конкурентоспроможним, у тому числі й на інших ринках,

а також плани розвитку», — прокоментував Євген Заїка.

Також він зазначив, що процес інтеграції міжнародних стандартів у компанії «Фарма Старт» розпочався з першого дня підписання угоди з придбання компанією ACINO українського виробника лікарських засобів «Фарма Старт», яке відбулося 1 жовтня 2015 року: «За ці 18 місяців наша команда пройшла визначний шлях процесу становлення європейською компанією та стала компанією № 1, що найшвидше зростає на локальному фармацевтичному ринку. Ми створили 160 нових робочих місць та плануємо у 2017 році ще 100 за рахунок переведення глобальних функцій компанії ACINO в Україну для обслуговування бізнесу в країнах Латинської Америки, Середньої Азії та Африки. ACINO інвестувала понад 3 млн євро у виробничі потужності та інвестуватиме ще 4 млн євро у 2017 р. Але, поза сумнівами, люди та системний підхід є запорукою успішної інтеграції. Робота з досвідченою та кваліфікованою командою менеджерів має величезне значення для трансформації у міжнародну компанію».

«Ми активно співпрацюємо з міжнародними партнерами та асоціаціями: посольством Швейцарії, ЄБРР, ЕВА, AIPM та іншими, що дає нам змогу налагоджувати взаємовигідні відносини з підприємствами з іноземним капіталом в Україні та обмінюватися досвідом», — додав пан Заїка.

Проте під час свого виступу він висловив занепокоєння станом фармацевтичної галузі України, де запроваджені реформи не спроможні забезпечити подолання існуючих проблем. Пан Заїка зауважив, що реформування системи охорони здоров'я потребує ще більш послідовної соціально-економічної політики. І це той досвід, який українці можуть перейняти саме в зарубіжних партнерів.

Свої доповіді на конференції також представили: голова Британсько-українського суспільства, член Палати лордів парламенту Великої Британії, співзасновник Агентства модернізації України лорд Різбі; посол України у Великій Британії Наталія Галібаренко; міністр фінансів України Олександр Данилюк; заступник міністра юстиції України Павло Мороз; старший стратег Emerging Markets BlueBay Asset Management Тімоти Еш; регіональний директор ЄБРР у країнах Східної Європи і Кавказу Франсіс Маліж, член ради директорів ЄБРР від України Артем Шевалев, директор з міжнародних зв'язків і відносин з інвесторами «Систем Кепітал Менеджмент» Джок Мендоза-Вілсон та ін.

Контакти для отримання додаткової інформації:

Служба зв'язків із громадськістю
ТОВ «Фарма Старт», Acino Group:
Тел.: +380 (44) 281 23 33
E-mail: pr_ua@acino.swiss
www.acino.swiss

ДІОКОР

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

ВАЛСАРТАН 80 МГ + ГІДРОХЛОРТИАЗИД 12,5 МГ
ВАЛСАРТАН 160 МГ + ГІДРОХЛОРТИАЗИД 12,5 МГ



- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК
ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ¹**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ²**
- **НЕ МАЄ ЕФЕКТУ «ВИСЛИЗАННЯ»³**



**ПРЕПАРАТ
РОКУ 2016**

**ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ
ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ
«ПАНАЦЕЯ» 2016 РОКУ**

1. Wellington K, Faulds DM. Valsartan/hydrochlorothiazide: a review of its pharmacology, therapeutic efficacy and place in the management of hypertension. *Drugs*. 2002;62(13):1983-2005.
2. Black HR, Bailey J, Zappe D, Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. *Drugs*. 2009;69(17):2393-414.
3. Радченко А.Д. Артеріальна гіпертензія, 2014; 2(34): с. 97-111.

ЗАТВЕРДЖЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 30.05.2013, № 454; Реєстраційне посвідчення № UA/8318/01/02, № UA/8318/01/01. ЗМІНИ ВНЕСЕНО: Наказ Міністерства охорони здоров'я України 04.09.2015 № 578. СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР 160 (DIOCOR80) / (DIOCOR160). Діюча речовина: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160). Лікарська форма: таблетки. Фармакотерапевтична група: комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II, валсартан та діуретики. Код АТХ C09DA03. Фармакологічні властивості: діокор – антигіпертензивний препарат, до складу якого входять антагоніст рецепторів ангіотензину II і тіазидний діуретик. Валсартан – активний та специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II, призначений для внутрішнього застосування. Він діє вибірково на рецептори підтипу AT1, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дії тіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових каналців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечі калію і, отже, зниження концентрації калію у сироватці крові. Показання: артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонамідів. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестази. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, симптоматична гіперурикемія. Вагітні та жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину, включаючи валсартан, або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту з аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом або з порушенням функції нирок (швидкість гломерулярної фільтрації (ШГФ) < 60 мл/хв/1,73 м²). Побічні реакції: тахікардія, артеріальна гіпотензія, васкуліти, нейтропенія, тромбоцитопенія, головний біль, запаморочення, гіпестезія, парестезія, синкопе, безсоння, сонливість, шум/дзвін у вухах, вертиго, середній отит, порушення зору, назофарингіт, кашель, закладеність носа, бронхіт, гострий бронхіт, біль у грудях, задишка, фаринголарингеальний біль, синусит, діарея, абдомінальний біль, диспепсія, сухість у роті, гастроентерит, нудота, гіперкаліємія, зневоднення, поліакіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судороги м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астения, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубину, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну та показника гематокриту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Виробник: ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар І. Лєпсе, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній ACINO (Швейцарія). Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



Швейцарська якість, українська ціна
ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Івана Лєпсе, 8 | Київ |
03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія
Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino.ua



Пациент с болью в спине: что сокрыто под диагнозом «остеохондроз»

Боль в спине является одной из актуальных медико-социальных проблем ввиду своей распространенности и частой потери трудоспособности начиная с молодого возраста. Причины возникновения боли в спине подразделяют на специфические и неспецифические с частотой возникновения 10 и 90% соответственно.

Диагностический поиск причины боли в первую очередь должен быть направлен на выявление симптомов специфического заболевания. Обнаружение т. н. симптомов угрозы при сборе анамнеза и осмотре пациента позволит врачу своевременно диагностировать серьезное, потенциально опасное для жизни заболевание.

Согласно международным стандартам, при отсутствии у пациента с болью в спине симптомов угрозы или радикулярной боли проведение лабораторных и инструментальных исследований (компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенография) необязательно, а терапия должна включать в основном средства с анальгетическим действием. Группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) является приоритетной в связи с эффективностью, доступностью и удобством применения как для купирования острой боли, так и для контроля основных проявлений хронических заболеваний позвоночника и суставов. При интенсивной боли рациональным является назначение кеторолака; при выраженной боли, сопровождающейся болезненным гипертонусом мышц, добавляется миорелаксант (тизанидин, баклофен, толперизон); при наличии признаков центральной сенситизации используется антидепрессант (амитриптилин, флувоксамин, сертралин и др.) или антиконвульсант (карбамазепин, габапентин, прегабалин и др.).

Вероятность развития нежелательных явлений (НЯ) снижает приверженность к терапии НПВП. Поэтому при уменьшении интенсивности боли или в случае, если боль изначально имела умеренный характер, пациенту целесообразно назначить НПВП с избирательным подавлением ЦОГ-2 для уменьшения количества неблагоприятных влияний на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Так, нимесулид оценивается как высокоэффективный НПВП в отношении болевых проявлений с воспалительным компонентом. Эпидемиологические данные и клинические наблюдения также подтверждают благоприятное соотношение пользы и риска нимесулида при лечении болевого синдрома. Опыт применения нимесулида свидетельствует о том, что препарат может успешно использоваться в лечении хронической и острой боли в суточной дозе ≤ 200 мг. Анализ 10 608 случаев НЯ при применении НПВП по результатам популяционного исследования показал, что НЯ со стороны ЖКТ при приеме нимесулида развивались в 10,4% случаев, а при приеме пироксикама, диклофенака и кетопрофена — почти в 2 раза чаще. Сравнительный анализ побочных реакций со стороны печени, индуцированных нимесулидом и неселективными НПВП, включающий рандомизированные и постмаркетинговые клинические исследования, показал, что нимесулид вызывает повышение печеночных ферментов не чаще, чем традиционные НПВП. К 2000 г. нимесулидом было пролечено 280 млн больных, суммарная частота опасных гепатотоксических реакций при его назначении составляла не более 0,1 случая на 100 тыс. курсов терапии. По данным исследования с участием 397 537 больных, принимавших НПВП, чаще всего гепатоцеллюлярная недостаточность наблюдалась при приеме флурбипрофена, ибупрофена и кеторолака (97,8; 44,6 и 33,4 случая на 100 тыс. пациенто-лет соответственно), для нимесулида этот показатель составил 33,1 случая на 100 тыс. пациенто-лет. Комитет по лекарственным средствам, предназначенным для человека (Committee of Human Medicinal Products, CHMP), пришел к выводу, что при надлежащем приеме польза от нимесулида превышает риски от его использования. CHMP рекомендует применять нимесулид для лечения острой боли и первичной

дисменореи в максимальной суточной дозе 100 мг 2 р/сут не более 15 дней подряд. Европейская комиссия также подтвердила положительный профиль безопасности нимесулида при вышеупомянутом режиме приема.

Что касается специфической боли в спине, то ее могут вызвать различные причины: новообразования, затрагивающие позвоночник (первичные и метастатические опухоли позвоночника, множественная миелома), сирингомиелия, деструкция позвонков и поражение нервных корешков вследствие инфекционных процессов (остеомиелит, эпидурит, туберкулезный спондилит), дисметаболические нарушения (гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, остеопороз, остеомалация), травматические повреждения позвонков, корешков, оболочек спинного мозга, патология внутренних органов, инфаркт миокарда, перикардит, пневмония, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит и др.). В таких ситуациях длительный прием анальгетиков и НПВП будет менее эффективным, что должно навести клинициста на мысль о развитии специфической боли в спине.

Заподозрить наличие перечисленных заболеваний помогают начало стойкой боли в спине в возрасте до 15 и после 50 лет; отсутствие связи боли с движением (боль не уменьшается в покое, в положении лежа, в определенных позах); связь боли с травмой; постепенное усиление болей, ночные боли; наличие онкологического заболевания в анамнезе; возникновение боли на фоне лихорадки, снижения массы тела; жалобы на длительную скованность по утрам; симптомы поражения спинного мозга (параличи, тазовые нарушения, расстройства чувствительности); изменения в анализах крови, мочи; отсутствие ответа на консервативную терапию.

Неврологам и врачам других специальностей важно помнить, что причиной боли в спине могут стать различные заболевания, поэтому при ведении таких пациентов необходим дифференциально-диагностический поиск. В рассматриваемых ниже клинических случаях истории болезни пациентов начинались с жалоб на боли в спине. Поскольку в центре внимания оказался диагноз «остеохондроз», попытки излечить пациентов не увенчались успехом.

Клинический случай 1

Пациентка П., 66 лет, госпитализирована в отделение гематологии и химиотерапии Республиканской клинической больницы (РКБ) г. Чебоксары 27.04.2016 г. с жалобами на значительную потерю веса (на 27 кг за последние 2 года); интенсивные постоянные прогрессирующие боли в позвоночнике, ребрах, ключицах, костях таза, усиливающиеся при движениях; выраженную общую слабость, отеки нижних конечностей.

Считает себя больной с октября 2013 г., когда при физической нагрузке стала отмечать появление болей в нижней части спины, при обращении к терапевту состояние было расценено как остеохондроз поясничного отдела позвоночника. Проведение курса терапии НПВП и витаминами группы В привело к уменьшению интенсивности болей в спине, в последующие 1,5 года пациентка к врачам не обращалась. Появление и нарастание общей слабости и связанные с этим (по мнению больной) частые падения, критическое снижение массы тела на ≥ 20 кг при сохраненном аппетите (без соблюдения диеты), усиление болей в спине послужили поводом для повторного обращения к терапевту в июне 2015 г.

В общем анализе крови выявлены нормохромная анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 106 г/л) и повышение СОЭ до 99 мм/ч (по методу Вестергрена), в биохимическом анализе крови — повышение

сывороточного уровня холестерина до 9,1 ммоль/л (при верхней границе нормы (ВГН) до 5,2 ммоль/л) и активности щелочной фосфатазы до 236 ЕД/л (при ВГН до 120 ЕД/л). В общем анализе мочи выявлялась небольшая протеинурия (до 0,1 г/л), а в протеинограмме — абсолютная гипогамаглобулинемия (7,9%) при адекватном содержании общего белка в сыворотке крови (74,3 г/л). Однако изменение уровня белков в сыворотке крови и моче осталось без внимания, а диагностический поиск в первую очередь был направлен на исключение онкологического заболевания вследствие сохранения значительного повышения СОЭ. Со стороны верхних отделов ЖКТ, толстого кишечника, органов малого таза и молочных желез данные, подтверждающие онкопатологию, отсутствовали. При проведении в ноябре 2015 г. КТ с контрастированием обнаружены внутригрудная лимфаденопатия (при отсутствии увеличения забрюшинных и внутрибрюшных лимфоузлов), в костях скелета — множественные очаги остеодеструкции в телах шейных, поясничных, крестцовых позвонков, грудного конца обеих ключиц, местами с деструкцией кортикального слоя кости, в т. ч. в области крыши вертлужной впадины слева размерами до 27×11×26 мм.

При проведении лабораторного исследования отмечались нарастание выраженности анемического синдрома (гемоглобин 85 г/л при отсутствии дефицита сывороточного уровня железа), повышение активности щелочной фосфатазы (до 256,6 ЕД/л), уровня мочевины (10,2 ммоль/л) и креатинина (114,7 мкмоль/л) в сыворотке крови, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 25,5 мл/мин, появление гиперкальциемии (содержание общего кальция в сыворотке крови составило 2,9 ммоль/л при ВГН до 2,55 ммоль/л). По-прежнему сохранялись повышение СОЭ (до 91–116 мм/ч), протеинурия (0,79 г/л), гипоальбуминемия и абсолютная гипогамаглобулинемия (5,3% от общего количества белка 67,8 г/л). Назначение пероральных препаратов железа не привело к купированию анемического синдрома, уровень гемоглобина колебался в пределах от 91 до 102 г/л.

С учетом этого диагностический поиск был направлен на выявление первичной локализации злокачественного новообразования. В качестве альтернативных диагнозов рассматривались саркомы легких и внутригрудных лимфоузлов и аденома парашитовидных желез.

При проведении в декабре 2015 г. скинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc -пирфотехом были выявлены множественные, хаотично распределенные участки остеопении с сохранением кортикального слоя костей без признаков накопления радионуклида (без изменения уровня костного метаболизма) и консолидированные патологические переломы грудного конца ключицы справа и переднего отдела V ребра справа. Тестируемые онкомаркеры оказались отрицательными, что позволило исключить онкологический диагноз.

Для уточнения причины гиперкальциемии пациентка в декабре 2015 г. последовательно была госпитализирована в пульмонологическое и эндокринологическое отделения. Повторное определение уровня кальция в сыворотке крови продемонстрировало сохранение гиперкальциемии (содержание общего кальция в сыворотке крови составило 3,15 ммоль/л) при неизменном содержании фосфора в крови (1,2 ммоль/л). Выявлено более чем 2-кратное повышение сывороточного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) (до 161 пг/мл при должных референсных значениях 8,3–68,0 пг/мл). Диагноз трактовали как «вторичный гиперпаратиреоз, вероятно, на фоне паранеопластического процесса». При этом не было уделено должного внимания сохраняющейся анемии (гемоглобин 96 г/л), гипоальбуминемии и протеинурии (0,5–0,79 г/л) при нарастании содержания в сыворотке крови креатинина (187 мкмоль/л) и мочевины (11,5 ммоль/л). У пациентки впервые появились и стали нарастать периферические отеки.

В январе 2016 г. проведено УЗИ щитовидной и паращитовидных желез; обнаружен узел в правой доле щитовидной железы размерами 9×6 мм повышенной эхогенности, окруженный гипоехогенным ободком с кистозными включениями. От проведения тонкоигольной аспирационной биопсии пациентка отказалась. Паращитовидные железы, равно как и шейные лимфоузлы, не визуализировались.

В стационарных и амбулаторных условиях проводилась лишь симптоматическая терапия, направленная на коррекцию анемического и гипертонического синдромов. Несмотря на лечение, сохранялись нормохромная нормоцитарная анемия средней степени тяжести (гемоглобин 84 г/л), повышение СОЭ до 120 мм/ч, нарастали гипопропротеинемия (общий белок 58,3 г/л) и протеинурия (0,945 г/л).

Для верификации диагноза первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) в феврале 2016 г. пациентка была направлена на консультацию в эндокринологический диспансер. Повышение уровня ПТГ без гиперплазии паращитовидных желез по данным УЗИ с учетом редких эпизодов нормокальциемии, по всей вероятности, носило вторичный характер на фоне снижения функции почек (хроническая болезнь почек) и дефицита витамина D. При проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии центральных отделов скелета выявлено преимущественное снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника (L1-L4): Т-критерий составил -3,6 стандартного отклонения (SD). Учитывая нарастающую гипопропротеинемия (общий белок 50,6 г/л) с гипоальбуминемией (27,2 г/л), гиперальфа-2-глобулинемией (22,3%) и гипогаммаглобулинемией (4,4%), резко выраженное снижение СКФ (до 28 мл/мин) на фоне суточной потери белка до 1,83 г/л, пациентке рекомендовано дообследование для исключения заболеваний почек и системы крови.

По мнению нефролога, поражение почек носило вторичный (паранеопластический) характер. В условиях поликлиники в апреле 2016 г. гематологом была проведена стерильная пункция, при этом в костном мозге было обнаружено 78,5% плазматических клеток, что явилось основанием для верификации диагноза множественной миеломы.

Таким образом, дообследование пациентки П. позволило установить диагноз злокачественного лимфопротиферативного заболевания — множественной миеломы (ММ), протекающей с протеинурией Бенс-Джонса типа каппа, распространенным остеодеструктивным процессом, анемией III стадии (Durie-Salmon), хронической болезнью почек C4 A3 (СКФ 28 мл/мин по формуле MDRD). В условиях отделения гематологии и химиотерапии был проведен первый курс химиотерапии с включением циклофосфида и дексаметазона.

Клинический случай 2

Пациент Ч., 53 года, считает себя больным около 3 лет, когда стали беспокоить боли в пояснице. Травмы отрицает. За последние 1,5 года отмечает снижение роста с изменением осанки, резкое ограничение физической активности. Для уменьшения осевой нагрузки при ходьбе стал пользоваться тростью.

Наблюдается у участкового терапевта и врача общей практики по поводу гипертонической болезни с 2010 г., в 2012 г. проходил лечение по поводу язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки. С 2013 г. по поводу остеохондроза, полиостеоартроза получал НПВП, миорелаксанты, хондропротекторы с кратковременным положительным эффектом. В общеклинических и биохимических анализах патологических изменений не выявлено, однако обращает на себя внимание гиперкальциемия (содержание общего кальция в сыворотке крови в апреле 2014 г. составило 2,99 ммоль/л). По данным МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника (июнь 2014 г.) отмечаются дорзальные диффузные протрузии дисков L4-L5, L5-S1 размерами до 0,3 см, распространяющиеся в межпозвонковые отверстия с обеих сторон; краевые заострения замыкательных пластинок тел позвонков, грыжи Шморля тел позвонков L1, L5; форма и размеры тел позвонков обычные, признаки дистрофических изменений в телах позвонков. Через год из-за изменения характера болей в спине (усиление болей с иррадиацией в правую ягодичную область при движении с резким ограничением движения вплоть до обездвиженности) в июле 2015 г. проведена МРТ крестцово-подвздошных сочленений и тазобедренных суставов. Выявлены признаки

двустороннего сакроилеита, не сопровождавшегося изменением острофазовых показателей крови, в т. ч. изменениями в протеинограмме, и обнаружением генетического маркера серонегативных спондилоартритов (HLA-B27). Из-за сохраняющегося болевого синдрома и ухудшения состояния в марте 2016 г. был госпитализирован в ревматологическое отделение РКБ. Выявлено повышение уровня кальция сыворотки до 3,32 ммоль/л (при ВГН 2,55 ммоль/л). Подозрение на манифестную форму ПГПТ подтверждено результатами исследования уровня паратгормона сыворотки крови (1912 пг/мл при ВГН 65 пг/мл), пациент направлен на дообследование.

Консультирован врачом-терапевтом кабинета профилактики и лечения остеопороза и эндокринологом. На момент осмотра (04.04.2016 г.) состояние больного расценено как относительно удовлетворительное. Положение вынужденное с опорой на трость. Обращали на себя внимание укороченное туловище, по боковым поверхностям множественные кожные складки (симптом «елки»), усиление грудного кифоза, расстояние «затылок — стена» — 6 см, ребра располагаются на гребнях подвздошных костей, выпячивание живота, болезненность при пальпации и перкуссии остистых отростков позвонков, ограничение движений в грудном, поясничном отделах позвоночника. Рост — 168 см, масса — 80 кг, ИМТ — 28,37 кг/м². Отмечает снижение роста на 11 см по сравнению с ростом в молодости, что послужило поводом для проведения рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника с целью выявления компрессионных переломов позвонков.

Щитовидная железа безболезненная, диффузно увеличена, чуть больше за счет левой доли, где в нижней половине пальпируется неплотное узловое образование, не спаянное с окружающими тканями. По остальным органам и системам — без особенностей.

В общеклинических анализах крови и мочи — без патологии. В биохимическом анализе крови обращают на себя внимание гиперкальциемия (3,25 ммоль/л), гипофосфатемия (0,43 ммоль/л). На рентгенограмме, КТ поясничного отдела позвоночника выявлены выраженное снижение высоты тел позвонков Th10, Th11, Th12, L1, L2, L3, деформация по типу «рыбьих», деформация позвоночника по типу углового кифоза с вершиной в Th12, диффузный остеопороз.

При проведении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выявлено снижение МПКТ в поясничных позвонках (L1-L4) (Т-критерий составил -2,6 SD), а также снижение МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости (neck): Т-критерий равен -4,2 SD, что соответствует тяжелой форме остеопороза [16].

С целью дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся гиперкальциемией и изменениями МПКТ, проведено УЗИ щитовидной и паращитовидных желез. В нижней трети левой доли обнаружено изоэхогенное образование размерами 21×12×15 мм с гипоехогенным ободком и анэхогенным включением, при цветном доплеровском картировании (ЦДК) определялся интра- и перинодальный кровоток. По нижнему контуру перешейка и правой доли визуализировалось гипоехогенное образование размерами 40×38×22 мм диффузно неоднородной структуры с заградительным ростом; кроме того, при ЦДК определялись сосуды с венозным и артериальным спектром кровотока внутри образования. По данным сцинтиграфии с MIBIT с ^{99m}технетрилом с последующей однофотонной эмиссионной КТ выявлены гиперфиксация радиофармпрепарата в проекции нижнего полюса правой доли щитовидной железы и овальное образование с четкими ровными контурами размерами 40×25 мм однородной структуры, локализующееся под правой долей щитовидной железы спереди от трахеи на уровне тел C5-C7. Дополнительно по КТ-изображениям определялись участки деструкции в правой лопатке, акромиальном конце ключицы с нарушением целостности кортикального слоя, выраженные признаки дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника, срастающийся перелом средней трети левой ключицы.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии с целью выявления поражения органов-мишеней подтверждена язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. УЗИ почек выявило признаки нефрокальциноза (при этом нефролитиаз обнаружен не был).

Учитывая повторное повышение уровня кальция сыворотки крови выше ВГН на 0,25 ммоль/л, гипофосфатемия, повышение уровня паратгормона, ультразвуковые признаки аденомы правой паращитовидной железы, подтвержденные данными сцинтиграфии, выявление остеопороза по результатам остеоденситометрии, наличие компрессионных переломов тел позвонков Th10, Th11, Th12, L1, L2, L3, язвенное поражение верхних отделов ЖКТ, пациенту установлен диагноз: первичный гиперпаратиреоз, манифестная костно-висцеральная форма (язвенная болезнь луковицы двенадцатиперстной кишки в стадии рубцовых изменений; вторичный остеопороз, тяжелая форма, с компрессионными переломами тел позвонков Th10, Th11, Th12, L1, L2, L3, с преимущественным снижением МПКТ в проксимальном отделе бедра (Т-критерий -4,2 SD), средней степени тяжести; аденома правой нижней паращитовидной железы.

В апреле 2016 г. пациенту была выполнена паратиреоидэктомия справа и гемитиреоидэктомия слева. При патогистологическом исследовании подтверждена аденома паращитовидной железы. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений, на 2-е сутки после операции уровень кальция сыворотки крови составил 2,42 ммоль/л, на 4-е — 2,2 ммоль/л; уровень ПТГ снизился до 78,1 пг/мл. Пациент выписан под наблюдение хирурга и эндокринолога.

Обсуждение

Настороженность врачей первичного звена в отношении синдрома гиперкальциемии в представленных случаях позволила бы своевременно установить диагноз и начать эффективное лечение, а также избежать таких осложнений, как прогрессирующая почечная недостаточность, компрессионные переломы тел позвонков.

В настоящее время ПГПТ является третьим по распространенности после сахарного диабета и патологии щитовидной железы эндокринным заболеванием и одной из наиболее частых причин остеопороза и переломов среди вторичных остеопатий. ПГПТ относится к социально значимым проблемам в связи с вовлечением в патологический процесс большинства органов и систем, высоким риском инвалидизации и преждевременной смерти, а также снижением качества жизни у пациентов, обусловленным как наличием костно-висцеральных проявлений различной степени выраженности, так и неспецифическими нарушениями в психоэмоциональной сфере.

ММ — злокачественное лимфопротиферативное заболевание, характеризующееся клональной пролиферацией опухолевых плазматических клеток в костном мозге, сопровождающееся секрецией моноклонального иммуноглобулина, определяемого в сыворотке и/или в моче (М-протеин), и поражением органов-мишеней и тканей (гиперкальциемия, почечная недостаточность, анемия и литическое поражение костей). ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и около 13% среди опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Медиана общей выживаемости больных ММ за последние годы увеличилась с 3 до 7 лет благодаря ранней диагностике и появлению новых лечебных подходов, ставших доступными для большинства пациентов.

Таким образом, у пациентов с болями в нижней части спины необходим дифференциально-диагностический поиск с целью исключения специфического характера болей. Большое внимание следует уделять сбору анамнеза и данным объективного исследования. Проведение лабораторно-инструментальной диагностики позволит на ранних стадиях заподозрить остеопороз и другие метаболические заболевания скелета и своевременно начать терапию, а также предупредить развитие осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и летальному исходу. В отсутствие симптомов угрозы приоритетной стратегией для больного должно стать адекватное обезбоживание с применением эффективных и безопасных препаратов, например нимесулида.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Русский медицинский журнал, 2016, № 14.

Діагностика і лікування артеріальної гіпертензії у дорослих¹

Артеріальна гіпертензія (АГ): визначення
• АГ – хронічне захворювання, що характеризується стійким підвищенням артеріального тиску (АТ) • Гіпертензивний ургентний стан – значне підвищення АТ (>180/110 мм рт. ст.), яке не становить безпосередньої загрози життю, але супроводжується симптомами (наприклад, тяжким головним болем) або помірним ураженням органів-мішеней. Рекомендовано призначення пероральної терапії і спостереження впродовж 24-72 год • Гіпертензивний невідкладний стан – дуже значне підвищення АТ (>220/140 мм рт. ст.) за наявності гострого ураження або дисфункції органів-мішеней (наприклад, серцевої недостатності, гострого набряку легенів, гострого інфаркту міокарда, аневризми аорти, гострої ниркової недостатності, значних неврологічних змін, гіпертензивної енцефалопатії, набряку диску зорового нерва, ішемічного або геморагічного інсульту). Необхідні госпіталізація (зазвичай у відділення інтенсивної терапії), постійний моніторинг АТ і парентеральна антигіпертензивна терапія

Класифікація клінічних рівнів АТ у дорослих			
Діагностична категорія	Систолічний АТ, мм рт. ст.		Діастолічний АТ, мм рт. ст.
Оптимальний	<120	та	<80
Нормальний	120-129	та/або	80-84
Високий нормальний	130-139	та/або	85-89
АГ 1 ступеня (легка)	140-159	та/або	90-99
АГ 2 ступеня (помірна)	160-179	та/або	100-109
АГ 3 ступеня (тяжка)	≥180	та/або	≥110
Ізольована систолічна АГ	>140	та	<90
Примітка: якщо рівні систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ) належать до різних категорій, для діагнозу слід використовувати вищу категорію.			

Оцінка індивідуального абсолютного кардіоваскулярного ризику
Підлягають оцінці ризику: пацієнти віком ≥45 років без діагностованих кардіоваскулярних захворювань або іншої супутньої патології Не підлягають оцінці ризику: пацієнти віком <45 років без кардіоваскулярних захворювань (КВЗ) в анамнезі (інфаркту міокарда, інсульту, транзиторної ішемічної атаки, інсульту, хвороби периферичних судин, серцевої недостатності, фібриляції передсердь, хвороби аорти, кінцевої стадії ниркової недостатності) Пацієнти з будь-яким із цих захворювань не потребують оцінки кардіоваскулярного ризику, оскільки вони вже належать до категорії високого ризику (вірогідність кардіоваскулярної події у наступні 5 років >15%): • цукровий діабет (ЦД) і вік >60 років • ЦД із мікроальбумінурією (співвідношення альбуміну і креатиніну сечі 2,5-25 мг/ммоль для чоловіків, 3,5-35 мг/ммоль для жінок) • помірна або тяжка хронічна хвороба нирок – макроальбумінурія (співвідношення альбуміну і креатиніну сечі >25 мг/ммоль для чоловіків, >35 мг/ммоль для жінок) або швидкість клубочкової фільтрації <45 мл/хв/1,73 м² • сімейна гіперхолестеринемія • САТ ≥180 мм рт. ст. або ДАТ ≥110 мм рт. ст. • загальний холестерин сироватки >7,5 ммоль/л

Вимірювання офісного АТ
Пристрої • Аускультативний метод: стетоскоп; ртутний, анероїдний або електронний сфігмоманометр • Манжета з надувним мішком, який має довжину ≥80% і ширину ≥40% окружності плеча, вимірній у середній точці між плечовим і ліктьовим суглобами
Умови вимірювання АТ • У стані спокою, кімнатна температура • Перед вимірюванням пацієнт має декілька хвилин сидіти, не перехресшуючи ноги, у розслабленому положенні • Пацієнту слід утримуватися від вживання кофеїну і куріння принаймні 2 год перед вимірюванням • Ділянку руки, на якій здійснюватиметься вимірювання, не повинен стискати одяг
Перше вимірювання АТ • АТ слід вимірювати на обох руках, особливо за наявності ознак хвороби периферичних судин • Якщо різниця АТ на правій і лівій руці перевищує 5 мм рт. ст., усі подальші вимірювання треба проводити на руці з вищим тиском • За підозри на ортостатичну гіпотензію (наприклад, хворі на ЦД, пацієнти похилого віку) АТ вимірюють у положенні сидячі і стоячі (після стояння упродовж ≥2 хв)

Алгоритм вимірювання АТ неавтоматичними пристроями
1. Щільно обернути манжету навколо плеча так, щоб центр надувного мішка знаходився над плечовою артерією, а нижній край манжети – на 2 см вище ліктьового вигину 2. Розташувати манжету на рівні серця шляхом підтримки руки 3. Надуваючи манжету, пальпувати пульс на променевій артерії і зафіксувати рівень тиску, за якого пульс зникає; після чого надуту манжету на 30 мм рт. ст. вище визначеного показника 4. Здути манжету зі швидкістю 2-3 мм рт. ст. / удар серця або нижчою; відмітити тиск, за якого з'являється пульс на променевій артерії 5. Повністю здути манжету, зачекати приблизно 30 с, потім надуту манжету до тиску, принаймні на 30 мм рт. ст. вищого за той, за якого з'являвся пульс на променевій артерії 6. Здуваючи манжету, здійснювати аускультацію над плечовою артерією в ліктьовій ямці 7. Записати САТ і ДАТ, що відповідає найближчим 2 мм рт. ст. Для визначення САТ відмітити рівень, за якого прослуховуються два послідовні удари (І фаза за Коротковим), навіть якщо вони зникають з подальшим здуванням (т. зв. аускультативна діра). Для визначення ДАТ використовувати зникнення звуку (V фаза за Коротковим); глушіння звуку (IV фаза за Коротковим) використовувати лише в разі продовження звуку до рівня 0 мм рт. ст. 8. Зачекати 30 с, потім так само виміряти АТ на іншій руці
Інтерпретація результатів: • здійснити три вимірювання; розрахувати середні показники останніх двох вимірювань. Якщо різниця між вимірюваннями перевищує 10 мм рт. ст. САТ або 6 мм рт. ст. ДАТ, дозволити пацієнту відпочити протягом 5 хв, потім виміряти АТ ще раз • діагноз АГ повинен ґрунтуватися на декількох вимірюваннях АТ, здійснених з певним інтервалом (принаймні двічі з інтервалом 1 тиждень або менше за наявності тяжкої гіпертензії)

Критерії діагнозу АГ залежно від використовуваних методів вимірювання АТ			
Метод вимірювання	САТ, мм рт. ст.		ДАТ, мм рт. ст.
Офісний АТ	≥140	та/або	≥90
АМАТ, денний час (неспання)	≥135	та/або	≥85
АМАТ, нічний час (спання)	≥120	та/або	≥70
АМАТ, упродовж 24 год	≥130	та/або	≥80
ДМАТ	≥135	та/або	≥85
Примітка: АМАТ – амбулаторний моніторинг АТ; ДМАТ – моніторинг АТ у домашніх умовах.			

Показання до вимірювання АТ поза клінікою
• Підозра на гіпертензію білого халату • Підозра на масковану гіпертензію • Ідентифікована гіпертензія білого халату • Значна варіабельність офісного або офісного й виміряного в домашніх умовах АТ • Автономна, ортостатична, постпрандіальна або лікарсько-індукована АГ • Ідентифікація справжньої резистентної гіпертензії • Підозра на нічну гіпертензію або відсутність нічного зниження АТ, наприклад у пацієнтів з апное уві сні, хронічною хворобою нирок або ЦД

Діагностика АГ: медичний анамнез
Артеріальний тиск • АГ, що розвинулася вперше • Тривалість підвищеного АТ; попередні рівні АТ • Показники АМАД або ДМАД (за наявності) • Поточна антигіпертензивна терапія • Попередня антигіпертензивна терапія, ефективність, побічні ефекти • Лікарські препарати, які впливають на АТ
Фактори ризику • Наявність у сімейному та/або персональному анамнезі таких станів: хронічна хвороба нирок, АГ, ЦД, дисліпідемія, інсульт, рання ішемічна хвороба серця (<55 років у чоловіків і <65 років у жінок), низька маса тіла при народженні • Фактори способу життя, що можуть бути модифіковані: куріння, дієта, ожиріння, низька фізична активність, зловживання алкоголем і т. ін. • Персональні, психосоціальні та зовнішні фактори, які можуть впливати на ефективність антигіпертензивної терапії (освіта, ситуація в сім'ї і на роботі, фінансові проблеми, психологічний стрес і т. ін.) • Депресія, соціальна ізоляція, низька соціальна підтримка
Ураження органів-мішеней • Минулі або поточні симптоми ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, цереброваскулярної хвороби або хвороби периферичних судин • Минулі або поточні симптоми хронічної хвороби нирок (ХХН) (ноктурія, гематурія)
Симптоми, пов'язані з причинами вторинної гіпертензії • Феохромоцитома: частий головний біль, підвищена пітливість, напади серцебиття • Апноє уві сні: ожиріння, хропіння, сонливість у денний час • Прийом деяких лікарських препаратів та/або дієтичних добавок • Гіпокаліємія: м'язова слабкість, гіпотонія, м'язова тетанія, спазми, серцеві аритмії • Порушення з боку щитоподібної залози

Речовини і лікарські препарати, які можуть впливати на АТ
• Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) • Симпатоміметики (деконгестанти, кокаїн) • Стимулятори (метилфенідат, дексметилфенідат, дексамфетамін, амфетамін, метамфетамін, модафініл) • Алкоголь у надлишкових дозах • Оральні естрогеновімісні контрацептиви • Замісна гормональна терапія • Кортикостероїди • Клозапін • Інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (венлафаксин) • Інгібітори моноаміноксидази (моклобемід, фенелзин, транільципромін) • Стимулятори гемопоєзу (епоетин α, епоетин β, дарбепоетин, метоксиполіетиленгліколь) • «Рикошетна» гіпертензія внаслідок відміни бромокриптину, клонідину • Рослинні засоби, до складу яких входять корінь женьшеню, гуарана • Кофеїн і продукти, що його містять (кава, чорний і зелений чай, кола) • Енергетичні напої

Дані фізикального огляду, які свідчать на користь АГ і/або гіпертензивного пошкодження органів-мішеней
• Патологічні частота серцевих скорочень (ЧСС), аритмія • Прискорений пульс і підвищений тиск на яремних венах • Ознаки збільшення серця (зміщена верхівка, позасерцеві шуми) • Ознаки серцевої недостатності (хрипи під час аускультатії легенів, периферичні набряки, «пульсуєча» печінка) • Ознаки артеріальної хвороби (шуми над сонними, нирковими, стегновими артеріями, абдомінальною аортою; аневризма абдомінальної аорти; відсутність пульсу над стегновими артеріями; променево-стегнова затримка) • Збільшення нирок (полікістоз) • Патологічні зміни очного дна (крововиливи у сітківку, набряк диску зорового нерва; звивистість, потовщення і/або артеріовенозні перехрести; ексудативна або діабетична ретинопатія) • Ожиріння (окружність талії, індекс маси тіла)

Обов'язкові дослідження
• Аналіз сечі: визначення статусу альбумінурії або протеїнурії; креатинін; у разі гематурії – мікроскопія осадку • Аналіз крові: глюкоза натще; загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької і високої щільності, тригліцериди; сечовина; електроліти; креатинін; гемоглобін і/або гематокрит • Електрокардіограма у 12 відведеннях (виявлення фібриляції, гіпертрофії лівого шлуночка, ішемічної хвороби серця)

Продовження на стор. 42.

¹ Міжнародні рекомендації 2016 і 2017 рр. для терапевтів і сімейних лікарів.

ЖИТТЯ ТРИВАЄ



70 - РОКИ



2017 РІК

КОМПАНІЯ «САНДОЗ» СВІТОВИЙ ЛІДЕР З ВИРОБНИЦТВА ГЕНЕРИКІВ¹



КОРОТКІ ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ КАРДІОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ КОМПАНІЇ «САНДОЗ»

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НЕБІВОЛОЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить небіволу 5 мг у формі небіволу гідрохлориду. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС C07A B12. **Показання.** Есенціальна артеріальна гіпертензія. Хронічна серцева недостатність у якості доповнення до стандартних методів лікування у хворих літнього віку 70 років.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ БІСОПРОЛОЛ САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС C07A B07. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (ІХС) (стенокардія), хронічна серцева недостатність (ХСН) із систолічною дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками, у разі необхідності – серцевими глікозидами.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ СПІРОНОЛАКТОН САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить 50 мг або 100 мг спіронолактону. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Код АТС C03D A01. **Показання.** Застійна серцева недостатність у пацієнтів, які не відповідають на лікування іншими діуретиками, або у разі необхідності потенціювання їх ефектів; есенціальна артеріальна гіпертензія, головним чином у разі гіпокаліємії (зазвичай у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами); цироз печінки, що супроводжується набряками та/або асцитом; первинний гіперальдостеронізм; набряки, зумовлені нефротичним синдромом; гіпокаліємія, у разі неможливості отримання іншої терапії; препарат застосовують для профілактики гіпокаліємії у пацієнтів, які отримують серцеві глікозиди, у разі якщо інші підходи розглядаються як недоцільні або невідповідні.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ РАМІ САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить раміприлу 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг; **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Код АТС C09A A05. **Показання.** Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності. Лікування захворювання нирок. Лікування серцевої недостатності, що супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ТОРАСЕМІД САНДОЗ®

Діюча речовина: 1 таблетка містить торасеміду безводного 2,5 мг або 5 мг, або 10 мг, або 20 мг, або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг; **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Високоактивні діуретики. Прості препарати сульфонамідів. Код АТС C03C A04. **Показання.** Таблетки по 2,5 мг або 5 мг – артеріальна гіпертензія. Таблетки по 5 мг або 10 мг, або 20 мг – набряки, спричинені серцевою недостатністю. Таблетки по 50 мг або 100 мг, або 200 мг – набряки, підвищений артеріальний тиск при тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) при наявності будь-якого залишкового діурезу (більше 200 мл за 24 години), у тому числі у хворих, які знаходяться на гемодіалізі.

Препарати мають протипоказання для медичного застосування та можуть викликати побічні реакції. Для ознайомлення див. повну інструкцію до медичного застосування препаратів.

Діти. Дітям не застосовують. **Категорія відпуску.** За рецептом.

РП № UA/12448/01/01; UA/11299/01/01; UA/11299/01/02; UA/11299/01/03; UA/4401/01/01; UA/4401/01/02; UA/14227/01/01; UA/14227/01/02; UA/9619/01/01; UA/9619/01/02; UA/9619/01/03; UA/9619/01/04; UA/9619/01/05; UA/9619/01/06; UA/9619/01/07 видані МОЗ України терміном на 5 років.

Коротка інструкція укладена відповідно до інструкції для медичного застосування препарату.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 495 28 66, ua.pv@sandoz.com, www.sandoz.ua

1-87-КРД-РЕЦ-0117

Інформація для спеціалістів охорони здоров'я.

SANDOZ A Novartis
Division

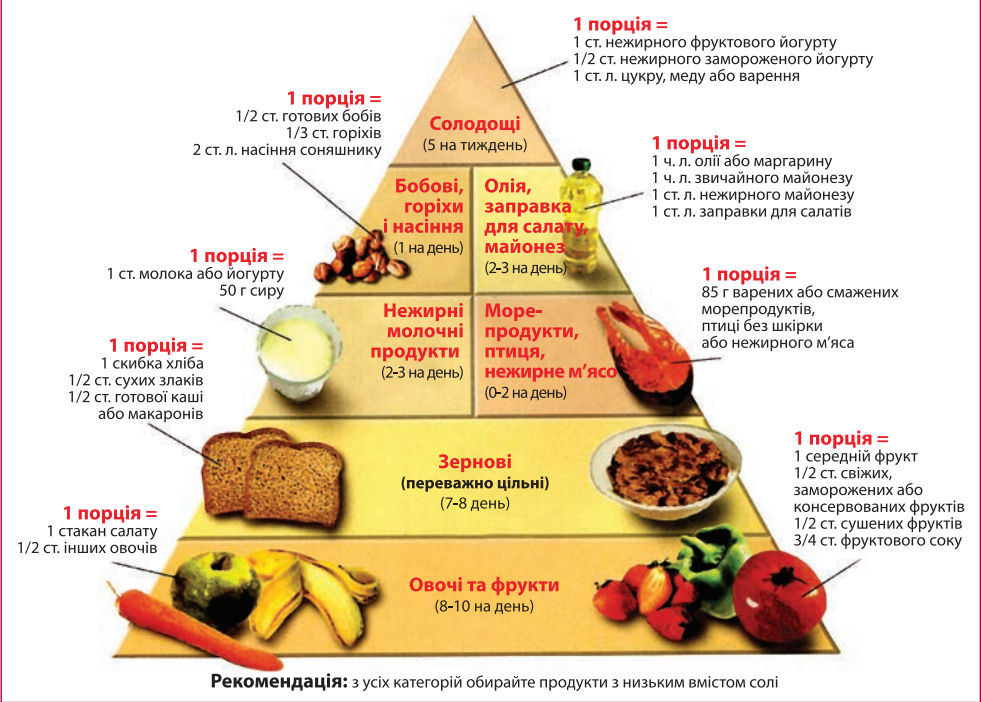
Діагностика і лікування артеріальної гіпертензії у дорослих

Продовження. Початок на стор. 40.

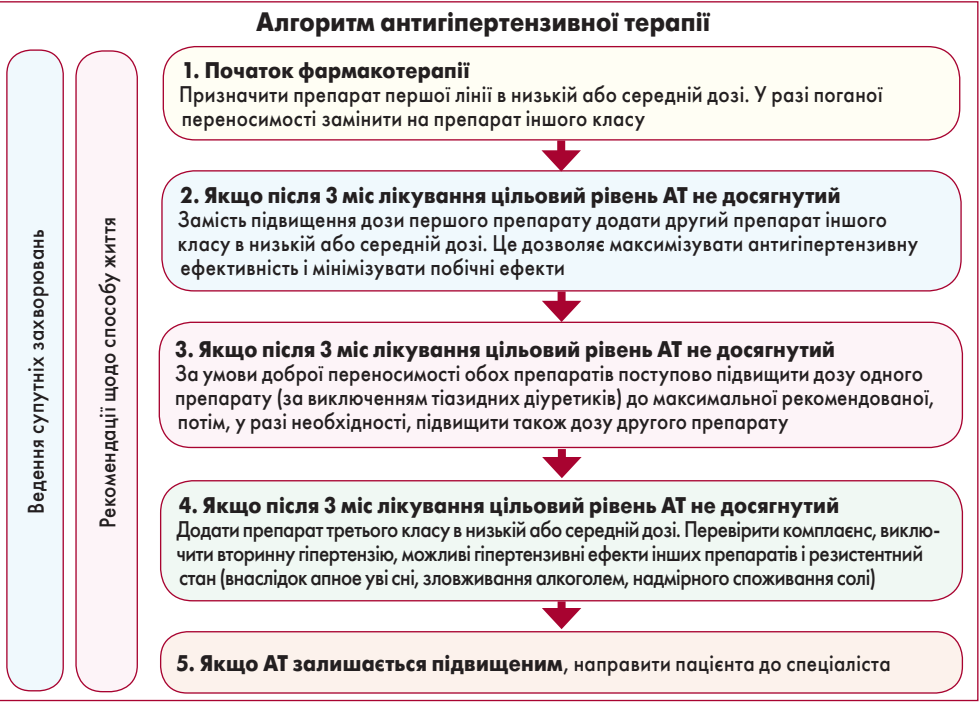
Цільові рівні АТ, мм рт. ст.			
Пацієнти	<50 років	50-74 роки	≥75 років
Загальна популяція	<120/90	<130*	<140*
Популяція високого ризику	<130	<130 за наявності КВЗ, ХХН або підвищеного ризику розвитку ХХН <140 за наявності ЦД 2 типу*	<140*
Примітка: * спочатку лікувати до цільового САТ<140 мм рт. ст. У разі доброї переносимості продовжити до цільового САТ<130 мм рт. ст.			

Модифікація способу життя		
Фактор	Що потрібно визначити	Цілі
Фізична активність	Здатність пацієнта безпечно здійснювати тренування*	150-300 хв помірної або 75-100 хв інтенсивної фізичної активності на тиждень. Силові вправи не менше ніж 2 дні на тиждень
Контроль маси тіла	Окружність талії. Індекс маси тіла (ІМТ)	Окружність талії <94 см у чоловіків, <80 см у жінок ІМТ <25 кг/м ²
Дієта	Раціон (фрукти, овочі, жири, сіль)	Жири 20-35% від загальної енергетичної цінності. Сіль ≤6 г/день при первинній АГ, ≤4 г/день при вторинній АГ. 5 порцій овочів і 2 порції фруктів щодня
Відмова від куріння	Кількість сигарет, що викурюються; залежність; готовність відмовитися від куріння	Повна відмова від куріння
Вживання алкоголю	Частота і кількість алкоголю, що вживається	Здоровим чоловікам і жінкам: не більше 40 г етанолу на день, не більше 20 г етанолу за 1 прийом
Примітка: * пацієнти з такими станами потребують медичного нагляду під час фізичних навантажень: нестабільна стенокардія, АТ ≥180/110 мм рт. ст., неконтрольована серцева недостатність або кардіоміопатія, інфаркт міокарда в попередні 3 міс, тяжкий аортальний стеноз, тахікардія або аритмія в стані спокою, дискомфорт за грудиною або задишка в стані спокою або під час легких навантажень, ЦД із поганим контролем глікемії.		

Комбінована антигіпертензивна терапія		
Перший препарат	Другий препарат	Коментар
Ефективні комбінації		
Інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту(АПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА)	Блокатор кальцієвих каналів (БКК)	Особливо ефективна за наявності діабету і/або дисліпідемії
Інгібітор АПФ або БРА	Тіазидний діуретик	Доцільна за наявності серцевої недостатності або після інсульту
Інгібітор АПФ або БРА	β-Блокатор	Рекомендована після інфаркту міокарда або за наявності серцевої недостатності
Тіазидний діуретик	БКК	
Тіазидний діуретик	β-Блокатор	Не рекомендується за наявності порушеної толерантності до глюкози, метаболічного синдрому або діабету
Комбінації, які необхідно призначати з обережністю		
Дилтіазем	β-Блокатор	Ризик серцевої блокади (але ризик нижчий порівняно з верапамілом)
Інгібітор АПФ або БРА	Калійсберігаючий діуретик	Ризик гіперкаліємії
Комбінації, яких слід уникати		
Інгібітор АПФ	БРА	Підвищений ризик ниркової дисфункції
Дилтіазем	β-Блокатор	Ризик серцевої блокади



Стандартні дози деяких антигіпертензивних препаратів у дорослих		
Препарат	Доза	Коментар
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту		
Периндоприл	2-8 мг 1 р/добу	У деяких пацієнтів з метою мінімізації побічних ефектів можна використовувати нижчі дози Найкращу доказову базу мають периндоприл і раміприл
Раміприл	2,5-10 мг на добу за 1-2 прийоми	
Лізиноприл	5-40 мг 1 р/добу	
Квінаприл	5-40 мг на добу за 1-2 прийоми	
Блокатори рецепторів ангіотензину II		
Лосартан	50-100 мг 1 р/добу	У деяких пацієнтів з метою мінімізації побічних ефектів можна використовувати нижчі дози
Телмісартан	40-80 мг 1 р/добу	
Валсартан	80-320 мг 1 р/добу	Пацієнтам з ангіоневротичним набряком внаслідок лікування інгібіторами АПФ призначати з обережністю
Дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів		
Амлодипін	2,5-10 мг 1 р/добу	У деяких пацієнтів з метою мінімізації побічних ефектів можна використовувати нижчі дози
Фелодипін	CR: 5-20 мг 1 р/добу	
Ніфедипін	10-40 мг 2 р/добу CR: 20-120 мг 1 р/добу	Перевагу мають БКК для прийому 1 раз/добу
Недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів		
Дилтіазем	CR: 180-360 мг 1 р/добу	Знижують частоту серцевих скорочень і серцеву скоротливість
Верапаміл	80-160 мг 2-3 р/добу CR: 160-480 мг 1 р/добу	
Тіазидні і тіазидоподібні діуретики		
Гідрохлортіазид	25 мг 1 р/добу	У разі зниження калію плазми можна призначити препарати калію
Індапамід	1,5 мг 1 р/добу	
Петльові діуретики		
Торасемід	2,5-5 мг 1 р/добу	Ефективні в пацієнтів з перевантаженням об'ємом Торасемід має переваги над фуросемідом
β-Блокатори		
Бісопролол	1,25-10 мг 1 р/добу	Перевагу мають бісопролол і небіволлол завдяки найвищій кардіоселективності
Небіволлол	5 мг 1 р/добу	
Карведилол	12,5-50 мг/добу за 1-2 прийоми	У разі відміни знижувати дозу поступово протягом >14 днів
Атенолол	25-100 мг/добу за 1 -2 прийоми	
Метопролол	50-100 мг 1-2 р/добу CR: 23,75-190 мг 1 р/добу	Атенолол не рекомендується призначати в монотерапії
Інші препарати		
Метилдопа	250-2000 мг/добу за 2-4 прийоми	Застосовують переважно у вагітних
Моксонідин	200-600 мкг/добу за 1-2 прийоми. Максимальна одноразова доза 400 мкг	У разі відміни знижувати дозу поступово протягом кількох днів. Вплив на кардіоваскулярну смертність не вивчався
Спіронолактон	Контроль АТ: 12,5-50 мг/добу. Первинний гіперальдостеронізм: 50-200 мг/добу за 1-2 прийоми. Серцева недостатність: 25-50 мг 1 р/добу	Знижує екскрецію калію. Ефективний як додаткова терапія в пацієнтів з резистентною АГ



Список літератури знаходиться в редакції.



Гормональная терапия для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе

Данные систематических обзоров наблюдательных исследований показывают, что гормональная терапия может оказывать благотворное влияние на снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузальном периоде, однако данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продемонстрировали неоднозначные результаты.

В обновленном Кокрановском обзоре ученые оценили влияние гормональной терапии на профилактику сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе и различия между использованием данной терапии в первичной и вторичной профилактике. Они провели поиск по базам данных CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS и Кокрановского сотрудничества. Два автора независимо друг от друга оценивали качество исследования и анализировали данные. В обзор было включено 19 испытаний с участием 40 410 женщин в постменопаузальном периоде.

Ученые обнаружили доказательства того, что гормональная терапия как в первичной, так и во вторичной профилактике не снижает риск смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, стенокардии или реваскуляризации. Однако у тех, кто находился в группе гормональной терапии с целью первичной и вторичной профилактики, был повышен риск инсульта (относительный риск (ОР) 1,24; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10-1,41). У пациентов наблюдалось увеличение частоты венозных тромбозомболических событий (ОР 1,92; 95% ДИ 1,36-2,69), а также случаев легочной эмболии (ОР 1,81; 95% ДИ 1,32-2,48) на фоне гормональной терапии по сравнению с плацебо. Абсолютное увеличение риска инсульта составляло 6 случаев на 1 тыс. женщин; риска венозной тромбозомболии — 8 на 1 тыс. женщин; риска легочной эмболии — 4 на 1 тыс. женщин.

У пациенток, которые начали гормональную терапию менее чем через 10 лет после менопаузы, наблюдалась более низкая смертность (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52-0,95) и частота ишемической болезни сердца (ОР 0,52; 95% ДИ 0,29-0,96), хотя они все еще подвергались повышенному риску венозной тромбозомболии (ОР 1,74; 95% ДИ 1,11-2,73) по сравнению с плацебо или без терапии. Однако в этой группе не было найдено убедительных доказательств влияния терапии на риск инсульта.

У пациенток, которые начали гормональную терапию более чем через 10 лет после менопаузы, были достоверные доказательства того, что данная терапия мало влияет на риск смерти или ишемическую болезнь сердца, но у таких женщин был повышен риск инсульта (ОР 1,21; 95% ДИ 1,06-1,38) и венозной тромбозомболии (ОР 1,96; 95% ДИ 1,37-2,80).

Итак, результаты обзора убедительно доказывают, что гормональная терапия у женщин в постклимактерическом периоде в целом для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний практически не приносит пользы и приводит к увеличению риска развития инсульта и венозных тромбозомболических событий.

AUC 2017: критерии применения коронарной реваскуляризации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

Американский кардиологический колледж, Общество сердечно-сосудистой ангиографии и интервенции, Общество торакальных хирургов и Американская ассоциация торакальной хирургии, наряду с ключевыми узкоспециализированными обществами, завершили пересмотр т. н. критериев адекватного применения (appropriate use criteria — AUC) коронарной реваскуляризации, состоящих из двух частей. В предшествующих документах AUC по коронарной реваскуляризации показания к реваскуляризации при острых коронарных синдромах (ОКС) и стабильной ишемической болезни сердца (СИБС) были объединены в один документ. Учитывая расширение клинических показаний к коронарной реваскуляризации, современные рекомендации AUC были разделены на 2 документа, касающихся отдельно ОКС и СИБС.

Для различных ситуаций, встречающихся в повседневной практике, были разработаны разные клинические сценарии. Они включали информацию о симптомах, уровнях риска по результатам неинвазивного тестирования, анамнезе коронарного заболевания и в некоторых сценариях — тестирование фракционного резерва кровотока, наличия или отсутствия диабета и показателя SYNTAX. Методология, используемая в этом обновлении, похожа на исходный документ, однако включает последние изменения в методах разработки AUC, прежде всего в номенклатуре для надлежащей категоризации использования.

Отдельная независимая рейтинговая группа оценивала клинические сценарии по шкале от 1 до 9. Баллы от 7 до 9 указывают, что реваскуляризация является целесообразной для представленного клинического сценария. Баллы от 1 до 3 свидетельствуют о том, что реваскуляризация может быть оправдана в редких случаях для клинического сценария, тогда как оценка в среднем диапазоне от 4 до 6 — о том, что коронарная реваскуляризация может быть целесообразной для клинического сценария.

Как видно из предыдущих критериев AUC по коронарной реваскуляризации, применение данного метода в клинических сценариях с большим количеством симптомов у пациентов высокого кардиоваскулярного риска с патологией коронарных артерий, а также у пациентов, получающих антиангинальную терапию, считается целесообразным. Кроме того, в настоящее время существуют сценарии, оценивающие целесообразность реваскуляризации перед трансплантацией почки или транскатетерной клапанной терапией. Основная цель AUC — обеспечить основу для оценки практических моделей, которая, как надеются ученые, улучшит принятие решений врачами.

Влияние неудачного лечения бесплодия на сердечно-сосудистые заболевания

Бесплодие может указывать на лежащую в основе предрасположенность к преждевременным сердечно-сосудистым заболеваниям, однако до сих пор мало известно о потенциальных долгосрочных сердечно-сосудистых событиях (ССС) после терапии, направленной на повышение фертильности (ТНПФ). В новом исследовании ученые проанализировали связь неудачного лечения бесплодия с возникновением последующих неблагоприятных СССР.

Исследователи провели популяционный когортный анализ женщин, которые получали ТНПФ на основе гонадотропина с 1 апреля 1993 г. по 31 марта 2011 г. Используя многофакторные модели регрессии Пуассона, они оценили относительный коэффициент частоты неблагоприятных СССР, связанных с неудачей ТНПФ, с учетом возраста, года, исходных факторов риска, истории болезни и количества циклов фертильности. Первичным исходом было последующее лечение нефатальной коронарной ишемии, инсульта, транзиторной ишемической атаки, сердечной недостаточности или тромбозомболии.

Результаты показали, что из 28 442 женщин, получавших ТНПФ, впоследствии родили 9349 (32,9%), а 19 093 (67,1%) не родили. Среднее количество курсов лечения составило 3 (межквартильный диапазон 1-5). Ученые идентифицировали 2686 СССР в течение 8,4 года наблюдения. Годовой уровень СССР был на 19% выше среди женщин, которые не родили после ТНПФ, по сравнению с теми, которые родили (1,08 против 0,91 на 100 пациенто-лет, $p < 0,001$), что эквивалентно относительному увеличению риска СССР на 21% (95% ДИ 13-30%). Следует отметить, что исследователи не обнаружили никакой связи между частотой событий и количеством циклов лечения.

Следовательно, неэффективность ТНПФ ассоциировалась с повышенным риском длительных неблагоприятных СССР. Женщины данной группы нуждаются в наблюдении за последующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Влияние концентрата фибриногена на потерю крови во время операции на сердце

Известно, что концентрат фибриногена имеет свойство частично восстанавливать дефекты коагуляции и уменьшать интраоперационное кровотечение.

Целью нового исследования, проведенного в Нидерландах в 2011-2015 гг., было определить, уменьшает ли интраоперационную потерю крови инфузия концентрата фибриногена (в необходимой для достижения уровня фибриногена в плазме 2,5 г/л дозировке) пациентам во время операции на сердце высокой степени риска.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 120 пациентов (средний возраст 71 год, 37 (31%) женщин), подвергшихся плановому кардиохирургическому вмешательству высокой степени риска (аортокоронарному шунтированию (АКШ), операции по восстановлению или замене клапана, по замене нескольких клапанов, реконструкции корня аорты или восходящей аорты либо дуги аорты) с интраоперационным кровотечением (объемом крови, который аспирировали из грудной полости за 5 мин, равным 60-250 мл). Они были рандомизированы на 2 группы и получали концентрат фибриногена (n=60) или плацебо (n=60), причем исследователи пытались достичь уровня фибриногена 2,5 г/л в постинфузионной плазме.

В качестве первичной конечной точки рассматривался объем кровопотери в миллилитрах между вмешательством и закрытием грудной клетки. Конечные точки безопасности (в течение 30 дней) включали: внутрибольничную смертность, инфаркт миокарда, цереброваскулярную катастрофу или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), почечную недостаточность, венозную тромбозомболию, легочную эмболию и оперативные осложнения.

Комбинированное АКШ и операции по восстановлению или замене клапанов составляли 72% процедур и имели среднее время сердечно-легочного шунтирования 200 мин. Результаты показали, что средняя потеря крови в группе фибриногена составила 50 мл (интерквартильный диапазон (IQR) 29-100 мл) по сравнению с 70 мл (IQR 33-145 мл) в контрольной группе ($p=0,19$). Абсолютная разница — 20 мл (95% ДИ 13-35 мл). Было зафиксировано 6 случаев инсульта или ТИА (4 в группе фибриногена); 4 инфаркта миокарда (3 в группе фибриногена); 2 смерти (обе в группе фибриногена); 5 случаев почечной недостаточности (3 в группе фибриногена) и 9 — с восстановительной торакотомией (4 в группе фибриногена).

Результаты исследования показали, что у пациентов с интраоперационным кровотечением введение концентрата фибриногена не приводило к существенному уменьшению интраоперационной кровопотери по сравнению с плацебо.

Внутривенная профилактическая гидратация для предотвращения контрастиндуцированной нефропатии

Для профилактики контрастиндуцированной нефропатии (КИН) у пациентов с нарушенной функцией почек в клинической практике рекомендуется внутривенное введение физиологического раствора. Тем не менее клиническая и экономическая эффективность этого профилактического гидратационного лечения относительно защиты почечной функции не была должным образом изучена. Это стало целью нового наблюдения AMACING, проведенного в 2014-2016 гг. в медицинском центре Университета Маастрихта (Нидерланды).

В данном проспективном рандомизированном исследовании 660 пациентов высокого риска возникновения КИН (со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) 30-59 мл в мин/1,73 м²) в возрасте от 18 лет и старше прошли плановую процедуру, требующую внутривенного введения йодсодержащего контрастного вещества. Всех пациентов случайным образом распределили (1:1) на 2 группы: с внутривенным введением 0,9% NaCl (n=332) или без профилактической гидратации (n=328).

Первичными конечными точками были частота КИН, определенная как увеличение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным более чем на 25% (или 44 мкмоль/л) в течение 2-6 дней после воздействия контрастного вещества, а также экономическая эффективность внутривенной гидратации в профилактике КИН. Ученые измеряли уровень креатинина непосредственно перед процедурой, через 2-6 дней и через 26-35 дней после воздействия контрастного вещества.

Результаты показали, что КИН была зафиксирована у 8 (2,6%) из 307 пациентов без гидратации и у 8 (2,7%) из 296 пациентов после внутривенной гидратации. Анализ не показал экономических преимуществ внутривенной гидратации. В течение 35 дней после введения контрастного вещества не было отмечено ни одного случая гемодиализа или смерти, ассоциированной с процедурой. У 18 (5,5%) из 328 пациентов были отмечены осложнения, связанные с внутривенной гидратацией.

Исследователи обнаружили, что по сравнению с проведением внутривенной гидратации отсутствие таковой перед введением контрастного вещества имеет сопоставимый эффект в предотвращении КИН.

Список литературы находится в редакции сайта.

<http://www.webcardio.org>

Использование статинов для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых: практические рекомендации

Рабочая группа по профилактике заболеваний США (USPSTF) рекомендует использовать статины в низких/средних дозах с целью профилактики при повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и летального исхода у взрослых пациентов без ССЗ (то есть без симптоматической ишемической болезни сердца – ИБС) или ишемического инсульта в анамнезе, соответствующих перечисленным ниже критериям:

- возраст от 40 до 75 лет;
- наличие ≥ 1 фактора риска ССЗ (гиперхолестеринемия, сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) или курение);
- риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение 10 лет составляет $\geq 10\%$ (табл. 1) (уровень доказательств В).

Для диагностики дислипидемии и расчета риска возникновения ССО в течение 10 лет требуется проведение лабораторного скрининга липидного спектра у взрослых пациентов 40-75 лет.

Хотя использование статинов с целью первичной профилактики ССО может быть полезным у взрослых пациентов с риском возникновения кардиоваскулярных осложнений в течение 10 лет $< 10\%$, преимущества такой терапии не столь очевидны ввиду более низкой вероятности заболевания и неопределенности индивидуального прогноза. Клиницисты могут предложить применение статинов в низких или средних дозах некоторым пациентам без ССЗ в анамнезе при наличии всех нижеперечисленных критериев:

- возраст от 40 до 75 лет;
- наличие ≥ 1 фактора риска ССЗ (дислипидемии, СД, АГ, курение);
- риск возникновения ССО в течение 10 лет от 7,5 до 10% (уровень доказательств С).

Эксперты USPSTF сделали вывод, что существующих данных недостаточно для оценки соотношения пользы и риска использования статинов в первичной профилактике ССО и летального исхода у взрослых пациентов в возрасте ≥ 76 лет без инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта в анамнезе (уровень доказательств I).

Внедрение в практическую деятельность

Чтобы определить целесообразность назначения статинотерапии, клиницисту необходимо оценить риск кардиоваскулярных событий у пациента. Однако инструментарий, позволяющий точно определить данный

показатель, является несовершенным. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2013 г., лучшим инструментом оценки риска ССЗ считаются общие когортные уравнения, тем не менее при их использовании было обнаружено завышение фактического риска. Причины этого до сих пор неясны. Когортные уравнения были получены в ходе исследований с участием добровольцев в 1990-е годы и, вероятно, не могут применяться на современном этапе.

Следует совместно обсудить потенциальный риск возникновения ССО, ожидаемые преимущества и недостатки использования статинов. У пациентов, которые больше ценят потенциальную пользу, чем опасаются возможных побочных действий и дискомфорта, связанного с ежедневным приемом лекарств, возможно использование статинов для снижения риска ССЗ.

Популяция пациентов

Эти рекомендации сформулированы в отношении ведения взрослых пациентов в возрасте ≥ 40 лет без ССЗ в анамнезе и без признаков/симптомов таковых (например, симптоматической ИБС или ишемического инсульта). У некоторых представителей этой группы могут иметь место недиагностированные бессимптомные атеросклеротические изменения. Специалисты USPSTF считают, что такие пациенты являются кандидатами для проведения первичной профилактики.

Данные рекомендации не распространяются на взрослых пациентов с ХС ЛПНП > 190 мг/дл и лиц с семейной гиперхолестеринемией; считается, что у них могут отмечаться очень высокие уровни ХС и они могут нуждаться в использовании статинов.

Основные понятия

ССЗ – широкий термин, объединяющий ряд патологических состояний, при которых поражаются сердце и кровеносные сосуды, в том числе ИБС, включая ИМ, и цереброваскулярную патологию, включая инсульт. ССЗ – ведущая причина заболеваемости и смертности в США, на их долю приходится один из 3 летальных исходов среди взрослого населения.

Статины представляют собой класс гиполипидемических препаратов, ингибирующих 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазу, участвующую в образовании ХС. Статины способствуют снижению уровней общего

ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (в меньшей степени) и, возможно, обладают противовоспалительной активностью, а также оказывают стабилизирующий эффект на атеросклеротическую бляшку.

Потенциальные преимущества использования статинов

Эксперты USPSTF привели ряд доказательств того, что использование статинов в низких и средних дозах снижает вероятность ССО (ИМ или ишемического инсульта) и смерти у пациентов 40-75 лет с ≥ 1 фактором риска ССЗ (дислипидемией, СД, АГ или курением) и вероятностью возникновения ССО в течение 10 лет $\geq 10\%$.

USPSTF получено достаточно доказательств того, что использование статинов в низких и средних дозах снижает вероятность ССО (ИМ или ишемического инсульта) и смерти у малого количества взрослых 40-75 лет с ≥ 1 фактором риска ССЗ (дислипидемией, СД, АГ или курением) и вероятностью возникновения ССО в течение 10 лет на уровне 7,5-10%.

USPSTF не смогла сделать вывод относительно того, стоит ли начинать статинотерапию у пациентов в возрасте ≥ 76 лет, которые ранее не принимали эти препараты, и имеет ли она преимущества в сокращении частоты ССО и снижении летальности.

Потенциальный вред использования статинов

Имеющиеся доказательства указывают на то, что вред, ассоциированный с использованием статинов в низких/средних дозах, у лиц 40-75 лет невелик. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), в которых изучалось применение статинов в первичной профилактике ССО, в основном назначались низкие и умеренные дозы этих препаратов. При соблюдении данного условия статинотерапия не ассоциировалась с серьезными побочными действиями, такими как рак, значительное повышение уровней ферментов печени или рабдомиолиз. Однако данные, касающиеся связи использования статинов и СД, являются неоднозначными. Авторы одного испытания предположили, что применение высоких доз статинов может привести к некоторому увеличению риска развития СД. Миалгия на фоне приема статинов – побочный эффект, о котором часто сообщают, но данные плацебо-контролируемых исследований не подтверждают вывод о том, что применение статинов играет важную роль в ее возникновении.

Доказательства негативного влияния на когнитивные функции встречаются относительно редко. Для установления более четкой корреляции между использованием статинов и когнитивными функциями необходимы дальнейшие исследования. USPSTF не нашла прямых доказательств снижения когнитивной функции, спровоцированного лечением статинами.

Эти результаты согласуются с данными недавнего систематического обзора РКИ, в котором оценивалось влияние статинов на когнитивные функции. Авторы обзора не нашли подтверждений взаимосвязи приема статинов с болезнью Альцгеймера или деменцией. Недавно опубликованное исследование HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 3) показало, что применение статинов увеличило риск операции по удалению катаракты, которая была непредвиденной и не определялась в качестве конечной точки. Ни в одном из других первичных испытаний не сообщали о подобном явлении.

Эксперты USPSTF не обнаружили убедительных доказательств того, что использование статинов в профилактике ССО у пациентов в возрасте ≥ 76 лет без ИМ или инсульта в анамнезе может причинить вред.

Заключение USPSTF

Специалисты USPSTF уверены в том, что использование статинов в низких/средних дозах для профилактики ССО и летального исхода у пациентов 40-75 лет без ССЗ в анамнезе с ≥ 1 фактором риска ССЗ (дислипидемией,

Таблица 1. Использование статинов для первичной профилактики ССЗ у взрослых: рекомендации USPSTF			
Популяция пациентов	Лица 40-75 лет без ССЗ в анамнезе с ≥ 1 фактором риска ССЗ и 10-летним риском ССО $\geq 10\%$	Лица 40-75 лет без ССЗ в анамнезе с ≥ 1 фактором риска ССЗ и 10-летним риском ССО 7,5-10%	Лица в возрасте ≥ 76 лет без ССЗ
Рекомендация	Начать использование статинов в низких/средних дозах (уровень доказательств В)	Обсудить с пациентом и выборочно предложить использование статинов в низких/средних дозах	Рекомендации отсутствуют (недостаточный уровень доказательств)
Оценка риска	Факторы риска ССЗ включают дислипидемию (ХС ЛПНП >130 мг/дл или ХС ЛПВП <40 мг/дл), СД, АГ и курение. USPSTF рекомендует использовать когортные уравнения ACC/AHA для расчета 10-летнего риска ССО. В качестве факторов риска рассматривают возраст, пол, расовую принадлежность, содержание ХС, уровень систолического АД, лечение АГ, наличие СД и статус курильщика		
Профилактическое лечение	Статины – это класс гиполипидемических лекарственных средств, которые действуют путем ингибирования фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы. Статины снижают уровни общего ХС, ХС ЛПНП и, в меньшей степени, триглицеридов. Совокупность доказательств наиболее применима в отношении пациентов без ССЗ в анамнезе и демонстрирует преимущества с использованием статинов в низких/средних дозах		
Положения для реализации	Преимущества использования статинов у пациента зависят от абсолютного исходного риска ССЗ. Оценка риска, основанная на имеющихся в настоящее время инструментах, является неточной. Таким образом, врач должен обсудить с пациентом потенциальную вероятность возникновения ССО, ожидаемую пользу и возможные недостатки статинотерапии		
Соотношение польза/риск	Эксперты USPSTF пришли к выводу, что использование статинов в низких/средних дозах в этой популяции имеет как минимум умеренную пользу	Экспертами USPSTF сделан вывод о малой пользе использования статинов в низких/средних дозах в этой популяции	Эксперты USPSTF подчеркнули, что существующих доказательств недостаточно, чтобы определить соотношение польза/риск для статинотерапии в этой группе пациентов
Другие релевантные рекомендации USPSTF	Эксперты USPSTF предоставили и другие рекомендации относительно профилактики ССЗ у взрослых, в том числе касательно использования аспирина для профилактики ССЗ; ЭКГ-скрининга при ИБС; учета нетрадиционных факторов в оценке риска ССЗ; скрининга при высоких показателях АД; скрининга при аномальной концентрации глюкозы крови и СД 2 типа; мероприятий по отказу от курения; роли здорового питания и физической активности в профилактике ССЗ у взрослых; скрининга и лечения ожирения у взрослых		
Примечания: ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; АД – артериальное давление, ЭКГ – электрокардиография.			

СД, АГ или курением) и риском возникновения осложнений ССЗ в течение 10 лет $\geq 10\%$ имеет по меньшей мере умеренную пользу.

Эксперты USPSTF также пришли к заключению, что начало использования статинов в низких/средних дозах для профилактики осложнений ССЗ и летального исхода у взрослых пациентов 40-75 лет без ССЗ в анамнезе, которые имеют ≥ 1 фактор риска ССЗ (дислипидемию, СД, АГ или курение) и риск возникновения осложнений ССЗ в течение 10 лет от 7,5 до 10%, обеспечивает незначительные преимущества. Принимая решение о начале терапии в этой группе пациентов, необходимо учитывать индивидуальные факторы и предпочтения, взвесить «за» и «против», соотносить преимущества и потенциальный вред, а также неудобства, связанные с ежедневным приемом препарата на протяжении всей жизни.

Эксперты USPSTF пришли к выводу, что доказательства, необходимых для того, чтобы определить соотношение польза/риск приема статинов для первичной профилактики осложнений ССЗ и летального исхода у лиц в возрасте ≥ 76 лет без ССЗ в анамнезе, недостаточно.

Клинические рекомендации. Факторы риска возникновения ССЗ

В настоящих рекомендациях дислипидемия определяется как концентрация ХС ЛПНП ≥ 130 мг/дл или содержание ХС ЛПВП ≤ 40 мг/дл. У большинства участников, которые были включены в исследование, имели место уровень ХС ЛПНП 130-190 мг/дл или диагностированный СД; АГ и курение также отличались значительной распространенностью. Лица с уровнем ХС ЛПНП >190 мг/дл, как правило, исключались из исследования. Таким образом, рекомендации USPSTF не относятся к лицам с очень высоким уровнем ХС (то есть с ХС ЛПНП >190 мг/дл) или семейной гиперхолестеринемией.

В исследовании JUPITER (Обоснование применения статинов в профилактике: использование розувастатина), в которое не были включены лица с дислипидемией или СД, оценивали эффективность высоких доз розувастатина по сравнению с таковой плацебо у пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ). USPSTF ранее опубликовала обзор фактических данных об информативности СРБ в качестве прогностического фактора для определения вероятности ИБС, где показано, что, хотя и существует связь между повышенным уровнем СРБ и ИБС, доказательств того, что снижение содержания СРБ сопровождается уменьшением риска ССО, недостаточно. Кроме того, СРБ в настоящее время не включен в основные показатели прогнозирования риска ССЗ. Последствия использования СРБ в дополнение к традиционным факторам риска ССЗ являются неопределенными. Таким образом, USPSTF не пришла к единому мнению относительно применения СРБ как одного из факторов риска при скрининге ССО у лиц без ССЗ в анамнезе.

Риск возникновения осложнений ССЗ в течение 10 лет

Специалисты USPSTF рекомендуют использовать когортное уравнение ACC/АНА для расчета риска возникновения осложнений ССЗ в течение 10 лет. В 2013 г. ACC/АНА опубликовали новые рекомендации по статинотерапии, в которых применяется когортное уравнение. При использовании калькулятора, полученного на основании этих формул, принимаются во внимание возраст, пол, расовая принадлежность, уровни ХС и систолического АД, лечение, получаемое по поводу АГ, наличие СД, статус курения. Эти факторы риска в модели прогнозирования сфокусированы на неблагоприятном клиническом исходе (ИМ и смерть вследствие ИБС; ишемический инсульт и летальный исход).

Немодифицируемые факторы риска возникновения ССЗ включают старческий возраст, мужской пол и расовую/этническую принадлежность. Однако в исследовании по изучению эффектов статинов включали лиц не только с этими факторами риска. Учет других отягощающих состояний, таких как семейный анамнез ранней ИБС, не продемонстрировал клинически значимого улучшения информативности оценки прогноза.

Использование статинов у лиц 40-75 лет

В 19 РКИ оценивалось влияние статинотерапии в сравнении с таковым применения плацебо или отсутствием лечения указанными препаратами у взрослых

пациентов 40-75 лет без ССЗ. В большинстве исследований, в том числе в недавно опубликованном HOPE-3, критериями включения были повышенный уровень ХС ЛПНП, СД или по крайней мере 1 фактор риска ССЗ. Использование статинов в низких или средних дозах было связано с уменьшением риска смерти от всех причин (объединенное отношение рисков (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,80-0,93), сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,69; 95% ДИ 0,54-0,88), ишемического инсульта (ОР 0,71; 95% ДИ 0,62-0,82), ИМ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,57-0,71) и сочетанного нарушения функции сердечно-сосудистой системы (ОР 0,70; 95% ДИ 0,63-0,78).

Чем выше вероятность того, что у представителей определенной популяции возникнут ИМ или ишемический инсульт, тем большим у них будет потенциальное снижение риска развития осложнений ССЗ при использовании статинов. Это одна из основных причин различия между рекомендациями класса В и С для популяции, которая представляет собой совокупность людей с дислипидемией, СД, АГ, курением и вероятностью осложнений ССЗ в течение 10 лет $\geq 10\%$, по сравнению с контингентом пациентов, у которых риск варьирует от 7,5 до 10%.

Схема применения статинов

Данные имеющихся на сегодня РКИ по оценке использования статинов для профилактики осложнений ССЗ в основном описывают применение данных препаратов в низких и средних дозах. Разделение испытаний по дозам статинов не обнаружило четких различий в оценке эффектов (табл. 2). Метаанализ РКИ, в которых изучались подходы к лечению гиперхолестеринемии, показал, что более высокая степень достигнутого снижения ХС ЛПНП коррелировала с пропорциональным уменьшением риска осложнений ССЗ.

Таблица 2. Схемы применения статинов, используемые в исследованиях			
Статин/доза, мг	Малая	Средняя	Высокая
Аторвастатин	–	10-20	40-80
Флувастатин	20-40	40 (2 р/день)	–
Флувастатин пролонгированного действия	–	80	–
Ловастатин	20	40	–
Питавастатин	1	2-4	–
Правастатин	10-20	40-80	–
Розувастатин	–	5-10	20-40
Симвастатин	10	20-40	–
Примечание: дозирование для снижения суммарного риска ССЗ атеросклеротического генеза у взрослых в соответствии с руководством ACC/АНА по лечению гиперхолестеринемии 2013 г.			

Имеющаяся информация об использовании высоких доз статинов для профилактики в популяции взята из исследования JUPITER. В данном испытании после 2 лет наблюдения продемонстрирован повышенный риск возникновения СД на фоне приема статинов по сравнению с плацебо (3,2 против 2,4%; ОР 1,25; 95% ДИ 1,05-1,49), о котором не сообщалось в работах, где применяли средние или низкие дозы статинов. Вторичный анализ показал, что многие случаи СД в исследовании JUPITER имели место у участников, у которых, возможно, исходно присутствовали другие факторы риска развития СД (например, повышение уровня глюкозы крови натощак или ожирение).

Выводы

Частота возникновения ССО в популяции увеличивается линейно с уровнем риска ССЗ. Порога, при котором частота событий резко возрастает, не существует. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в настоящее время доступные калькуляторы расчета риска склонны переоценивать вероятность возникновения ССЗ, предполагая низкую выгоду. Вопросы, которые следует рассмотреть, включают неопределенность современных методов прогнозирования риска, общую вероятность осложнений ССЗ в популяции, известные и неизвестные негативные эффекты, связанные с использованием статинов, и предпочтения пациентов.

Эксперты USPSTF сделали вывод о том, что взрослым пациентам, которые курят или имеют дислипидемию, СД либо АГ и риск возникновения осложнений

ССЗ в течение 10 лет $\geq 10\%$, необходимо рекомендовать использование статинов в низких/средних дозах. Взрослые пациенты с СД или дислипидемией и риском возникновения осложнений ССЗ в течение 10 лет $\geq 20\%$, скорее всего, получают пользу от использования статинов.

Взрослым пациентам, которые курят или имеют дислипидемию, СД или АГ и риск возникновения ССО в течение 10 лет от 7,5 до 10%, клиницисты могут выборочно рекомендовать прием статинов в низких/средних дозах. Поскольку пользу от статинотерапии получит меньшее количество представителей этой группы, решение о начале приема статинов в низких/средних дозах должно отражать общепринятые рекомендации, в которых соотносятся потенциальные преимущества и негативные эффекты, а также учитывать неопределенность в отношении прогнозирования риска и индивидуальные предпочтения пациента, в том числе является ли для него приемлемым долгосрочное ежедневное использование лекарств.

Практические рекомендации относительно начала статинотерапии в качестве первичной профилактики у лиц в возрасте ≥ 76 лет

Пациенты в возрасте ≥ 76 лет не были включены ни в одно из рандомизированных исследований, где оценивалось использование статинов для первичной профилактики ССЗ. Таким образом, данные о наличии потенциальных преимуществ в результате начала использования статинов для первичной профилактики в этой возрастной группе ограничены.

Потенциальные негативные воздействия. Данные о потенциальном вреде применения статинов для первичной профилактики осложнений ССЗ у лиц в возрасте ≥ 76 лет являются весьма ограниченными. Эмпирические данные свидетельствуют о том, что в преклонном возрасте после поправки на другие факторы риска очень низкий уровень ХС может ассоциироваться с повышенным риском летального исхода.

Текущая практика. Актуальные данные Национальной программы проверки здоровья показывают, что почти половина (47,6%) жителей США в возрасте ≥ 75 лет принимают рецептурные гиполлипидемические препараты. Большинство ($>80\%$) этих пациентов используют статины в монотерапии. В исследованиях не сравнивалось применение гиполлипидемических препаратов с целью первичной и в качестве вторичной профилактики, поэтому определить, сколько участников имели в анамнезе ИМ или ишемический инсульт, не представляется возможным. Другое исследование с использованием данных из Медицинского обзора панели расходов и дифференцировкой пациентов по наличию/отсутствию васкулярной патологии, показало, что уровень применения статинов среди лиц в возрасте ≥ 80 лет с целью первичной профилактики увеличился с 9% в 1999-2000 гг. до 34% в 2011-2012 гг.

Общество AMDA в рамках кампании «Выбирай разумно» к одному из 10 фактов, которые должны подвергать сомнению врачи и пациенты, отнесли назначение гиполлипидемических препаратов пациентам с ограниченной продолжительностью жизни (старше 70 лет, особенно в возрасте ≥ 85 лет) вследствие повышенной вероятности неблагоприятного соотношения польза/риск.

Другие подходы к профилактике

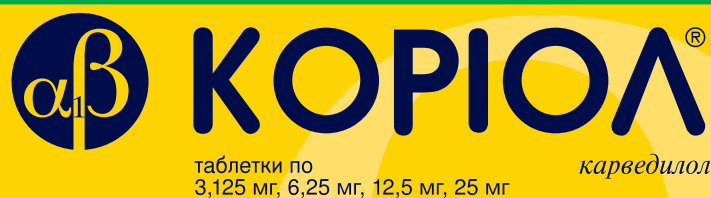
Эксперты USPSTF сформулировали и другие рекомендации относительно профилактики ССЗ у взрослых. Они включают использование аспирина для превенции ССЗ, ЭКГ-скрининг с целью выявления патологии коронарных сосудов, учет нетрадиционных факторов риска в оценке риска ССЗ, скрининг высокого АД, скрининг уровня глюкозы в крови и СД 2 типа, проведение медико-санитарных мероприятий по отказу от курения, консультирование для поддержания здорового питания и физической активности в рамках профилактики ССЗ у взрослых, а также скрининг и лечение ожирения у взрослых.

Рекомендации печатаются в сокращении. Полная версия документа доступна на официальном веб-ресурсе USPSTF: www.uspreventiveservicestaskforce.org

Подготовила Татьяна Ковтюх



Довіра препаратам KRKA – це довіра
європейським інноваціям та високій якості



Дозування

Показання	Початкова доза	Підтримуюча доза	Максимальна доза
Есенціальна гіпертензія	12,5 мг 1 раз на добу (вранці) або 6,25 мг 2 рази на добу*	25 мг 1 раз на добу (вранці) або 12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу
Стабільна стенокардія	12,5 мг 2 рази на добу*	25 мг 2 рази на добу*	50 мг 2 рази на добу Хворі, старші за 70 років: 25 мг 2 рази на добу

* Показання зареєстроване для доз 3,125 мг та 6,25 мг

ХСН	Початкова доза, кратність прийому на добу, мг	Орієнтовні добові дози на етапах титрування, кратність прийому на добу, мг	Цільова доза, кратність прийому на добу, мг	Загальний період титрування
	3,125 × 2	12,5–25–37,5–50 × 2**	25–50 × 2	Від кількох тижнів до кількох місяців

**Пацієнтові необхідно приймати найвищу дозу, яку він добре переносить.

Для пацієнтів з вагою більше 85 кг дозу можна обережно збільшити до 50 мг 2 рази на день. Коріол можуть приймати пацієнти з ХСН, які не переносять ІАПФ. Якщо з'являються симптоми артеріальної гіпотензії, посилюється серцева недостатність, спочатку слід розглянути можливість зменшення дози діуретика або ІАПФ, а якщо цього недостатньо, необхідно зменшити дозу Коріолу або тимчасово припинити лікування.

Склад: карведилол 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг. **Фармакотерапевтична група.** Блокатори α - та β -адренорецепторів. Код АТХ C07A GO2. **Побічні явища.** Часто — бронхіт, пневмонія, інфекції верхнього відділу дихальних шляхів, інфекції сечовивідних шляхів; головний біль, запаморочення, втома; постуральна гіпотензія, брадикардія, артеріальна гіпертензія, втрата свідомості, особливо на початку лікування, стенокардія, підвищене серцевиття; задишка, набряк легень, астма; нудота, діарея, абдомінальний біль. Рідко — депресія, порушення сну, парестезія, вертиго; периферичні порушення кровообігу (холодні кінцівки), переміжна кульгавість або хвороба Рейно, периферичний набряк, атріовентрикулярна блокада, прогресування серцевої недостатності; закладеність носа; сухість у роті, запор, блювання, періодонтит, мелена; сухість очей, порушення зору, подразнення очей. Метаболічні порушення: збільшення маси тіла; біль у кінцівках, артралгія, судоми; порушення сечовипускання, імпотенція. Нечасто — висип, зуд, кропив'янка, червоний плесканий лишай, підвищене потовиділення, псоріаз чи погіршення псоріазу, алопеція. Дуже рідко — підвищена чутливість (алергічна реакція); порушення функції нирок у хворих із дифузним порушенням периферичних артерій, ниркова недостатність, гематурія, альбумінурія, нетримання сечі у жінок. Лабораторні показники: рідко — підвищений рівень трансаміназ у сироватці крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, зменшення рівня протромбіну, порушений контроль глюкози в крові (гіперглікемія, гіпоглікемія) у пацієнтів з уже існуючим цукровим діабетом, гіперхолестеринемія, глюкозурія, гіперкаліємія, гіпертригліцеридемія, гіпонатріємія, підвищення рівнів лужної фосфатази, креатиніну, сечовини, гіперурикемія. Інші побічні ефекти: рідко — грипоподібні симптоми, підвищення температури, дуже рідко — анафілактичні реакції, можливі прояви латентного діабету, симптоми існуючого діабету можуть посилитися під час терапії. За винятком запаморочення, порушень зору і брадикардії, жоден із описаних вище побічних ефектів не є дозозалежним. **Фармакологічні властивості.** Карведилол — це неселективний β -блокатор із судинорозширювальним ефектом. Він також має антиоксидантні та антипроліферативні властивості. Завдяки кардіоселективній блокаді β -адренорецепторів препарат зменшує артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень та серцевий викид. Карведилол знижує тиск у легених артеріях та у правому передсерді. Шляхом блокади α 1-адренорецепторів він спричиняє периферичну вазодилатацію та знижує системний судинний опір. Завдяки цим ефектам карведилол розслаблює серцевий м'яз та запобігає розвитку нападів стенокардії. У пацієнтів із серцевою недостатністю це призводить до підвищення фракції викиду з лівого шлуночка та зменшення симптомів хвороби. **Категорія відпуску.** За рецептом.

02/2013, 2013–0018718, Unigift, Ukraine.

Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.
Розповсюджується на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування препарату.
P.C.: № UA/4128/01/01 від 13.09.2012; № UA/4128/01/02 від 12.04.2011;
№ UA/4128/01/03 від 12.04.2011; № UA/4128/01/04 від 13.09.2012.

За детальнішою інформацією звертайтеся:
ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127, п/с 42,
тел.: +380 44 354-26-68, факс: +380 44 354-26-67,
веб-сайт: www.krka.ua, ел. пошта: info.ua@krka.biz



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

К. Чен-Скарабеллі, Л. Дж. Сараволац, І. Мурад та ін., США

Критичний огляд застосування карведилолу при ішемічній хворобі серця

Карведилол – β -блокатор (антагоніст β -адренергічних рецепторів) третього покоління із судинорозширювальною дією завдяки антагонізму до α_1 -адренергічних рецепторів. Крім антиішемічних ефектів у міокарді, препарат має потужні антиоксидантні й антипроліферативні властивості.

Кардіопротекторний ефект β -блокатора, що проявляється зниженням смертності після інфаркту міокарда (ІМ), був продемонстрований у багатьох дослідженнях з використанням різних представників цього класу. Вважається, що β -блокатори забезпечують кардіопротекцію за допомогою низки механізмів, таких як збереження міокарда в гострому періоді ІМ, антифібриляторні й антиоксидантні ефекти, попередження наступного інфаркту, покращення гомеостазу і вповільнення розвитку атеросклерозу. У цьому огляді представлені лабораторні та клінічні дані стосовно карведилолу в контексті ішемії, ІМ, артимії і постінфарктного ремоделювання.

Карведилол та ішемія

Карведилол послаблює негативні наслідки ішемії і реперфузії завдяки пригніченню адгезії і активації нейтрофілів, знешкодженню активних форм кисню, покращенню ендотеліальної функції і безпосередній вазодилатації.

Антиоксидантні властивості карведилолу забезпечуються кабазоловим фрагментом у його складі. Крім знешкодження вільних радикалів, карведилол зберігає ендогенні антиоксидантні системи (вітамін Е, глутатіон), які зазвичай виснажуються в умовах окислювального стресу. За антиоксидантною активністю карведилол у 10 разів перевершує вітамін Е. Крім того, багато метаболітів карведилолу мають у 50-100 разів вищу антиоксидантну дію порівняно з вихідним препаратом (і до 1000 разів вищу порівняно з вітаміном Е).

Важливою складовою ішемічного пошкодження міокарда є накопичення лейкоцитів у ділянці ішемії. Нейтрофіли є джерелом кисневих радикалів, хемокинів і протеолітичних ферментів, які посилюють ішемічне пошкодження. В умовах ішемії і реперфузії карведилол значно знижує нейтрофілну інфільтрацію міокарда шляхом суперсії генів, які регулюють експресію молекули міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1). У пацієнтів з артеріальною гіпертензією карведилол порівняно з пропранололом сильніше інгібував окислювальний стрес у поліморфноядерних клітинах і мононуклеарах, а також більш виражено знижував рівні С-реактивного білка.

Завдяки знешкодженню вільних радикалів і зменшенню ендотеліальної дисфункції карведилол може покращувати відновлення кровотоку в міокарді після реперфузії, попереджувати агрегацію тромбоцитів і послаблювати пошкодження міокарда нейтрофілами.

Усі захворювання, що прискорюють атеросклероз, у тому числі гіпертензія, дисліпідемія, куріння і цукровий діабет, супроводжуються ендотеліальною дисфункцією.

Лікування карведилолом значно зменшує ендотеліальну дисфункцію, викликану різними станами, які одночасно є факторами кардіоваскулярного ризику. Цей ефект забезпечується здатністю препарату пригнічувати окислення ліпопротеїнів низької щільності – процес, який стимулює утворення пінистих клітин і прискорює формування атеросклеротичних бляшок.

Bank і співавт. (2007) у рандомізованому дослідженні вивчали вплив метопрололу і карведилолу на ендотеліальну функцію та окислювальний стрес у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2 типу. Порівняно з метопрололом карведилол значно покращував ендотелійзалежну вазодилатацію плечової артерії ($p < 0,001$). Цей ефект карведилолу також спостерігався в дослідженні

Nishioka і співавт. (2007) у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією.

Важливим механізмом, завдяки якому карведилол забезпечує потужну кардіо- і вазопротекцію, є судинорозширювальна дія в результаті блокади α_1 -адренорецепторів. Вазодилатація артерій може посилювати колатеральний кровоток в ішемізованих ділянках і таким чином зменшувати ішемічні пошкодження міокарда. Крім того, α_1 -блокада знижує навантаження на серце і потреби міокарда в кисні, завдяки чому може зменшувати об'єм інфаркту. Карведилол також здатен покращувати гіперемічний коронарний кровоток, що є дуже важливим у пацієнтів з мікросудинною стенокардією і «німою» ішемією за відсутності стенозу епікардіальної артерії.

Попереднє лікування карведилолом при гострому інфаркті міокарда

Стресіндукована симпатична відповідь у гострому періоді ІМ може негативно впливати на прогноз. Hansen і співавт. (1994) вивчали здатність попереднього лікування карведилолом попереджувати або зменшувати потенційні негативні ефекти підвищених рівнів адреналіну плазми у здорових добровольців і отримали такі результати.

Адреналін викликав значне зниження сироваткових рівнів калію, магнію, кальцію і фосфатів, збільшення рівнів глюкози, вільних жирних кислот і гліцерину. Усі ці негативні ефекти значно зменшувались або повністю нівелювалися попереднім лікуванням карведилолу. Інфузія адреналіну також супроводжувалася значним підвищенням систолічного артеріального тиску і зниженням діастолічного артеріального тиску. Карведилол суттєво послаблював ці ефекти адреналіну і повністю нівелював адреналініндуковане збільшення навантаження на серце. Крім того, карведилол попереджував викликану адреналіном пролонгацію інтервалу QTc, яка є фактором ризику аритмій і негативного прогнозу після ІМ.

Лікування карведилолом після інфаркту міокарда

У дослідженні Basu і співавт. (1997) спостерігали пацієнтів з ІМ, які протягом 6 міс після інфаркту приймали карведилол. Крім зниження артеріального тиску і частоти серцевих скорочень, терапія карведилолом значно покращувала діастолічне наповнення (Е/А), зменшувала ремоделювання серця і значно знижувала ризик кардіальних подій.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому багатоцентровому дослідженні CAPRICORN оцінювали ефекти карведилолу в пацієнтів з ІМ і систолічною дисфункцією. Після спостереження протягом 1,3 року було встановлено, що карведилол знижував загальну смертність на 23% ($p = 0,031$). У перші 30 днів після інфаркту в групі карведилолу спостерігали зниження летальності на 42%, частоти фатального або нефатального повторного ІМ на 43% і комбінованої кінцевої точки (смерть, нефатальний ІМ або зупинка серця) на 42%. Отже, призначення карведилолу після ІМ забезпечує значне покращення безпосередніх і віддалених результатів.

Ремоделювання після ІМ характеризується прогресивними змінами форми, розмірів і товщини лівого шлуночка, що асоціюється зі зниженням погіршенням його функції і погіршенням прогнозу. Карведилол може сповільнювати цей процес за допомогою багатьох механізмів, таких як зменшення потреби міокарда в кисні, зниження тиску наповнення, навантаження на лівий шлуночок

і нейрогормональної активації. Нові дослідження також встановили, що лікування карведилолом знижує рівні прозапальних цитокінів TNF і IL-6 та підвищує рівень протизапального цитокіну IL-10 у міокарді. Крім того, карведилол знижує активність матриксних металопротеїназ MMP-2, MMP-9 і рівень моноцитарного хемоатрактантного протеїну MCP-1 та підвищує експресію тканевого інгібітора металопротеїназ TIMP-2.

Карведилол у лікуванні стабільної стенокардії

У пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією карведилол значно покращує переносимість фізичних навантажень, а також збільшує фракцію викиду лівого шлуночка в спокої. У дослідженні Rodriguez і співавт. (1986) за допомогою 24-годинного ЕКГ-моніторингу встановили, що карведилол знижує загальну кількість депресій сегмента ST на 57%. Kishida і співавт. (1990) у схожому дослідженні продемонстрували, що карведилол також значно знижує ступінь депресії сегмента ST і тривалість таких епізодів.

Антиаритмічні властивості карведилолу

В експериментальних дослідженнях було встановлено, що карведилол володіє антиаритмічними й антифібриляторними властивостями в нормальному й ішемізованому міокарді. Завдяки блокувальній дії щодо повільних кальцієвих каналів карведилол доцільно застосувати для профілактики надшлуночкових аритмій і аритмій, індукованих ішемією і реперфузією, таких як фібриляція передсердь і суправентрикулярна тахікардія.

У пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування, карведилол значно знижує ризик пароксизмальної фібриляції передсердь порівняно з метопрололу сукцинатом й атенололом (Merritt et al., 2003; Acikel et al., 2008). У дослідженні CAPRICORN карведилол значно знижував частоту надшлуночкових аритмій (на 52%; $p = 0,0015$), фібриляції/тріпотіння передсердь (на 59%; $p < 0,0001$) і злоякісних шлуночкових аритмій (на 70%; $p < 0,0001$).

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні в пацієнтів із серцевою недостатністю внаслідок ІХС або ідіопатичної дилатаційної кардіоміопатії карведилол, що призначався в дозах 12,5-50 мг двічі на день протягом 6 міс, значно покращував функцію лівого шлуночка і знижував частоту шлуночкових аритмій.

Висновки

Хоча багато β -блокаторів мають кардіопротекторні властивості і їх використання при ІМ і ХСН стає загальнопоширеною практикою, ці препарати суттєво відрізняються за здатністю захищати міокард. Карведилол – унікальний представник класу β -блокаторів з кількох причин. Крім антиішемічних властивостей і покращення переносимості фізичних навантажень, карведилол чинить додатковий вазодилатуючий ефект, антиоксидантну й антиапоптогенну дію, інгібує міграцію нейтрофілів і м'язових клітин судин, попереджує ремоделювання міокарда після ІМ. Ці властивості були продемонстровані в експериментальних і клінічних дослідженнях з наступним зниженням захворюваності і смертності в пацієнтів з ІХС і ХСН. Загалом наявні докази свідчать про те, що карведилол слід вважати β -блокатором вибору в цій популяції.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Chen-Scarabelli C. et al. A Critical Review of the Use of Carvedilol in Ischemic Heart Disease. <http://www.medscape.com/viewarticle/775467>

Переклав з англ. Олексій Терещенко



На фармацевтичному ринку України представлено препарат Коріол від компанії KRKA

Тривалий позитивний досвід практичного використання препарату Коріол засвідчує його важливу роль у лікуванні есенціальної артеріальної гіпертензії (у вигляді монотерапії та як складова комбінованих підходів), хронічної стабільної стенокардії, хронічної серцевої недостатності. Висока ефективність та сприятливий профіль безпеки карведилолу були неодноразово продемонстровані в масштабних клінічних дослідженнях, виконаних відомими науковцями.

Коріол (карведилол), що є представником класу β -блокаторів, забезпечує потужну кардіо- та вазопротекцію завдяки численним терапевтичним ефектам: він послаблює негативні наслідки ішемії та реперфузії, зменшує вираженість ендотеліальної дисфункції, пригнічує окислення ліпопротеїнів низької щільності, чинить судинорозширювальну дію. Доведено здатність Коріолу зменшувати об'єм ураження, попереджувати ремоделювання та покращувати прогноз за наявності інфаркту міокарда; отримано дані про його антиаритмічні властивості.

Коріол досить зручний у застосуванні. Наявність широкого діапазону дозування (карведилол таблетки 3,125 мг; 6,25 мг; 12,5 мг; 25 мг № 28 і № 30) і кількості таблеток в упаковці є беззаперечною перевагою засобу та дозволяє клініцистам обирати оптимальний режим лікування залежно від індивідуальних потреб хворого.

Кардиалгии и абдоминалгии вертеброгенного и миофасциального происхождения

Боль является чрезвычайно сложным феноменом, и далеко не всегда поиски причин болевого синдрома заканчиваются ясным соматическим диагнозом. У ряда больных природа торакальных и абдоминальных болей остается невыясненной, что приводит к диагностическим и лечебным ошибкам, неправильному выбору тактики лечения и даже неоправданным оперативным вмешательствам.

Так, в 10-30% случаях после аппендэктомии при гистологическом исследовании не находят каких-либо морфологических изменений, при этом клиника острого аппендицита может быть обусловлена вертеброгенным псевдоаппендикулярным синдромом Лемана, встречающимся при поражении 10-12 нижнегрудных корешков справа. Коронарография, проводимая больным с клинической картиной типичной стенокардии, выявляет нормальное состояние коронарных артерий у 10-20% этих больных, а у пациентов с атипичной картиной стенокардии неизменные коронарные артерии обнаруживают в 70% случаев. Пациенты с кардиалгиями и абдоминалгиями вертеброгенного и миофасциального генеза, как правило, в течение длительного периода времени ведут поиск субстрата своего заболевания, а возможность появления болей в связи со скелетно-мышечными и вегетативными факторами чаще всего представляется им маловероятной. Зачастую интересны, не найдя анатомический субстрат болевого синдрома, испытывают затруднения в тактике ведения таких больных и направляют их к неврологу. Поэтому неврологический взгляд на данную проблему становится все более актуальным.

Кардиалгии вертеброгенного и миофасциального происхождения

Формирование кардиалгии на фоне патологии позвоночника обусловлено наличием тесных связей шейных позвоночно-двигательных сегментов (ПДС) и сердца через симпатические образования шейной области с соответствующими сегментами спинного мозга. Возможно существование двух кругов патологической импульсации: проприоцептивной — из пораженного ПДС (позвоночника, поперечно-реберных суставов, шейного ребра, передней лестничной мышцы, лопатки, грудной клетки, руки) в проекционную зону дерматомы, миотома и склеротомы; афферентной — из сердца через диафрагмальный нерв, спинной мозг в перипартикулярные ткани шейного отдела позвоночника и верхнего плечевого пояса с последующей проекцией на кожу в соответствующие зоны Захарьина-Геда. Болевая импульсация из этих порочных кругов достигает по спиноталамическому пути коры больших полушарий головного мозга. Вследствие этого боли, связанные с поражением позвоночника, периферических суставов верхней конечности, могут проецироваться на область сердца, нередко имитируя приступы коронарогенной хронической, а также острой ишемической болезни сердца. Важным и частым механизмом кардиалгий некоронарного происхождения является раздражение окончаний синувентриального нерва с последующей компенсаторной реакцией в виде спазма определенных мышечных групп верхнеквадрантной зоны с их биомеханической перегрузкой, то есть с формированием миофасциальной дисфункции с образованием триггерных точек и, соответственно, возникновением боли. Миофасциальные синдромы могут развиваться на фоне дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, но могут иметь и другой генез (травма, растяжение, напряжение мышц и т. д.). Основными клиническими формами миофасциальных нарушений, в рамках которых могут возникать боли в грудной клетке и области сердца, являются синдромы большой и малой грудных мышц, реже — синдром передней лестничной мышцы.

Кардиалгический синдром вертеброгенного и миофасциального происхождения характеризуется мышечно-тоническими и дистрофическими изменениями в области передней грудной стенки с характерными болевыми проявлениями. Больные могут предъявлять жалобы на боли в левой половине передней грудной стенки, постоянного характера, но усиливающиеся при

резких поворотах головы, туловища, отведении рук в стороны, подъеме тяжестей, сильном кашле, иногда боли появляются или усиливаются в положении лежа на левом боку. Обычно пациенты расценивают подобные боли как сердечные, но отмечают, что прием нитратов не дает положительного эффекта. Пальпация мышц передней грудной стенки выявляет признаки миофасциальной дисфункции в виде локальных болезненных зон и уплотнений. Патогномоничными признаками миофасциальной боли являются миофасциальные триггерные точки — зоны локальной болезненности в мышце, механическое давление на которые вызывает не только интенсивную локальную, но и отраженную боль. Возникновение боли и активация триггерных точек в большой грудной мышце происходит при подъеме тяжестей, особенно перед собой, нагрузке руки в положении отведения, длительном нахождении с опущенными надплечьями, что приводит к сокращению мышцы. Боль иррадирует по передней поверхности грудной стенки, медиальной поверхности плеча и предплечья. При миофасциальной дисфункции малой грудной мышцы, возникающей вследствие травматизации при резком или длительном боковом отведении плеча и запрокидывании руки, в т. ч. во время сна, при работе с вытянутыми и приподнятыми руками, боль напоминает стенокардитическую. Болевые ощущения локализируются по среднеключичной линии на уровне III-V ребер и иррадируют в руку по ульнарному краю до кисти, сопровождаясь парестезиями. Это обусловлено компрессией сосудисто-нервного пучка между клювовидным отростком лопатки, первым ребром и напряженной малой грудной мышцей. Боли и активация триггерных точек усиливаются при ходьбе с тростью, приступах кашля, сдавлении мышцы ремнем сумки или рюкзака.

Реберно-грудинный синдром («синдром передней грудной стенки», «костохондрит», «реберно-грудинная хондродинамия») является одной из наиболее частых причин болей в грудной клетке. При пальпации обнаруживаются множественные зоны болезненности: в левой парастернальной области, в проекции грудных мышц и грудины. При поражении верхних реберных хрящей боль иррадирует в область сердца, обычно усиливается при движениях грудной клетки. Боль может быть стреляющей и длиться несколько секунд или же тупой, ноющей, продолжающейся несколько часов или дней. Часто отмечается связанное с болью ощущение напряженности, обусловленное спазмом мышц. Пальпация области реберно-хрящевых сочленений помогает выявить источник боли, если он расположен в этих отделах. С целью дифференциальной диагностики с коронарной болью применяются блокады межреберных нервов с введением местных анестетиков по задней подмышечной линии, приносящие пациентам выраженное облегчение. Болезненность при надавливании на мечевидный отросток грудины (ксифодия или ксифоидальгия) может сопровождаться болями по передней поверхности грудной клетки и в эпигастрии. Интенсивность боли может варьировать от слабой до высокой и требует исключения коронарной патологии или острых заболеваний органов брюшной полости. Боль может возникать или усиливаться при наклоне вперед и поворотах туловища, а особенно после приема пищи, приводящего к увеличению давления за мечевидным отростком. При глубокой пальпации мечевидного отростка боль может иррадиировать за грудину, а также в надплечья и спину. При ксифоидальгии не выявлено каких-либо специфических рентгенологических изменений.

Диагностика миофасциальных болей основывается на результатах локальной пальпации мышц передней грудной стенки (большой, малой грудных и других),

оценке функции мышц, выявлении триггерных точек и интенсивности боли, пальпации парастернальных точек. Характерными для кардиалгий вертеброгенного и миофасциального происхождения являются связь боли с движением позвоночника (сгибание, разгибание, повороты шеи и туловища), усиление болей при кашле, чихании, натуживании, напряжение и болезненность мышц при пальпации. При обследовании пациентов обнаруживаются признаки вертебрального синдрома (деформация и биомеханические нарушения позвоночника, ограничение движений в нем, напряжение и болезненность паравертебральных мышц, наличие зон гиперестезии или гипестезии). Диагностическое значение имеет уменьшение болей при проведении лечебно-медикаментозных блокад, «сухой пункции», мануальной терапии, постизометрической релаксации. Изменения на спондилограммах подтверждают наличие у больного дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника; но необходимо помнить, что обнаружение указанных признаков еще не является достаточным аргументом для рассмотрения связи возникших болей в области сердца с наличием дегенеративных изменений в позвоночнике. Только тщательное обследование и сотрудничество врачей разных специальностей позволит исключить коронарные причины кардиалгии. Кроме того, важно знать, что при усилении вертеброгенных миотонических реакций на фоне дистрофического процесса в шейном двигательном сегменте у больных с наличием коронарного атеросклероза возможна так называемая рефлекторная стенокардия, то есть сердечно-болевой синдром смешанного генеза. Поэтому возможно сочетание и наложение симптомов вертеброгенной патологии и ишемической болезни сердца, что нередко затрудняет диагностику и, соответственно, адекватную терапию.

Абдоминалгии вертеброгенной и мышечной природы

Природа этих абдоминалгий обусловлена вертебро-вегетовисцеральными взаимосвязями, что объясняется анатомо-физиологическими особенностями строения соматической и вегетативной нервной системы, взаимодействие которых происходит при тесном участии позвоночника. Выделяют неререфлекторный и рефлекторный варианты. При неререфлекторном первичная ноцицептивная афферентация из пораженного органа может дестабилизировать механизмы обработки сенсорных сигналов на входе в сегментарный аппарат. Это приводит к раздражению нейрогенных групп заднего рога спинного мозга с возбуждением сенсорных каналов, принадлежащих миодерматому и развитию в дерматоме, миотоме, склеротоме и спланхнотоме участков гипералгезии. — формируется так называемый «порочный круг» висцеровертебровисцерального влияния. Рефлекторный вариант может иметь вертебровисцеральную, висцеромоторную и висцеросклеротомную природу. Основой понимания рефлекторной вертеброабдоминальной боли должен служить тот факт, что присутствие органического повреждения нервных стволов необязательно; в данном случае импульсы передаются из рецепторов пораженного позвоночника или других тканей. При данном типе боли может формироваться порочный круг вертебровисцеровертебральных влияний. Вертеброгенный характер болей может быть обусловлен дегенеративными изменениями в позвоночнике, туберкулезом, опухолью или травмой позвоночника. При вертеброгенных заболеваниях отраженные боли в области живота характеризуются одновременным и более выраженным болевым синдромом непосредственно в области позвонков и спины, локальным напряжением мышц спины, болезненностью при перкуссии соответствующего позвонка или его суставов, ограничением подвижности. При этом при локализации процесса в нижнегрудных сегментах рефлекторные мышечно-тонические и компрессионные синдромы проявляются в виде опоясывающих одно- или двусторонних болей в области живота (обычно в зоне того или иного корешка), иногда локальными изменениями тонуса мышц, имеющими четкую связь с движениями в позвоночнике.

Выделяют три группы вертеброгенных висцеральных синдромов:

а) висцералгические синдромы — характеризуются превалированием в клинической практике болевых ощущений, которые локализуются в области определенного органа; механизм их возникновения связан с раздражением корешковых структур, симпатических ганглиев, а также нарушением вегетативной нейротрофической регуляции внутренних органов (например, ишемические расстройства, вызванные регионарным изменением сосудистого тонуса);

б) висцеродисфункциональные синдромы — проявляются нарушением функций органа без возникновения выраженных органических изменений в его тканях (например, вертеброгенный гастростаз или метеоризм); этот синдром особенно характерен для поражения узлов пограничного симпатического ствола;

в) висцеродистрофические синдромы вертеброгенной природы — поражения внутренних органов возникают вследствие нарушения нейротрофической функции вегетативной нервной системы; по своей сути они составляют начальную стадию формирования соматического заболевания, которые в дальнейшем могут переходить в определенную нозологическую форму.

Миофасциальные болевые синдромы, сопровождающиеся абдоминальной болью, характерны для локальных мышечных гипертонусов в области прямых, косых, поперечной мышц живота, подвздошно-реберной мышцы груди, многораздельных мышц и пирамидальной мышцы. Генез таких болей составляют не только вертеброгенные причины, но длительное мышечное напряжение, например у спортсменов, травмы брюшной стенки, операции в данной области и др. Больные могут жаловаться на «жжение в животе» или «тяжесть», боли чаще односторонней локализации, сочетаются с болью в пояснице и спине перманентного характера. Важными характеристиками подобных болей являются связь с движением туловища, изменением внутрибрюшного давления, ограничением движений. При миофасциальных болях выявляют болезненные при пальпации мышцы, триггерные точки. Иногда формируется симфизостернальный синдром Брюггера: обычно после нескольких люмбалгических

эпизодов в момент физического перенапряжения появляются боли в области брюшной стенки, которые становятся постоянными, усиливаются при кашле, чихании, резких поворотах туловища. Корешковые синдромы на грудном уровне позвоночника встречаются редко, поэтому абдоминальные корешкового характера встречаются нечасто. Диагноз вертебро- и миогенной абдоминалгии подтверждается хорошим эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Нередко при болях в животе или грудной клетке врачи пользуются термином «межреберная невралгия», но под маской этого термина чаще всего выступают миофасциальные, корешковые боли или постгерпетическая невралгия. Межреберную невралгию как самостоятельную нозологическую форму в настоящее время не выделяют.

Терапия вертеброгенных и миофасциальных кардиалгий и абдоминалгий должна быть направлена на вертебральные и экстравертебральные механизмы патогенеза в соответствии с существующей тактикой лечения вертеброгенных и миофасциальных синдромов. В лечении большое значение имеют комбинации НПВП и миорелаксантов. Применение миорелаксантов позволяет снизить дозу НПВП и тем самым уменьшить возможность появления нежелательных эффектов. При выборе НПВП следует отдавать предпочтение препаратам с большей противоболевой и противовоспалительной активностью. Важным при выборе препарата является наличие нескольких лекарственных форм, целесообразнее начать лечение с инъекционных форм с переходом на таблетированные. Среди миорелаксантов следует выбирать препараты с наименьшим числом возможных побочных эффектов и большей терапевтической широтой. Эффективным методом местного воздействия являются лечебно-медикаментозные блокады, основная их цель — блокирование боли и устранение ее этиопатогенетических основ. Наиболее часто используется комбинация из нескольких препаратов: дексаметазона, лидокаина, цианкобаламина. Возможно применение локальной терапии препаратами с хондропротекторным действием, например хондроитина и глюкозамина сульфата. Это позволяет снизить потребность в НПВП, улучшить метаболизм хрящевой ткани; кроме того,

эти препараты обладают некоторым анальгезирующим действием. Применяются также немедикаментозные методы терапии: физиотерапия, мануальная терапия, постизометрическая релаксация, «сухие пункции», ЛФК, акупунктура, чрескожная электростимуляция, электромагнитная терапия и др. Одним из перспективных направлений коррекции мышечно-тонического компонента представляется использование методов биологической обратной связи. К современным и перспективным методам немедикаментозной терапии относится кинезиотейпирование. Данный метод появился в середине 1970-х и основан на использовании специальных эластичных хлопковых лент, покрытых гипоаллергенным акриловым клеем для закрепления на коже пациента. С помощью кинезиотейпирования можно нормализовать мышечный тонус, используя мышечные техники, за счет воздействия на поверхностную и глубокую проприорецепцию тканей. Эти методики актуально использовать для коррекции патобиомеханики, опосредованно воздействуя на тонус мускулатуры. Местно улучшить микроциркуляцию и перфузию тканей позволяют лимфодренажные техники кинезиотейпирования. Обезболивающий и противовоспалительный эффекты появляются через несколько минут после аппликации тейпа, пациент ощущает уменьшение боли, тепло в области наложения тейпа, увеличение объема движений. Применение различных техник аппликации кинезиотейпа дает уникальную возможность проводить коррекцию биомеханики каждого пациента с учетом его индивидуальных особенностей, что способствует более эффективному регрессу болевых проявлений.

Пациенты с кардиалгиями и абдоминалгиями вертеброгенного и миофасциального генеза, имея патологию «на стыке специальностей», представляют собой немалую диагностическую и лечебную трудность для практикующего врача. Именно поэтому важно сотрудничество и коллегиальность между врачами различных специальностей в принятии решения об окончательном диагнозе и выборе оптимальной тактики лечения.

Список литературы находится в редакции.

Лечащий врач, 2017, № 2.



АНОНС

Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
ГО «Українська асоціація профілактичної медицини»
Харківський національний медичний університет
Управління охорони здоров'я
Харківської обласної державної адміністрації
Департамент охорони здоров'я
Харківської міської ради
Харківське медичне товариство

Науково-практична конференція

«Щорічні терапевтичні читання: медикаментозна та немедикаментозна профілактика неінфекційних захворювань: погляд у майбутнє»

20 квітня, м. Харків

Місце проведення: м. Харків, просп. Любова Малої, 2а,
ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»
Початок: 10:00

Тематичні напрями

- Питання стану здоров'я населення
- Організаційні та медико-соціальні проблеми профілактики НІЗ працюючого населення
- Епідеміологія та рання діагностика НІЗ
- Практичні аспекти медикаментозної та немедикаментозної профілактики НІЗ
- Нові технології в профілактичній медицині
- Доказова профілактика в охороні здоров'я
- Багатофакторний підхід до профілактики НІЗ

Оргкомітет

Тел.: + 380 (57) 370-61-79; +380 (57) 373-90-28
Заявки з поміткою «Конференція 20 квітня 2017 р.»
надсилати на e-mail: it_org_dudar@mail.ru

АНОНС



Науково-практична конференція з міжнародною участю

«V наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

8-9 червня, м. Дніпро

Місце проведення: Єврейський діловий центр
«Менора» (вул. Шолом Алейхема, 4/26).

Наукова програма заходу охоплює питання:

- епідеміології захворювань органів травлення;
- етіології та патогенезу органів травлення;
- профілактики, діагностики та лікування, в тому числі хірургічного, захворювань органів травлення;
- дитячої гастроентерології;
- міждисциплінарного підходу у веденні хворих з патологією органів травлення;
- нутріціології, дієтології та лікувального харчування.

Науковий керівник — директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов.

Детальну інформацію про конференцію буде розміщено на сайті ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»: gastro.org.ua

Оргкомітет

Діденко В.І., тел.: +380 (56) 760-33-05
e-mail: gastrodnepr@gmail.com
Гравіровська Н.Г., тел.: +380 (50) 134-92-54;
+380 (98) 828-45-47
e-mail: gastro.grav@gmail.com





Висока якість препаратів КРКА базується на більш ніж 60-річному досвіді

Великі можливості великого сартану



Вальсакор®
валсартан 80 мг, 160 мг, 320 мг

Вальсакор® Н
валсартан 80 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 12,5 мг

Вальсакор® HD
валсартан 160 мг/гідрохлортіазид 25 мг,
валсартан 320 мг/гідрохлортіазид 25 мг

Валодіп
амлодіпін 5 мг/валсартан 80 мг,
амлодіпін 5 мг/валсартан 160 мг,
амлодіпін 10 мг/валсартан 160 мг

Вальсакор Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг або 80 мг або 160 мг або 320 мг валсартану; Вальсакор Н80: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 80 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н160: 160 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD160: 160 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор Н320: 320 мг валсартану та 12,5 мг гідрохлортіазиду; Вальсакор HD320: 320 мг валсартану та 25 мг гідрохлортіазиду. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Прості препарати антагоністів ангіотензину II. Код АТХ C09C A03. **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих та дітей віком від 6 до 18 років. Артеріальна гіпертензія (таблетки 40 мг). Лікування артеріальної гіпертензії у дітей віком від 6 до 18 років. Постінфарктний стан. Лікування клінічно стабільних пацієнтів із симптоматичною серцевою недостатністю або асимптоматичною систолічною дисфункцією лівого шлуночка після нещодавно перенесеного (12 годин – 10 днів) інфаркту міокарда. Серцева недостатність. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, тиск яких відповідно не регулюється монотерапією. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; підвищена чутливість до будь-якого сульфонамідного препарату; тяжкі порушення функції печінки, цироз печінки та холестази; анурія, порушення функції нирок [кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв.], гемодіаліз; рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпокальціємія або симптоматична гіперурикемія, вагітність та період годування груддю. **Побічні реакції.** Зниження гемоглобіну, зниження гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищена чутливість, включаючи сироваткову реакцію, підвищення калію у сироватці крові, гіпонатріємія, запаморочення, постуральне запаморочення, втрата свідомості, головний біль, безсоння, зниження лібідо, вертимо, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, серцева недостатність, васкуліт, кашель, фарингіт, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, вірусні інфекції, абдомінальний біль, нудота, діарея, підвищення значень печінкової проби, включаючи підвищення білірубину в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, висипання, свербіж, міалгія, артралгія, ниркова недостатність та порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, підвищення креатиніну у сироватці крові, підвищення азоту сечовини у крові, астения, підвищена втомлюваність. **Фармакологічні властивості.** Валсартан – це активний, специфічний антагоніст рецепторів ангіотензину II. Він діє селективно на підтип рецепторів AT₁, відповідальних за відомі ефекти ангіотензину II. Валсартан не пригнічує активності АПФ (відомого також як кініназа II), що перетворює ангіотензин I на ангіотензин II та каталізує розпад брадікініну. Антагоністи ангіотензину II не спричиняють кашлю, оскільки не впливають на активність ангіотензинперетворювального ферменту і не посилюють продукцію брадікініну та субстанції Р. Лікування валсартаном пацієнтів з артеріальною гіпертензією призводило до зниження артеріального тиску, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. В комбінації з гідрохлортіазидом досягається значне додаткове зниження артеріального тиску. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Валодіп Склад: Валодіп валсартан 80мг/амлодіпін 5мг № 28, Валодіп валсартан 160мг/амлодіпін 5 мг № 28 Валодіп валсартан 160мг/амлодіпін 10 мг №28, **Лікарська форма:** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати інгібіторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ C09D B01. **Показання.** Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодіпіном або валсартаном. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу (максимально допустимі дози компонентів препарату – 10 мг амлодіпіну, 320 мг валсартану). **Побічні реакції:** середня частота периферичного набряку, яку визначали в усьому діапазоні доз, становила 5,1 %. Небажані реакції, що раніше відзначалися при застосуванні одного з компонентів препарату (амлодіпіну або валсартану), можуть також виникати і при застосуванні препарату Валодіп, навіть якщо вони не були відмічені у ході проведення клінічних досліджень або в постмаркетинговий період. **Побічні дії, що виникають при застосуванні амлодіпіну:** часто – блювання, нечасто – алопеція, порушення ритму роботи кишечника, диспсія, диспное, риніт, гастрит, гіперплазія ясен, гінекомастія, гіперглікемія, імпотенція, збільшення частоти сечовипускання, лейкопенія, загальне нездужання, зміни настрою, міалгія, периферична невралгія, панкреатит, гепатит, тромбоцитопенія, васкуліт, ангіоневротичний набряк і мультиформна еритема, безсоння. **Побічні дії, що виникають при застосуванні валсартану –** зниження рівня гемоглобіну, зниження рівня гематокриту, нейтропенія, тромбоцитопенія, підвищення рівня калію в сироватці крові, підвищення значення печінкових проб, у тому числі концентрації білірубину в сироватці крові, ниркова недостатність і порушення ниркових функцій, гіпонатріємія, серцева недостатність, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, ангіоневротичний набряк, міалгія, васкуліт, реакції гіперчутливості, у тому числі сироваткова хвороба.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

ТОВ "КРКА УКРАЇНА", вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42, 01015, м. Київ
тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: Info.ua@krka.biz, www.krka.ua



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

Вплив фіксованої комбінації валсартану і амлодипіну на нічний артеріальний тиск у пацієнтів з гіпертензією типу non-dipper

Переконливі докази свідчать, що підвищений артеріальний тиск (АТ) є важливим фактором ризику ішемічної хвороби серця, інсульту і глобальної смертності. У великих рандомізованих дослідженнях було чітко продемонстровано, що зниження АТ зменшує ризик кардіоваскулярної захворюваності та смертності. На сьогодні існує велика кількість ефективних антигіпертензивних препаратів, але їх призначення в монотерапії дозволяє досягти цільових рівнів АТ (<140/90 мм рт. ст.) лише у 20-30% пацієнтів. У нещодавніх дослідженнях було встановлено, що комбінована терапія, до складу якої входить принаймні два антигіпертензивні агенти, дозволяє досягти цільового АТ у більшості хворих. Сучасні настанови з метою покращення контролю АТ рекомендують призначати комбіновану антигіпертензивну терапію як першу лінію лікування артеріальної гіпертензії (АГ).

На сьогодні великої популярності набули фіксовані комбінації (ФК) 2 або 3 препаратів завдяки таким перевагам, як кращий комплаєнс пацієнтів, більша тривалість дії, краща фармакодинаміка, нижча частота і вираженість клінічних та метаболічних побічних ефектів, ширший спектр відповіді, більш швидке досягнення цільового АТ і зменшення вартості лікування.

Залежно від профілю зниження АТ у нічний час (≥ 10 або $< 10\%$) пацієнтів з АГ класифікують як *dippers* або *non-dippers* відповідно. Антигіпертензивна терапія впливає і на денний, і на нічний АТ, але прогностична значимість АТ у нічний час є більшою. Отже, для покращення діагностики і під час лікування АГ доцільно використовувати 24-годинний амбулаторний моніторинг АТ (АМАТ).

Метою цього дослідження було вивчити потенційні переваги ФК валсартану і амлодипіну порівняно з поєднаним призначенням валсартану і амлодипіну як окремих препаратів або в монотерапії в пацієнтів з АГ і профілем АТ типу *non-dipper*.

Методи

До дослідження увійшли дорослі чоловіки і жінки з есенціальною АГ 2-3 стадії і профілем АТ *non-dipper*. Критеріями виключення були гіпертензія білого халата, зловживання алкоголем (> 120 г/добу), значні системні супутні захворювання (крім діабету) і знижена ниркова функція (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м²). Пацієнтів рандомізували на 4 групи для призначення ФК валсартану/амлодипіну (160/5 мг), вільної комбінації валсартану 160 мг і амлодипіну 5 мг, монотерапії амлодипіном 10 мг або валсартаном 320 мг.

Усім пацієнтам вимірювали систолічний і діастолічний АТ (САТ і ДАТ), проводили фізикальний огляд і електрокардіографію у 12 відведеннях у спокої. Для АМАТ використовували компактний цифровий прилад NIBP2 (Del Mar Reynolds Medical Ltd., Велика Британія), отримані дані аналізували за допомогою програмного забезпечення CardioNavigator (Sraselabs Healthcare Inc., США). Прилад був налагоджений таким чином, щоб вимірювати АТ з інтервалом 15 хв протягом денних годин і кожні 30 хв уночі, що відповідає близько 80 вимірюванням за добу. Щоб не відволікати пацієнтів показниками АТ, дисплей приладу був деактивований.

Крім АТ, за допомогою АМАТ визначали частоту серцевих скорочень (ЧСС) і навантаження АТ. Аналізу підлягали дані, в яких принаймні 80% вимірювань були валідними. Межі денного і нічного періодів визначали залежно від режиму сну кожного пацієнта.

Результати

У дослідження включили 195 пацієнтів. За вихідними клініко-демографічними характеристиками групи терапії були добре збалансованими. Середній вік хворих становив 52 роки, індекс маси тіла – 29 кг/м^2 . Супутній діабет мали 13-17% пацієнтів, дисліпидемію – 20-23%. Середня тривалість АГ становила 31 міс, середній офісний АТ – $161/94$ мм рт. ст.

Після 4 тиж лікування середній 24-годинний САТ значно знизився (зі $136,1 \pm 9,0$, $135,1 \pm 10,1$, $136,9 \pm 13,0$, $134,5 \pm 4,6$ мм рт. ст. до $126,6 \pm 9,7$, $128,2 \pm 14,6$, $129,4 \pm 10,9$, $127,0 \pm 9,5$ мм рт. ст. у групах ФК, ВК, амлодипіну і валсартану відповідно; $p < 0,001$), так само, як і нічний САТ (зі $129,7 \pm 7,5$, $129,6 \pm 7,4$, $129,5 \pm 11,8$, $128,8 \pm 8,5$ мм рт. ст. до $120,1 \pm 10,8$, $120,2 \pm 16,1$, $123,4 \pm 10,6$,

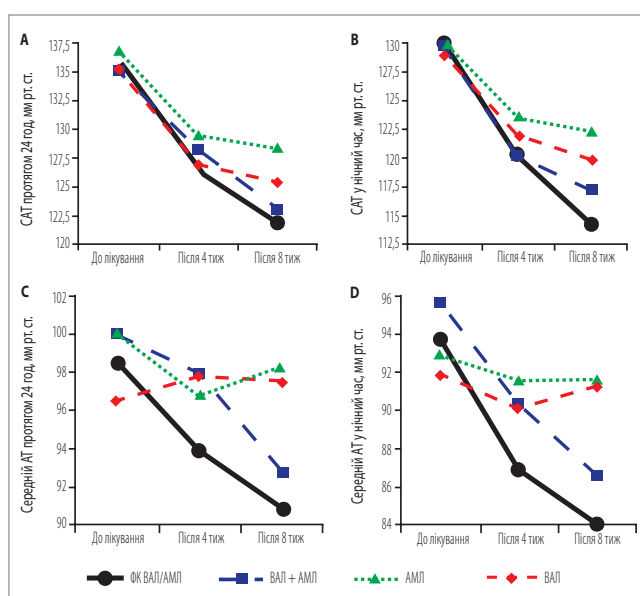


Рис. 1. Систолический і середній АТ у пацієнтів, рандомізованих для прийому фіксованої комбінації валсартану і амлодипіну; валсартану і амлодипіну як окремих препаратів; валсартану або амлодипіну в монотерапії, після 4 і 8 тиж лікування

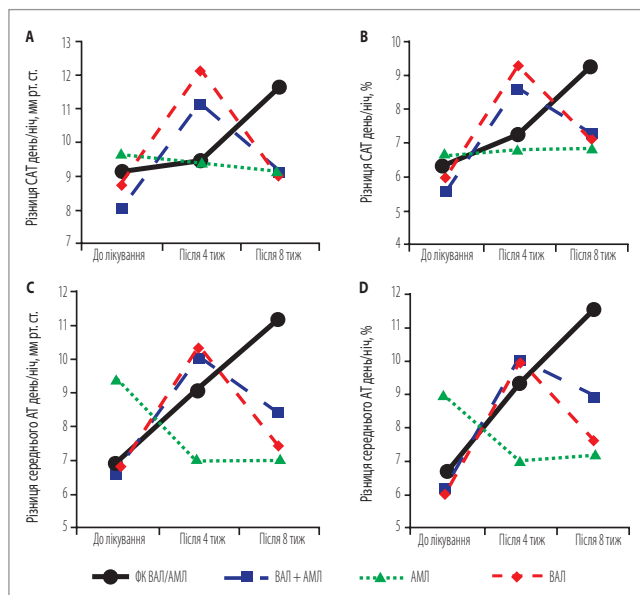


Рис. 2. Різниця в середньому АТ і САТ у денний і нічний час у пацієнтів, рандомізованих для прийому фіксованої комбінації валсартану і амлодипіну; валсартану і амлодипіну як окремих препаратів; валсартану або амлодипіну в монотерапії, після 4 і 8 тиж лікування

$118,1 \pm 11,5$ мм рт. ст. відповідно; $p < 0,001$), без статистично значної різниці між групами (рис. 1 А, В). Між 4-м і 8-м тижнем середній 24-годинний і нічний САТ майже не змінився в групах монотерапії амлодипіном або валсартаном, але продовжив значне зниження в обох групах комбінованого лікування (24-годинний САТ до $121,9 \pm 8,4$ і $123,1 \pm 10,0$ та нічний САТ до $114,0 \pm 8,7$ і $117,1 \pm 11,5$ мм рт. ст. у групах ФК і ВК відповідно; $p < 0,001$ і $p < 0,01$ порівняно з вимірюванням на 4-му тижні)

(рис. 1 А, В). У групах комбінованого лікування також спостерігалось значне зниження середнього АТ після 4 тиж з подальшим зниженням після 8 тиж терапії (рис. 1 С, D). У групі валсартану 24-годинний середній АТ спочатку дещо підвищився, потім залишався незмінним між 4-м і 8-м тижнем. У групі амлодипіну цей показник спочатку значно знизився, а потім дещо підвищився.

До лікування різниця між динамікою АТ у денний і нічний час була подібною в 4 групах. Після 4 тиж лікування цей показник значно збільшився в групах комбінованої терапії і в групі валсартану: САТ з $9,1 \pm 3,1$ ($6,2 \pm 3,3\%$), $8,0 \pm 2,4$ ($5,5 \pm 1,7\%$), $8,7 \pm 3,5$ ($5,9 \pm 2,5\%$) мм рт. ст. до $9,4 \pm 3,8$ ($7,2 \pm 2,5\%$), $11,1 \pm 4,1$ ($8,5 \pm 3,1\%$) і $12,1 \pm 5,5$ ($9,2 \pm 3,6\%$) мм рт. ст.; середній АТ з $7,0 \pm 2,4$ ($6,7 \pm 2,4\%$), $6,6 \pm 1,9$ ($6,2 \pm 1,7\%$) і $6,8 \pm 2,9$ ($6,5 \pm 2,8\%$) мм рт. ст. до $9,1 \pm 3,6$ ($9,3 \pm 3,7\%$), $10,1 \pm 3,3$ ($10,0 \pm 3,5\%$) і $10,4 \pm 4,2$ ($10,0 \pm 3,9\%$) мм рт. ст. у групах ФК, ВК і валсартану відповідно ($p < 0,05$) (рис. 2). З 4-го по 8-й тиждень різниця між денними і нічними показниками САТ продовжувала зростати лише в групі ФК (САТ з $9,4 \pm 3,8$ ($7,2 \pm 2,5\%$) до $11,6 \pm 3,9$ ($9,1 \pm 2,8\%$) мм рт. ст. і середній АТ з $9,1 \pm 3,6$ ($9,3 \pm 3,7\%$) до $11,2 \pm 3,5$ ($11,5 \pm 3,4\%$) мм рт. ст. ($p < 0,001$ порівняно з показниками до лікування; $p < 0,01$ порівняно з 4-м тижнем). У групах ВК і амлодипіну ця різниця за той самий період значно зменшилась і практично повернулася до вихідного рівня (рис. 2).

Прихильність пацієнтів до лікування була дуже високою і становила 98% в усіх групах. Під час кожного візиту пацієнтів запитували про побічні ефекти і оцінювали наявність периферичних набряків. Останні були найбільш частими небажаними явищами і реєструвались значно частіше в групі монотерапії амлодипіном (19%). Рідкісні побічні явища включали запаморочення, головний біль і загальну слабкість. У будь-якому разі всі режими лікування добре переносились, не спостерігалось жодних випадків серйозних побічних ефектів або клінічно значимих відхилень лабораторних показників, які б потребували відміни або переривання терапії.

Обговорення і висновки

У пацієнтів з АГ 2-3 стадії і профілем АТ *non-dipper* ФК валсартану і амлодипіну асоціювалась зі значним зниженням нічних показників САТ, ДАТ і середнього АТ протягом 8 тиж лікування. Результати також свідчать, що ФК валсартану 160 мг і амлодипіну 5 мг у разі прийому в ранішні години забезпечує ефективний 24-годинний контроль АТ і більш виражено знижує добові САТ, ДАТ і середній АТ при зіставленні з монотерапією валсартаном 320 мг або амлодипіном 10 мг. Порівняно з вільною комбінацією валсартану і амлодипіну фіксована комбінація цих препаратів асоціювалась з додатковим зниженням 24-годинного САД приблизно на 2,2 мм рт. ст. Ця різниця є клінічно значимою, оскільки раніше було чітко продемонстровано, що зниження САТ на 3 мм рт. ст. супроводжується зменшенням смертності від інсульту на 8%, від ішемічної хвороби серця – на 5% і загальної смертності на 4%.

Нездатність до нічного зниження АТ (профіль *non-dipper*) є фактором ризику кардіоваскулярної смерті навіть у пацієнтів з нормотензією. Нещодавно було встановлено, що більш висока різниця між денним і нічним АТ корелює зі зниженням екскреції альбуміну з сечею. У проведеному дослідженні лише в групі ФК валсартану і амлодипіну спостерігалась стабільна і значна тенденція до збільшення різниці між денним і нічним АТ за рахунок більш вираженого зниження АТ у нічний час, що дозволило змінити профіль пацієнтів з прогностично несприятливого *non-dipper* на сприятливий *dipper*.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Erdogan D. et al. The Effect of Fixed-Dose Combination of Valsartan and Amlodipine on Nighttime Blood Pressure in Patients With Non-Dipper Hypertension Turk Kardiyol Dern Ars 2016; 44 (5): 404-413.

Переклав з англ. Олексій Терещенко



З представлених на ринку України європейських лікарських засобів першим і єдиним генеричним комбінованим препаратом є Валодіп компанії КРКА. Хочеться відзначити унікальність Валодіпу, що полягає у власному синтезі молекул валсартану та амлодипіну, поєднаних в одній таблетці. Саме за таку інновацію комбінації двох діючих речовин у таблетці компанія КРКА отримала патент. Валодіп – це одна таблетка, що має низку переваг: подвійний антигіпертензивний ефект, покращену переносимість і доступну ціну.

Валодіп випускається в таких дозах: 5 мг амлодипіну / 80 мг валсартану № 28; 5 мг амлодипіну / 160 мг валсартану № 28; 10 мг амлодипіну / 160 мг валсартану № 28.

Таким чином, комбіновані препарати, зокрема Валодіп, дозволяють ефективно знизити артеріальний тиск до цільових цифр, захистити органи-мішені, підвищити прихильність пацієнтів до лікування. Валодіп – інноваційний препарат, компоненти якого не лише ефективно знижують АТ, а й позитивно впливають на тривалість і якість життя хворих.

Подагра: как не попасть в «капкан»?

Подагра – как спички: НПВП – гасят огонь, колхицин (профилактически) – держит спички мокрыми, ингибиторы ксантиноксидазы – удаляют спички. М.А. Becker

Подагра издавна считалась «благородным» заболеванием. Им страдали выдающиеся личности – императоры, полководцы, философы. В списке известных пациентов – Леонардо да Винчи, Иван Грозный, Чарльз Дарвин, Оливер Кромвель и даже сам Гиппократ... Кстати, именно его соотечественники окрестили подагру «капканом для ног». В то время причину заболевания видели в малоподвижном образе жизни, переедании, злоупотреблении вином на фоне значительной умственной нагрузки. И только в XVIII в. ученые впервые обнаружили в почечных камнях, образующихся у больных подагрой, мочевую кислоту.



В настоящее время известно: подагра связана с нарушением пуринового обмена, что ведет к повышению концентрации мочевой кислоты в крови и накоплению ее солей – уратов – в суставах и внутренних органах. В норме в человеческом организме пурины распадаются до мочевой кислоты, которая выводится почками. Если концентрация мочевой кислоты превышает пороговые значения, ее кристаллы откладываются в суставах, почках, мягких тканях. Как же не попасть в этот «капкан»? Вопросы, связанные с профилактикой и лечением подагры, мы адресовали главному внештатному специалисту Министерства здравоохранения Украины по специальности «Ревматология», заведующему кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктору медицинских наук, профессору Олегу Борисовичу Яременко.

Насколько распространены такие заболевания, как подагра и острый подагрический артрит, в Украине и в мире?

– Подагра является одним из наиболее частых воспалительных заболеваний суставов. По распространенности этот недуг превосходит ревматоидный артрит. Подагра в 80% случаев появляется в возрасте от 35 до 50 лет, причем чаще ею страдают мужчины. Это связано с тем, что у них в сыворотке крови уровень мочевой кислоты выше, поскольку ее продукция имеет точки биохимического соприкосновения с синтезом мужских половых гормонов. Хотя подагра может дебютировать и в более молодом возрасте, пик заболеваемости приходится на 40±5 лет, что, очевидно, связано с динамикой активности ферментативных систем, снижение которой происходит после 35 лет.

Каковы факторы риска при подагре и провоцирующие обстоятельства, которые могут привести к развитию острого подагрического артрита?

– В контексте этого вопроса давайте разделим пациентов с первичной подагрой, которая возникает самостоятельно

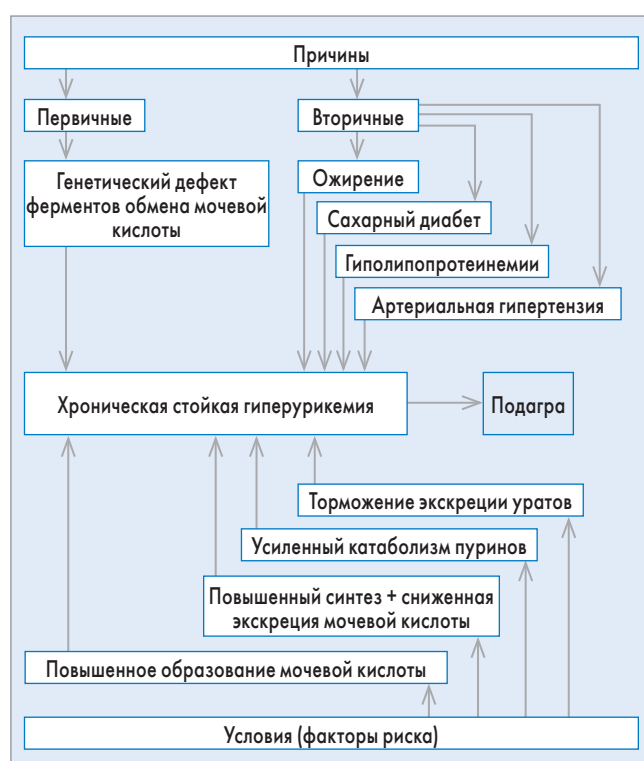


Рис. 1. Причины и факторы риска подагры

как генетически детерминированное заболевание, и больных со вторичной подагрой, при которой повышение концентрации мочевой кислоты в крови вызвано какими-то иными факторами. Чаще всего это заболевания почек, сопровождающиеся нарушениями экскреторной функции, или прием медикаментозных средств, в частности диуретиков. Здесь хочется сказать, что в числе 20% женщин, страдающих подагрическим артритом, весомую долю составляют спортсменки, балерины, танцовщицы, которые часто употребляют диуретики для снижения веса.

Причиной развития первичной подагры является генетическое несовершенство ферментативных систем, которые обеспечивают синтез и выведение мочевой кислоты из организма (рис. 1). Гиперурикемия, или повышение уровня мочевой кислоты в крови, ассоциируется с ожирением и метаболическим синдромом. Что касается обстоятельств, провоцирующих приступ подагры, то можно выделить два момента. Это внешние факторы, приводящие к повышению уровня мочевой кислоты, нарушения пищевого поведения, локальное и/или общее охлаждение.

Для развития приступа подагры необходимо, чтобы мочевая кислота кристаллизовалась, а поскольку точка кристаллизации зависит от температуры и уровня мочевой кислоты, то артриты и тофусы возникают в тех местах, которые легче всего подвергаются воздействию холода. Это, к примеру, ушные раковины, периферические суставы (нижних конечностей) (рис. 2). Классический пример будущего пациента с подагрой – мужчина, который ходит на рыбалку, долгое время стоит в холодной воде в резиновых сапогах; нередко такое времяпрепровождение сопровождается употреблением спиртных напитков. Повышение уровня мочевой кислоты и переохлаждение – сочетание именно этих факторов чаще всего приводит к развитию острого подагрического приступа.

Какие продукты и медикаменты способствуют повышению уровня мочевой кислоты в крови?

– Относительно пищевых продуктов не могу не отметить, что в обновленных рекомендациях по подагре Европейской противоревматической лиги (EULAR), опубликованных в конце прошлого года, их список заметно обновился. Если все предыдущие согласительные документы базировались на данных исследований 1980-х годов, то в последующем было проведено несколько новых испытаний, результаты которых позволили существенно изменить и дополнить этот перечень.

Согласно данным обновленных рекомендаций, не оказывает влияния на уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и даже несколько снижает его употребление кофе и крепкого чая. Раньше считалось, что кофеин, наоборот, повышает концентрацию мочевой кислоты. Нежирные молочные продукты способны снижать уровень мочевой кислоты, а напитки, содержащие фруктозу, апельсиновый и яблочный соки – повышать ее концентрацию, о чем ранее не было известно. В настоящее время доказано, что бобовые, которые содержат большое количество белка и ранее относились к продуктам с ограниченным потреблением или рассматривались как нежелательные в рационе, не повышают уровень мочевой кислоты. Прием 200 мл сухого красного вина в день тоже не оказывает влияния на данный показатель и, соответственно, на риск развития подагрического артрита, тогда как пиво и крепкие спиртные напитки по-прежнему включены в категорию крайне нежелательных к употреблению. К ней относятся и морепродукты.

Что касается медикаментозных средств, то основными препаратами, прием которых сопряжен с повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, являются мочегонные средства. В первую очередь это касается тиазидных диуретиков, которые входят в состав многих антигипертензивных лекарственных препаратов / схем антигипертензивной терапии. Несколько меньше этот эффект у индапамида, который позиционируется как метаболически нейтральный диуретик. Однако убедительных доказательств того, что он не повышает уровень мочевой кислоты, все же нет.

С другой стороны, – и это важная информация, полученная недавно и уже отраженная в рекомендациях 2016 года, –

в распоряжении врачей имеются препараты, способные снижать уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Это лосартан и антагонисты кальция, используемые для лечения артериальной гипертензии, или их комбинация. Для пациентов с гиперурикемией и подагрой, которые получают терапию по поводу артериальной гипертензии, это очень актуально, поскольку последняя довольно часто может сочетаться с подагрой, в том числе в рамках метаболического синдрома.

Также исследования последних лет позволили ученым сделать вывод о том, что способностью снижать уровень мочевой кислоты в крови обладают статины и фибраты. Напомню, что способностью несколько уменьшать гиперурикемию обладает и лефлуномид – базисный препарат, используемый для лечения хронических аутоиммунных артропатий.

Какие проявления подагры следует считать нетипичными и как часто они встречаются?

– Изредка подагрический артрит может развиваться по типу острого полиартрита. В одной из классификаций выделен вариант «ревматоидоподобный подагрический полиартрит». Это создает некоторые сложности для ранней диагностики. Столь нетипичная форма – дебют в виде ревматоидоподобного полиартрита – чаще встречается у женщин.

При типичном моноартрите не менее чем в половине случаев вначале поражаются плюснефаланговые суставы стопы. При повторных эпизодах вовлекаются суставы свода стопы, потом голеностопные суставы, коленные суставы, то есть артрит постепенно поднимается выше.

В литературе встречаются казуистические случаи, описывающие возникновение тофусов в различных отделах позвоночника, костях таза. Это несколько странно, потому что там довольно высокая по сравнению с таковой в дистальных отделах тела температура. Тем не менее данный факт можно объяснить тем, что создавшемуся положению вещей предшествовали какие-то травмы или повреждения в этих местах. Нередко даже традиционный дебют подагрического артрита начинается с поражения скомпрометированных суставов (если таковые были), особенно у спортсменов. Нетипичные проявления подагрического артрита регистрируются приблизительно в 10% случаев.

Хочется акцентировать внимание на еще одном важном моменте. В большинстве случаев первый приступ возникает

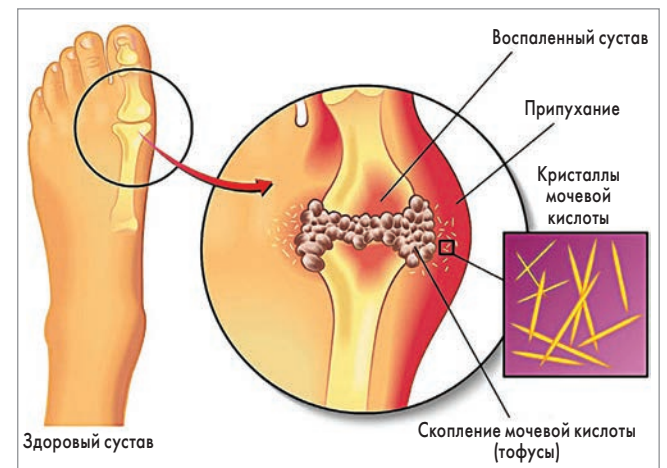


Рис. 2. Локализация тофусов

внезапно, длится в течение 5-7 дней и купируется самостоятельно. Однако нередко ситуации, когда пациенты обращаются к специалистам, а те на основании покраснения и отека конечности, например стопы, устанавливают диагноз «рожа» и назначают больному антибактериальные препараты. После курса антибиотикотерапии покраснение и отек исчезают, хотя на самом деле даже в отсутствие лечения эффект был бы аналогичным.

Повторюсь: первые симптомы подагрического артрита проходят самостоятельно за 5-7 дней и не требуют проведения терапии. Почему я акцентирую на этом внимание? Потому что такие назначения не просто вводят в заблуждение пациента: вследствие ложных представлений о том, что лекарства оказывают терапевтический эффект, задерживаются диагностика подагры и начало лечения.

Требуется ли бессимптомное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови назначения гипоурикемических средств?

– Нет, не требуется. В рекомендациях EULAR говорится о том, что начинать уратснижающую терапию необходимо у пациентов, у которых наблюдаются повторные приступы подагрического артрита (2 раза в год и чаще), имеются тофусы,

поражения почек (уратная нефропатия — мочекаменная болезнь либо интерстициальный подагрический нефрит). В остальных случаях нет доказательств того, что медикаментозное снижение уровня мочевой кислоты в крови способно предотвратить развитие подагры или другие нарушения, связанные с гиперурикемией. Более того, это лечение может сопровождаться побочными эффектами, риск развития которых выше, чем потенциальная польза в виде снижения уровня мочевой кислоты.

Далеко не у всех людей с повышенным уровнем мочевой кислоты развивается подагрический артрит или подагрическая нефропатия, поэтому всегда следует учитывать клиническую симптоматику. Хотя в ряде национальных рекомендаций, например японских, а также в согласительных документах некоторых европейских стран указано, что при уровне мочевой кислоты >640 мкмоль/л потенциальное негативное влияние на сосуды, почки, суставы является значительным, поэтому при бессимптомной гиперурикемии и высоких ее концентрациях уратснижающую терапию начинать все-таки нужно.

В качестве первого шага во всех руководствах предлагается диетотерапия. И только в случае, если она в течение 2-3 месяцев не обеспечивает хотя бы тенденции к нормализации уровня мочевой кислоты, рассматривается вопрос о медикаментозном достижении ее целевых значений.

В клинической практике нередко ошибки, которые допускают как сами пациенты, прочитав о подагре в Интернете, так и врачи, мало знакомые с этой патологией. В частности, это касается вопросов о том, когда следует начинать уратснижающую терапию, какими препаратами проводить лечение и каковы целевые уровни мочевой кислоты в сыворотке крови. Не могли бы уточнить данные моменты для наших читателей?

— Наиболее распространенной ошибкой является начало приема уратснижающих препаратов во время обострения. Это приводит к тому, что приступ затягивается или приобретает рецидивирующий характер. Данный феномен наблюдается у 30-40% больных, поэтому общим правилом является начало назначения уратснижающей терапии не ранее чем через 3-4 недели после завершения последнего приступа артрита. Более того, в европейских и американских рекомендациях 2016 года в первые 6 месяцев лечения любым уратснижающим препаратом рекомендуется проводить профилактику подагрических артритов медикаментозно при помощи НПВП в средних дозах или колхицина в дозе 0,5-1 мг/сут. Такая тактика продемонстрировала эффективность в предупреждении обострения суставного синдрома, провоцируемого началом гипоурикемической терапии.

Какие препараты использовать для проведения уратснижающей терапии? В большинстве случаев с этой целью применяется аллопуринол, известный препарат, который хорошо переносится и дает возможность достичь целевых уровней мочевой кислоты. При наличии противопоказаний или ограничений (аллергические реакции, желудочно-кишечная непереносимость, значительное снижение скорости клубочковой фильтрации) рекомендуется фебуксостат или его комбинация с урикозурическими средствами, например с бензбромароном. Пошагово повышая дозу, с помощью данного подхода можно достичь целевого уровня мочевой кислоты, который для лиц без поражения почек и тофусов составляет <360 мкмоль/л, а для пациентов с тяжелой подагрической артропатией, тофусами или патологией почек — <300 мкмоль/л. Таким образом, существует четкий коридор значений, обеспечивающих оптимальный клинический результат.

Важно ориентировать пациента, что применение данных медикаментозных средств должно быть пожизненным. Вместе с тем нежелательно длительное уменьшение уровня мочевой кислоты <240 мкмоль/л. Имеются данные нескольких исследований, в которых показано, что при столь низких концентрациях мочевой кислоты повышается риск развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и боковой амиотрофический склероз. Это логично, поскольку мочевая кислота играет важную роль в ряде метаболических процессов, обеспечивающих нормальное функционирование нервной системы.

Еще раз подчеркну: уровень мочевой кислоты имеет стратегическое значение в ведении больных с подагрой, и врачу необходимо донести это до сознания пациента. В первые 3 месяца от начала гипоурикемической терапии больной должен каждые 3-4 недели проверять данный показатель, затем гипоурикемические препараты титруются до тех пор, пока не будет достигнут целевой коридор. В дальнейшем определять концентрацию мочевой кислоты (а при необходимости — корригировать гипоурикемическую терапию) следует раз в 3 месяца.

Какое лечение применяется при артериальной гипертензии на фоне подагры?



«Подагра» (1799): иллюстрация британского художника и гравера Джеймса Гилрея (1757-1815)

— Вторичная подагрическая артериальная гипертензия опосредована нарушениями со стороны почек. Если имеют место связанные с гиперурикемией поражения почек в виде интерстициального нефрита или мочекаменной болезни, то для лечения гипертензии используются те же препараты, что и при гипертонической болезни. При этом следует избегать назначения диуретиков, а предпочтительными будут медикаменты, которые способны дополнительно снижать уровень мочевой кислоты в крови, то есть лосартан и антагонисты кальция.

Каков алгоритм диагностики подагрической нефропатии (подагрической почки)?

— Первый этап диагностики — общий анализ мочи. У значительной части больных с подагрой, особенно у лиц с подагрической нефропатией, в мочевом осадке определяются ураты, из которых чаще всего состоят почечные конкременты. Следующий этап — проведение всем пациентам с гиперурикемией ультразвукового исследования почек для выявления мочекаменной болезни.

Несколько сложнее диагностируется интерстициальный нефрит, ассоциированный с гиперурикемией. В качестве первого шага диагностического поиска также выполняют общий анализ мочи (типичные изменения — снижение удельного веса, подтвержденное с помощью пробы Зимницкого, и эритроцитурия). На более поздних стадиях интерстициального нефрита снижается скорость клубочковой фильтрации, которую определяют расчетным методом.

Оценка суточной экскреции мочевой кислоты с мочой не имеет ценности в диагностике подагрической нефропатии. В большей степени она используется с целью определения типа нарушений, спровоцировавших гиперурикемию (измененная экскреция или гиперпродукция), что влияет на выбор медикаментозной терапии (назначаются препараты, ускоряющие экскрецию, или ингибиторы синтеза мочевой кислоты соответственно).

Как должна осуществляться нефропротекция при подагре?

— Рациональный подход к нефропротекции предусматривает удержание уровня мочевой кислоты в оптимальном коридоре значений с помощью диеты или ее комбинации с медикаментозной поддержкой. Других методов в настоящее время не существует.

Какие средства являются оптимальными для быстрого купирования приступа острого подагрического артрита?

— Чем дольше длится приступ подагрического артрита, тем более вероятны морфологические и функциональные изменения со стороны пораженного сустава. В обновленных рекомендациях EULAR, как и в предыдущих версиях документа, сообщается, что приступ подагрического артрита должен быть купирован как можно быстрее, а лечение следует начинать в первые часы его развития и продолжать до полного исчезновения симптомов.

С этой целью чаще всего используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в терапевтической дозе. К числу наиболее эффективных относится индометацин, однако при его применении отмечена высокая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и нервной системы. Также высокую результативность демонстрируют диклофенак, нимесулид и эторикоксиб. Не имеет принципиального значения, каков будет путь их введения: пероральный или парентеральный. Ключевым аспектом признано соблюдение адекватного режима дозирования (прием полной терапевтической дозировки в случае перорального использования). Например, для взрослого человека доза диклофенака должна составлять не менее 150-200 мг/сут.

Если имеются противопоказания к приему НПВП или же они продемонстрировали недостаточный эффект, альтернативой может служить колхицин, который в рекомендациях EULAR занимает первую позицию. Лечение колхицином должно быть начато в пределах первых 12 часов от момента

развития приступа подагрического артрита с применением сначала 1 мг, а затем каждый час по 0,5 мг до полного купирования приступа. Общая доза не должна превышать 4-5 мг в связи с риском развития побочных эффектов со стороны ЖКТ. В Украине колхицин не зарегистрирован, поэтому нашим врачам нужно ориентироваться на НПВП или глюкокортикоиды. Разумной и эффективной альтернативой может служить введение глюкокортикоидов пролонгированного действия в пораженный сустав. Как правило, к этому прибегают в отсутствие должного эффекта на фоне применения НПВП в течение нескольких дней.

За рубежом применяются ингибиторы интерлейкина-1, играющего ключевую роль в патогенезе воспалительной артропатии, в частности канакинумаб. Однако стоимость этой группы препаратов высока, поэтому они вряд ли могут рассматриваться в качестве альтернативы в отечественных реалиях.

Быстрый и выраженный противовоспалительный эффект обеспечивает внутривенное введение пеглотиказы, но в Украине она пока что может использоваться только теоретически и в исключительных случаях.

Местная терапия и физиотерапия при подагре. Насколько они необходимы и если да, то какие методы следует использовать?

— Физиотерапия при подагре не показана, поскольку эффект при данном заболевании должен быть достигнут быстро, а это возможно сделать только посредством медикаментозной терапии. В подавляющем большинстве случаев лекарственного арсенала достаточно, чтобы купировать приступ подагрического артрита (в т. ч. тяжелый, затяжной, рецидивирующий). Более того, физиотерапевтические процедуры при подагре, как и при любых активных воспалительных процессах, не только не рекомендуются, а даже противопоказаны в силу возможной интенсификации процесса.

В качестве местной терапии может использоваться локальное охлаждение. К этому методу нередко прибегают сами пациенты, стоя босиком на холодном полу, делая холодные обертывания или прикладывая лед. Это наиболее приемлемые способы местного воздействия в рамках терапии подагрического артрита.

Перечислите, пожалуйста, особенности течения подагры и, соответственно, ее терапии у пациентов пожилого возраста.

— Принципиальных особенностей нет. Нужно учитывать, что с возрастом скорость клубочковой фильтрации снижается и увеличивается частота хронических нефропатий разного генеза (диабетической, гипертонической и др.). У лиц пожилого возраста нередко встречается атеросклероз и его осложнения в виде инфарктов миокарда и инсультов. Пациентам, перенесшим атеротромботические события, не рекомендуется назначать НПВП, исключение составляет только напроксен. Применение глюкокортикоидов, особенно длительное и не внутрисуставно, может быть лимитировано наличием сахарного диабета. У больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации не рекомендуется применять колхицин и НПВП в средних или высоких дозах, поскольку эти препараты усугубляют почечную дисфункцию. То же самое относится к аллопуринолу: его дозы (и это указано в инструкции по медицинскому применению) должны быть ниже у лиц со сниженной клубочковой фильтрацией.

Таким образом, если говорить об уратснижающей терапии, то у лиц пожилого возраста приходится прибегать к использованию фебуксостата, который не требует коррекции дозы при почечной дисфункции.

Если пациент с подагрой приходит к семейному врачу / терапевту, на какие важные моменты следует обратить внимание?

— Если это пациент с гиперурикемией без поражения органов-мишеней, то направлять его к ревматологу не обязательно. Задача семейного врача заключается в том, чтобы:

- убедить больного в целесообразности соблюдения гипоурикемической диеты и обеспечить его соответствующими информационными материалами;

- определить, есть ли угроза развития у данного пациента поражений суставов, почек или сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с гиперурикемией.

Если у пациента наблюдаются ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, поражение почек или суставов, то, скорее всего, целесообразным будет назначение уратснижающей терапии. При отсутствии нарушений со стороны органов-мишеней можно ограничиться рекомендацией диетических мер. Пациента с подагрической артропатией следует направить к ревматологу с целью определения стратегии лечения с учетом факторов риска и особенностей функционирования разных органов и систем. В дальнейшем такой больной может находиться под наблюдением семейного врача.

Подготовила Эльвира Сабадаш

Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры

В 2016 г. Европейская лига против ревматизма (EULAR) представила обновленное руководство по лечению подагры. В создании рекомендаций приняли участие 15 ревматологов, 1 радиолог, 2 врача общей практики, 1 стипендиат, занимающийся научной работой, 2 больных подагрой и 3 эпидемиолога из 12 стран Европы.

Из них была создана целевая группа экспертов, которая в ходе голосования сформировала 3 основополагающих и 11 ключевых клинических положений, освещающих нюансы диагностики и лечения подагры. Каждый пункт оценивался по уровню доказательности, определялся класс рекомендации и рассчитывался средний уровень согласия по 9-балльной шкале, где 9 баллов означали полное согласие с окончательной формулировкой.

Основополагающие принципы

А. Каждому больному подагрой следует предоставить исчерпывающую информацию о патофизиологии заболевания, существующих эффективных способах лечения, сопутствующих заболеваниях и принципах терапии острых подагрических атак и элиминации уратных кристаллов посредством пожизненного контроля сывороточной концентрации мочевой кислоты (СМК) ниже целевых значений.

Несмотря на то что подагра считается излечимым заболеванием, лечение этой патологии для большинства пациентов пока еще не является оптимальным. В недавно опубликованных исследованиях было доказано, что менее 50% больных подагрой получают уратснижающую терапию (УСТ), а при ее назначении в большинстве случаев используются дозы, недостаточные для эффективного снижения СМК до целевых значений. С момента публикации последних рекомендаций в 2006 г. выявлены препятствия для эффективного лечения подагры, отмечена значимость недостатка знаний о сущности заболевания, подчеркнута значимость последующего несоблюдения терапевтических рекомендаций. В одном обсервационном исследовании установлен факт более высокого комплайенса к УСТ хорошо обученных пациентов, что сопровождалось увеличением (на 92%) эффективности лечения в течение 12 мес.

В. Каждому больному подагрой следует дать рекомендации по изменению образа жизни: снижению массы тела (при необходимости), отказу от приема алкоголя (особенно пива, крепких спиртных напитков), сладких напитков, жирной пищи, избыточного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять введение в рацион молочных продуктов с низким содержанием жиров, а также регулярные физические упражнения.

С момента публикации последних рекомендаций (пункт 2) во многих исследованиях было доказано, что снижение массы тела, достигнутое посредством соблюдения диеты или бариатрического вмешательства, является эффективным способом уменьшения СМК. Регулярная физическая нагрузка может снизить высокий уровень смертности, ассоциированный с хронической гиперурикемией. Доказана взаимосвязь между употреблением мяса, алкоголя и увеличением риска развития подагры и острой подагрической атаки.

Модифицируемые факторы риска, в т. ч. употребление сладких напитков,

апельсинового и яблочного сока, пищи, богатой фруктозой, были описаны еще в 2006 г. В соответствии с данными эпидемиологических исследований существует обратная корреляция между приемом кофе, употреблением вишни и развитием подагры; вишня может уменьшить частоту развития острых подагрических атак. В ряде испытаний зафиксирована аналогичная взаимосвязь между приверженностью к молочным продуктам, особенно обезжиренному молоку и низкокалорийному йогурту, и уровнем урикемии.

С. Каждого больного подагрой следует систематически обследовать для выявления сопутствующих заболеваний и кардиоваскулярных факторов риска, включая ухудшение функции почек, ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), инсульт, заболевания периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД) и курение, что должно рассматриваться в качестве неотъемлемой составляющей лечения подагры.

Важность скрининга и лечения АГ, гипергликемии и ожирения у пациентов с подагрой была подчеркнута в предыдущих рекомендациях (пункт 3). С тех пор во многих испытаниях было показано, что гиперурикемия и подагра ассоциированы с хроническим заболеванием почек (ХЗП). В одном популяционном американском исследовании определена распространенность ХЗП (≥ 2 стадии) у пациентов с высоким уровнем урикемии ≥ 10 мг/дл (549,9 мкмоль/л) и больных подагрой: она составила 86 и 53% соответственно. ХЗП может являться основным фактором риска развития подагры, а подагра — причиной возникновения ренальной дисфункции. Следует рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) при установлении диагноза подагры в соответствии с классификацией ХЗП и регулярно контролировать этот показатель одновременно с измерением СМК. Этот пункт также подчеркивает необходимость диагностики других значимых сопутствующих заболеваний, особенно ИБС, СН, инсульта, заболеваний периферических артерий, СД, т. е. ширококомасштабные эпидемиологические исследования доказали, что гиперурикемия и/или подагра — независимые факторы риска развития указанных патологий и летального исхода, обусловленного кардиоваскулярными нарушениями.

Окончательные рекомендации по лечению больных подагрой

1. Лечение острого приступа подагры необходимо начинать как можно раньше. Хорошо информированных пациентов следует обучить самостоятельно принимать медикаменты при первых признаках обострения. Выбор лекарственного средства должен основываться на наличии противопоказаний, предыдущем опыте пациента в лечении этим препаратом, времени, прошедшем с момента обострения, а также количестве и типе пораженных суставов.

Таблица. Уровень доказательности, класс рекомендации и уровень согласия по каждому положению

Номер рекомендации	Уровень доказательности	Класс рекомендации	Уровень согласия
A	—	—	8,9±0,3
B	—	—	8,4±1,1
C	—	—	8,5±0,9
1	1b, 4	A, D	8,4±1,1
2	1b, 3	A, C	8,6±0,7
3	1b, 3	A, C	8,1±0,9
4	2b	B	8,1±0,9
5	1b	A	8,2±0,9
6	3	C	8,8±0,5
7	3	C	8,6±0,7
8	1b, 2b	A, B	8,8±0,4
9	3	C	8,8±0,4
10	1b	A	8,2±1,3
11	3	C	8,2±0,9

Это положение основано на мнении экспертов и вытекает из пункта 1 рекомендаций 2006 г. Учитывая высокую распространенность коморбидности у больных подагрой, а также частый сопутствующий прием медикаментов, целевая группа экспертов сочла необходимым, чтобы рекомендация в отношении выбора препаратов для лечения обострения заболевания основывалась на данных о наличии/отсутствии противопоказаний.

2. Рекомендованной терапией первой линии острого приступа подагры является колхицин (в течение 12 ч с момента обострения) в нагрузочной дозе 1 мг, спустя 1 ч — последующий прием в дозе 0,5 мг и/или нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; при необходимости — совместно с ингибитором протонной помпы — ИПП), пероральные кортикостероиды (преднизолон 30–35 мг/сут на протяжении 3–5 дней) или аспирация содержимого сустава с инъекцией кортикостероида. Следует избегать назначения колхицина и НПВП пациентам с тяжелым нарушением функции почек. Колхицин не следует применять у больных, получающих ингибиторы Р-гликопротеина и/или СYP3A4, такие как циклоспорин или кларитромицин.

Данный пункт объединяет положения пунктов 4–6 рекомендаций 2006 г., в свете новых данных доказательной медицины в них были внесены соответствующие поправки. Основными препаратами для лечения обострений являются колхицин, НПВП, кортикостероиды. Целевая группа экспертов не определила приоритетный препарат в связи с отсутствием данных прямых сравнительных исследований, но, в отличие от пункта 4 рекомендаций 2006 г., рекомендовала рассмотреть целесообразность назначения комбинированной терапии (колхицин/НПВП или колхицин/кортикостероид), которая может быть предложена пациентам с тяжелым течением острой подагры (рис. 1), например при вовлечении в патологический процесс множества суставов.



Рис. 1. Рекомендации EULAR 2016 по лечению обострений у пациентов с подагрой

Примечание: ИЛ-1 — интерлейкин-1.

3. Следует рассмотреть целесообразность назначения НПВП, кортикостероидов (пероральных и инъекционных форм), блокаторов ИЛ-1 для лечения острых подагрических атак у пациентов с частыми обострениями заболевания, имеющими противопоказания к назначению колхицина. Текущее инфекционное заболевание является противопоказанием для назначения блокаторов ИЛ-1. УСТ следует корректировать до достижения целевых значений урикемии после терапии обострения блокатором ИЛ-1.

С момента публикации рекомендаций в 2006 г. доказано, что ИЛ-1 β играет важную роль в развитии воспаления, индуцированного кристаллами мононатрия урата. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) установлено, что анти-ИЛ-1 β моноклональное антитело канакинумаб (150 мг подкожно, одна доза) превосходит триамцинолона ацетонид (40 мг подкожно, одна доза) в уменьшении болевого синдрома у пациентов с обострением заболевания и имеющих противопоказания, не переносящих / не отвечающих на терапию НПВП и/или колхицином. Эти данные способствовали одобрению указанного препарата в странах Европы для лечения пациентов, имеющих противопоказания к назначению колхицина, НПВП или стероидов.

4. Превентивные мероприятия следует тщательно разъяснить и обсудить с пациентом. Профилактическую терапию рекомендуется проводить в течение первых 6 мес УСТ. С этой целью применяется колхицин в дозе 0,5–1 мг/сут (у больных с нарушенной функцией почек следует снизить дозу препарата). При нарушении функции почек или проведении статинотерапии пациентам и врачам необходимо учитывать потенциальную нейрональную и/или мышечную токсичность колхицина. Следует избегать одновременного назначения с колхицином ингибиторов Р-гликопротеина и/или СYP3A4. Если пациент не переносит колхицин или имеются противопоказания к его назначению, необходимо рассмотреть целесообразность профилактического приема низких доз НПВП (при отсутствии противопоказаний).

Дисперсия кристаллов моноурата натрия во время начальной фазы растворения отложений может спровоцировать острое обострение, ухудшив тем самым комплайенс пациента. В рекомендациях 2006 г. (пункт 11) отмечалось, что профилактическое лечение следует назначать в течение первых месяцев УСТ. С тех пор в одном базовом исследовании, где сравнивался фебуксостат с фиксированной дозой аллопуринола (300 мг), было доказано, что профилактика обострений низкими дозами колхицина (0,6 мг/сут) или НПВП (напроксен 250 мг 2 р/сут) в течение 6 мес является более эффективной, чем 8-недельная; данная терапия не сопровождалась увеличением количества нежелательных явлений. Однако целевая группа экспертов настаивает на необходимости обсуждения начала профилактической терапии с каждым пациентом.

5. Следует рассмотреть целесообразность проведения УСТ и обсудить ее с каждым пациентом с подтвержденным диагнозом подагры после первого обострения заболевания. УСТ показана всем больным с частыми рецидивами (≥ 2 в год), имеющим тофусы, уратную артропатию и/или конкременты

в почках. Рекомендуется инициировать УСТ непосредственно после первоначального подтверждения диагноза у пациентов молодого возраста (<40 лет) или при очень высокой СМК (>8 мг/дл, 480 мкмоль/л) и/или наличии сопутствующих заболеваний (нарушение функции почек, АГ, ИБС, СН). Больные подагрой должны получать исчерпывающую информацию и принимать участие в принятии решений относительно УСТ.

УСТ позволяет растворить кристаллические отложения и нивелировать проявления подагры при условии поддержания целевых значений урикемии. С 2006 г. были проведены широкомасштабные исследования, доказавшие, что соответствующая УСТ уменьшает частоту обострений подагры, а после растворения всех кристаллов предупреждает их появление. Более того, эффективная УСТ уменьшает размеры и количество тофусов, облегчает их исчезновение, улучшая тем самым качество жизни больных подагрой.

В некоторых испытаниях установлено, что подагра является фактором риска летального исхода, особенно ассоциированного с сердечно-сосудистыми нарушениями, а также ухудшения функции почек (третий основополагающий принцип).

В отличие от руководства 2006 г., в котором эксперты рекомендовали назначать УСТ только пациентам с тяжелым течением подагры (включая рецидивирующие острые подагрические атаки и тофусы), настоящая целевая группа экспертов считает возможным начинать УСТ как можно раньше после появления первых клинических симптомов (в большинстве случаев — после первой подагрической атаки). Действительно, целевая группа экспертов утверждает, что промедление с назначением УСТ до второй или третьей атаки может подвергнуть больных более значимой нагрузке кристаллами, что усложнит их растворение и продлит существование гиперурикемии, которая, в свою очередь, способна оказывать разрушительное влияние на сердечно-сосудистую систему и почки. Рекомендация начинать УСТ как можно раньше базируется не только на мнении экспертов, но и на результатах исследований, подтвердивших сердечно-сосудистые и ренальные преимущества назначения ингибиторов ксантиноксидазы.

6. У пациентов, получающих УСТ, следует контролировать СМК и поддерживать ее на уровне <6 мг/дл (360 мкмоль/л). Поддержание более низких целевых значений СМК с целью облегчения растворения кристаллов рекомендуется пациентам с тяжелым течением подагры (тофусы, хроническая артропатия, частые атаки) вплоть до полного растворения кристаллов и разрешения заболевания. Не рекомендуется сохранять СМК <3 мг/дл на протяжении длительного времени.

В 2006 г. (пункт 8) эксперты рекомендовали использовать стратегию «лечить до целевых значений» у всех больных подагрой для поддержания СМК <6 мг/дл (данный уровень ниже точки насыщения кристаллов моноурата натрия и необходим для растворения всех кристаллических отложений). Поскольку скорость растворения кристаллов зависит от СМК, целевая группа экспертов рекомендует снижать этот показатель до <5 мг/дл при тяжелой подагре, характеризующейся высокой кристаллической нагрузкой, вплоть до полного растворения кристаллов. Группа экспертов также согласилась с тем, что после полного растворения СМК следует поддерживать

на уровне <6 мг/дл посредством уменьшения дозы УСТ для предупреждения образования новых уратных кристаллов.

В некоторых исследованиях показано, что мочевая кислота может оказывать протекторное влияние в отношении возникновения различных нейродегенеративных заболеваний, в т. ч. болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, болезни Альцгеймера. Учитывая эти данные и доступность УСТ, способной значительно снизить СМК, целевая группа экспертов не рекомендует постоянно снижать содержание мочевой кислоты в сыворотке крови <3 мг/дл в долгосрочной перспективе (на протяжении нескольких лет).

7. Все препараты, используемые для УСТ, следует начинать принимать в наименьшей дозировке, а затем титровать вплоть до достижения целевых значений СМК. Следует пожизненно поддерживать СМК <6 мг/дл (360 мкмоль/л).

Целевая группа экспертов рекомендует по возможности титровать дозы УСТ у каждого пациента. Этот подход, упомянутый в 2006 г. (пункт 9), может уменьшить количество острых приступов при инициации терапии и увеличить приверженность к УСТ, которая, по данным некоторых исследований, достаточно низкая. После полного растворения кристаллов моноурата натрия следует пожизненно поддерживать СМК на уровне <6 мг/дл. В одном испытании было показано, что в течение 5 лет после отмены УСТ у 40% успешно пролеченных пациентов развивается рецидив заболевания. Следовательно, регулярный мониторинг СМК является ключевым аспектом терапии.

8. Больным с сохраненной функцией почек в качестве препарата первой линии для проведения УСТ рекомендуется аллопуринол (100 мг/сут), дозу которого следует увеличивать на 100 мг каждые 2–4 нед (при необходимости) до достижения целевых значений урикемии. В случае если целевые значения СМК не могут быть достигнуты на фоне приема соответствующей дозы аллопуринола, последний следует заменить на фебуксостат / другие урикозурические средства или их комбинацию. Фебуксостат или урикозурические препараты могут использоваться при непереносимости аллопуринола.

Как и в 2006 г., целевая группа экспертов рекомендует использовать аллопуринол в качестве терапии первой линии для пациентов с сохраненной функцией почек. Эта рекомендация учитывает эффективность, низкую стоимость и безопасность данного препарата. С 2006 г. два РКИ подтвердили превосходство аллопуринола (300 мг/сут) в снижении уровня урикемии по сравнению с плацебо. Медико-экономические исследования УСТ доказали, что стратегия титрации дозы аллопуринола (в качестве препарата первой линии терапии) является высокорентабельной. Прием аллопуринола следует начинать с низких доз (100 мг/сут) с целью уменьшения риска раннего обострения; кроме того, высокие стартовые дозы могут увеличить вероятность возникновения серьезных нежелательных явлений со стороны кожных покровов (СНЯКП). Известно, что наиболее часто назначаемая доза аллопуринола — 300 мг/сут — не приводит к достижению целевых значений СМК <6 мг/дл (360 мкмоль/л) у 30–50% пациентов с сохраненной функцией почек. В таких случаях целевая группа экспертов рекомендует использовать стратегию увеличения

дозы для достижения predetermined целевых значений СМК. Лечение аллопуринолом 600–800 мг/сут в 75–80% случаев является успешным и позволяет достичь СМК <6 мг/дл (360 мкмоль/л).

Фебуксостат считается мощным непуриновым селективным ингибитором ксантиноксидазы, разрешен для применения в Европе в суточной дозе 80 и 120 мг. Фебуксостат метаболизируется в печени, почечная экскреция не является основным путем элиминации, все это позволяет использовать препарат у пациентов с легкой/среднетяжелой почечной недостаточностью. Кратковременное исследование II фазы и три широкомасштабных РКИ доказали превосходство фебуксостата (80 или 120 мг) в снижении уровня урикемии по сравнению с наиболее часто используемой дозой аллопуринола (300 мг). В базовом исследовании с фебуксостатом были зарегистрированы нежелательные явления со стороны кожных покровов. Несмотря на зафиксированные СНЯКП у пациентов, получавших фебуксостат, в настоящее время нет данных, подтверждающих какую-либо перекрестную активность между двумя препаратами.

Рекомендуется назначать урикозурические препараты в виде монотерапии или в сочетании с аллопуринолом больным, не ответившим в должной мере на прием только аллопуринола. Бензбромарон (50–200 мг/сут) является более мощным урикозурическим препаратом по сравнению с пробенецидом (1–2 г/сут). В РКИ, проведенном с участием пациентов, у которых терапия аллопуринолом (300 мг/сут) не способствовала должному контролю урикемии, 92 и 65% больных достигли целевых значений СМК ≤ 5 мг/дл (300 мкмоль/л) после назначения 200 мг бензбромарона или 2 г/сут пробенецида соответственно. Рекомендация по назначению комбинированной терапии аллопуринолом и урикозурическим препаратом, не упомянутая в 2006 г., основана на результатах неконтролируемых исследований, доказавших превосходство комбинации пробенецид/аллопуринол или бензбромарон/аллопуринол в сравнении с монотерапией аллопуринолом.

Рекомендации EULAR 2016 по лечению гиперурикемии у больных подагрой представлены на рисунке 2.

9. У пациентов с нарушенной функцией почек необходимо корректировать максимальную дозу аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина. В случае если целевые значения СМК не могут быть достигнуты на фоне приема этой дозы препарата, больному следует назначить фебуксостат или бензбромарон с/без аллопуринола, за исключением пациентов с СКФ <30 мл/мин.

Этот пункт сохранился с 2006 г. (пункт 9) — коррекция дозы аллопуринола в зависимости от клиренса креатинина. Наибольшую обеспокоенность вызывает применение аллопуринола у пациентов с почечной недостаточностью, в частности вероятность возникновения СНЯКП, в т. ч. сыпи с эозинофилией и системными проявлениями, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза. С 2006 г. во многих исследованиях изучались СНЯКП, индуцированные использованием аллопуринола, который признан лекарственным средством, наиболее часто провоцируемым синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз

Продолжение на стр. 56.

Обновленные рекомендации EULAR
по лечению подагры

Продолжение. Начало на стр. 54.

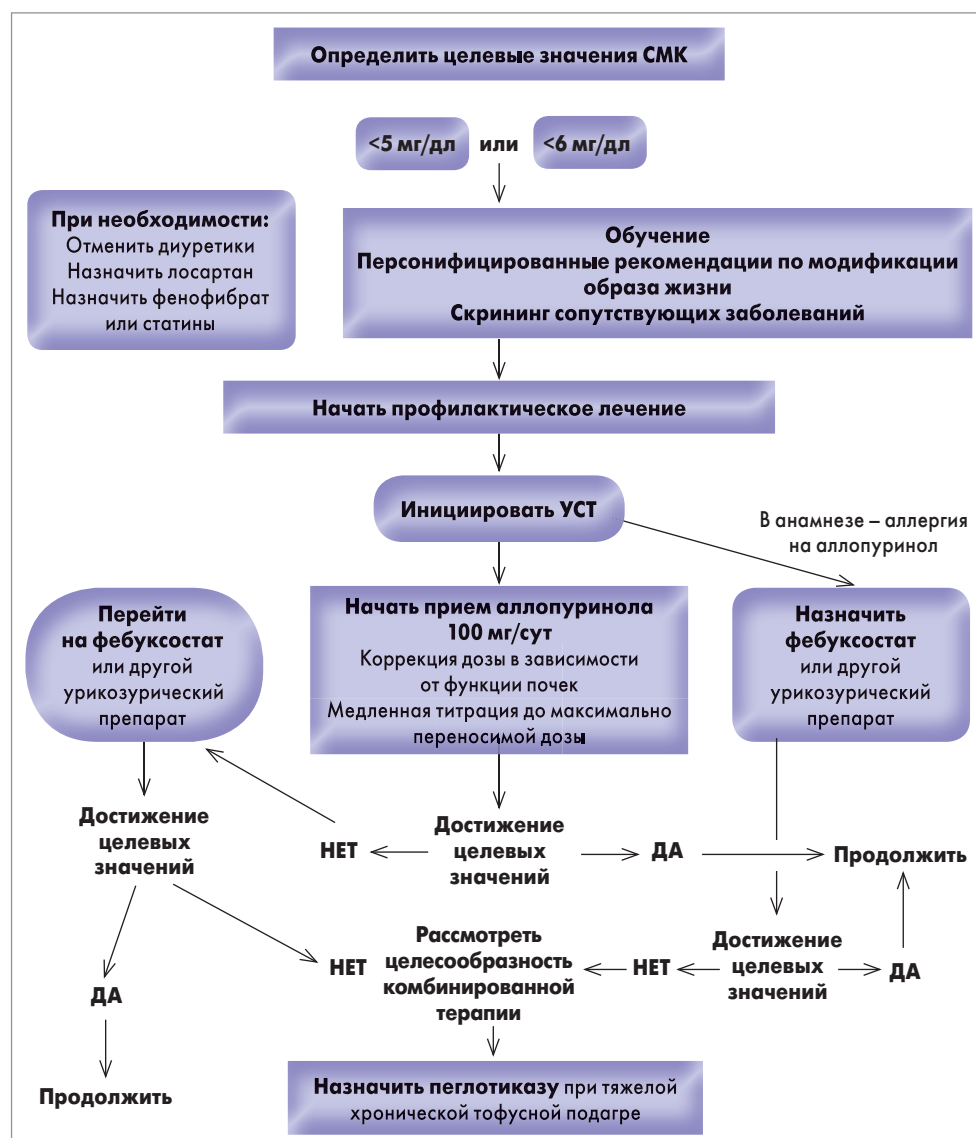


Рис. 2. Рекомендации EULAR 2016 по лечению гиперурикемии у больных подагрой

в Европе. Аллопуринолиндукционные СНЯКП являются редкими побочными действиями, их распространенность колеблется в пределах примерно 0,7 на 1 тыс. пациенто-лет у инициаторов приема аллопуринола в США, но смертность от СНЯКП остается высокой (25-30%). Почечная недостаточность ассоциирована с высоким риском развития СНЯКП и неблагоприятным прогнозом. Ухудшение функции почек приводит к снижению клиренса и увеличению сывороточной концентрации оксипуринола, способного индуцировать цитотоксический Т-клеточный ответ и вызвать развитие реакции гиперчувствительности в виде СНЯКП.

10. Пациентам с тяжелым изнуряющим течением хронической тофусной подагры и низким качеством жизни показано назначение пеглотиказы при условии невозможности достижения целевых значений СМК посредством приема любых других препаратов в максимальной дозе (включая комбинации лекарственных средств).

С момента публикации последних рекомендаций EULAR пеглотиказа признана мощным уратснижающим препаратом для лечения рефрактерной подагры. Пеглотиказа представляет собой пегилированную уриказу, синтезируемую генетически модифицированным штаммом *Escherichia coli*, которая катализирует окисление мочевой кислоты в аллантоин – конечный продукт с большей растворимостью. Эффективность пеглотиказы была оценена в 6-месячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы. Количество ответивших на терапию (СМК <6 мг/дл) в группе больных, получавших 8 мг пеглотиказы каждые 2 нед, составило 42% (против 0% в группе

плацебо). Аллергические реакции, по всей видимости, связанные с синтезом антител к пеглотиказе, зафиксированы у 25% пациентов, получавших этот препарат 1 раз в 2 нед. Учитывая профиль безопасности пеглотиказы и ее эффективность в лечении рефрактерной подагры, целевая группа экспертов рекомендует использовать это лекарственное средство только у пациентов с тяжелой подагрой с подтвержденным наличием кристаллов, которые не могут быть излечены при помощи традиционной УСТ, включая комбинацию ингибитора ксантиноксидазы и урикозурического препарата. В настоящее время нет данных о рекомендованной длительности лечения пеглотиказой.

11. Если подагра развивается у больного, получающего петлевые или тиазидные диуретики, следует заменить диуретик (при наличии такой возможности); если имеет место АГ, необходимо назначить лосартан или блокатор кальциевых каналов (БКК); при обнаружении гиперлипидемии – рекомендовать статины или фенофибрат.

Это положение аналогично пункту 12 рекомендаций 2006 г., однако помимо лосартана целевая группа экспертов снова рекомендует рассмотреть целесообразность назначения БКК больным подагрой. Эта рекомендация поддерживается результатами широкомасштабного эпидемиологического исследования, оценившего относительные риски (ОР) заболеваемости подагрой при текущем приеме БКК (ОР 0,87; 95% ДИ 0,82-0,93) и лосартана (ОР 0,81; 95% ДИ 0,70-0,94). Доказаны также урикозурические свойства фенофибрат и статинов.

Статья печатается в сокращении.

doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707.

Перевела с англ. Татьяна Можина

Аналгетичний*
Протизапальний*
Протиревматичний*
Жарознижуючий*

НАПРОФ

275 мг

550 мг

Напроксен натрію

* **НАПРОФ**. Склад: діюча речовина: напроксен; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 275 мг або 550 мг напроксену натрію. **Показання.** Головний та зубний біль; мігрень; менструальний біль; біль у м'язах, суглобах та біль у хребті; післятравматичний біль (розтягнення зв'язок, забої, перенапруження); післяопераційний біль (у травматології, ортопедії, гinekології, хірургічній стоматології); ревматичні захворювання (ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозний спондилоартрит та подагра). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до напроксену або інших інгредієнтів препарату; бронхіальна астма, уртикарія, інші алергічні реакції, пов'язані із прийомом саліцилатів та інших нестероїдних протизапальних засобів; гострий період чи рецидив виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкової кровотечі; тяжке порушення функції печінки та нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), серцева недостатність. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що найчастіше пов'язані з прийомом великих доз препарату. З боку травної системи: запор, біль у черевній порожнині, нудота, диспепсія, діарея, стоматит. З боку нервової системи: головний біль, вертиго, запаморочення, сонливість. З боку шкіри та її похідних: свербіж, висипання на шкірі, синці, посилене потовиділення, пурпура. З боку органів слуху: шум у вухах. З боку органів зору: розлади зору. З боку серцево-судинної системи: набряк, задишка, відчуття серцебиття. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Протипоказано застосовувати препарат у період вагітності або годування груддю. **Діти.** Не застосовують дітям віком до 16 років. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Біофарма Ілч Сан. ве Тідж. А.Ш.», Туреччина. **Заявник.** «Ротафарм Лімітед», Велика Британія. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №715 від 13.09.2012 р. РП №UA/12506/01/01. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ МОЗ України №715 від 13.09.2012 р. РП №UA/12506/01/02.

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

АНОНС

Асоціація судистих хірургів, флебологів та ангиологів України

V съезд судистых хирургов, флебологов и ангиологов Украины
«Диагностика и современные методы лечения
острых и хронических заболеваний сосудов»

Сухаревские чтения

19-21 апреля, г. Киев

Место проведения: отель «Братислава» (ул. Малышко, 1А)

Основные программные направления

- Аневризмы брюшного отдела аорты и ее ветвей
- Оклюзионно-стенотические поражения брахиоцефальных артерий
- Критическая ишемия нижних конечностей
- Тромбозы глубоких вен нижних конечностей и таза
- Хронические заболевания вен
- Синдром диабетической стопы
- Врожденные сосудистые мальформации
- Лимфедема
- Нестандартные ситуации в хирургии сосудов

В рамках мероприятия выступят ведущие отечественные и зарубежные эксперты, а также будут организованы видеотрансляции из ведущих клиник Украины.

Оргкомитет

Адрес: г. Киев, ул. Героев Севастополя, 30.

Сайт: www.sukharev.orgПочта: tezy@sukharev.org

Технический организатор: «Ворлдсервис групп»; контактное лицо – Игорь Дзвенко.

Тел.: +380 (67) 2090859



КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

24 марта – Всемирный день борьбы с туберкулезом. 2017 год – это второй год двухгодичной кампании Всемирного дня борьбы с туберкулезом (ТБ), девиз которой – «Вместе ликвидируем туберкулез!». Особое внимание Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) будет сосредоточено на объединении усилий в борьбе со стигматизацией, дискриминацией, социальным отчуждением и преодолении препятствий в доступе к медицинской помощи больных ТБ. Удовлетворение медико-санитарных потребностей обездоленных, социально отчужденных людей, для которых система здравоохранения остается недоступной, – обязательное условие выполнения задачи по ликвидации этого заболевания к 2030 г. в рамках Целей ООН в области устойчивого развития и Стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза.

В 2015 г. зарегистрировано 10,4 млн случаев заболевания ТБ и 1,8 млн летальных исходов вследствие данной патологии. Согласно печальным статистическим данным, в структуре причин смертности от инфекционных заболеваний ТБ занимает ведущее место. Патология традиционно ассоциируется с социальной незащищенностью, нищетой и низким уровнем экономического развития. Хотя в настоящее время риску инфицирования ТБ подвержен каждый из нас, максимальная распространенность заболевания отмечается в наиболее уязвимых популяционных когортах (люди с низким уровнем дохода, живущие в социально отчужденных сообществах, мигранты или беженцы, вынужденные покинуть родину из-за вооруженных конфликтов или стихийных бедствий, этнические меньшинства, представители опасных профессий, социально отчужденных каст или асоциальных групп, ослабленные болезнью пожилые люди и т. д.).

НОВОСТИ ВОЗ

Ртуть и ее влияние на здоровье человека

Ртуть – природный элемент, который обнаруживается в воздухе, воде и почве. Воздействие даже небольшого количества ртути может вызвать серьезные проблемы со здоровьем и чревато негативными последствиями для внутриутробного развития плода и ребенка на ранних стадиях жизни. Существуют разные формы ртути: элементарная (или металлическая); неорганическая (ее воздействию люди могут подвергаться на рабочем месте); органическая (например, метилртуть, которая попадает в организм человека с водой и пищей). Они различаются между собой по степени токсичности и воздействию на организм человека.

Попав в окружающую среду, ртуть под влиянием бактерий может превращаться в метилртуть, которая затем накапливается в рыбе и моллюсках. Метилртуть обладает способностью биоусиливаться (например, мясо крупных рыб с большей вероятностью содержит высокие уровни ртути, поскольку хищные породы рыб питаются более мелкими видами, в свою очередь, аккумулирующими ртуть при поедании планктона).

Люди могут подвергаться воздействию ртути при разных обстоятельствах. Однако в основном это происходит во время употребления в пищу рыбы и моллюсков, загрязненных метилртутью, и при вдыхании элементарной ртути, попавшей в окружающую среду вследствие промышленных процессов. Следует иметь в виду, что тепловая обработка пищевых продуктов не уничтожает ртуть.

Наиболее опасным эффектом ртути является негативное воздействие на внутриутробное развитие плода, ассоциированное с отравлением беременной женщины метилртутью в результате употребления рыбы или морепродуктов. Основной удар в этом случае примет на себя центральная нервная система будущего ребенка. У детей, подвергшихся на стадии внутриутробного развития воздействию метилртути, высока вероятность нарушений когнитивного мышления, памяти, внимания, речи, а также мелкой моторики и визуально-двигательной координации.

Также чувствительны к влиянию ртути люди, регулярно подвергающиеся воздействию ее высоких концентраций (вследствие традиционного питания исключительно дарами моря либо вредных условий труда).

Болезнь Минамата – синдром, вызываемый отравлением органическими соединениями ртути, – была обнаружена случайно. В г. Минамата (Япония) на протяжении 1932-1968 гг. завод по производству удобрений сливал жидкие отходы, содержащие высокие концентрации метилртути, в залив. Водившиеся в нем рыба и моллюски являлись основным источником пищи для местных жителей и рыбаков из других районов. В апреле 1956 г. врачи местной больницы столкнулись со странным заболеванием. Симптомы – нарушения моторики, вялая речь, нервные приступы – позволяли заподозрить неизвестное нервное заболевание. Понадобилось много времени, чтобы обнаружить сходство проявлений болезни Минамата с симптомами отравления органическими соединениями ртути.

Элементарная ртуть и метилртуть оказывают токсическое действие на центральную и периферическую нервную систему. Вдыхание паров ртути способно спровоцировать нарушения со стороны нервной, пищеварительной и иммунной системы, легких и почек и даже смерть. Неорганические соли ртути оказывают повреждающее воздействие на кожу (разъедание), глаза и желудочно-кишечный тракт и могут приводить к интоксикации почек при проглатывании. Неврологические и поведенческие расстройства могут наблюдаться после вдыхания, проглатывания или кожного контакта с различными соединениями ртути. Они включают тремор, бессонницу, потерю памяти, нервно-мышечные нарушения, головные боли, а также когнитивную и моторную дисфункцию.

Сжигание угля с целью получения тепловой энергии – основная причина присутствия ртути в окружающей среде. Кроме того, ртуть содержат:

- гальванические элементы;
- измерительные приборы (термометры и барометры);
- электрические переключатели и реле;
- лампы (в т. ч. некоторые типы электрических);
- амальгама для зубных пломб;
- средства для осветления кожи и другие косметические продукты;
- фармацевтические препараты.

Во многих странах мира осуществляются мероприятия, направленные на снижение уровня содержания ртути в промышленных изделиях, пищевых продуктах, товарах

народного потребления, лекарственных средствах и др. В отдельных случаях продукция с высокой концентрацией ртути снимается с производства. Постоянно идет поиск альтернативной замены вредных для здоровья товаров на аналоги без содержания опасного микроэлемента.

В 2013 г. 105 стран подписали Минаматскую конвенцию по ртути. Согласно этому документу страны, ратифицировавшие его, обязаны регулировать использование ртути, сокращать выпуск некоторых ртутьсодержащих приборов. Также ограничивается ряд промышленных процессов и отраслей (в т. ч. горнодобывающая, производство цемента).

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило препарат для лечения болезни Паркинсона

21 марта Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA – The U.S. Food and Drug Administration) одобрило препарат Ксадаго/Xadago (сафинамид) в форме таблеток в качестве дополнительного лечения пациентов с болезнью Паркинсона (БП), которые уже принимают леводопу/карбидопу, но, несмотря на это, испытывают т. н. периоды выключения.

БП представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга с дегенерацией nigrostriарных нейронов и нарушением функции базальных ганглиев. Согласно данным Национального института здоровья (США), ежегодно в стране диагностируется приблизительно 50 тыс. новых случаев БП. В настоящее время указанной патологией страдают почти 1 млн американцев. Неврологические расстройства в основном возникают у людей старше 60 лет. Ксадаго – ингибитор моноаминоксидазы-B (MAO), снижающей уровни дофамина.

Эффективность препарата изучалась в рамках клинического исследования с участием 645 пациентов с БП, которые во время приема леводопы испытывали т. н. периоды выключения. Результаты показали, что у больных, дополнительно принимающих сафинамид, реже возникали периоды беспокойных непроизвольных неконтролируемых движений (дискинезии) по сравнению с теми, кто получал плацебо. Увеличение продолжительности т. н. периода включения сопровождалось сокращением периода выключения и более высокими показателями оценки двигательной функции, чем до начала терапии. Аналогичные данные получены в еще одном клиническом испытании с участием 549 пациентов: больные из группы основной терапии (леводопы в сочетании с Ксадаго) имели лучшие показатели двигательной активности по сравнению с таковыми в группе плацебо.

FDA не рекомендует назначать сафинамид пациентам с тяжелыми формами заболеваний печени, а также тем, кто принимает декстрометорфан для лечения гриппа или простуды. Нежелательно сочетание Ксадаго с ингибиторами MAO, опиоидами, препаратами зверобоя, а также некоторыми антидепрессантами и циклобензаприном по причине высокой вероятности серотонинового синдрома.

Среди распространенных побочных реакций у пациентов, принимавших сафинамид, – неконтролируемые непроизвольные движения, падения, тошнота и бессонница. К числу серьезных, но менее распространенных рисков относят обострение артериальной гипертензии, серотониновый синдром при сочетанном приеме ингибиторов MAO, антидепрессантов или опиоидов, дневную сонливость, галлюцинации и психотическое поведение, а также заболевания сетчатки.

Препарат производит компания Newron Pharmaceuticals (Италия).

FDA одобрило препарат для лечения редкой формы рака кожи

23 марта FDA одобрило использование Бавенцио/Bavencio (авелумаб) для лечения взрослых пациентов и детей старше 12 лет, страдающих редкой агрессивной формой рака кожи – метастатической карциномой Меркеля (КМ). Препарат разрешен для применения у всех больных с указанным новообразованием, в т. ч. ранее не получавших химиотерапию.

Согласно данным Национального института рака (США), в стране ежегодно диагностируется 1600 случаев КМ. Это редкая нейроэндокринная кожная онкопатология, характеризующаяся высокой частотой рецидивирования (около 50% после хирургического вмешательства) и метастазирования (>30%). Также при данном заболевании часто наблюдается повышенная экспрессия PD-L1. Авелумаб – гуманизированное моноклональное анти-PD-L1 антитело (IgG1), эффективность которого была показана при различных видах злокачественных новообразований. Бавенцио – первое одобренное FDA средство для лечения метастатической КМ.

Препарат получил одобрение по ускоренной процедуре, применяющейся в отношении медикаментов для лечения тяжелых заболеваний. Дальнейшие научные исследования должны подтвердить эффективность Бавенцио у различных категорий пациентов. Решение FDA основывалось на результатах клинического исследования с участием 88 больных с метастазирующей КМ, у которых продолжалось прогрессирование патологии после использования не менее одного курса химиотерапии. В ходе испытаний было установлено, что у 33% пациентов на фоне терапии наблюдалось уменьшение размеров опухоли. Продолжительность ответа на лечение превысила 6 мес у 86% пациентов, у 45% данный показатель составил >1 года.

Наиболее частыми нежелательными явлениями признаны усталость, скелетно-мышечная боль, диарея, тошнота, сыпь, снижение аппетита и отеки нижних конечностей. Среди распространенных серьезных побочных эффектов, связанных с влиянием на иммунную систему, следует отметить пневмонит, гепатит, колит, эндокринопатии и нефрит. Кроме того, существует риск инфузионных реакций.

Пациенты, у которых развились опасные для жизни состояния, связанные с приемом препарата, должны прекратить лечение. Беременность и лактация являются противопоказаниями к использованию Бавенцио.

Препарату присвоен статус орфанного.

Производит лекарственное средство компания EMD Serono Inc. (США).

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

Хроническая суставная боль при остеоартрозе/остеоартрите: как помочь больному?

Заболевания костно-мышечной системы по распространенности в мировой популяции занимают 4-е место. При этом ревматологическая патология является одной из ведущих причин первичной инвалидности. На боли в суставах, существенно понижающие качество жизни, чаще всего жалуются пациенты на приеме у семейного врача. Своевременная диагностика и корректное лечение суставного синдрома (СС) позволяют максимально сохранить функцию суставов и социальную адаптацию пациентов.

Согласно данным статистики, у каждого 5-го пациента, обратившегося за медицинской помощью к врачу общей практики, имеет место СС той или иной степени выраженности. Своевременная и правильная интерпретация заболевания, назначение адекватного, в т. ч. патогенетического, лечения во многом определяют дальнейший прогноз и течение болезни, качество жизни пациента и сохранение трудоспособности (Триполка С.А., Благовещенская А.В., 2011).

В дифференциальной диагностике СС важную роль играют:

- пол, возраст, профессия, образ жизни пациента;
 - суточная динамика болевого синдрома;
 - предшествующие состояния (травма, инфекция, характер питания, прием лекарств, наличие глазных заболеваний).
- При осмотре пациента и сборе анамнеза необходимо выяснить:
- характер начала заболевания — острое, подострое, хроническое, приступообразное (подагра), рецидивирующее, прогрессирующее;
 - характер болей — воспалительный или механический;
 - распространенность (моноартрит/полиартрит), локализацию (крупные/мелкие) и симметричность поражения суставов;
 - наличие внесуставных проявлений.

В поисках правильного диагноза

Если причиной обращения пациента к врачу общей практики — семейной медицины является не травма, тогда СС связан, скорее всего, с остеоартрозом (ОА) — наиболее частым заболеванием суставов, клинические симптомы которого наблюдаются более чем у 10-20% населения земного шара. Ввиду высокого риска развития ограничений функции опорно-двигательного аппарата, которые приводят к нарушению трудоспособности и снижению качества жизни больного, важно выявлять ОА на ранних стадиях заболевания (Чичасова Н.В., 2014).

Болевой синдром — наиболее выраженный симптом при ОА. Именно сустав является при этом основным органом-мишенью, поэтому суставная боль в наибольшей степени определяет клинику заболевания.

Типы боли при ОА:

- **Механические** — возникают под влиянием дневной физической нагрузки и стихают в период ночного отдыха, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур. Это самый частый тип болей при ОА.
- **Непрерывные тупые ночные** (чаще в первой половине ночи) — связаны с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления.
- **Стартовые** — носят кратковременный характер (15-20 мин), возникают после периодов покоя и проходят в процессе двигательной активности. Обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит. При первых движениях в суставе детрит выталкивается в завороты суставной сумки.
- **Блокада сустава** — развивается вследствие ущемления «суставной мышцы», т. е. костного или хрящевого фрагмента между суставными поверхностями. При этом типе боли невозможны даже минимальные движения в суставе.

- **Постоянные** — обусловлены рефлекторным спазмом близлежащих мышц, а также развитием реактивного синовита.

Если пациент испытывает хроническую суставную боль, которая позволяет заподозрить ОА, следует обратить внимание на другие признаки ОА:

- физикально определяемые крепитация, локальная болезненность, деформация суставов за счет разрастаний (узелки Гебердена и Бушара), припухлость, атрофия окружающих мышц;
- повышенные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) при нормальных значениях общего анализа крови;
- лейкоцитоз в синовиальной жидкости в пределах 2000 в 1 мм³ за счет мононуклеаров.

Рентгенологические признаки:

- сужение суставной щели;
- остеосклероз;
- остеофитоз;
- кисты в костной ткани.

Как отличить ОА от других заболеваний, сопровождающихся СС?

Чаще всего врачу приходится проводить дифференциальную диагностику между ОА, ревматоидным и реактивным артритом, подагрой (табл. 1).

Правильно установить окончательный диагноз ОА позволяют диагностические критерии, приведенные в таблице 2.

Как диагностику, так и лечение ОА осуществляет врач-терапевт или семейный врач. Для лечения ОА применяют немедикаментозные методы и лекарственные препараты.

Немедикаментозные методы лечения ОА

В 2013 г. Европейская противоревматическая лига (European League Against Rheumatism — EULAR) опубликовала обширные рекомендации по нефармакологическому лечению ОА тазобедренных и коленных суставов. Документ рекомендует составлять для каждого пациента индивидуальный план терапии (уровень доказательств Ib), который должен включать следующее:

- информационные и обучающие материалы относительно контроля течения болезни;
- индивидуальную программу физических упражнений;
- сведения о поддержании физической активности и темпе выполнения нагрузок;
- мероприятия по снижению массы тела при избыточном весе и ожирении;
- рекомендации, направленные на минимизацию влияния негативных механических факторов (к примеру, ношение соответствующей обуви);
- советы по использованию вспомогательных устройств и соответствующих технологий для облегчения процесса ходьбы.

Ожирение существенно увеличивает нагрузку на суставы нижних конечностей, по значимости этот фактор даже превосходит наследственность. Снижение веса на 5 кг уменьшает риск возникновения симптомов ОА почти на 50%.

Групповые и индивидуальные занятия лечебной физкультурой (ЛФК) должны

стать обязательной частью лечения больных ОА. Основные задачи ЛФК при ОА — предупреждение и коррекция функциональных нарушений; снижение болевого синдрома путем приспособления суставов к дозированной нагрузке; борьба с гипотрофией и атрофией мышц; повышение общего тонуса и трудоспособности. Лечебная гимнастика должна включать статические и динамические упражнения. Многие авторы считают, что следует рекомендовать пациентам смешанные программы. Для пациентов с ОА большое значение имеет ношение удобной обуви. Этот пункт в 2013 г. был единогласно одобрен рабочей группой EULAR (уровень доказательств Ib) (Вакуленко О.Ю. и соавт., 2016).

Терапия симптоматическая или модифицирующая?

Что касается медикаментозного лечения ОА, то препараты, использующиеся с этой целью, подразделяют на симптоматические средства быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП; опиоидные анальгетики, кортикостероиды и др.) и модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, дицерин, хондроитин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои). Эффект последних проявляется более медленно, однако при этом он сохраняется по окончании их применения. Данные фармакологические агенты обладают хондромодифицирующим действием, предупреждая дегенерацию суставного хряща. Традиционно используемые НПВП оказывают симптоматическое действие: уменьшают болевой синдром и проявления воспаления в суставах. Основным недостатком препаратов этого класса является наличие выраженных побочных реакций, особенно в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ОА с другими заболеваниями суставов

Критерии заболевания	Остеоартроз	Ревматоидный артрит	Синдром Рейтера	Подагра
Наиболее частая локализация СС	«Нагруженные» суставы нижних конечностей (тазобедренный, коленный)	II-III пястно-фаланговые суставы, проксимальные межфаланговые суставы	Коленные, голеностопные суставы, мелкие суставы стоп	Дебют заболевания: I плюсневый сустав, артрит другой локализации
Особенности клинического течения	Эволютивное	Возможно быстро прогрессирующее или медленно прогрессирующее	Тяжесть течения определяется поражением кожи и внутренних органов. Болеют молодые мужчины	Клинические формы: ревматоидоподобная, мигрирующий полиартрит, подострая, артритическая
Рентгенологическая картина	Неравномерное сужение суставной щели, уплотнение и расширение замыкающей пластинки эпифизов (остеофит)	Эпифизарный остеопороз, «узур» хряща, кисты, анкилозы	Околосуставный диффузный остеопороз, асимметричные эрозии суставных поверхностей	Сужение суставных щелей, дефекты костной ткани в эпифизах, эрозии суставных поверхностей
Изменения со стороны крови	Отсутствуют. При наличии синовита увеличение СОЭ до 20-25 мм/ч	Увеличение СОЭ, диспротеинемия, ревматоидные факторы	Лейкоцитоз, увеличение СОЭ	Повышение содержания мочевой кислоты в крови (0,3 ммоль/л)
Внесуставные проявления	Отсутствуют	Иридоциклит, поражение почек (нефрит, амилоидоз), ревматоидные узелки, полисерозиты, увеличение селезенки	Кожа, слизистые оболочки, кератодермия ладоней и подошв, лимфаденопатия	Подагрическая нефропатия; тофусы в области суставов, век, крыльев носа

Таблица 2. Критерии диагностики ОА кистей и тазобедренных суставов Американской ассоциации ревматологов (1990, 1991) и ОА коленных суставов Американской коллегии ревматологов (1986)

Локализация ОА	Критерии диагноза
ОА кистей	Боль, ригидность или ощущение скованности в кистях, чаще всего днем, в течение прошедшего месяца. Плотное утолщение ≥2 суставов*. <3 припухших пястно-фаланговых суставов, либо а) плотное утолщение ≥2 дистальных межфаланговых суставов либо б) неправильное положение одного или нескольких суставов*
ОА тазобедренных суставов	Клинические симптомы: 1. Боль в тазобедренном суставе и 2. а) внутренняя ротация <15°, и б) СОЭ <45 мм/ч (при нормальной СОЭ — сгибание тазобедренного сустава <115°) или 3. а) внутренняя ротация <15°, и б) боль при внутренней ротации, и в) утренняя скованность < 60 мин, и г) возраст старше 50 лет Клинические и рентгенологические симптомы: боль в тазобедренном суставе и как минимум 2 из 3 следующих признаков: • СОЭ <20 мм/ч; • рентгенологически — остеофиты в области головки бедренной кости или вертлужной впадины; • рентгенологически — сужение суставной щели сверху, латерально и/или медиально
ОА коленных суставов	Боль в коленном суставе и как минимум 1 из 3 критериев: • возраст старше 50 лет; • утренняя скованность <30 мин; • крепитация при движениях и/или выявляемые рентгенологически остеофиты

Примечание: * дистальные межфаланговые суставы II и III пальцев; проксимальные межфаланговые суставы II и III пальцев; запястно-пястные суставы обеих кистей.

Кроме того, некоторые НПВП отрицательно влияют на метаболизм суставного хряща. В большинстве случаев пациенты с ОА — лица пожилого возраста с множественной коморбидностью, поэтому применение НПВП у них допускается короткими (максимально безопасными) курсами для купирования острой боли.

Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA) потенциально способны положительно влиять на обменные процессы в хряще и замедлять прогрессирование болезни. Их действие на болевой синдром и функцию суставов сопоставимо с таковым НПВП (хотя и развивается значительно медленнее), но при этом безопасность при длительном применении несравнимо выше. Глюкозамин (ГА), образующийся в организме в виде глюкозамина 6-фосфата, является фундаментальным строительным блоком, необходимым для биосинтеза гликолипидов, гликопротеинов, гликозаминогликанов, гиалуроната и протеогликанов. Хондроитинсульфат (ХС) — класс гликозаминогликанов, необходимый для формирования протеогликанов суставного хряща. ГА стимулирует биосинтез компонентов структурной матрицы сустава. ХС, абсорбируется ли он неповрежденным или в виде компонентов, обеспечивает дополнительный субстрат для формирования здоровой суставной матрицы, так как является компонентом протеогликанов. Как ГА, так и ХС способны повышать синтез протеогликанов и коллагена, уменьшать активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы и агрекеназы, подавлять стимулированный интерлейкином-1 синтез простагландинов фибробластами. В то же время имеются принципиальные различия между ГА и ХС в действии на субхондральную кость и синовиальную оболочку. Поэтому сочетанное применение ХС и ГА в комбинированных препаратах позволяет реализовать весь спектр механизмов их действия (Чичасова Н.В., 2014).

В 2014 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO), которые содержат простой пошаговый алгоритм лечения ОА.

1-й шаг

- Препараты первой линии, которые необходимо назначить сразу после установления диагноза ОА, — парацетамол и SYSADOA (ГА и ХС).

- ГА и ХС — единственные препараты в группе SYSADOA, рекомендуемые для длительной терапии ОА.

- Наружные НПВП — могут быть назначены дополнительно для более результативной анальгезии с учетом их кратковременного симптоматического эффекта.

- Немедикаментозное лечение — обучение пациентов, снижение массы тела у пациентов с избыточным весом, создание соответствующей программы упражнений и др.

2-й шаг

- Назначение пероральных НПВП — не назначаются длительными, но могут применяться повторными курсами.

- Возможно введение кристаллических пролонгированных глюкокортикоидов и препаратов гиалуроновой кислоты.

При неэффективности лечения на первых двух шагах пациента следует направить к специалисту узкого профиля.

3-й шаг

Больным с далеко зашедшим ОА и выраженным болевым синдромом показаны слабые пероральные опиоиды или антидепрессанты, которые могут быть эффективны у лиц, не ответивших на предыдущую терапию.

4-й шаг

- Хирургическое лечение (эндопротезирование).

- Использование классических опиоидов как альтернативы для больных, которым противопоказано хирургическое вмешательство.

Для врачей-терапевтов и семейных врачей наиболее важны первые шаги, потому что грамотное лечение на этом этапе способно повлиять на течение ОА, замедлить

разрушение хряща и отсрочить хирургическое вмешательство путем оптимальной комбинации методов физиотерапии, ЛФК и медикаментозной терапии с применением SYSADOA. Проведено большое количество исследований, где изучалась эффективность ГА и ХС в лечении ОА различной локализации. Результаты этих испытаний были обобщены в обзорах и метаанализах B. F. Leeb и соавт. (2000), T. E. McAlindon и соавт. (2000), F. Richi и соавт. (2003), T. E. Towheed и соавт. (2005). По данным L. Lippiello и соавт. (1999), совместное применение ХС и ГА в эксперименте увеличивало продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии.

Комбинированным препаратом с хондропротекторной активностью является Терафлекс®, представляющий собой комбинацию двух солей — ХС (400 мг) и ГА гидрохлорида (500 мг) в одной капсуле. В 2003 г. R. J. Tallarida доказал, что более выраженным, по сравнению с другими комбинациями

SYSADOA и НПВП, синергизмом обезболивающих эффектов обладает комбинация ГА сульфата и ибупрофена; то есть дополнительное назначение ГА сульфата позволяет достичь хорошего клинического результата при использовании меньшей дозы ибупрофена. Это послужило основанием для создания препарата Терафлекс Адванс®, в котором объединены ибупрофен, ГА сульфат и ХС. Этот препарат быстро снижает болевой синдром и длительное время поддерживает модифицирующий эффект. Доза ибупрофена в препарате в 2 раза меньше средней и в 4 раза меньше максимальной, которые используются в терапевтической практике. Терафлекс Адванс® содержит: ХС 200 мг, ГА сульфата 250 мг и ибупрофена 100 мг.

Таким образом, ОА остается серьезной медико-социальной проблемой в связи с высоким риском утраты функции пораженных суставов и инвалидизации пациента. Лечение ОА проводят немедикаментозными методами, симптоматическими препаратами быстрого действия

и SYSADOA. ГА и ХС способны модифицировать обменные процессы в хряще и замедлять прогрессирование ОА, а их действие на болевой синдром и функцию суставов развивается хотя и более медленно, но сопоставимо с таковым НПВП.

Препарат Терафлекс® оказывает на больных ОА достоверное симптом-модифицирующее действие, проявляющееся в уменьшении боли, скованности и улучшении двигательной активности. Последовательный прием Терафлекса Адванс с переходом на Терафлекс® позволяет добиться более быстрого обезболивающего эффекта и тем самым улучшить комплаенс пациентов. Применение Терафлекса позволяет уменьшить потребность в НПВП, а длительное (2-3 года) проведение повторных курсов лечения этим препаратом позволяет добиться долгосрочного симптом-модифицирующего эффекта. Терафлекс® безопасен, хорошо переносится и может быть рекомендован пациентам с ОА и коморбидными состояниями.

Подготовила Мария Маковецкая



ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ





ПОСИЛЕНА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ*



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

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

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



Science For A Better Life

theraflex.com.ua

*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.
Реклама лікарського засобу. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування. РП № UA/7749/01/01 від 29.12.2012, № UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б
L.UK.MKT.CC.02.2017.0226

Л.В. Хіміон, д.м.н., професор, О.Б. Яценко, к.м.н., С.В. Данилюк, к.м.н., Т.О. Ситюк, к.м.н., кафедра сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

На прийомі в сімейного лікаря: складний діагноз псевдоподагри

Суглобовий біль є однією з найбільш частих причин звернення за медичною допомогою до сімейного лікаря. Кількість патологічних станів, у разі яких може зустрічатися суглобовий синдром у різних проявах, досить велика (до 200 захворювань і синдромів). В одних випадках ураження суглобів домінує в клінічній картині захворювання і визначає медико-соціальний прогноз (ревматоїдний артрит, остеоартроз – ОА – та ін.), у деяких ситуаціях, навпаки, є лише одним із проявів, що може маскувати основний патологічний процес та ускладнювати діагностику (гострий вірусний гепатит у дебюті, паранеопластичний процес, неспецифічний виразковий коліт, сепсис та ін.).

Окрему групу артропатій/артритів становлять так звані кристаліндуковані артропатії, за яких відбувається накопичення в тканинах суглобів, у тому числі в хрящі, різноманітних речовин. Найчастіше в клінічній практиці зустрічається і діагностується накопичення кристалів сечової кислоти у вигляді моноурату натрію, що визнане етіологічним чинником подагричного артриту. Однак необхідно пам'ятати, що досить поширеними є й інші кристалічні артропатії: з депонуванням пірофосфату кальцію (ДПФК), оксалатів, кальцію фосфату, холестерину (холестеринова артропатія), ін.; описана навіть стероїдіндукована артропатія. Усі ці патологічні стани можна віднести до хвороб накопичення, які розвиваються здебільшого з невідомих причин як порушення метаболізму із формуванням депозитів (відкладень) вищезазначених речовин у різних тканинах та органах, включно із суглобами. При цьому спектр клінічних проявів з боку кістково-м'язової системи варіює від латентного (безсимптомного) перебігу до розвитку гострого чи хронічного запалення з вираженим больовим синдромом та подальшою деформацією уражених суглобів.

За даними медичних джерел, однією з найчастіших форм кристалічних артропатій (окрім подагри) є артропатія, пов'язана з відкладеннями кристалів пірофосфату кальцію (ПФК), частота якої зростає з віком (в осіб віком понад 80 років на рентгенограмах суглобів ознаки патології виявляються в 50% випадків). Початкові симптоми зазвичай з'являються в четверту-п'яту декаду життя, однак можуть мати місце й раніше. Як і у випадку подагричного артриту, у пацієнтів з пірофосфатною артропатією (ПФА) підвищений ризик серцево-судинних захворювань, атеросклерозу, хронічної хвороби нирок. При клінічній оцінці пацієнта із суглобовим синдромом слід пам'ятати, що, за даними світової статистики, у структурі причин розвитку артриту в дорослих ДПФК посідає 3-тє місце.

У цій статті пропонується сучасний погляд на патогенез, діагностичні підходи, диференційну діагностику та лікування такого цікавого захворювання, як псевдоподагра (або ПФА). Згідно із сучасними уявленнями, у більшості випадків ПФА є метаболічним порушенням, пов'язаним зі старінням, перебіг якого ускладнюється системним ураженням суглобів і м'яких тканин. Істинна поширеність ПФА залишається остаточно не з'ясованою. ПФА зустрічається приблизно з однаковою частотою в чоловіків і жінок віком від 30 років, за даними деяких авторів – дещо частіше серед жінок (співвідношення 1,4:1). Пік захворюваності припадає на вікову групу ≥ 50 років. За даними рентгенографії суглобів кисті, колінних і кульшових суглобів встановлено зв'язок між віком та поширеністю суглобового хондрокальцинозу: у пацієнтів віком 65-74 роки останній виявляють у 15% випадків, у віковій групі 75-84 роки – у 36%, в осіб віком понад 84 роки – більш ніж у 50% випадків незалежно від наявності симптомів.

У патогенезі захворювання визначальна роль належить ДПФК у навколосуглобових тканинах. Вважають, що формування зон кристалізації відбувається на фоні метаболічних порушень у хрящовій тканині та структурних змін компонентів матриксу. Перші відкладення кристалів з'являються навколо колагенових волокон. У сухожиллях, зв'язках, синовіальній мембрані кристали накопичуються біля зон фіброзно-хрящової метаплазії. Запалення в суглобі починається, коли кристали проникають у порожнину суглоба, синовіальну рідину (проявів немає доти, доки кристали знаходяться у хрящовій тканині). До цього можуть призвести гіпокальціємія (яка зумовлює вимивання ПФК із хряща), руйнування матриксу (у ході ферментативних реакцій при інфекційних або подагричних артритах), а також суттєві біомеханічні навантаження на суглоб.

Серед патогенетичних чинників, що викликають порушення обміну кальцію і можуть супроводжуватися ДПФК, виокремлюють 3 категорії:

- 1) асоційовані з генетичними чинниками (сімейна);
- 2) обумовлені обмінними порушеннями (вторинна, при гемохроматозі, гіпотиреозі, гіпомагніємії, гіпокальціємії, цукровому діабеті, хворобі Коновалова-Вільсона та ін.);
- 3) пов'язані головним чином із процесами старіння, розвитком ОА та дегенерацією хряща.

Для сімейної ПФА характерні аутосомно-домінантний тип успадкування, генералізоване ураження суглобів з вираженою клінічною симптоматикою. Захворювання найчастіше розвивається в чоловіків віком до 40 років. Тригерним фактором маніфестації ПФА може бути травма або хірургічне втручання.

Вторинна ПФА розвивається на тлі таких патологій, як гемохроматоз, гіперпаратиреоз, гемосидероз, хвороба Коновалова-Вільсона, хвороба Педжета, гіпотиреоз, акромегалія, подагра, амілоїдоз, гіпермобільність суглобів. Існують припущення, що для утворення кристалів ПФК має значення підвищення рівнів заліза, кальцію, міді, зниження вмісту магнію в сироватці крові.

У глобальному масштабі спостерігається значне зростання захворюваності на ПФА, пов'язане з постарінням населення, а також з екзо- й ендогенними факторами, що впливають на надходження мінералів з їжею, обмін заліза, кальцію, фосфату, магнію, функцію паратиреоїдних залоз, каталітичну активність ферментів, які регулюють формування і гідроліз неорганічного пірофосфату. Важливо відзначити, що до таких впливів відноситься і низка ятрогенних втручань, які зумовлюють порушення мінерального обміну, зокрема гіпомагніємію. Йдеться про широке використання петльових і тіазидних діуретиків, інгібіторів протонної помпи, інгібіторів кальциневрину; почастішання розвитку синдрому короткого кишечника після хірургічних втручань.

Вважають, що в основі різних форм ПФА лежить генетично обумовлена (надбана або вроджена) дисрегуляція функції мітохондрій. Вона супроводжується посиленням розпадом АТФ (пов'язаним зі старінням, генетичними факторами) та зростанням кількості ПФК, який починає відкладатися в хрящовій тканині (гіаліновій і фіброзній) за вже порушеної функції хондроцитів, наприклад у результаті травми, інфекції або ОА. Описано декілька генетичних мутацій та посилення функції ENPP1 за наявності ДПФК. Генетичними дослідженнями встановлено, що в 4% мешканців Великої Британії спостерігається підвищений рівень регулятора транспорту неорганічного фосфату (ANKH) і мРНК, що з віком визначає розвиток первинного (ідіопатичного) прогресуючого хондрокальцинозу.

Важливо підкреслити, що ОА часто супроводжується як порушеннями нормального метаболізму пірофосфату, так і дисрегуляцією відповіді хондроцитів на дію факторів росту: так, у нормі трансформуючий фактор росту бета (TGF- β) підвищує, а інсуліноподібний фактор 1 (IGF-I) знижує накопичення кристалів ПФК у хрящі (при цьому іони Ca^{2+} стимулюють реакцію на дію TGF- β); при старінні хряща і розвитку ОА відбувається активація TGF- β і, відповідно, відкладень пірофосфату, розвивається резистентність до впливу IGF-I. Магній, який міститься в хрящі, а також інші компоненти матриксу (колаген I і II типу, протеоглікани, остеопонтин) впливають на ДПФК. Вміст магнію визначає, чи формуються кристали пірофосфату з більш вираженим (монокліні) чи менш вираженим (трикліні) прозапальним впливом. Запальна відповідь на ДПФК регулюється NOD-подібними рецепторами (як і у випадку подагри), інфламасомами NLRP3, що призводить до активації каспази-1 та підвищення синтезу інтерлейкіну (ІЛ) 1.



Л.В. Хіміон

У медичній літературі хвороба відкладення кристалів ПФК описана під декількома назвами: «псевдоподагра», «хондрокальциноз», «ПФА», «відкладення ПФК», «хвороба ДПФК». Проте лікарі розходяться у своїх поглядах щодо коректності вживання цих термінів при встановленні діагнозу. Термін «псевдоподагра» точно описує клінічні прояви синовіального запалення, подібного до атаки подагричного артриту, проте такі напади спостерігаються не в усіх пацієнтів, а тільки при гострій формі артриту. Іншим варіантом є формування хронічного артриту, який за клінічними проявами нагадує ревматоїдний артрит або ОА.

Термін «хондрокальциноз» описує рентгенологічну картину ДПФК в гіаліновому хрящі й інших структурних компонентах суглоба (наприклад, менісках), але ці рентгенологічні ознаки (кальцифікація м'яких тканин) спостерігаються також при інших захворюваннях; до того ж вони можуть не супроводжуватися жодними клінічними проявами і в такому разі не мають діагностичного значення.

Європейська протиревматична ліга (EULAR, 2011) рекомендує використовувати таку термінологію:

- кристали ПФК – для опису кристалів пірофосфату кальцію дигідрату;
- ДПФК – для визначення накопичення з будь-якої причини кристалів ПФК будь-якої локалізації;
- хондрокальциноз – дефініція для характеристики кальцифікації хряща, яка виявляється будь-якими інструментальними методами обстеження або гістологічно.

У практичній діяльності сімейного лікаря найчастіше вживаються терміни «псевдоподагра» та «ПФА». Найпоширенішими клінічними варіантами ПФА, за McCarty, є безсимптомне (латентне) відкладення ПФК, гостра псевдоподагра, псевдоостеоартрит, псевдоревматоїдний артрит, псевдонейропатичний артрит. При ПФА можуть вражатися будь-які суглоби, але найчастіше клінічно проявляється артрит колінних, кульшових та променезап'ясткових суглобів.

Безсимптомне ДПФК – це хондрокальциноз, який виявляється при інструментальних (рентгенологічних) методах обстеження суглобів; найчастіше спостерігається накопичення ПФК у гіаліновому хрящі колінних суглобів; фіброзному хрящі колінного, променезап'ясткових суглобів, хрящовій губі западини кульшового суглоба, лобковому симфізі.

Псевдоподагра – гострий моно- або олігоартрит, який має схожу з гострою подагрою клінічну картину (больовість, припухлість, почервоніння суглоба) і найчастіше вражає променезап'ястковий або колінний суглоб. Зустрічається й моноартрит першого плюснефалангового суглобу, як при типовій подагрі, хоча больові відчуття при псевдоподагрі менш виражені. Тригерним фактором можуть бути травма та втручання, які впливають на рівень кальцію в сироватці крові; поліартикулярні напади спостерігаються в пацієнтів з інфарктом міокарда, гострим порушенням мозкового кровообігу, гострою серцевою недостатністю, в осіб після хірургічних втручань. Іноді гостра атака псевдоподагри нагадує септичний стан – перебігає з лихоманкою, поліартритом, лейкоцитозом і зсувом лейкоцитарної формули вліво. Гостра псевдоподагра здебільшого спостерігається в чоловіків.

Псевдоостеоартрит дещо частіше реєструється серед жінок, становить до 50% усіх випадків ПФА; найчастіше вражає колінні суглоби, а також суглоби, які не пошкоджуються при типовому ОА (ліктьові, променезап'ясткові, плечові, п'ястковофалангові суглоби); у половини пацієнтів поєднується з ураженням хребта та супроводжується радикальним синдромом і нападами псевдоподагри. Для хронічного перебігу артриту характерні періоди загострення суглобового синдрому, а при локалізації процесу в хребті – гострий вертебральний синдром із залученням у процес нервових корінців. Типовими є дегенеративні зміни і фрагментація хряща, які не відрізняються від таких при ОА, а також формування субхондральних кіст та остеофітів. Рідше кальцифікати можуть локалізуватися вздовж зв'язок,

у капсулах суглобів, сухожиллях. Можливий розвиток асептичного некрозу як ускладнення ПФА.

Псевдоревматоїдний артрит зустрічається приблизно в 5% пацієнтів із ПФА, найчастіше спостерігається симетричний артрит п'ястковофалангових і проксимальних міжфалангових суглобів; характеризується ранковою скутістю.

Псевдонеуропатичний артрит найчастіше вражає колінні суглоби, має важкий перебіг із вираженим больовим синдромом і деформаціями колінних суглобів.

За рекомендаціями EULAR (2011), виокремлюють такі клінічні варіанти, пов'язані з ДПФК:

- безсимптомні відкладення (депозити) ПФК — випадкова знахідка при проведенні популяційних або клінічних досліджень чи в разі використання інструментальних методів з іншого приводу; класифікується як хондрокальциноз або ОА з хондрокальцинозом;

- ОА з ДПФК — клінічна картина ОА з виявленням ДПФК при інструментальному або гістологічному дослідженні;

- гострий артрит із кристалами ПФК — гострий артрит, самолімітуючий синовіт із ДПФК (на сучасному етапі замінює термін «псевдоподагра»);

- хронічний артрит із кристалами ПФК — хронічний артрит, асоційований із ДПФК.

Отже, за наявності в пацієнта старшої вікової групи (понад 65 років) гострого або підгострого артрити, особливо з ураженням колінного суглоба, що нагадує подагру, ревматоїдний артрит чи ОА, лікар має запідозрити діагноз ПФА, для якої типовим є переважне ураження великих і середніх суглобів (колінних, кульшових променезап'ясткових, ліктьових, плечових, гомілковостопних), хоча в патологічний процес можуть бути залучені й дрібні суглоби, зокрема перший плюснефаланговий суглоб.

Критерії діагностики ПФА (Максимова А.Н., Саліхов І.Г., 2008)

1. Виявлення кристалів ПФК (при біопсії тканин, аутопсії або дослідженні синовіальної рідини), хімічна структура яких верифікована (наприклад, методом рентгенівської дифракції).

- 2А. Виявлення кристалів, що мають здатність до подвійного променезаломлення, за допомогою поляризаційної мікроскопії з використанням компенсатора.

- 2Б. Наявність типового хондрокальцинозу на рентгенограмах.

3. Артрити великих суглобів, перебіг яких супроводжується гострими атаками.

Категорії діагнозу ПФА

А. Вірогідний — критерії 1 або 2А + 2Б.

Б. Імовірний — критерії 2А і 2Б.

В. Можливий — критерій 3.

Діагностичні критерії ПФА (псевдоподагри) за D. McCarty (1972)

1. Виявлення в синовіальній рідині, біоптатах тканин кристалів ПФК із верифікацією їхньої структури.

2. Виявлення за допомогою методу поляризаційної мікроскопії оптичних властивостей, характерних для кристалів ПФК.

3. Наявність на рентгенограмах типових ознак хондрокальцинозу.

4. Гострий артрит з ураженням великих суглобів (особливо колінних).

5. Хронічний артрит, що супроводжується гострими атаками, з ураженням колінних, кульшових, променезап'ясткових, ліктьових, плечових або п'ястнофалангових суглобів.

Діагноз вважається вірогідним за наявності критерію 1 або поєднання критеріїв 2 та 3; ймовірним — у випадках, коли виявляють тільки кристали ПФК або хондрокальциноз на рентгенограмах; можливим — за наявності критерію 4 або 5 (тобто характерних клінічних проявів).

У людей старшого віку захворювання може мати безсимптомний перебіг, а появу клінічних ознак пов'язують із запаленням синовіальної оболонки і дегенеративно-дистрофічними змінами тканин суглобів.

На сучасному етапі діагностика ДПФК є досить складною: перший критерій D.J. McCarty недоступний у широкій лікарській практиці, тому використовується рідко. Верифікація хвороби ДПФК заснована на виявленні кристалів ПФК у синовіальній рідині та хондрокальцинозу, що потребує участі досвідченого персоналу лабораторій (кристали ПФК мають слабе променезаломлення або зовсім не заломлюють світло, погано візуалізуються, тож для їх виявлення потрібні значний досвід і час (перегляд не менше 30 полів зору), а іноді й спеціальне забарвлення). Неодмінною умовою візуалізації кристалів ПФК є їх досить висока концентрація в синовіальній рідині, у разі низького вмісту можливий негативний результат. Поріг концентрації для

надійної ідентифікації кристалів ПФК поляризаційною мікроскопією — 10-100 мкг/мл.

Друга ознака, обов'язкова для достовірного діагнозу, — наявність характерних ознак хондрокальцинозу. Останній діагностується при виявленні типових кальцифікатів в гіаліновому та фіброзному хрящі, найчастіше — при рентгенографії колінних, променезап'ясткових суглобів та області тазу (симфізу). Однак рентгенографія є малочутливим методом і виявляє кальцій тільки тоді, коли його концентрація в досліджуваних областях висока і депозити досягають великих розмірів. Для виявлення вогнищ меншого розміру раціонально використовувати більш чутливий і специфічний метод — ультразвукове дослідження (УЗД) суглобів.

Результати лабораторних тестів, що свідчать про наявність ДПФК:

- підвищення ШОЕ;

- лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво;

- аналіз синовіальної рідини: вміст лейкоцитів — 2-100 тис./мм³ (переважають нейтрофіли); також знаходять уламкові ромбовидні кристали зі слабким позитивним подвійним променезаломленням при дослідженні в поляризованому світлі. ДПФК підтверджується виявленням характерних кристалів ПФК (у формі паралелепіпеда, переважно внутрішньоклітинних, з відсутністю або слабким світловідображенням у синовіальній рідині або (рідко) в біоптаті тканини (рівень доказів Ib);

- ідентифікація кристалів ПФК за допомогою світлової, поляризаційної або фазово-контрастної мікроскопії (вважається стандартом діагностики ДПФК).

Результати рентгенологічного дослідження уражених суглобів:

- вогнищева або лінійна кальцифікація суглобового хряща найчастіше спостерігається в колінному, плечовому, кульшовому суглобах, лобковому симфізі;

- субхондральні кісти;

- фрагментація хряща з утворенням внутрішньосуглобових рентгенпозитивних тіл.

УЗД-критерії верифікації ДПФК у хрящовій тканині суглоба:

- тонкі гіперехогенні смуги, паралельні до поверхні гіалінового хряща, аналогічні рентгенологічному феномену хондрокальцинозу (наприклад, у колінних суглобах);

- пунктирні депозити (плямисті структури), що складаються з кількох дрібних гіперехогенних плям (найбільш поширені в трикутних фіброзно-хрящових комплексах і сухожиллях);

- гомогенні гіперехогенні вузлові або округлі депозити, частіше рухливі (локалізовані в бурсах або суглобових заворотах).

Крім кристалів ПФК, причиною кальцифікації хряща можуть бути й основні кристали кальцію (останні зазвичай виявляються при ОА, особливо пізніх стадій, і часто утворюються і в періартикулярних тканинах). Натомість кристали ПФК накопичуються переважно в хрящі. Тому якщо візуалізується кальцифікація хряща (саме хряща, а не періартикулярних тканин), можна з великою впевненістю вважати, що в пацієнта є ДПФК. У певному відсотку випадків у хворих на ОА виявляються кристали ПФК без феномена хондрокальцинозу. І хоча відсутність останнього не виключає діагноз, складно діагностувати ДПФК без виявлення вогнищ накопичення в органі-мішені — хрящі.

Диференційна діагностика псевдоподагри часто складна з огляду на наявність гострого суглобового синдрому. Проводиться з подагрою, септичним артритом, ОА, синдромом Рейтера, ревматоїдним артритом, хворобою Лайма. Рівень сечової кислоти в сироватці крові відповідає нормі. У літературі описані випадки відкладання кристалів ПФК у синовіальній рідині та тканинах суглоба, тому наявність тофусів не є патогномонічною ознакою лише для подагри. Для класичного перебігу подагри характерне ураження в дебюті першого плюснефалангового суглоба, а при псевдоподагрі у 50% випадків спостерігаються зміни з боку колінного суглоба. Рентгенологічно для ПФА характерне виявлення пунктирних або суцільних лінійних тіней паралельно суглобовій поверхні (лінійна кальцифікація хряща, яка нагадує подвійний контур суглоба). Кристали ПФК рентгенпозитивні, а урати — рентгеннегативні. У 75% хворих на псевдоподагру під час рентгенологічного дослідження виявляють хондрокальциноз, але цей симптом не специфічний. При подагрі кристали уратів, фагоцитованих нейтрофілами (виявляють у синовіальній рідині під час поляризаційної мікроскопії), мають голчасту форму і виражене негативне подвійне променезаломлення, натомість при псевдоподагрі кристалам ПФК притаманні різноманітна форма та слабе позитивне подвійне променезаломлення.

При гострому суглобовому синдромі, особливо при моноартриті великого суглоба, іноді можна думати про септичний артрит. У цих випадках мають значення наявність у хворого в анамнезі подібних нападів, що тривають

не більше 1-2 тиж, з повним регресом усіх суглобових явищ; відсутність виражених запальних змін у крові та відчутного впливу антибіотиків, а також характерних змін на рентгенограмі.

При ПФА досить часто розвивається клінічна картина, подібна до такої деформуючого ОА, та мають місце схожі ознаки на рентгенограмі (звуження суглобової щілини, субхондральний остеосклероз, остеофіти). При встановленні діагнозу враховують, що при ПФА на фоні хронічної артропатії у 50% випадків спостерігаються псевдоподагричні напади, тоді як при артрозі може виникати помірний реактивний синовіт, що розвивається після перевантаження суглоба та швидко зникає в спокої; на рентгенограмі суглобів виявляють дифузну кальцифікацію, а в синовіальній рідині — кристали ПФК, що є вирішальним у діагнозі на користь псевдоподагри.

Лікування

Наказ МОЗ України від 12.10.2006 № 676, на жаль, не містить уніфікованого протоколу діагностики та лікування псевдоподагри, хоча це захворювання не є рідкісним; також помилкою буде вважати його хворобою похилого та старечого віку. В найближчій перспективі актуально залишатиметься розробка клінічного протоколу ведення хворих із ДПФК.

Згідно з консенсусом експертів EULAR (2011), оптимальне лікування ДПФК потребує застосування як немедикаментозних, так і фармакологічних засобів, вибір і поєднання яких відбувається з урахуванням таких факторів, як:

- особливості клінічного перебігу (безсимптомне ДПФК; гострий або хронічний мікрокристалічний артрит із ДПФК; ОА з ДПФК);

- загальні фактори ризику (вік, коморбідність);

- наявні метаболічні порушення (гіперпаратиреоз, гемохроматоз, гіпомагніємія) (рівень доказів Ib).

Лікування гострого артрити включає локальне застосування пакетів із льодом, обмеження рухів у суглобі, аспірацію внутрішньосуглобової рідини і внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів — ГК — тривалої дії (бетаметазон натрію, триамцинолону ацетонід) (рівень доказів Па-IV) або прийом нестероїдних протизапальних засобів — НПЗЗ (диклофенак, індометацин, ібупрофен, напроксен, німесулід, мелоксикам, кетопрофен; при наявності факторів ризику шлунково-кишкових ускладнень — разом з інгібіторами протонної помпи) та колхіцину (0,5 мг 3-4 р/день із застосуванням навантажувальної першої дози 1 мг або без неї) (рівень доказів Ib-IIb).

Слід пам'ятати, що застосування НПЗЗ і колхіцину часто обмежене розвитком побічних ефектів, особливо в пацієнтів старшого віку, та має протипоказання при низці супутніх захворювань. У разі неефективності внутрішньосуглобового застосування ГК і наявності протипоказань до використання НПЗЗ і колхіцину призначають системні ГК перорально (преднізолон, метилпреднізолон) або парентерально (преднізолон, дексаметазон, метилпреднізолон) коротким курсом із поступовим зниженням дози (рівень доказів Ib-III).

Для профілактики частих рецидивів гострого артрити призначають колхіцин у добовій дозі 0,5-1,0 мг або НПЗЗ (якщо необхідно — разом з інгібітором протонної помпи) (рівень доказів Ib-IV). Досліджується ефективність застосування в лікуванні інгібіторів ІЛ-1.

Терапія хронічного артрити включає застосування НПЗЗ (за необхідності — разом з інгібітором протонної помпи) та/або колхіцину (0,5-1,0 мг/день), пероральних ГК у низьких дозах, метотрексату (призначається ревматологом) або гідроксихлорохіну (призначається ревматологом) (рівень доказів Ib-IV). У випадках гіпомагніємії рекомендується прийом препаратів магнію для зменшення кількості загострень.

Лікування ДПФК, що супроводжує ОА, подібне терапії ОА без ДПФК (рівень доказів Ia).

Артроскопічна хірургія не може істотно вплинути на перебіг хвороби. При великих об'ємних кальцифікаціях показане хірургічне висічення. Хірургічне лікування ОА із санацією, мікрофактурною технікою видалення пошкоджених елементів хряща, хондропластикию, кістково-хрящовими пересадками, остеотомією і в кінцевому підсумку частковою або повною заміною суглоба завершує арсенал лікувальних втручань при ДПФК.

Вивчається питання взаємовпливу ОА і ДПФК. Встановлено більш швидке прогресування ОА з формуванням більшої кількості остеофітів у хворих із ДПФК.

Що стосується скринінгу, то будь-яку синовіальну рідину, отриману із запаленого суглоба від пацієнта з невизначеним діагнозом, особливо з колінних і променезап'ясткових суглобів у літніх хворих, необхідно рутинно досліджувати на наявність кристалів ПФК і уратів (рівень доказів IV).

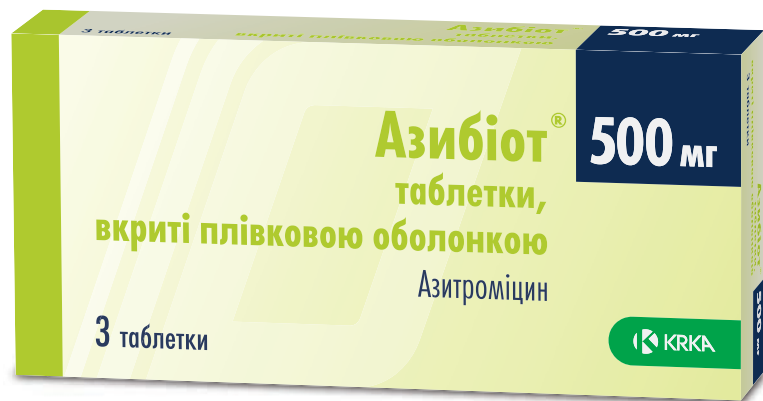


Препарати компанії КРКА користуються довірою лікарів у понад 70-ти країнах світу¹

АЗИБІЮТ®

азитроміцин

таблетки по 500 мг №3



Склад. Діюча речовина: 1 таблетка містить азитроміцину 500 мг у вигляді азитроміцину дигідрату; допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований, кросповідон, кальцію гідрофосфат безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), лактози моногідрат, триацетин. **Фармакодинаміка.** Азитроміцин є представником групи макролідних антибіотиків — азалідів, що мають широкий спектр антимікробної дії. Механізм дії азитроміцину полягає в інгібуванні синтезу бактеріального білка за рахунок зв'язування з 50 S-субодиницею рибосом і запобігання транслокації пептидів при відсутності впливу на синтез полінуклеотидів. Механізм резистентності Резистентність до азитроміцину може бути вродженою або набутою. Повна перехресна резистентність існує Streptococcus pneumoniae, бета-гемолітичного стрептокока групи А, Enterococcus faecalis та Staphylococcus aureus, включаючи метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA), до еритроміцину, азитроміцину, інших макролідів і лінкозамідів. **Фармакокінетика.** Біодоступність після перорального прийому становить приблизно 37 %. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 2–3 години після прийому препарату. При внутрішньому прийомі азитроміцин розподіляється по всьому організму. У фармакокінетичних дослідженнях було показано, що концентрації азитроміцину в тканинах значно вищі (в 50 разів), ніж у плазмі, що свідчить про сильне зв'язування препарату з тканинами. Зв'язування з білками сироватки варіює залежно від плазмових концентрацій і становить від 12 % при 0,5 мг/мл до 52 % при 0,05 мг/мл у сироватці крові. Уявний об'єм розподілу у рівноважному стані (V_{Vss}) становив 31,1 л/кг. Кінцевий період плазмового напіввиведення з тканин відбувається протягом 2–4 днів. Препарат активно метаболізується в печінці. Метаболіти не є мікробіологічно активними. В основному вони виводяться з калом, і менше 10 % дози азитроміцину виділяється у незміненому вигляді з сечею протягом наступних трьох днів. Особливо високі концентрації незміненого азитроміцину були виявлені в жовчі людини. **Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози; лікування нетяжких форм Акне вульгарис; інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнені та ускладнені уретрит/цервіцит, спричинений Chlamydia trachomatis. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків. **Спосіб застосування та дози.** Азибіот® необхідно приймати за годину до або через дві години після їди, тому що одночасний прийом порушує всмоктування азитроміцину. Препарат приймають 1 раз на день. Таблетки ковтають не розжовуючи. **Побічні реакції.** З боку травної системи: часто: нудота, блювання, пронос (іноді тяжкий), болі в животі та судоми; нечасто: метеоризм, зниження апетиту; рідко: запор, зміна кольору язика, псевдомембранозний коліт. З боку органів слуху та рівноваги: рідко: порушення слуху, дзвін у вухах. Нетривалі порушеннями слуху та дзвін у вухах виникають особливо у пацієнтів, що приймають великі дози протягом тривалого часу. Більшість цих реакцій мають оборотний характер. З боку нирок і сечовивідних шляхів: рідко: інтерстиціальний нефрит і ниркова недостатність. З боку печінки та жовчовивідних шляхів: рідко: порушення функції печінки, включаючи гепатит, холестатична жовтяниця, і, у виняткових випадках, печінкова недостатність, підвищення активності печінкових ферментів. З боку нервової системи: нечасто: запаморочення, головний біль, безсоння, судоми, порушення смаку; рідко: поколювання. З боку психіки: рідко: агресивність, нервозність, неспокій, страх. З боку імунної системи: нечасто: легкі та тяжкі форми алергічних реакцій, таких як свербіж, висипання, кропив'янка; рідко: гіперчутливість до світла, болі в суглобах, бронхоспазм і набряк Квінке, у виняткових випадках — мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона та епідермальний некроліз, анафілаксія. З боку серцево-судинної системи: рідко: серцебиття, тахікардія та болі в грудях. З боку крові та лімфатичної системи: рідко: тромбоцитопенія, нейтропенія, еозінофілія. Якщо виникають тяжкі побічні ефекти, лікування необхідно припинити. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Фромілід® уно

таблетки з пролонгованим

вивільненням по 500 мг № 5, № 7

klaritromicin

Фромілід®

klaritromicin

таблетки 250 мг № 14, 500 мг № 14



Склад. Діюча речовина: кларитроміцин. **Фромілід уно:** 1 таблетка містить 500 мг кларитроміцину. **Фромілід:** 1 таблетка містить 250 мг або 500 мг кларитроміцину. **Лікарська форма.** Фромілід уно: таблетки з модифікованим вивільненням. Фромілід: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні засоби для системного застосування. Макроліди, лін-козаміди та стрептограміни. **Показання.** Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, пневмонія тощо), інфекції верхніх дихальних шляхів (гострий синусит, тонзиліт/фарингіт), інфекції шкіри і м'яких тканин. **Спосіб застосування та дози.** Фромілід уно. Приймають внутрішньо під час їди, не розжовуючи, запиваючи водою; рекомендована доза кларитроміцину для дорослих і дітей старше 12 років становить 500 мг (1 таблетка) кожні 24 години, при тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 1000 мг (2 таблетки) через кожні 24 год. Фромілід. Приймають внутрішньо, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю води. Рекомендована доза кларитроміцину для дорослих та дітей старше 12 років становить 250 мг двічі на добу, при більш тяжких інфекціях дозу можна збільшити до 500 мг два рази на добу. Звичайна тривалість лікування становить від 5 до 14 днів, за винятком лікування негоспітальної пневмонії та синуситів, які потребують 6–14 днів терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до кларитроміцину або інших макролідних антибіотиків або до будь-яких компонентів препарату, тяжка печінкова або ниркова недостатність; одночасне застосування з терфенадином, цизапридом, пімозидом, астемізолом або алкалоїдами ріжків; порфірія; період годування груддю, вік до 12 років. **Побічні реакції.** Побічні ефекти, що можуть виникнути при терапії кларитроміцином, класифіковано за такою частотою: • дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10,000$); включаючи окремі випадки (не можна підрахувати з наявних даних). Порушення з боку шлунково-кишкового тракту: часто: нудота, знижений апетит, абдомінальний біль; блювання, діарея, тимчасові зміни смаку; нечасто: стоматит, глосит, тимчасові зміни запаху; рідко: тимчасове забарвлення зубів та язика; дуже рідко: панкреатит, псевдомембранозний коліт. Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто: кропив'янка; дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), ангіоневротичний набряк. Порушення з боку імунної системи: дуже рідко: анафілаксія. Порушення з боку нервової системи: часто: головний біль; дуже рідко: вертиго, запаморочення, парестезія, порушення сну, нічні марення, сплутаність свідомості, відчуття страху, галюцинації, психотичні реакції та судоми. Порушення з боку слухового апарату: дуже рідко: дзвін у вухах, тимчасові розлади слуху. Порушення з боку гепатобіліарної системи: дуже рідко: підвищення рівня ферментів печінки, холестатична жовтуха, гепатит (про печінкову недостатність з летальним результатом повідомили у пацієнтів з тяжкою формою вказаної хвороби, які супутньо приймали інші препарати). Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів: дуже рідко: підвищення рівнів креатиніну, інтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність. Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: дуже рідко: артралгія та міалгія. Порушення з боку системи крові та лімфатичної систем: рідко: тромбоцитопенія. Порушення з боку серцево-судинної системи: дуже рідко: подовження QT інтервалу, шлуночкова тахікардія, «пірветна» шлуночкова тахікардія. Порушення з боку метаболізму та травлення: рідко: гіпоглікемія, часто у пацієнтів, які приймають препарати для зниження рівня цукру в крові. **Фармакологічні властивості.** Кларитроміцин — напівсинтетичний антибіотик групи макролідів, взаємодіє з 50S рибосомальною субодиницею бактерій, таким чином пригнічуючи синтез білка. Переважно виявляє бактеріостатичну, а в деяких випадках — також бактеріцидну дію. **Упаковка.** 5 таблеток з модифікованим вивільненням у блистері, 1 блистер у картонній коробці. 7 таблеток з модифікованим вивільненням у блистері, 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блистері, 2 блистери в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: 1. Krka, d.d., Novo mesto. Annual Report 2010.



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



Адекватна терапія гострого тонзиліту

Біль у горлі є надзвичайно розповсюдженою причиною частих звернень пацієнтів до сімейних лікарів та вузьких спеціалістів і приводом для самолікування. Цей симптом домінує при гострих інфекційних захворюваннях ЛОР-органів (фарингіт, тонзиліт, тонзилофарингіт), а також супроводжує неспецифічні інфекції верхніх дихальних шляхів. При цьому в багатьох країнах світу для лікування болю в горлі безконтрольно застосовуються антибіотики (АБ), хоча вважається, що бактеріальна етіологія гострого тонзилофарингіту в дорослих виявляється тільки в 5-15%, а в дітей – у 20-30% випадків. Однак встановити етіологічно правильний діагноз тільки на основі клінічних проявів на початковому етапі захворювання та за відсутності стандартів застосування того чи іншого препарату досить складно. Окрім того, більшість препаратів для лікування болю в горлі є безрецептурними, що дає змогу пацієнтам приймати їх на власний розсуд. Тому фахові дискусії щодо лікування гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів мали місце і під час науково-практичної конференції «Терапевтичні читання 2017: досягнення та перспективи», що відбулася 15-16 березня у Вінниці.



Власний погляд на сучасні можливості удосконалення терапії гострого тонзиліту презентував завідувач кафедри ЛОР-захворювань Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Василь Васильович Кішук.

— Актуальність проблеми гострого болю в горлі визначена тим, що багато хвороб верхніх дихальних шляхів проявляються насамперед цим симптомом;

кожна доросла людина в середньому 2-3 рази на рік відчуває такий біль, а в дітей із приводу тонзиліту та фарингіту припадає 6% візитів до педіатрів і сімейних лікарів. Даний симптом має місце при гострому фарингіті, тонзиліті та тонзилофарингіті. При цьому слід розрізняти прояви фарингіту (гіперемія тільки задньої стінки глотки), тонзилофарингіту (гіперемія та інфільтрація країв зіву, піднебінних мигдаликів та дужок) і тонзиліту (гіперемія та інфільтрація суто піднебінних мигдаликів). Відрізнити прояви гострого фарингіту допомагає симптом «пустого ковтка», коли хворий відчуває більш сильний біль при ковтанні слюни і менший – при ковтанні рідини, а при гострому тонзиліті – навпаки.

Етіологія гострого фарингіту в 70-95% випадків є вірусною (аденовірус, віруси грипу А і В, парагрипу, герпесу, ентеровіруси включно з вірусом Коксаки та ін.). Бактерії спричиняють запалення ротоглотки в 15-30% випадків, більшість з яких викликана β-гемолітичними стрептококами групи А (БГСА) та *S. pyogenes* (15-36%), а решта – стрептококами груп С, G, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*, *C. haemolyticum* (≤1%), *H. influenzae*, *M. catarrhalis* і різними атипovими бактеріями (Linder et al., 2005). Роль вірусів у даному випадку полягає в порушенні ними мукоциліарного кліренсу, що спричиняє колонізацію дихальних шляхів бактеріальною флорою.

При гострому тонзиліті й тонзилофарингіті, що викликані БГСА та іншими бактеріальними патогенами, показана системна антибактеріальна терапія (АБТ), метою якої є:

- мікробіологічна ерадикація;
- попередження розповсюдження інфекції (уже через 24 години від початку АБТ дитина може відвідувати дитячий колектив);
- швидке усунення симптоматики (приблизно за 16 годин від початку АБТ);
- профілактика ускладнень: ранніх (пері- або паратонзиллярні абсцеси) та пізніх (ревматизм, гломерулонефрит).

Чому системна АБТ пеніцилінами в багатьох випадках буває неефективною? Причинами є:

- низька комплаєнтність 10-денних курсів терапії пеніцилінами;
- руйнування пеніцилінів β-лактамазами, що утворюються ко-патогенами порожнини рота (*S. aureus*, *M. catarrhalis*, *H. parainfluenzae* та ін.);
- внутрішньоклітинна локалізація БГСА;
- атипovі збудники.

Слід зазначити, що хоча БГСА вважаються позаклітинними патогенами, вони можуть потрапляти всередину епітеліальних клітин у пацієнтів із хронічним тонзилітом; запальний процес у них супроводжується незавершеним фагоцитозом, що зумовлює тривалу персистенцію та розмноження мікроорганізмів безпосередньо у фагоцитах.

Відповідно, шляхами подолання недостатньої ефективності АБТ є терапія коротким курсом (наприклад, макроліди 5-7 днів); призначення препаратів, що не руйнуються β-лактамазами (цефалоспорины I-III поколінь, макроліди, лінкозаміди та ін.) і добре проникають усередину клітин (макроліди).

Ще однією надзвичайно важливою причиною невдачі АБТ є формування біоплівки. Як відомо, біоплівка – це сукупність бактеріальних клітин, що оточені позаклітинним полісахаридним матриксом. Останній виконує захисну

функцію і часто стає причиною стійкості мікроорганізмів до β-лактамних АБ; резистентність у даному випадку зростає в 100-1000 разів. Спонтанно перериваючись, біоплівки виділяють вільні мікробні клітини, які спричиняють маніфестацію клінічної картини у вигляді рецидиву або загострення з формуванням нових біоплівок. Окрім того, у хронічних вогнищах інфекції бактерії перебувають у стані відносного анабіозу і тому помітно менш чутливі до дії тих АБ, які впливають лише на активні бактеріальні клітини.

Відповідно, стратегія лікування гострого тонзиліту повинна бути скерована на ерадикацію мікробних патогенів як внутрішньоклітинної локалізації, так і в складі біоплівок.

На сьогоднішній день потрібні властивості мають АБ із групи макролідів. При цьому клінічно значущу активність проти грамнегативної флори проявляють тільки два представники цієї групи: азитроміцин та кларитроміцин. Кларитроміцин проявляє антимікробну активність як щодо БГСА, так і стосовно внутрішньоклітинних та атипovих збудників. При цьому чутливість збудників до кларитроміцину понад 10 років залишається стабільно високою (Kozlov R.S. et al., 2010). Окрім того, кларитроміцин має виражену протизапальну та імуномодуючу дію та унікальну здатність до руйнування структури біоплівок (Крюков А.І. і співавт., 2010).

Механізм дії кларитроміцину на біоплівку полягає в здатності пошкоджувати її матрикс, збільшуючи тим самим проникність (у тому числі для інших АБ) та в пригніченні адгезії бактерій до слизової оболонки дихальних шляхів.

У щоденній клінічній практиці в багатьох країнах світу і в Україні успішно застосовуються АБ групи макролідів Фромілід та Фромілід уно (KRKA, Словенія), які мають високу ефективність, велику доказову базу та сприятливий профіль безпеки:

- ефективність та безпечність Фроміліду підтверджені клінічними випробуваннями за участю майже 11 тис. пацієнтів;
- ефективність та безпечність Фроміліду уно підтверджені клінічними випробуваннями за участю майже 9 тис. пацієнтів у 14 країнах світу.

Фромілід уно має власну, захищену патентом лікарську форму пролонгованої дії (European Patent Office, 2015), яка характеризується покращеним фармакологічним профілем стосовно мікробних патогенів, що викликають гнійно-запальні захворювання ЛОР-органів.

Пролонговане вивільнення кларитроміцину сприяє більш тривалому підтриманню концентрації його в плазмі, що є принципово важливим для макролідів, позаяк їх ефект значною мірою визначається тривалістю переваги сироваткової концентрації над значенням МПК (мінімальної пригнічувальної концентрації). Це дозволяє застосовувати Фромілід уно з інтервалом у 24 години, що значно підвищує його комплаєнтність; як відомо, дотримання пацієнтами лікарських рекомендацій при інших рівних умовах визначається кратністю прийому призначених препаратів.

За рахунок пролонгованої дії Фромілід уно створює високу терапевтичну концентрацію не тільки в плазмі, а й у вогнищі запалення, що має велике клінічне значення.

Фромілід метаболізується в печінці з утворенням шонайменше 7 метаболітів, найбільш важливим з яких є 14-гідроксикларитроміцин. При першому пасажі через печінку близько 25% кларитроміцину метаболізується в дану речовину, яка має власну антимікробну дію *in vivo*; цей ефект є особливо актуальним щодо *H. influenzae*. Таким чином, АБ та його активний метаболіт чинять синергічну бактеріцидну дію на основні мікробні патогени, що викликають гнійно-запальні захворювання ЛОР-органів.

Окрім цього, Фромілід уно проявляє постантибіотичний ефект щодо багатьох штамів *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* (включно з пеніцилінрезистентними),

M. catarrhalis, *H. Influenzae*, котрий може тривати від 2 до 10 годин.

Унікальність кларитроміцину з пролонгованою дією (Фромілід уно) полягає і в тому, що він має низку неантибіотичних ефектів, серед яких найбільш вивченими та доведеними в клінічних умовах є протизапальний та імуномодуючий. Ці ефекти реалізуються шляхом:

- пригнічення синтезу та секреції прозапальних цитокинів (інтерлейкін-8, 6, 2, фактор некрозу пухлини та ін.);
- підвищення продукції кортикостероїдів;
- пригнічення еозинофільного запалення, хемотаксису нейтрофілів у вогнище та їх адгезії;
- підвищення ефективності фагоцитозу;
- покращення мукоциліарного кліренсу.

Клінічним проявом реалізації власного протизапального та імуномодуючого ефектів кларитроміцину є зменшення набряку та відчуття болю (MacLeod C.M. et al., 2001). При цьому біль у горлі зменшується вже на третій день терапії кларитроміцином із пролонгованою дією (Фромілід уно), на відміну від терапії іншими АБ (Timchuk L.E. et al., 2011).

Фромілід уно створює достовірно високу концентрацію у вогнищі інфекції; доведено, що в мигдаликах терапевтична концентрація препарату майже в 4 рази вища, ніж у плазмі (Fraschini F. et al., 1993; Timchuk L.E. et al., 2011).

За даними відкритого 10-денного неконтрольованого проспективного дослідження, що включало 150 пацієнтів з гострим тонзилофарингітом, гострим синуситом і гострим середнім отитом, доведено високу клінічну й антимікробну ефективність та безпеку 7-денного курсу лікування Фромілідом уно в порівнянні з іншими АБ. Мікробна ерадикація спостерігалася в 91% хворих на ГТ (n=49), які отримували дозу 500 мг/добу, та у 88% хворих на гострий синусит (n=49) і середній отит (n=48), які отримували 1000 мг/добу. У 99% пацієнтів спостерігалася клінічне одужання або значне покращення в результаті лікування препаратом Фромілід уно (Timchuk L.E. et al., 2011).

Дозування кларитроміцину з пролонгованою дією (Фромілід уно) при лікуванні гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів необхідно корегувати, враховуючи вид та чутливість збудника, локалізації вогнища та важкості перебігу інфекції, а також реакції хворого на лікування.

Дорослим та дітям старше 12 років переважно призначають 500 мг/добу (1 таблетка) при інфекціях з легким і помірно важким перебігом. Для лікування синуситу, інфекцій з підозрою на *H. Influenzae* та важких інфекцій добова доза препарату становить 1000 мг.

Дозування препарату для дітей до 12 років залежить від маси тіла і становить 15 мг/кг на добу з розрахунку на 2 прийоми (7,5 мг). Для дітей препарат випускається у формі гранул для приготування суспензії, 5 мл якої містить 125 або 250 мг кларитроміцину. Важливим є те, що суспензію Фроміліду діти можуть вживати незалежно від прийому їжі, що є дуже важливим для хворої дитини, яка зазвичай від їжі відмовляється. Після вживання разової дози суспензії рекомендовано запити водою. Завдяки таким особливостям прийому, а також беручи до уваги приємний смак, зрозуміле дозування та специфічну форму випуску (гранули для приготування суспензії), препарат користується популярністю серед батьків хворих дітей.

Рекомендована тривалість курсу лікування становить 6-14 днів залежно від важкості перебігу та локалізації інфекційного процесу.

Загалом від моменту затвердження препаратів Фромілід та Фромілід уно за період 1997-2014 рр. ними скористалися понад 40 млн пацієнтів.

Отже, з вищевикладеного можна зробити такі висновки:

1. Гострий тонзиліт – найбільш розповсюджене захворювання в амбулаторній практиці ЛОР-лікаря.
2. Оптимізація терапії гострого тонзиліту досягається призначенням Фроміліду уно, який є АБ з топичною дією і поєднанням протизапального та імуномодуючого ефектів.
3. Основним принципом вибору АБ залишається принцип доказової медицини в поєднанні з власним досвідом лікаря.
4. Згідно з вимогами щодо сучасного протимікробного засобу та з урахуванням позицій доказової медицини нова лікарська форма з пролонгованим вивільненням кларитроміцину (Фромілід уно) може вважатися оптимальним засобом для АБТ гнійно-запальних захворювань ЛОР-органів та відкриває нові перспективи в удосконаленні клінічної практики при цій патології.
5. Зручний режим дозування, хороша переносимість та широкий профіль безпеки препарату Фромілід уно сприяють високому рівню комплаєнсу в пацієнтів.

Підготувала **Наталія Позднякова**



GINA 2017: что нового?

В 1993 г. под эгидой Всемирной организации здравоохранения и Института сердца, легких и крови США была создана оперативная группа по изучению всемирной проблемы развития бронхиальной астмы (БА). Деятельность команды привела к публикации доклада о возможностях терапии и профилактики БА. В последующем возникла организация GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Глобальная стратегия по управлению и профилактике БА), представляющая собой структуру взаимодействующих врачей, ученых, лечебных учреждений и других инстанций.

Позднее эта структура переросла в Ассамблею, объединившую профильных экспертов. Целями работы объединения стали разработка правил лечения людей, страдающих БА, и информирование населения. За ежегодными отчетами Ассамблеи, отражающими новейшие тенденции в менеджменте пациентов с БА, следят врачи и ученые всего мира. В феврале было опубликовано очередное обновление – GINA 2017. Документ создан научной группой международных экспертов GINA на основании новейших публикаций и результатов исследований. Какие же изменения были внесены в Стратегию по результатам последних 12 месяцев?

Коморбидность БА и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) – БА-ХОЗЛ-оверлап

Удалено слово «синдром» из определения «БА-ХОЗЛ-оверлап-синдром» (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS). Это связано с тем, что:

- данный термин широко используется респираторным сообществом для описания отдельного синдрома – БА-ХОЗЛ-оверлап-синдром (the asthma-COPD overlap syndrome);
- таким образом, существовало два одноименных синдрома;
- путаница с названиями отвлекает специалистов от более важных разделов рекомендаций.

Цель новшества состоит в том, чтобы акцентировать внимание на наиболее важных вопросах:

- так как пациенты с БА-ХОЗЛ-оверлап встречаются в клинической практике достаточно часто;
- в связи с терминологической путаницей пациенты с БА-ХОЗЛ-оверлап в прошлом часто исключались из рандомизированных клинических исследований (РКИ), создающих научно-доказательную базу для рекомендаций GINA;
- рекомендации по ведению БА-ХОЗЛ-оверлап-синдрома и БА-ХОЗЛ-оверлап существенно отличаются, что в случае путаницы может быть потенциально опасным для пациента. Например, при БА не рекомендуется использовать пролонгированные бета-агонисты (ПБА) без ингаляционных кортикостероидов (ИКС); при ХОЗЛ рекомендуется назначать стартовое лечение в виде ПБА или короткодействующих бета-агонистов (КБА) без ИКС.

БА-ХОЗЛ-оверлап: новые ключевые положения

- Дифференцировать БА и ХОЗЛ иногда бывает затруднительно, особенно у курильщиков и пожилых больных. Некоторые пациенты имеют признаки и БА, и ХОЗЛ.
- Введение нового термина «БА-ХОЗЛ-оверлап» позволит клиницистам иметь информацию по ведению пациентов именно с коморбидностью БА и ХОЗЛ, а не искать некий компромисс из двух рекомендаций (отдельно – по БА, отдельно – по ХОЗЛ).

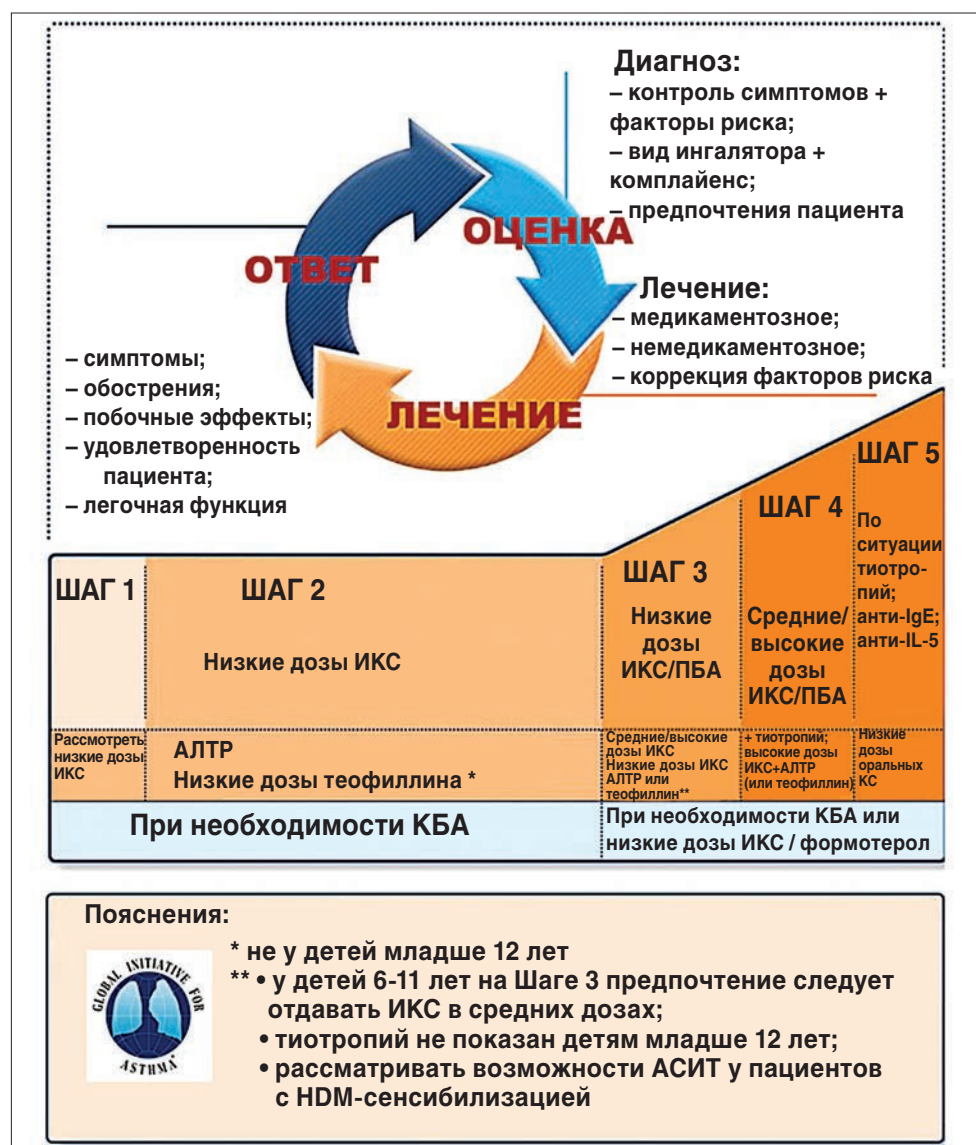


Рис. Современный подход к медикаментозной терапии БА

• Однако новый термин «БА-ХОЗЛ-оверлап» не является отдельной клинической нозологией. Он описывает сочетанную респираторную патологию, обусловленную несколькими патофизиологическими механизмами.

• Именно для того, чтобы подчеркнуть, что БА-ХОЗЛ-оверлап – это не единый синдром (в отличие от термина ACOS), прежнее название в рекомендациях GINA впредь использоваться не будет.

• Введение нового термина «БА-ХОЗЛ-оверлап» в рекомендации произведено также с целью привлечения внимания исследователей к проблеме коморбидности БА и ХОЗЛ с последующим уточнением механизмов развития такого сочетания и усовершенствованием методов лечения.

Исследование легочной функции: нововведения

Частота исследования легочной функции:

- функция легких должна быть оценена на момент установления диагноза или перед началом лечения; в качестве контроля после 3-6 мес лечения для оценки личного оптимального объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) пациента, а также периодически после этого.

Фразу «периодически после этого» следует трактовать с учетом того, что:

- для большинства взрослых пациентов оптимальная частота исследования легочной функции – 1 раз в 1-2 года;
- частота исследований должна быть увеличена для пациентов высокого риска;
- частота исследований должна быть выше у детей (с учетом тяжести заболевания и особенностей клинического течения).

Динамика легочной функции:

- у детей с персистирующей БА с высокой вероятностью отмечается остановка развития легочной функции, а некоторые из них подвергаются повышенному риску усугубления легочной функции в начале взрослой жизни (McGeachie, NEJMed, 2016).

Снижение возможностей диагностики:

- бедность обычно ассоциируется с затруднением доступа к спирометрическим исследованиям, тем не менее по возможности необходимо исследовать ОФВ₁ и форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ).

Фракция выдыхаемого кислорода азота (FENO): изменения

Диагностика БА:

- перечислены дополнительные факторы, которые увеличивают или уменьшают FENO;
- FENO не помогает в диагностике БА, что определено положениями GINA.

Оценка будущих рисков:

- повышенные FENO у пациентов-аллергиков добавлено в список независимых предикторов обострений (Zeiger, JACI, 2011).

Одиночные измерения:

- одиночные по времени измерения FENO следует интерпретировать с осторожностью.

Контроль лечения:

- учитывая отсутствие долгосрочных РКИ в области безопасности, FENO в настоящее время не может быть рекомендован в качестве маркера для принятия решения в отношении использования ИКС в лечении пациентов с диагностированной или предполагаемой БА.

Лечение БА: другие изменения в 2017 г.

Шаг 5 для лечения тяжелой БА:

- препарат анти-IL5 реслизумаб (IV) добавляют к меполизумабу (SC) для пациентов с БА ≥18 лет.

Step-down терапия от низких доз ИКС (раздел 3-7):

- рассмотреть возможность использования антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛТР);
- на сегодня недостаточно данных о возможности step-down терапии с ИКС в пользу КБА.

Побочные эффекты оральных кортикостероидов:

- назначая пациентам с БА кортикостероиды для орального приема, не забудьте проинформировать о распространенных побочных эффектах этих препаратов (нарушение сна, повышение аппетита, гастроэзофагальный рефлюкс, изменения настроения). В раздел добавлены ссылки.

Использование витамина D:

- на сегодня не существует достаточных оснований для того, чтобы рекомендовать препараты витамина D при БА – нет достоверных данных об улучшении контроля над заболеванием или снижении числа обострений на фоне витаминотерапии.

Хронический риносинусит:

- применение топических кортикостероидов у пациентов с сопутствующим хроническим риносинуситом достоверно улучшает назальные симптомы, но никак не влияет на течение БА.

Ступенчатый подход к контролю над симптомами БА и снижению рисков

Ступенчатый подход к современной медикаментозной терапии БА отражен на рисунке.

Ступенчатый менеджмент пациентов с БА, антигенспецифическая сублингвальная иммунотерапия (АСИТ), особенности ведения некоторых пациентов

- Необходимо ориентировать пациента на постоянный самоконтроль симптомов БА и обучать его.
- Не стоит забывать о модифицируемых факторах риска и коморбидных состояниях – ими необходимо управлять.
- Рассматривайте возможность немедикаментозных методов терапии и стратегий.
- Производите step-up-терапию при неконтролируемых симптомах, обострениях или растущих рисках, однако перед этим рассмотрите возможность пересмотреть диагноз, метод ингаляции и оцените у пациента уровень комплаенса к терапии.
- Рассмотрите возможность добавления метода АСИТ к лечению у взрослых НДМ-чувствительных пациентов (сенситизированных к клещам домашней пыли) с аллергическим ринитом, у которых, несмотря на лечение обострений с использованием ИКС, ОФВ₁ составляет 70% от ожидаемого.
- Рассмотрите возможность step-down-терапии, если симптомы полностью контролируются в течение 3 мес, имеется низкий риск обострений. При этом отмена ИКС не может быть однозначно рекомендована.



GINA 2017: что нового?

ИКС и рост у детей
Эта тема ранее подробно рассмотрена в интернет-приложении к GINA:
• теперь эта информация добавлена также и к основному отчету с целью повышения доступности.

Оценка будущего риска у детей 6-11 лет:
• рекомендуется измерять рост как минимум 1 раз в год;
• основания для добавления нового раздела: 1) «Как неконтролируемая астма может повлиять на рост» (Pedersen, 2001); 2) «...скорость роста может быть замедлена в течение первых 1-2 лет лечения ИКС» (Loke, 2015).
Оценка будущего риска у детей ≤5 лет:
• добавлен дополнительный текст (раздел 6);
• также добавлены сведения о факторах, которые необходимо учитывать при снижении динамики роста ребенка, — качестве питания, частом использовании оральных кортикостероидов, плохо контролируемой БА. Рассмотрены пути модификации указанных факторов.

Лечение БА у детей ≤5 лет:
• подробно разъяснить клиническую ситуацию и обсудить план лечения и контроля эффективности терапии с родителями или другими лицами, осуществляющими непосредственный уход за ребенком;
• рассказать о преимуществах и рисках базисной терапии;
• разъяснить важность поддержания нормального уровня активности ребенка для полноценного физического и социального развития;
• несмотря на то что побочные эффекты ИКС в виде влияния на скорость роста наблюдаются у некоторых препубертатных детей в первые 1-2 года лечения, этот эффект не является прогрессирующим или накопительным (Kelly, 2012; Loke, 2015);
• лишь одно исследование, в котором изучали долгосрочные результаты применения ИКС при БА у детей, показало снижение роста во взрослом возрасте (всего на 0,7% по сравнению с детьми, которые не использовали ИКС) (Kelly, 2012; Loke, 2015);
• плохо контролируемая БА сама по себе отрицательно сказывается на будущем росте больного ребенка — даже без использования ИКС (Pedersen, 2001).

Прочие изменения

Кашель в раннем возрасте:
• сообщение родителей ребенка о продолжительном кашле в раннем возрасте без симптомов простуды является основанием к рассмотрению возможности наличия БА даже в отсутствие свистящих хрипов (Ogen, 2015).
Первичная профилактика астмы:
• на сегодня не имеется каких-либо достоверных данных о том, что употребление рыбы или полиненасыщенных длинноцепочечных жирных кислот во время беременности негативно отражается на частоте возникновения свистящих хрипов, бронхиальной обструкции, атопии или БА у детей (вывод сделан на основании метаанализа РКИ и эпидемиологических исследований) (Best, 2016).
Эффективные имплементированные исследования:
• обновлены стратегии по повышению приверженности к терапии в условиях реальной жизни;
• приведены клинические примеры (в приложении к основному отчету GINA).

С учетом обновлений, внесенных в GINA в 2017 г., организаторами было также опубликовано новое «Карманное руководство по ведению и профилактике БА». Приведем некоторые опорные разделы из обновленного документа.

Что мы знаем о БА сегодня?

БА является распространенным и потенциально серьезным хроническим заболеванием, которое налагает значительное бремя на пациентов, их семьи и сообщества. БА сопровождается респираторными симптомами, ограничивающими активность, а также обострениями (приступами), которые иногда требуют срочного медицинского вмешательства и потенциально могут быть смертельными.
К счастью, БА можно эффективно лечить, и большинство пациентов могут добиться хорошего контроля над симптомами заболевания. Когда БА находится под хорошим контролем, пациенты могут:
• избегать неприятных симптомов в течение дня и ночи;
• обходиться малым количеством медикаментов;
• вести продуктивный, физически активный образ жизни;
• иметь нормальную или почти нормальную функцию легких;
• избегать обострений БА.
Сегодня БА определяется по наличию таких признаков:
• свистящее дыхание в результате затрудненного прохождения потока воздуха через суженные просветы дыхательных путей;
• давящее ощущение в грудной клетке;
• экспираторная одышка, сопровождающаяся страхом невозможности выдохнуть воздух;
• персистирующий сухой мучительный кашель;
• хроническая дыхательная обструкция;

Таблица. Низкие, средние и высокие дозы ИКС (мкг), часто используемых при БА						
ИКС	Взрослые			Дети 6-11 лет		
	Низкие	Средние	Высокие	Низкие	Средние	Высокие
Будесонид (пудровый ингалятор)	200-400	>400-800	>800	250-500	>500-1000	>1000
Флутиказон фураат (пудровый ингалятор)	100	–	200	–	–	–
Флутиказон пропионат (пудровый ингалятор)	100-250	>250-500	>500	100-200	>200-400	>400
Флутиказон пропионат (гидрофторалкан-пропеллент)	100-250	>250-500	>500	100-200	>200-500	>500
Мометазона фураат	110-220	>220-440	>440	110	>220-440	>440
Триамцинолона ацетонид	400-1000	>1000-2000	>2000	400-800	>800-1200	>1200

• ощущение паники;
• потливость.
Эти симптомы связаны с препятствием выдыхаемому потоку воздуха, иначе говоря, с затруднением выдоха вследствие бронхоспазма, а также утолщения стенки дыхательных путей и увеличения количества слизи. К факторам, провоцирующим или ухудшающим симптомы БА, относятся вирусные инфекции, бытовые (например, клещи домашней пыли, пыльца, тараканы) и/или профессиональные аллергены, табачный дым, физические упражнения и стресс. Эти факторы особенно важно учитывать в случае неконтролируемой астмы. Некоторые лекарства, например бета-блокаторы, аспирин или другие нестероидные противовоспалительные средства, могут вызвать или спровоцировать приступ астмы.

Гетерогенность БА

На сегодня определено множество фенотипов заболевания. Вот некоторые из наиболее часто встречающихся фенотипов БА.
Аллергическая БА: это наиболее легко распознаваемый фенотип, который часто впервые проявляется в детстве и ассоциируется с наличием аллергического заболевания, такого как экзема, аллергический ринит или пищевая либо лекарственная аллергия в индивидуальном и/или семейном анамнезе. При исследовании мокроты, полученной до лечения, у таких пациентов часто выявляется эозинофильное воспаление дыхательных путей. Пациенты с этим фенотипом БА, как правило, хорошо отвечают на лечение ИКС.
Неаллергическая БА: у некоторых взрослых наблюдается БА, не связанная с аллергией. Цитологический профиль мокроты у таких пациентов может быть нейтрофильным, эозинофильным, или в мокроте может содержаться небольшое количество клеток воспаления. Часто пациенты с неаллергической БА хуже отвечают на лечение ИКС.
БА с поздним началом: у некоторых лиц, чаще у женщин, БА начинается во взрослом возрасте. Эти пациенты, как правило, не страдают аллергией. Часто им требуются более высокие дозы ИКС или они относительно плохо отвечают на лечение ИКС.
БА с фиксированным ограничением скорости воздушного потока: у некоторых пациентов с длительно существующей БА развивается фиксированное ограничение скорости воздушного потока, что, как полагают, обусловлено ремоделированием стенок дыхательных путей.
БА на фоне ожирения: у некоторых пациентов с БА на фоне ожирения наблюдаются выраженные симптомы со стороны органов дыхания и небольшое эозинофильное воспаление дыхательных путей.

Диагностика БА

Анамнез респираторных симптомов:
• большинство пациентов с БА имеют более 1 симптома заболевания;
• симптомы могут варьировать по интенсивности и времени возникновения;
• симптомы обычно усиливаются в ночное время или при пробуждении;
• симптомы часто провоцируются физическими упражнениями, смехом, аллергенами или холодным воздухом;
• симптомы часто коррелируют с наличием респираторной вирусной инфекции.
Данные об ограничении дыхательного потока:
• по крайней мере один раз в процессе диагностики при низком ОФВ₁ отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ также было ниже нормы (в норме составляет >0,75-0,80 у взрослых, >0,90 у детей);
• отмечено, что вариабельность легочной функции выше, чем у здоровых лиц:
• взрослые: повышение ОФВ₁ на >12% и на >200 мл от исходного значения через 10-15 мин после применения 200-400 мкг бронходилататора; дети: повышение ОФВ₁ на >12% от должного значения;
• взрослые: средняя ежедневная суточная вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) >10%; дети: средняя ежедневная суточная вариабельность ПСВ >13%;
• взрослые: повышение ОФВ₁ на >12% и на >200 мл (или ПСВ на >20%) от исходного значения через 4 нед лечения (при отсутствии респираторных инфекций);
• более детально о критериях диагностики БА изложено на страницах GINA 2017.

Лечение БА

Терапия БА базируется на цикле из 3 последовательных действий: оценка симптомов; назначение лечения; оценка ответа на него. Рассмотрим основные принципы современной медикаментозной ступенчатой терапии БА.
Шаг 1: КБА при необходимости
Для тех пациентов, кто имеет редкие симптомы и нормальный уровень ОВФ₁, не имеет ночных и утренних симптомов, обострений в течение последних 12 мес. Альтернатива: могут быть использованы низкие дозы ИКС (см. градацию доз ИКС в табл.) у пациентов с высоким риском обострений.
Шаг 2: низкие дозы ИКС + КБА при необходимости
Альтернатива: АЛТР менее эффективны, чем ИКС; ИКС/КБА быстрее устраняют симптомы и снижают ОВФ₁, чем монотерапия ИКС; при сезонной аллергической БА ИКС назначаются без промедления и используются 4 нед после окончания воздействия аллергена.
Шаг 3: низкие дозы ИКС/ПБА + КБА при необходимости или ИКС/формотерол
Для пациентов с обострениями БА чаще 1 р/год комбинация ИКС/формотерол в низких дозах эффективнее, чем ИКС/ПБА + КБА при необходимости. Альтернатива: средние дозы ИКС; для пациентов с НДМ-сенситизацией и сопутствующим аллергическим ринитом следует рассмотреть возможность АСИТ-терапии. Дети (6-11 лет): средние дозы ИКС; альтернатива — низкие дозы ИКС/ПБА.
Шаг 4: низкие дозы ИКС/формотерол или средние дозы ИКС/ПБА + КБА при необходимости
Альтернатива: добавление тиотропия у пациентов старше 12 лет с историей обострений; высокие дозы ИКС/ПБА — низкая эффективность при высоких рисках; возможно рассмотрение добавления АЛТР или теофиллина (для пациентов старше 12 лет).

Шаг 5: углубленная диагностика и добавочная терапия
Добавочная терапия включает в себя комбинацию тиотропий + биологическая терапия (анти-IgE, анти-IL5 препараты); некоторые пациенты хорошо реагируют на низкие дозы оральных кортикостероидов, однако важно помнить, что длительное использование последних может быть сопряжено с рядом побочных эффектов.

Дополнительная информация: www.ginasthma.org

Подготовила **Александра Меркулова**



ДЕРКАСТ®

ЄДИНИЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНИЙ

Обґрунтований контроль
бронхоспазму та запалення
на госпітальному етапі

ПРОДУКТ РОЗРОБЛЕНИЙ
спеціально для пацієнтів із
загостренням бронхіальної астми
та ХОЗЛ*



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПО ПРЕПАРАТУ ДЕРКАСТ®

Склад. Діючі речовини: 1 мл теофіліну моногідрату (у перерахунку на теофілін) 2 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахунку на магній хлорид) 0,2 мг. Допоміжні речовини: динатрієва сіль бурштинової кислоти, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості.** Прозора безбарвна рідина. **Фармакологічна група.** Засіб для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Теофілін, комбінація без психолептиків. Код АТХ R03D A54. **Показання.** Бронхообструктивний синдром при бронхіальній астмі, бронхіті, емфіземі легень, порушеннях з боку дихального центру (нічне пароксизмальне апное), «легеневе серце». **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину, гостра серцева недостатність, стенокардія, гострий інфаркт міокарда, некомпенсована хронічна серцева недостатність, пароксизмальна тахікардія, екстрасистолія, порушення AV-провідності, тяжка артеріальна гіпер- та гіпотензія, розповсюджений атеросклероз судин, набряк легень, геморагічний інсульт, крововилив у сітківку ока, глаукома, кровотеча в анамнезі, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (у стадії загострення), гастроєзофагеальний рефлюкс, епілесія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.** Під час лікування не слід вживати алкогольні напої, велику кількість їжі та напоїв, що містять метилксантин (кава, чай, какао, шоколад, кока-кола), споріднені з теофіліном препарати (кофеїн, теобромін, пентоксифілін), оскільки ці речовини можуть посилити стимулюючу дію теофіліну на центральну нервову систему. Для теофіліну може посилитися при одночасному застосуванні алопуринолу, ацикловіру, карбімазолу, зафірлукасту, циметидину, нізатидину, дисульфіраму, фенілбутазону, флуоксазіну, фторхінолонів, фуросеміду, імілену, ізопреналіну, інтерферону альфа, ізоніазиду, антагоністів кальцію (верапаміл, дилтіазем), лінкоміцину, макролідів, амідарону, мікселтіну, метотрексату, парацетамолу, пентоксифіліну, пероральних контрацептивів, пробенециду, пропafenону, пропранололу, ранітидину, такрину, тіабендазолу, тіклопідину, вілоказину або вакцини проти грипу. **Особливості застосування.** Перед введенням розчин необхідно нагріти до температури тіла. З обережністю застосовувати при захворюваннях серцево-судинної системи, печінки, при вірусній інфекції, при тривалій гіпертермії, гіпертрофії передміхурової залози, тяжкій гіпоксії, цукровому діабеті, глаукомі, особам похилого віку (від 60 до 70 років). **Застосування в період вагітності або грудного вигодовування.** Препарат протипоказаний при вагітності. За необхідності застосування препарату слід припинити грудне вигодовування. **ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ ОЗНАЙОМТЕСЯ З ПОВНИМ ТЕКСТОМ ІНСТРУКЦІЇ**

*ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень

Даний матеріал призначений тільки для медичних фахівців та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує застосовувати ДЕРКАСТ® з цілями, що відрізняються від прописаних в інструкції. Перед призначенням ДЕРКАСТ®, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника із застосування препарату. PC №UA/15632/01/01

ЮРІЯ-ФАРМ

03141 м. Київ, вул. Амосова, 10
тел./факс: (044) 275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua

Інноваційний інгібітор фосфодіестераз у лікуванні загострень бронхообструктивних захворювань

15-16 березня у Вінниці відбулася традиційна весняна науково-практична конференція «Терапевтичні читання 2017: досягнення та перспективи». Цього року програма конференції відзначалася чіткою структурованістю секцій за визначеною тематикою. Значну увагу в рамках заходу клініцисти приділили питанням діагностики та лікування тяжкої патології респіраторного тракту.



Очевидно, що однією з найбільш тяжких категорій пульмонологічних хворих є пацієнти із загостреннями бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Щороку оновлені рекомендації з ведення хворих на БА

та ХОЗЛ – GINA та GOLD відповідно – окреслюють основні питання базисного лікування пацієнтів з різними формами та стадіями вказаних хвороб. Проте, незважаючи на деякі успіхи останніх років, появу нових препаратів та систематизацію базисного лікування, уникнути періодів загострення БА та ХОЗЛ поки що не вдається: терапевтичні та пульмонологічні відділення завжди переповнені пацієнтами з бронхообструктивними захворюваннями в стадії загострення. Цей факт пояснює підвищену увагу медичної спільноти до можливостей оптимізації лікування хворих на БА та ХОЗЛ на госпітальному етапі. Саме цій темі присвятив доповідь доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) Сергій Вікторович Зайков.

У сучасній літературі бронхообструктивний синдром (БОС) визначається як універсальний патологічний стан при багатьох захворюваннях легень, що проявляється обмеженням потоку повітря при диханні та відчувається хворими як задишка (зазвичай експіраторного характеру). Факультативний БОС може виявлятися при таких респіраторних порушеннях, як гострий бронхіт, пневмонія, туберкульоз, саркоїдоз, ідіопатичний фіброз чи онкопатологія легень, а також при пневмоконіозах, легеневи́х мікозах, ураженнях легеневої тканини гельмінтами/паразитами. Для деяких хвороб респіраторного тракту, зокрема БА, ХОЗЛ та емфіземи легень, БОС є обов'язковим та головним синдромом.

Основними патогенетичними механізмами БОС є запалення та набряк слизової оболонки бронхів, спазм непосмугованої мускулатури, гіперсекреція в'язкого слизу, перибронхіальний фіброз, рубцевий стеноз бронха, здавлення бронхів емфізематозною тканиною. **Важливо зазначити, що тільки три перших із перерахованих механізмів належать до зворотних, тому саме на них має бути скерована терапія бронхообструктивних захворювань.**

Запалення дихальних шляхів при формуванні БОС розвивається за участю епітеліальних та ендотеліальних клітин, гранулоцитів, макрофагів, моноцитів, може спостерігатися Т-клітинна активація у відповідь на дію антигенів. Внаслідок запалення в дихальних шляхах відбуваються порушення геометрії дрібних бронхів за рахунок потовщення стінки, закриття просвіту слизом, клітинним детритом, збільшення вивільнення прозапальних цитокінів; розвиток гіперреактивності бронхів; порушення нервово-регуляторних механізмів. Усе це є обтяжливою обставиною при гострих та хронічних захворюваннях органів дихання, фактором ризику тривалого перебігу та виникнення загострень у майбутньому.

Яким чином оцінити БОС на практиці? Клінічними критеріями БОС є задуха, сухий кашель, ціаноз, участь допоміжної мускулатури в акті дихання, тимпаніт, подовження видиху, гучне дихання, свистячі сухі хрипи. Для підтвердження наявності БОС та оцінки його вираженості використовуються функціональні методи, перш за все спірометрія. Показниками функції зовнішнього дихання (ФЗД), що вказують

на наявність БОС, є зниження об'єму форсованого видиху (ОФВ₁) <80% від належної величини. Найбільш ранньою ознакою БОС, особливо при ХОЗЛ, є співвідношення ОФВ₁ та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) після бронходилатаційного тесту – ОФВ₁/ФЖЄЛ <70%. Також існує декілька таблиць для визначення ступеня вираженості БОС із використанням різноманітних показників спірометрії та даних лабораторних показників газового складу крові.

Якщо з діагностикою БА та ХОЗЛ на сьогодні все більш-менш зрозуміло (хоча, на жаль, в Україні все ж має місце пізнє виявлення бронхообструктивних хвороб), то щодо лікування, як правило, постає безліч запитань, незважаючи на досить чіткі сучасні рекомендації. Покрокове лікування БА проводиться згідно з чинним наказом МОЗ України від 8 жовтня 2013 р. № 868 та оновленими рекомендаціями GINA (остання редакція – лютий 2017 р.). Базисна терапія ХОЗЛ описана в оновлених рекомендаціях GOLD 2017.

Відповідно до вказаних узгоджувальних документів, лікарськими засобами, що усувають бронхообструкцію, є:

- препарати, що відтворюють дію адренергічної стимуляції (симпатоміметики або β₂-агоністи короткої (КДБА – салбутамол, фенотерол) чи тривалої дії (ТДБА – сальметерол, формотерол, індакатерол, вілантерол); існують також комбінації КДБА та ТДБА);
- препарати, що блокують бронхоспазм, вальний вплив ацетилхоліну (холінолітики, або холіноблокатори) короткої (іпратропію бромід) чи тривалої дії (тіотропію бромід, глікопирроній). Особливою групою є ксантини, інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) – теофілін.

Незважаючи на різноманіття засобів, лікування пацієнтів з БОС є дуже складним завданням, адже бронхолітики (навіть у комбінації з інгаляційними глюкокортикоїдами – ІГК) досить часто виявляються мало- або недостатньо ефективними на госпітальному етапі. У чому ж полягає причина такого явища? Сьогодні вже відомо, що частий прийом β₂-адреноміметиків на догоспітальному етапі – це основна причина десенситизації рецепторів та, як наслідок, недостатньої ефективності КДБА – першої лінії терапії. Окрім того, бронхолітики, що використовуються для усунення загострення БА чи ХОЗЛ, як правило, здатні контролювати бронхоспазм, але не процес запалення. А, як відомо, саме запалення є головним зворотним механізмом виникнення БОС. Отже, на госпітальному етапі задля швидкої ліквідації БОС треба використовувати комплексний підхід з урахуванням терапії, проведеної на догоспітальному етапі, що буде здатна забезпечити усунення як бронхоспазму, так і запалення.

Нещодавно на українському фармацевтичному ринку з'явився новий препарат для інфузійної терапії загострень бронхообструктивних захворювань – Деркаст® (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна). Деркаст® використовується для усунення загострень БА та ХОЗЛ на госпітальному етапі. Комплексна дія засобу спрямована проти двох основних механізмів виникнення БОС – бронхоспазму та запалення. Деркаст® інгібує ФДЕ 3, ФДЕ 4, ФДЕ 5, завдяки чому реалізуються бронхолітичний та проти-запальний ефекти. Інгібування ФДЕ 3 і 5 у клітинах непосмугованої мускулатури бронхів забезпечує її розслаблення, а інгібування ФДЕ 4 у нейтрофілах, лімфоцитах – до пригнічення синтезу основних прозапальних медіаторів. Перевагою препарату Деркаст® є вдосконалений склад, що забезпечує розкриття його потенціалу як інгібітора ФДЕ повною мірою. Так, «катализаторами» основної діючої речовини

виступають іони магнію та калію, що входять до складу Деркасту.

Наскільки ж важлива достатня кількість цих елементів задля успішного усунення загострення патології, яка супроводжується БОС? Виявляється, при БОС досить часто фіксується зниження рівнів магнію та калію в плазмі крові. У хворих на БА та ХОЗЛ спостерігається фоновий дефіцит цих елементів через застосування ними базисної терапії (бронхолітиків, ІГК, метилксантинів), а також діуретиків (Yang C.T., 1996). Так, у роботі A.N. Nagdeot, Y.R. Pawade (2011) відзначена кореляція між рівнями калію та прийомом салбутамолу серед пацієнтів з БА (табл. 1). Гіпоксемія в пацієнта із загостренням БА і ХОЗЛ є ще однією причиною розвитку гіпомagneмії. У дослідженні M. Faris et al. (2015) яскраво продемонстровані електrolітні порушення з переважанням гіпомagneмії у хворих із загостренням ХОЗЛ (табл. 2).

Таблиця 1. Прийом салбутамолу пацієнтами з БА сприяє розвитку гіпокаліємії

Рівень електролітів	До лікування салбутамолом (n=50)	Після лікування салбутамолом (n=45)
Натрій (ммоль/л)	138±3,4	139±3,8
Калій (ммоль/л)	4,13±0,46	3,6±0,42

Таблиця 2. Гіпомagneмія в пацієнтів із загостренням ХОЗЛ

Електроліти	Пацієнти з ХОЗЛ (n=60)	Контрольна група (n=45)
Магній (ммоль/л)	1,85±0,17	2,20±0,14
Калій (ммоль/л)	3,28±0,46	4,49±0,33
Кальцій (ммоль/л)	1,08±0,17	1,23±0,09

Електролітний дисбаланс у хворих на БА та ХОЗЛ може призводити до недостатньої ефективності інгібіторів ФДЕ, а також є фактором ризику погіршення стану пацієнтів із загостренням БА і ХОЗЛ. Це пояснюється тим, що калій та магній є есенціальними мікроелементами, необхідними для утворення АТФ. Похідним АТФ є цАМФ, за рахунок якого реалізуються терапевтичні ефекти інгібіторів ФДЕ (рис.).

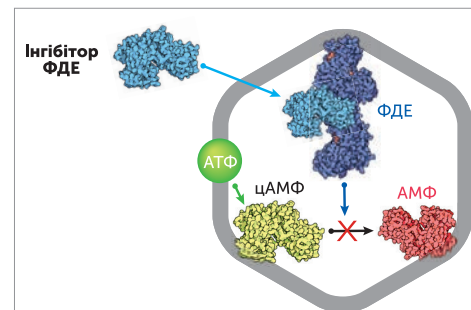


Рис. Механізм дії інгібіторів ФДЕ

Примітка: АТФ – макроергічна сполука, що утворюється внаслідок катаболізму глюкози (цикл Кребса, гліколіз, фосфорилування); цАМФ – похідне АТФ, посередник, що виконує передачу сигналів усередину клітини; АМФ – продукт розпаду цАМФ.

Магній бере участь у всіх етапах циклу Кребса, результатом якого є утворення молекул АТФ; входить до складу 6 з 9 ферментів реакцій гліколізу; активує аденілатциклазу.

Калій активує піруваткіназу, яка каталізує гліколіз із утворенням АТФ; інтенсифікує роботу ферментних систем, що беруть участь

у синтезі АТФ у реакціях окисного фосфорилювання.

До складу препарату Деркаст® входять: теофілін – 2 мг/мл, калію хлориду – 0,3 мг/мл, магнію хлориду – 0,2 мг/мл.

На сьогодні Деркаст® – це єдиний парентеральний препарат для лікування середньотяжких і тяжких загострень БА та ХОЗЛ на госпітальному етапі, що дозволяє ліквідувати бронхоспазм та запалення.

Цікаво навести результати вітчизняного рандомізованого дослідження з вивчення ефективності та безпечності препарату Деркаст®. У ньому взяли участь 39 пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком 18-70 років з БА. Період спостереження становив 14 діб, загальна тривалість дослідження – 4 місяці. Пацієнти застосовували базисну терапію. Деркаст® призначався в добовій дозі 5 мл/кг (10 мг/кг теофіліну), у середньому 600-800 мг теофіліну, розподілені на 3 введення.

Критерії включення у випробування:

- вік 18-70 років;
- наявність БА середньої тяжкості;
- щоденні загострення БА;
- тяжкість загострення (асоційовані з ним порушення працездатності, фізичної активності і сну);
- частота нічних симптомів >1 р/тиж;
- щоденний прийом КДБА;
- пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ_{вд}) 60-80% від належної, добові коливання ПОШ_{вд} >30%;
- стабільний (контрольований) перебіг БА протягом 3 міс до включення в дослідження;
- постійне застосування ІГК;
- інформована згода на участь у дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці протягом дослідження.

Усі пацієнти підлягали клініко-анамнестичному, фізикальному обстеженню, хворим призначалися клінічний і біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, спірометрія (оцінювали ОФВ₁, ФЖЄЛ, ОФВ₁/ФЖЄЛ, ПОШ, миттєву об'ємну швидкість у різні моменти часу – МОШ₂₅, МОШ₅₀, МОШ₇₅).

Критерії ефективності терапії:

- основний: динаміка показників ФЗД;
- додатковий: динаміка клінічних проявів БА, зниження добової варіабельності ПОШ_{вд} у процесі лікування.

Згідно з результатами дослідження, Деркаст® продемонстрував ефективність у 36 обстежених (92,3%). Хороша або задовільна переносимість препарату мала місце у всіх пацієнтів з БА. Жодного разу не довелося відмінити лікарський засіб.

Варто ще раз підкреслити, що застосування препарату Деркаст® дозволяє досягати контролю над загостренням бронхообструктивних захворювань навіть у «тяжких» пацієнтів, що погано реагують на лікування препаратами першої лінії.

Таким чином, ефективність терапії пацієнтів з БА та ХОЗЛ переважно визначається здатністю контролювати вираженість бронхообструкції та запалення. Причому запорукою успіху є саме поєднаний вплив на ці ключові механізми БОС. Єдиним парентеральним препаратом комплексної дії, що усуває як бронхообструкцію, так і запалення в пацієнтів із середньотяжким і тяжким загостренням БА та ХОЗЛ на госпітальному етапі, на сьогодні є Деркаст® – інгібітор ФДЕ з плазматичними концентраціями калію та магнію. Застосування препарату Деркаст® на госпітальному етапі – це запорука швидкого контролю над БОС навіть у тих ситуаціях, коли препарати першої лінії спрацьовують недостатньо.

Підготувала **Олександра Меркулова**

Дисфагия после острой дыхательной недостаточности

У больных, перенесших жизнеугрожающие патологические состояния, зачастую наблюдается длительный период восстановления, характеризующийся слабостью скелетной мускулатуры и неврологическими нарушениями. После интубации особенно страдают мышцы, участвующие в глотании, что сопровождается дисфагией и повышенным риском развития аспирационной пневмонии. Согласно результатам 5-летнего проспективного многоцентрового исследования данных 259 больных, перенесших острую дыхательную недостаточность, примерно у $\frac{1}{3}$ из них к моменту выписки наблюдались клинически значимые симптомы дисфагии. По самооценке пациентов функция глотания восстанавливалась только через 3 мес после выписки, причем примерно у 25% больных – только спустя ≥ 6 мес. Результаты исследования подтверждают, что дисфагия – очень распространенное клинически важное длительно персистирующее осложнение, характерное для перенесших острую дыхательную недостаточность.

Kruser J.M., Prescott H.C. Dysphagia after acute respiratory distress syndrome: another lasting legacy of critical illness. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14 (3): 307-308.

Заболевание дыхательных путей, вызываемое ароматизатором

Облитерирующий бронхиолит – часто встречающаяся в последнее время легочная патология, характеризующаяся фибропролиферативным поражением дыхательных путей и снижением функции легких. Заболевание может возникнуть как профессиональная патология у тех, чья работа связана с воздействием искусственного пищевого ароматизатора диацетила, используемого для придания запаха масла при изготовлении попкорна. Для изучения воздействия паров диацетила на эпителий воздухоносных путей у 4 доноров были получены эксплантаты слизистой оболочки дыхательных путей. Перед получением эксплантатов доноры были подвержены воздействию паров диацетила в концентрации 1,1%, что соответствует производственным условиям. Секретом эксплантатов (совокупность органических и неорганических веществ, секретируемых клеточной культурой) подвергли протеомному анализу, в результате которого были обнаружены изменения экспрессии 61 белка апикального секретома, 81 белка базолатерального секретома и наличие в обоих 11 дополнительных белков. Сделан вывод о том, что реакция эпителия воздухоносных путей на диацетил может лежать в основе патогенеза облитерирующего бронхиолита.

Brass D.M., Gwinn W.M., Valente A.M. et al. The diacetyl-exposed human airway epithelial secretome: new insights into flavoring induced airways disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017 Mar 1. doi: 10.1165/rcmb.2016-0372OC.

Ассоциация кардиореспираторной тренированности и состояния дыхательной системы в период от юношеского до среднего возраста

Данные о факторах риска развития легочной патологии, помимо вредного влияния курения, весьма ограничены. Для выяснения способности кардиореспираторной тренированности в течение длительного времени поддерживать здоровое состояние органов дыхания проведено проспективное исследование данных 3332 участников в возрасте от 18 до 30 лет, которые в 1985 г. проходили пробу с дозированной физической нагрузкой на беговой дорожке, и 2735 волонтеров, повторно прошедших тест 20 лет спустя. Исследователи оценивали корреляцию между изменением длительности тестового пробега и показателями объема форсированного выдоха за 1 с и объема форсированного дыхания. Результаты продемонстрировали следующее: чем более высок уровень тренированности и чем меньше он снижается либо повышается в период от юношеского до среднего возраста, тем более стабильным с годами остается состояние здоровья дыхательной системы.

Benck L.R., Cuttica M.J., Colangelo L.A. et al. Association between cardiorespiratory fitness and lung health from young adulthood to middle age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Mar 1. doi: 10.1164/rccm.201610-2089OC. [Epub ahead of print]

Влияние загрязнения воздуха ультрадисперсными частицами на показатели смертности

Для оценки связи между кратковременным изменением уровня загрязнения воздуха ультрадисперсными частицами и смертью от различных причин проведено исследование, охватывающее данные по 272 городам Китая за 2013-2015 гг. Средний показатель загрязнения воздуха частицами размером $< 2,5$ мкм составил 56 мкг/м³ (от 18 до 127 мкг/м³). Повышенный уровень загрязнения на 10 мкг/м³ коррелировал с ростом частоты смертности: на 0,22% – в целом по причинам, не связанным с несчастными случаями; на 0,27% – от сердечно-сосудистых заболеваний; на 0,39% – от гипертонии; на 0,30% – от ишемической болезни сердца; на 0,23% – от инсульта; на 0,29% – от респираторных заболеваний и на 0,38% – от хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ). Эта связь была более выраженной в городах с меньшим уровнем загрязнения и при более высокой температуре атмосферного воздуха, а также среди людей старшего возраста и имеющих более низкий уровень образования.

Chen R., Yin P., Meng X. et al. Fine particulate air pollution and daily mortality: A nationwide analysis in 272 Chinese cities. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Mar 1. doi: 10.1164/rccm.201609-1862OC. [Epub ahead of print]

Исследование летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе с целью выявления идиопатического альвеолита

Анализ выдыхаемого человеком воздуха все чаще предлагается использовать в качестве клинического диагностического метода. Так, было проведено сравнительное исследование 40 больных идиопатическим альвеолитом и 55 здоровых добровольцев с целью идентификации характерных летучих органических соединений в выдыхаемом воздухе, изученных методами мультикапиллярной хроматографии и спектрометрии подвижности ионов. Помимо этого у больных исследовали функции дыхания, газовый состав крови, а также сывороточные маркеры интерстициальной пневмонии. Из 85 пиковых концентраций органических веществ, обнаруженных в спектрограммах выдыхаемого воздуха, 5 существенно отличались: пиковая концентрация п-цимена была достоверно ниже ($p < 0,001$), а пиковые концентрации ацетона, изопрена, этилбензола и неизвестного соединения – достоверно выше ($p < 0,001$) у больных по сравнению с таковыми в контрольной группе. При этом пиковая концентрация п-цимена значительно коррелировала с клиническими показателями больных. Авторы делают вывод, что обнаруженные изменения состава выдыхаемого воздуха могут быть использованы как диагностические маркеры идиопатического альвеолита.

Yamada Y.I., Yamada G., Otsuka M. et al. Volatile organic compounds in exhaled breath of idiopathic pulmonary fibrosis for discrimination from healthy subjects. *Lung.* 2017 Mar 1. doi: 10.1007/s00408-017-9979-3. [Epub ahead of print]

Лечение ХОЗЛ

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – патологическое состояние, имеющее как легочную, так и системную манифестацию, с повышенным риском тяжелой сопутствующей патологии и смертности. Хотя чаще всего ХОЗЛ – прогрессирующее заболевание, сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов лечения снижает тяжесть течения и частоту обострений. Ключевыми факторами, оказывающими положительный эффект, являются отказ от курения и дыхательная реабилитация. Поскольку риск смерти у больных ХОЗЛ не снижает ни одно из лекарственных веществ, кроме кислорода, медикаментозная терапия применяется преимущественно для купирования симптоматики, улучшения функционального состояния и профилактики обострения. Препараты назначают «ступенчато»: при легком течении – ингаляционные β -адреномиметики короткого действия, принимаемые либо перед упражнениями, либо при одышке, вызванной физической нагрузкой; при необходимости использовать ингаляции несколько раз в неделю добавляют м-холинолитики или β -адреномиметики длительного действия. Выбор препаратов второго ряда зависит от реакции больного на лечение и его предпочтений. Если клинически значимых различий при использовании разных м-холинолитиков длительного действия нет, то в отношении β -адреномиметиков длительного действия выбор зависит от предпочтений больного. Важно помнить, что действие формотерола, индакатерола и вилантерола наступает довольно быстро – через 5-10 мин, а сальметерола – спустя 30 мин. Эти различия не имеют значения, если больной принимает бронходилататоры длительного действия регулярно. Недавно начавшие применяться β -адреномиметики длительного действия вилантерол и олодатерол (как и более ранние сальметерол, формотерол, индакатерол) оказывают существенное влияние на функции дыхания, толерантность к физической нагрузке, необходимость использования β -адреномиметиков короткого действия, диспноэ, частоту обострений и качество жизни.

м-Холинолитики длительного действия включают тиотропий, умеклидиний, гликопирроний и аклидиний. Различия в эффективности этих препаратов очень незначительны. Продолжительность действия аклидиния меньше, поэтому он единственный из всех назначается 2 р/сут. У препаратов этой группы могут быть побочные эффекты в виде задержки мочи у больных с увеличением объема предстательной железы, ухудшения течения глаукомы и желудочковой аритмии.

Больным с объемом форсированного выдоха $< 50\%$ от расчетного и тем, у кого заболевание обострялось чаще 1 раза за последние 12 мес, рекомендуется комбинированная терапия ингаляционными кортикостероидами и бронходилататорами длительного действия. Если больные уже принимали м-холинолитики длительного действия, они будут переходить на «тройную» терапию. Эта рекомендация изменилась с появлением бронходилататоров двойного действия (β -адреномиметики и м-холинолитики в одном ингаляторе). Несмотря на то что целесообразность такого сочетания все еще остается предметом дискуссии, последние клинические испытания показали преимущества использования бронходилататоров двойного действия не только в улучшении функций дыхания, толерантности к физической нагрузке, снижении частоты диспноэ и необходимости использования бронходилататоров короткого действия, но и в профилактике обострения ХОЗЛ. В этой связи возможен и отказ от приема кортикостероидов в дополнение к бронходилататорам двойного действия, однако для окончательного вывода требуются дополнительные клинические исследования. Тем не менее следует помнить, что назначение высоких доз ингаляционных кортикостероидов (свыше 500 мкг в сутки флутиказона пропionato или эквивалентное ему) повышает риск развития пневмонии у больных ХОЗЛ. По-видимому, в дальнейшем кортикостероиды будут показаны только больным ХОЗЛ с эозинофилией свыше 300-400/мкл.

В настоящее время клиническая тактика и планирование клинических испытаний все больше опираются на фенотипическую классификацию ХОЗЛ по наличию или отсутствию эозинофилии, типу обострений (нечастые или частые) и клиническим проявлениям (хронический бронхит, слизистая гиперсекреция или эмфизема или астма на фоне ХОЗЛ). Наиболее убедительные данные по эффективности лечения на основании фенотипа хронического бронхита получены в исследованиях рофлумиласта – ингибитора фосфодиэстеразы-4, назначение которого приводило к значительному снижению частоты обострений ХОЗЛ у больных с гиперсекрецией слизи.

Маркетинг новых ингаляционных препаратов для лечения ХОЗЛ сопровождается выпуском множества новых устройств для их доставки в дыхательные пути. Врачу очень важно хорошо разбираться, какие из них и для каких препаратов рекомендовать больному, а также подробно разъяснить и продемонстрировать правильное использование ингаляционного устройства.

Эффективная медикаментозная терапия и понимание важности немедикаментозных лечебных воздействий принципиально улучшают качество жизни больных ХОЗЛ, снижают тяжесть симптоматики и частоту обострений. Очень важны в лечении таких больных понимание многофакторности заболевания, оценка риска и лечение сопутствующей патологии, а также индивидуальный подход в назначении ингаляционной терапии.

Jenkins C. Drugs for chronic obstructive pulmonary disease.

Aust Prescr 2017; 40:15-191 Feb 2017DOI: 10.18773/austprescr.2017.003.

ХОЗЛ при хронической сердечной недостаточности

ХОЗЛ – одно из наиболее частых сопутствующих заболеваний при хронической сердечной недостаточности (ХСН), которому часто не уделяют должного внимания из-за похожей симптоматики и факторов риска. Вследствие этого распространенность ХОЗЛ и его последствия недостаточно хорошо изучены. Из 205 исследованных больных в возрасте старше 50 лет со стабильной ХСН в течение не менее чем 1 мес симптомы у почти 40% соответствовали критериям ХОЗЛ, а у 7% был диагностирован легочный фиброз. Примечательно, что у 63% исследованных ХОЗЛ не было обнаружено, а 8% пациентов без ХОЗЛ получали ингаляционную терапию. При одинаковой степени тяжести ХСН и таких же сопутствующих заболеваниях у больных ХОЗЛ отмечались более выраженная одышка и худшие показатели по результатам субъективной оценки состояния, а также значительно отличавшиеся индексы ADO и BODE.

Авторы делают вывод о том, что ХОЗЛ – очень распространенное коморбидное состояние при ХСН, которое часто не диагностируется, вследствие чего многим больным лечение проводится без учета сопутствующей патологии. При этом ХОЗЛ значительно утяжеляет симптоматику и снижает качество жизни кардиологических больных.

Bektas S., Franssen F.M., van Empel V. et al. Impact of airflow limitation in chronic heart failure. *Neth Heart J.* 2017 Feb 27. doi: 10.1007/s12471-017-0965-4. [Epub ahead of print]

Подготовил Геннадий Долинский

В.В. Чоп'як, д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Імунологія»

Значення інфекційного фактора при бронхіальній астмі та хронічному обструктивному захворюванні легень

На сьогодні є чимало вітчизняних і зарубіжних публікацій, присвячених бронхіальній астмі (БА) та хронічному обструктивному захворюванню легень (ХОЗЛ), оцінці тяжкості захворювання та медикаментозній терапії. До факторів ризику виникнення БА відносять спадковість, професійні та екологічні причини, тривалу алергізацію (наприклад, нелікований алергічний риніт), надлишкову вагу, особливості харчування тощо. Тривалий час виокремлювали астму інфекційно-алергічної природи (класифікація Адо і Булатова). З часом інфекційний фактор почав відходити на другий план, і тепер дедалі більше уваги приділяють імунологічним механізмам розвитку цього захворювання. Наразі основною метою лікування БА та ХОЗЛ вважається досягнення контролю над захворюванням, запобігання розвитку загострень і поліпшення якості життя. Але яке значення має інфекційний фактор при БА та ХОЗЛ і чи існують дієві методи протиінфекційної профілактики?

Роль інфекції при розвитку та загостреннях БА

Причини появи та розвитку БА, як зазначалося вище, є мультифакторними, проте серед усіх чинників, що підвищують ризик розвитку БА та сприяють її загостренню, важливе місце посідають респіраторні інфекції. За даними досліджень, близько 80-85% випадків дебюту БА у дітей та 40% у дорослих пов'язані з перенесеною інфекцією нижніх дихальних шляхів, яка, як відомо, в 50-90% випадків етіологічно пов'язана з вірусними збудниками. Найважливішими серед них є людський риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус, віруси парагрипу, грипу, адено-, герпес- та коронавіруси. Пандемічний вірус грипу А (А/Н1N1 2009) асоціюється з тяжким загостренням астми, особливо в дітей. Патогенетичні механізми зв'язку вірусної інфекції з епізодами бронхообструкції є багатокомпонентними і включають такі механізми:

- появу гіперреактивності бронхів, яка за умов частих рецидивів гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) та збільшення їхньої тривалості призводить до стійких змін тонусу бронхіального дерева та порушення балансу між парасимпатичною і симпатичною нервовою регуляцією;
- синтез ураженими вірусною інфекцією епітеліальними клітинами медіаторів запалення — лейкотрієнів (особливо LTC₄), гістаміну, простагландинів і триптаза;
- підвищення акумуляції в слизових оболонках клітин запалення — нейтрофілів, лімфоцитів, еозинофілів, мастоцитів із підвищенням синтезу прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, RANTES, гістаміну, молекул адгезії, що сприяє переходу протиінфекційної імунної відповіді в імунопатологічну (алергічну, аутоімунну).

Крім того, вірусна інфекція порушує бар'єрну функцію між епітеліальними клітинами бронхів та ендотелієм судин, що також може сприяти приєднанню імунопатологічних реакцій. Провідну роль відіграє порушення балансу між Th1- та Th2-відповіддю на інфекцію в осіб з генетичною схильністю до atopії та в дітей, у яких механізми Th1-відповіді є незрілими, тож ризик формування алергічної IgE-залежної реакції є значно вищим.

Роль інфекції при розвитку та загостреннях ХОЗЛ

При всьому розмаїтті провокуючих факторів (куріння, неадекватна базисна терапія; вплив масивної дози екзогенних ушкоджувальних факторів; значне

фізичне навантаження, аспірація; застосування деяких лікарських засобів тощо) саме інфекцію дотепер розглядають як основну причину загострення ХОЗЛ, яка, за даними більшості авторів, зумовлює 50-78% випадків усіх загострень. При цьому збудниками інфекційного загострення при ХОЗЛ у 50-60% випадків є бактерії *Haemophilus influenzae* (22-59%), *Streptococcus pneumoniae* (8-22%) і *Moraxella catarrhalis* (4-28%). Проте останнім часом дедалі більше уваги приділяють ролі вірусної інфекції в етіології загострень ХОЗЛ. Вважається, що в 15-40% випадків інфекційне загострення ХОЗЛ зумовлене вірусними або вірусобактеріальними етіопатогенами — риновірусами, респіраторно-синцитіальними вірусами, вірусами грипу, парагрипу, вірусами герпесу. Патогенез ХОЗЛ полягає в неконтрольованому, збільшеному стосовно нормального, запаленні респіраторного тракту, в якому беруть участь клітини й медіатори запалення. Особливу роль відіграє підвищення кількості й активності Т-цитотоксичних лімфоцитів бронхіального дерева, макрофагів, підвищення рівня прозапальних цитокінів. Надалі запалення в дихальних шляхах посилюється оксидативним стресом і надлишком протеїназ у легенях. І будь-який інфекційний процес посилює ці зміни, сприяючи швидкому прогресуванню хвороби.

Роль вакцинації проти грипу: доказова база, місце в сучасних рекомендаціях з БА та ХОЗЛ (GOLD, GINA, вітчизняні протоколи)

Практично неможливо створити специфічну профілактику ГРВІ, за винятком грипу. Проте тяжкість перебігу саме грипозної інфекції та високий рівень загрози ускладнень відносять профілактику грипу до пріоритетних завдань для пацієнтів із БА та ХОЗЛ. Вакцинація проти грипу вважається єдиним ефективним методом профілактики захворюваності на грип (рівень доказів А). Понад 60 років застосовують безпечні та ефективні вакцини. Хворі на БА і ХОЗЛ належать до групи осіб, для яких вакцинація проти грипу є особливо важливою, оскільки дає змогу значно зменшити ймовірність загострень хвороби, що потребують госпіталізації, запобігти розвитку пневмонії, знизити смертність. Про необхідність вакцинації йдеться в рекомендаціях Центру з контролю і профілактики інфекційних захворювань (CDC), в Asthma Diagnosis and Treatment Guideline, у Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases та вітчизняних протоколах і клінічних настановах. Імунізацію

слід проводити щороку вакциною, яку Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує для регіону на певний епідсезон. Упродовж багатьох років ВООЗ двічі на рік оновлює свої рекомендації щодо складу вакцини, яка містить три найхарактерніші з циркулюючих типів вірусу (тобто є тривалентною — два підтипи А і один підтип В вірусів грипу). Починаючи із сезону грипу 2013-2014 рр. у північній півкулі рекомендовано вводити до складу вакцини четвертий компонент. Чотиривалентні вакцини додатково включають другий вірус грипу В на додаток до вірусів, які містяться у тривалентних вакцинах. Очікується, що чотиривалентна вакцина проти грипу забезпечить більш широкий захист від інфекцій, які спричиняють віруси грипу В. Багато інактивованих і рекомбінантних протигрипозних вакцин доступні в ін'єкційній формі. Побоявання, що вакцинація проти грипу здатна посилювати алергічні реакції і загострювати астму, особливо в дітей, згідно з дослідженнями, не підтвердились.

Роль антипневмококової та антигемофільної вакцин: доказова база, місце в сучасних рекомендаціях з БА і ХОЗЛ (GOLD, GINA, вітчизняні протоколи)

Вакцинація проти пневмококової інфекції насамперед показана пацієнтам із ХОЗЛ; це передбачено в національній клінічній настанові та протоколі (рівень доказів В), у Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD, 2015). Вакцинацію настійно рекомендують пацієнтам із ХОЗЛ віком понад 65 років, а також молодшим пацієнтам за наявності в них значних супутніх захворювань (наприклад, захворювань серцево-судинної системи). Сьогодні широко використовують протипневмококову кон'юговану полісахаридну вакцину, що містить полісахариди 13 серотипів пневмококу (PCV 13). Застосування цієї вакцинації при БА в профільній медико-технологічній документації не регламентується, проте рекомендовано CDC та наказом МОЗ України від 2014 р. № 551 «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні» в розділі «Щеплення за станом здоров'я».

Вакцинація проти гемофільної інфекції є обов'язковим щепленням за віком у більшості країн, а з 2014 р. — і в Україні. У разі дотримання календаря щеплень у дітей додаткова вакцинація не потрібна. У нещеплених дітей і дорослих застосування вакцин рекомендовано CDC, проте в клінічних протоколах і настановах це не відображено.



В.В. Чоп'як

Роль бактеріальних лізатів: доказова база, місце в сучасних рекомендаціях з БА та ХОЗЛ

Бактеріальні лізати — це препарати, що містять специфічні бактеріальні антигени з інактивованих патогенних бактерій і досить широко застосовуються лікарями, насамперед із метою профілактики бронхолегеневих захворювань. Бактеріальні лізати чинять м'який вплив на місцевий імунітет, даючи змогу запобігти інфекціям, викликаним збудниками, антигени яких містяться у препараті. Цей ефект за механізмом нагадує вакцинальний, проте реалізується більш м'яко та природно. Багато практикуючих лікарів відмічають ефективність лізатів стосовно запобігання бактеріальному інфікуванню штамами, антигени яких входять до складу комбінованого лізату. Проте варто зазначити, що в сучасних світових рекомендаціях з лікування БА та ХОЗЛ бактеріальні лізати не відображені.

Особливості вакцинації дітей із БА проти інших інфекцій

Усі щеплення дітей мають відбуватися без обмежень, згідно із графіком, оскільки немає доказів негативного впливу вакцинації на захворюваність БА. Оскільки ці пацієнти належать до імуноослаблених, вони потребують індивідуального підходу й залучення клінічного імунолога до процесу перед- та післявакцинальної підготовки з оптимальним вибором схем, доз та періоду вакцинації. При цьому слід пам'ятати, що високі дози інтраназальних кортикостероїдів можуть негативно вплинути на процес імунізації, знизивши її ефективність. У CDC для таких пацієнтів рекомендують додаткову вакцинацію проти вірусу *Varicella zoster*.

Як бачимо, недооцінювати інфекційний фактор у веденні хворих на БА та ХОЗЛ не можна. Насамперед необхідно забезпечити адекватну профілактику виникнення сезонних респіраторних інфекцій, які негативно впливають на перебіг БА та ХОЗЛ у пацієнтів усіх вікових груп. Серед засобів профілактики до найбільш ефективних належить вакцинація, проте не варто нехтувати й простими епідеміологічними заходами, про які необхідно поінформувати пацієнта. У будь-якому разі підхід до призначення протиінфекційних заходів хворим на БА та ХОЗЛ має бути виключно індивідуальним і враховувати вік, стан, особливості базисної терапії, карту щеплень та імунний профіль хворого.

Алергічний марш у дітей: від атопічного дерматиту до бронхіальної астми

16-17 березня в Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю на тему «Актуальні питання діагностики і лікування алергічних хвороб та аутоімунних станів у дітей» за участю педіатрів, дитячих алергологів, пульмонологів, ревматологів, імунологів, гастроентерологів та сімейних лікарів.



Серед майстер-класів та доповідей конференції особливу увагу привернув виступ професора кафедри дерматології Національної медичної академії післядипломної освіти

(НМАПО) ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук Лідії Денисівни Калужної (м. Київ), присвячений помилкам під час діагностики і лікування атопічного дерматиту (АД) у дітей.

Розповсюдженість АД серед дитячого населення перевищує аналогічні показники в дорослих та становить 5-20%. У патофізіології АД головну роль відіграють структурні зміни епідермісу, вроджені та набуті порушення імунної відповіді, дегенерація деяких рецепторів та медіаторів. Однією з основних ланок патогенезу дерматитів та сухості шкіри є також розлади кератинізації, у т. ч. генетично обумовлені.

АД слід диференціювати з генетичними порушеннями кератинізації,

себореїним дерматитом, екземою, червоним плоским лишаєм, коростою, іхтіозом, псоріазом, парапсоріазом, алергічним контактним дерматитом, ентевропатичним дерматитом, кандидозом, мастоцитозом тощо. Доповідач зауважила, що себорейний дерматит може супроводжуватися суттєвою втратою рідини та життєвонебезпечними ускладненнями, тому вимагає вчасного встановлення діагнозу та лікування. Також останнім часом почастішали випадки раннього псоріазу, який має атипові форми, схожі на прояви пелюшкового дерматиту. Шкірні прояви системних захворювань сполучної тканини, зокрема системного червоного вовчака, подібні з ознаками АД.

Окремими захворюваннями, при яких мають місце помилки в діагностиці та лікуванні, є лімфоми шкіри. Загальні клінічні ознаки лімфом шкіри є досить нечіткими та включають еритемо-сквамозні ураження, вузлики, еритродермію. Злиття елементів кільцеподібних та фігурних обрисів, відсутність типової локалізації та суб'єктивних відчуттів, нечасте ураження внутрішніх органів

стають причинами несвоечасного встановлення діагнозу.

Симптомом, з приводу якого пацієнти найчастіше звертаються до дерматолога, є свербіж. S. Slander та T. Luger (2009) вказують, що більшість хворих визначають важкість екземи інтенсивністю свербіжу, а не наявністю висипу. В. Шеллі та Р. Артур (1962) зазначили, що за важкістю суб'єктивних відчуттів свербіж не поступається болю. Сенільний свербіж, пруріго та свербіж вульви описував ще Гіпократ, однак перші настанови щодо лікування свербіжу були затверджені тільки у 2005 р., а перша міжнародна класифікація цього патологічного стану прийнята у 2007 р. Свербіж є надзвичайно поширеним симптомом, зокрема, псоріаз супроводжується цим відчуттям у 87% хворих, а АД та кропив'янка — у 100% (Metz M., Stander S., 2010). Протисвербіжна терапія включає елімінацію тригерних факторів (грубий та шерстяний одяг, часте миття з милом, вживання спецій та алкоголю, прийом деяких медикаментів, емоційні перевантаження), призначення топічних препаратів (капсаїциновмісні креми, інгібітори кальциневрину) та системних засобів (антигістамінні та протисудомні препарати, антагоністи опіатів, антидепресанти тощо).

Оскільки основним медіатором свербіжу є гістамін, антигістамінні засоби, у т. ч. Фенкарол® та Гістафен («Олайн-фарм», Латвія), є необхідними медикаментами в лікуванні цього патологічного стану. Крім протисвербіжної дії, Фенкарол® та Гістафен здійснюють протиалергічний, десенсибілізуючий, антиексудативний, протизапальний та бронходилатуючий ефекти.

Деякі механізми дії Фенкаролу та Гістафену є спільними: пригнічення вивільнення гістаміну, блокада H₁-рецепторів, зниження концентрації тканинного гістаміну шляхом прискорення його метаболізму діаміноксидазою. Гістафен ефективніше блокує серотонінові рецептори, що забезпечує додаткове підсилення протисвербіжної дії.

Фенкарол® та Гістафен є похідними хінуклідину, які впливають на обидві фази алергічної реакції, сприяючи зменшенню ринореї, свербіжу, чхання, набряку слизової оболонки носа, бронхоспазму (рання фаза), а також знижуючи еозинофілію та концентрацію імуноглобуліну Е, зменшуючи неспецифічну гіперреактивність бронхів, закладеність носа та вираженість симптомів запалення при хронічних алергодерматозах (пізня фаза).

! Препарати хінуклідинового ряду характеризуються низькою токсичністю, що підтверджено багаторічним клінічним досвідом застосування в пацієнтів усіх вікових груп, у т. ч. у дітей (Фенкарол®) та осіб похилого та старечого віку (Гістафен).

Гістафен є високоефективним у лікуванні гострих та хронічних алергодерматозів, які супроводжуються свербіжем різної етіології та інтенсивності. У дослідженні О.А. Прутули (2007) застосування Гістафену сприяло покращенню клінічного стану в 13%, значному покращенню — у 40% та досягненню ремісії — у 47% пацієнтів з гострим алергодерматозом. Подібні результати отримала Л.Д. Калужна (2008) у дослідженні хворих із хронічними алергодерматозами (покращення — 20%, значне покращення — 32%, клінічна ремісія — 45%).

АД передбачає призначення комплексної терапії з включенням антигістамінних ліків, зокрема хінуклідинових похідних (Фенкарол®, Гістафен).



Доповідь завідувача кафедри педіатрії № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктора медичних наук, професора Олени Миколаївни Охотнікової (м. Київ) стосувалася алергічного маршу

у дітей раннього віку.

Алергічний (атопічний) марш (АМ) — це хронологічна етапність розвитку сенсibiliзації та трансформації клінічних проявів алергії в залежності від віку дитини з атопією. Наприклад, АМ від сенсibiliзації до розвитку бронхіальної астми (БА) проходить кілька етапів: спадковість та внутрішньоутробна сенсibiliзація, харчова алергія з первинними шкірними та гастроінтестинальними проявами, алергічний риніт (АР) з АД та епізодами бронхообструктивного синдрому, виражена БА.

Прояви АМ можуть бути типовими й атиповими (табл. 1, 2).

Зазвичай АМ розпочинається з появи харчової алергії та АД (у 50% пацієнтів — на 1-му році життя, оскільки органи травлення та імунна система новонароджених є незрілими), а надалі виникають АР та БА. Спектр коморбідних алергічних станів у дітей включає АД, БА, кропив'янку, ангіонабряк, інсектну та медикаментозну алергію, дисметаболическу нефропатію, гіпертрофію

ФЕНКАРОЛ®

ГІСТАФЕН® ЖИТТЯ БЕЗ АЛЕРГІЇ

- ✓ Швидко діють при всіх видах алергії
- ✓ Не чинять снодійної дії та загальмованості
- ✓ Безпечні для усіх верств населення: соціально активні люди, діти, літні особи
- ✓ ГІСТАФЕН® — засіб № 1 при свербінні будь-якого походження

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

OLFA
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МАРКЕТИНГ ТА ДИСТРИБУЦІЯ
Тел.: 044 592 89 50
www.olfa.ua

Олайн-фарм
Розповсюдженість АД серед дитячого населення перевищує аналогічні показники в дорослих та становить 5-20%. У патофізіології АД головну роль відіграють структурні зміни епідермісу, вроджені та набуті порушення імунної відповіді, дегенерація деяких рецепторів та медіаторів. Однією з основних ланок патогенезу дерматитів та сухості шкіри є також розлади кератинізації, у т. ч. генетично обумовлені.

Таблиця 1. Клінічна маніфестація АМ: типові захворювання та синдроми

Орган-мішень	IgE-опосередковані розлади	Не-IgE-опосередковані розлади
Шкіра	АД Кропив'янка Ангіонабряк	АД Герпетиформна екзема Капоші
Органи травлення	Оральний алергічний синдром Гастроінтестинальна анафілаксія Еозинофільний гастроентерит	Проктоколіт Ентероколіт Еозинофільний гастроентерит Синдром ентеропатії Целіакія
Органи дихання	АР БА	Синдром Хейнера
Полісистемна патологія	Анафілаксія, індукована їжею чи фізичним навантаженням	

аденоїдної тканини та мигдаликів, алергічний аденоїдит, алергічний ринокон'юнктивіт, риносинусит, фарингіт, ларинготрахеїт. Однак головним проявом зазвичай є харчова алергія. Найбільш поширеними харчовими алергенами для дітей 1-го року життя є білок коров'ячого молока, а в подальшому приєднується і гіперчутливість до інгредієнтів алергенів, що часто співпадає з дебютом АР та БА.

D. Gustafsson та співавт. (2000) протягом 8 років спостерігали за 94 дітьми з АД та виявили, що за період спостереження симптоми дерматиту зменшилися у 89,4% дітей, але АР розвинувся у 45%, а БА — у 43% учасників дослідження. Таким чином, АД є «вхідною точкою» для розвитку алергічних захворювань, а важкий перебіг АД та АР виступають факторами ризику подальшого розвитку БА.

Надзвичайно важливим моментом патогенезу алергопатології є внутрішньоутробна сенсibilізація плода (з II триместру плід спроможний продукувати IgE, а в амніотичній рідині присутні алергени). З 22-го тижня внутрішньоутробного розвитку Т-клітини плода здатні до імунної відповіді. Уже при народженні дитини в крові можуть визначатися антитіла до білків коров'ячого молока, пшениці та яєць.

Класичний АМ, який спостерігається у 88,8% випадків, є раннім, тобто в більшості хворих розпочинається з АД чи дермореспіраторного синдрому в ранньому дитячому віці. Пізній АМ (11,2% випадків) проявляється в дитячому віці

Таблиця 2. Клінічна маніфестація АМ: атипіві захворювання та синдроми	
Орган-мішень	Атипова симптоматика
Шкіра	Васкуліти Фіксована еритема
Органи слуху	Хронічний катаральний середній отит
Органи дихання	Гіперчутливий пневмоніт
Органи травлення	Закрепи Гастроєзофагальний рефлюкс
Полісистемна патологія	Дратівливість, безсоння (у немовлят) Абдомінальні кольки Артропатії Дисметаболическа нефропатія Тромбоцитопенія

понад 10 років у вигляді АР чи поєднання АР та БА.

В умовах раннього АМ особливостями поєднаної алергопатології у дітей є швидкий розвиток полівалентної сенсibilізації (побутової, кліщової, епідермальної, пилкової, грибової), важкий безперервно рецидивуючий перебіг, іноді — початок одразу з дебюту БА (повторних епізодів бронхообструктивного синдрому, wheezing-синдрому, псевдокрупу, типового нападу задухи) (Scadding G.K., 2007; Ревякина В.А., Филатова Т.А., 2010).

В умовах пізнього АМ при АР спочатку виникає моновалентна сенсibilізація, однак через 4 роки полісенсibilізація спостерігається в 69,3%, а через 7 років — у 76,7% дітей.

Лікування АМ включає специфічну та неспецифічну терапію. До специфічного лікування належать елімінація харчових алергенів та алергенспецифічна імунотерапія харчовими алергенами (АСІТ), яка на сьогодні перебуває на стадії вивчення. За умов АР ін'єкційна АСІТ у дітей зменшує ризик розвитку БА у 2,5 раза, а також знижує рівень

сенсibilізації. Однак сублінгвальна та пероральна АСІТ проводиться тільки з 3 років, а ін'єкційна — з 5 років.

У рамках неспецифічної терапії використовується велика кількість медикаментів: системні глюкокортикоїди, H₁-гістаміноблокатори, антисеротонінові засоби, панкреатичні ферменти, гепатопротектори, про- та пребіотики, ентеросорбенти, імуномодулюючі засоби (препарати моноклональних антитіл до IgE (омалізумаб) та інтерлейкіну-5 (реслізумаб, меполізумаб) тощо.

Окремим класом антигістамінних препаратів є похідні хінуклідину (Фенкарол®, Гістафен виробництва «Олайнфарм», Латвія), які характеризуються комплексним механізмом дії та сприятливим профілем безпеки. Ці медикаменти застосовуються для лікування пацієнтів усіх вікових категорій з різними варіантами алергії та захворюваннями, що супроводжуються свербіжем шкіри.

Механізм дії Фенкаролу полягає в подвійній блокаді H₁-рецепторів та рецепторів серотоніну, а також

в активації діаміноксидаз. Препарат забезпечує антиексудативну, протиалергічну, протисвербіжну дію, а також бронходилатацію. Антисеротоніновий ефект та здатність зменшувати концентрацію гістаміну в тканинах сприяють бронходилатації, що дозволяє успішно застосовувати Фенкарол® у лікуванні бронхообструктивного синдрому. Серед переваг препарату — відсутність аритмогенної дії та навіть власний протиааритмічний ефект, можливість тривалого застосування (до 1-2 міс), мінімальний ризик виникнення тахіфілаксії та сонливості.

Авторське дослідження доповідача показало, що лікування Фенкаролом протягом 5-7 днів достовірно знижує основні клінічні симптоми бронхообструкції (задишка, кашель, хрипи) у дітей (Охотникова Е.Н., Гайдучик Г.А., 2008).

Професор О.М. Охотникова підсумувала, що АМ характеризується різноманітними клінічними проявами та їх еволюцією залежно від віку. У зв'язку із цим профілактика АМ передбачає використання багатогранного комплексу елімінаційних заходів, тривалого лікування, контролю над захворюваннями та попередження формування респіраторної алергії (АР, БА).

Вчасно розпочата та правильно проведена системна терапія харчової алергії та АД є важливою умовою профілактики прогресування АМ, а особливо розвитку АР та БА.

Підготувала **Лариса Стрільчук**





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. А. ШУПІКА
МІЖНАРОДНА ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ
«МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я СУСПІЛЬСТВА»



ВСЕСВІТНІЙ ДЕНЬ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Конференцію внесено до офіційного Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводяться у 2017 році.

До участі запрошуються практикуючі лікарі первинної медичної допомоги (лікарі загальної практики — сімейні лікарі, лікарі-педіатри, лікарі терапевти), лікарі інших спеціальностей та фахівці з питань організації і забезпечення лікувально-профілактичної допомоги в загальній практиці — сімейній медицині.

В ході конференції підійматимуться практичні питання, будуть обговорені ключові нововведення з практики сімейних лікарів.

Всі учасники отримають сертифікати. Матеріали конференції будуть опубліковані в журналі «Здоров'я суспільства».

З питань щодо участі прохання звертатись за тел/факсом: (044) 469-11-40 або по електронній пошті info@prostirua.com

19 травня 2017 року м. Київ



Національна академія медичних наук України
Міністерство охорони здоров'я України
ДУ «Національний науковий центр
«Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМНУ
Асоціація кардіологів України
Українська Асоціація фахівців з серцевої недостатності



VII науково-практична конференція Української асоціації фахівців з серцевої недостатності

Імплементація оновлених Європейських стандартів з діагностики та лікування серцевої недостатності в Україні: науково-практичні аспекти

18-19 квітня 2017 р., м.Київ

Місце проведення:
Готель «Русь», конференц-зал «Венеція»,
м. Київ, вул. Госпітальна, 4

Оргкомітет:
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка
М.Д.Стражеска» НАМН України
Телефон для довідок: (044) 249-70-03, 275-66-22
E-mail: stragh@bigmir.net, org-vavilova@yandex.ua

Інформаційне повідомлення

М.Н. Кочуева, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Острый неосложненный цистит: адекватная терапия — средство профилактики рецидивов



М.Н. Кочуева

Больше половины от всех заболеваний человека составляют инфекции. К числу наиболее распространенных относятся инфекции мочевых путей (ИМП), представляющие одну из актуальных медико-социальных проблем в большинстве стран мира (на ИМП приходится от 2 до 6% обращений к семейным врачам). Около 7 млн американцев в год посещают врачей по поводу ИМП, а для 1 млн пациентов ИМП становятся причиной госпитализации. Доля ИМП в структуре внутрибольничных инфекций составляет приблизительно 40%. Среди заболеваний мочевых путей именно инфекционно-воспалительные болезни занимают первое место и имеют высокий удельный вес – 60-70%, а среди острых инфекций нижних мочевых путей центральное место принадлежит острому воспалению мочевого пузыря – острому циститу (ОЦ).

Цистит — это инфекционно-воспалительное заболевание стенки мочевого пузыря. Распространенность ОЦ в Украине составляет 314 больных на 100 тыс. населения. Проблема ОЦ не теряет своей актуальности — это связано с ростом заболеваемости, широкой распространенностью в амбулаторной и больничной практике, высокой частотой рецидивов, снижением трудоспособности больных. Заболевание характеризуется резким снижением качества жизни пациентов, что обусловлено неожиданным началом и ярко выраженной симптоматикой, которая нарушает нормальный ритм жизни, снижает физическую и психическую работоспособность, ограничивает свободу передвижений и физическую активность. ИМП у женщин встречаются значительно чаще, чем у мужчин. ОЦ преимущественно страдают молодые

женщины и женщины в предклимактерическом периоде. Эпизод ОЦ характеризуется наличием симптомов в среднем в течение 6,1 дня, ограничением активности — 2,4 дня и невозможностью выполнять работу — 0,4 дня. У девочек цистит диагностируется в 6 раз чаще, чем у мальчиков, и обнаруживается в основном в возрасте от 4 до 12 лет. В дальнейшем вероятность ИМП увеличивается, и среди женщин 55-74 лет составляет 50%. Только в пожилом и старческом возрасте заболеваемость мужчин и женщин становится приблизительно одинаковой. Патология преимущественно наблюдается у здоровых, трудоспособных женщин репродуктивного возраста. По числу случаев временной нетрудоспособности среди урологических заболеваний цистит занимает первое место. Провести оценку экономических затрат

при данной болезни весьма сложно из-за отсутствия статистических данных, однако можно предположить, что они достаточно высоки. Так, в США затраты на лечение неосложненной ИМП у женщин составляют около 1 млрд долларов, а на лечение одного эпизода ОЦ необходимо от 40 до 80 долларов на пациента. Тем не менее наиболее важными аспектами проблемы являются отнюдь не экономические, а медико-социальные. ОЦ — наиболее часто встречающееся инфекционное заболевание нижних мочевых путей как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. ОЦ может протекать в неосложненной и осложненной формах, что требует различного подхода к диагностике и лечению. Неосложненная ИМП чаще выявляется у женщин с анатомически и функционально нормальным мочевым пузырем. Различие между неосложненной и осложненной ИМП принципиально важно с точки зрения характера обследования и лечения пациента. Однако при первом обращении больного с циститом точно дифференцировать неосложненный или осложненный воспалительный процесс в мочевом пузыре не всегда возможно. Необходимо помнить, что факторами, ассоциированными с осложненным течением ИМП, являются мужской пол, возраст старше 65 лет, пребывание в стационаре (госпитальная инфекция), беременность, наличие мочевого катетера, урологические инвазивные вмешательства, анатомические аномалии и/или функциональные нарушения органов мочевой системы, недавнее использование антибиотиков, продолжительность симптомов более 7 дней до посещения врача, сахарный диабет, иммуносупрессия. Поэтому воспалительный процесс в мочевом пузыре, вероятнее всего, окажется неосложненным у небеременной женщины фертильного возраста без нарушений со стороны мочевых путей, у которой в последнее время не проводились инструментальные исследования мочевых путей или антибактериальное лечение. Таким образом, ОЦ в подавляющем большинстве случаев — патология женщин, у которых в возрасте 20-40 лет частота заболевания составляет 25-35%. Третья часть женщин имеет в анамнезе хотя бы один случай острого неосложненного цистита (ОНЦ). У мужчин цистит, как правило, бывает вторичным и чаще всего является составляющим симптомокомплекса острого простатита.

Основной возбудитель ОНЦ — кишечная палочка (*E. coli*), способная к адгезии к клеткам уроэпителия и имеющая высокую пролиферативную

активность в моче. *E. coli* выявляется приблизительно в 80% случаев ОНЦ, до 11% — *Staphylococcus saprophiticus* и еще реже энтерококки, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, микоплазмы и вирусы. Также возможно развитие химического, лучевого, лекарственного и аллергического цистита. Если в возрасте от 20 до 50 лет цистит примерно в 50 раз чаще встречается у женщин, то в более старшем возрасте частота цистита растет как у мужчин, так и у женщин, причем соотношение женщины/мужчины снижается. Более высокий уровень заболеваемости у женщин в значительной степени связан с близостью уретры к анальному отверстию и гормонопосредованными нарушениями уродинамики. Провоцировать развитие ОЦ могут рефлекторная задержка мочи после родов и операций на органах брюшной полости и таза, а также однократная катетеризация и переохлаждение. Цистит может сопровождать различные патологические состояния мочевых путей и половых органов и может выступать первым клиническим проявлением пиелонефрита, мочекаменной болезни, аномалий развития, онкологических заболеваний органов мочевого выделения.

Возможны 4 пути проникновения инфекции в мочевой пузырь: восходящий (по уретре), нисходящий (из почек), гематогенный и лимфогенный. Условиями возникновения цистита являются наличие патогенных микроорганизмов, нарушение уродинамики и ритма мочеиспускания, расстройства кровообращения (ишемия) в тканях мочевого пузыря и нарушения целостности его стенок. Классифицируются циститы в соответствии с ведущим механизмом развития (первичный цистит и вторичный, возникающий как осложнение ранее существовавших заболеваний или аномалий мочевого пузыря и половых органов); по этиологии (инфекционный (неспецифический и специфический), химический (после введения химически агрессивной жидкости, чаще — спиртового раствора йода), лучевой (возникает в результате лучевой терапии участка таза), термический (после введения чрезмерно подогретой жидкости); по течению (острый и хронический цистит (латентный, рецидивирующий); хронический цистит чаще всего является вторичным); по распространенности, в зависимости от характера и глубины патоморфологических изменений (диффузный (тотальный) и очаговый цистит; если в процессе задействована только шейка мочевого пузыря — диагностируют шейный цистит (тригонит).

В клинической картине на первый план выступают частое и болезненное

ЦИСТОРАЛ

ПРЕПАРАТ ВЫБОРА

в терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей

гранулы для орального раствора 3 г/8 г

Быстро устраняет клинические симптомы заболевания*

Обладает широким спектром антибактериального действия

Создает высокие концентрации в моче, которые сохраняются длительное время после однократного приема

Доступный препарат, увеличивает количество пациентов, которые могут пройти лечение

*Harvard Davis R., O'Dowd T.C., Holmes W. et al. A comparative double-blind randomised study of single dose fosfomycin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy* 1990;36Suppl 1: 34-36.

ООО «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ «ЗДОРОВЬЕ»
ул. Шевченко, 22, г. Харьков,
61013, Украина

Здоровье
фармацевтическая компания

мочеиспускание, преимущественно с императивными позывами и недержанием мочи, боли в области мочевого пузыря (лобковая область и промежность) и мочеиспускательного канала. Примерно у 40% женщин с ОЦ наблюдается макрогематурия. Для ОЦ у женщин характерна тенденция к частым рецидивам и осложнениям, в т. ч. восходящим пиелонефритом. Появление интоксикационного синдрома свидетельствует об осложнении острым восходящим пиелонефритом или о нарушении целостности слизистого и мышечного слоев мочевого пузыря (язвенный и некротический цистит). Для некротического цистита характерны высокая температура тела, выраженная интоксикация вплоть до септического шока и анурии, стойкий мочевого синдром (моча мутная, с неприятным запахом, примесью крови, фибрина, фрагментами слизистого слоя). Перфорации мочевого пузыря сопровождаются клиникой мочевого перитонита.

Диагностика ОЦ предусматривает проведение исследований крови и мочи (общие клинические). В моче для верификации диагноза должно определяться увеличенное количество лейкоцитов. Отсутствие лейкоцитурии ставит под сомнение диагноз ОЦ (при шеечном цистите лейкоцитурия может отсутствовать). Бактериологическое исследование при ОЦ, когда возбудители и профили их антимикробной чувствительности предсказуемы, не обязательно (при хроническом – обязательно). Бактериурия 10^3 КОЕ/мл является диагностически значимой. Для диагностики цистита в диагностически затруднительных случаях могут использоваться УЗИ (оценка состояния почек, мочеточников, мочевого пузыря и простаты), экскреторная урография, цистоскопия (инструментальные исследования при ОЦ противопоказаны и выполняются только при затяжном течении воспалительного процесса – более 2-3 нед). При ОЦ у женщин обязательны осмотр наружного отверстия мочеиспускательного канала и вагинальное обследование. В случае наличия вагинальных и уретральных выделений, герпетических эрозий, запаха, гиперемии больные подлежат обследованию у гинеколога с целью диагностики заболеваний, передающихся половым путем. Дифференциальная диагностика при ОЦ проводится со следующими заболеваниями: туберкулезом (особенно при асептической пиурии), раком мочевого пузыря, камнем интрамурального отдела мочеточника, доброкачественной гиперплазией и раком простаты, заболеваниями мочеиспускательного канала, пузырно-мочеточникового сегмента, нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, дивертикулом мочевого пузыря, заболеваниями органов таза. Острый аппендицит при тазовом положении червеобразного отростка может протекать с симптомокомплексом ОЦ, при этом могут наблюдаться дизурия, микрогематурия, незначительная лейкоцитурия (5-10 в поле зрения).

Лечение ОЦ направлено на ликвидацию этиологических и патогенетических факторов и может проводиться как амбулаторно, так и в условиях стационара. Больным назначают покой, молочно-растительную диету с исключением острых приправ, консервов, мясных отваров, прием достаточного количества жидкости (мочегонные травы, чай, минеральная вода, ягодные морсы, кисель). Показаны (кроме случаев геморрагического

цистита) тепловые процедуры – сидячие ванны, грелка, тепловые микроклизмы и спринцевания отварами трав, физиотерапевтические процедуры. В большинстве случаев применяют обезболивающие и спазмолитические средства. Макрогематурию при геморрагическом цистите лечат гемостатиками. Большое значение имеет антибактериальная терапия, которая сводится к назначению одного препарата из перечисленных ниже: фосфомицина трометамола – 3 г однократно, ципрофлоксацина – 250 мг 3 р/сут курсом 3 дня, левофлоксацина – 250 мг 1 р/сут продолжительностью 3 дня, норфлоксацина – 400 мг 2 р/сут в течение 3 дней, офлоксацина – 200 мг 2 р/сут курсом 3 дня, нитрофурантоина – 50 мг каждые 6 ч продолжительностью 7 дней. Инстилляций мочевого пузыря показаны только при затяжных циститах, ликвидации остаточных явлений ОЦ, при хроническом цистите, для регенерации слизистой оболочки мочевого пузыря при химическом, термическом и лучевом циститах. Для инстилляций используют 2% коллоидный раствор колларгола (для обезболивающего эффекта – в смеси с 0,5-1% новокаином), лечебные масла из шиповника, облепихи, смесь эфирных масел с гидрокортизоном, смесь гидрокортизона 2 мл, димексида 10-20% – 10 мл, 10-20 мл 0,5-1% новокаина. При некротическом цистите показано раннее оперативное вмешательство – цистостомия, удаление некротических тканей с дренированием паравезикального пространства. В послеоперационном периоде проводится постоянное орошение полости мочевого пузыря растворами антисептиков. В среднем при рациональной и своевременной начатой терапии явления острого катарального цистита регрессируют в течение 2-3 суток, более тяжелые формы – до 2 недель. Затяжное течение заболевания требует более тщательного рентгенологического, инструментального обследования, гинекологического осмотра, исследования предстательной железы. Диспансерному наблюдению подлежат только больные с хроническим циститом. Для предупреждения рецидивов необходимо эффективное лечение ОЦ, воспалительных процессов половой системы и МВП, выявление нарушения уродинамики и подготовка к инструментальным методам обследования.

Итак, для лечения неосложненных ИМП могут применяться фторхинолоны, нитрофурантоин, фосфомицина трометамол. При ОНЦ предпочтение отдают коротким, одно- или трехдневным курсам антибактериальной терапии, поскольку короткие курсы имеют ряд преимуществ – при высокой клинической и микробиологической эффективности снижаются селекция резистентных штаммов и частота нежелательных реакций, повышается комплаенс и уменьшается стоимость терапии. Однако эффективность доказана только для коротких курсов фторхинолонов, нитрофурантоина и фосфомицина. При этом фосфомицин применяется в виде однократной дозы.

В связи с ростом устойчивости *E. coli* к фторхинолонам и ко-тримоксазолу особый интерес в терапии ИМП в последние годы представляет фосфомицин. Резистентность к фосфомицину встречается относительно редко. Уропатогенные штаммы *E. coli* обладают крайне низкой резистентностью к данному антибактериальному препарату.

Фосфомицин, производное фосфоновой кислоты, является антибиотиком широкого спектра, обладающим бактерицидным действием. Механизм антибактериальной активности фосфомицина обусловлен конкурентным взаимодействием с ферментом N-ацетил-глюкозо-амино-3-0-энолпирувил-трансферазой, в результате чего происходит специфическое, избирательное и необратимое ингибирование этого фермента, что обеспечивает подавление первого этапа синтеза клеточной стенки бактерий и отсутствие перекрестной резистентности со средствами этого класса, а также возможность синергизма с другими антибиотиками (in vitro отмечают синергизм с амоксициллином, цефалексином, пипемидовой кислотой). Антибактериальный спектр действия фосфомицина трометамола включает большинство грамположительных (*Enterococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyt.*, *Staphylococcus spp.*) и грамотрицательных (*E. coli*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.*) возбудителей. Фосфомицин применяют при следующих заболеваниях: острый бактериальный цистит; острые приступы рецидивирующего или обострения хронического бактериального цистита; бактериальный неспецифический уретрит; бессимптомная массивная бактериурия у беременных; послеоперационные ИМП; профилактика ИМП при хирургическом вмешательстве и трансуретральных диагностических исследованиях; острый и хронический бактериальный простатит (только в составе комбинированной антибактериальной терапии).

Фосфомицин существенно отличается от многих препаратов для лечения ИМП, в частности ципрофлоксацина и цефиксима, параметрами фармакокинетики (табл.). Биофармацевтические исследования показали, что биодоступность фосфомицина трометамола при однократном приеме внутрь дозы 3 г составляет от 34 до 65%. Прием пищи снижает

биодоступность перорального фосфомицина. Этот препарат не связывается с белками плазмы и благодаря этому более активно секретируется в мочу (до 60% от принятой дозы за первые 24 ч после приема). Эффективные концентрации фосфомицина сохраняются в моче в течение 80 ч после приема одной дозы. У пациентов с умеренным снижением почечной функции (КК>80 мл/мин), включая ее физиологическое снижение у лиц пожилого возраста, период полувыведения фосфомицина несколько удлиняется, но концентрация в моче остается на терапевтическом уровне. Побочные эффекты при применении фосфомицина развиваются сравнительно редко. Среди нежелательных реакций наиболее значимым является транзиторное повышение активности трансаминаз. Иногда пациенты отмечают диспептические явления, проходящие вскоре после отмены препарата и не требующие специфической терапии. В целом фосфомицин является одним из наиболее безопасных и хорошо переносимых антибактериальных препаратов.

Адекватной для подавления роста большинства уропатогенных бактерий является уровень препарата в моче не выше 128 мкг/мл. Эффективные концентрации фосфомицина сохраняются в моче более 3 сут после приема одной дозы (рис.).

Эксперты Американской ассоциации акушеров и гинекологов для лечения неосложненных ИМП у небеременных женщин рекомендуют назначать фосфомицин, сульфаметоксазол/триметоприм, триметоприм, нитрофурантоин, норфлоксацин, при этом лечение нитрофурантоином – 7 сут, фосфомицином – однократно, остальными препаратами – 3 сут.

Члены рабочей группы Американской ассоциации по антимикробной терапии рекомендуют ОЦ лечить фосфомицином, сульфаметоксазол/триметопримом, нитрофурантоином. Что касается фторхинолонов, то они признаны препаратами резерва. К ограничению применения

Продолжение на стр. 74.

Таблица. Сравнительная характеристика основных параметров фармакокинетики фосфомицина, цефиксима и ципрофлоксацина			
Параметр	Цефиксим, 400 мг	Фосфомицин, 3 г	Ципрофлоксацин, 500 мг
Биодоступность, %	40–50	37–44	50–85
C_{max} мг/л	3,85	22–32	2,4
Свободная фракция в плазме, %	37	100	60–80
Доля препарата, поступившего в мочу за 24 ч, % к дозе	16,2	35–60	41,4



Рис. Средний уровень концентрации фосфомицина в моче в мкг/мл после однократного перорального приема (3 г)

Острый неосложненный цистит: адекватная терапия — средство профилактики рецидивов

Продолжение. Начало на стр. 72.

фторхинолонов появилась тенденция и в рекомендациях Европейской урологической ассоциации. Препаратами выбора для стартовой эмпирической терапии неосложненных инфекций нижних мочевых путей рекомендуют считать фосфомицин, нитрофураны и пивмециллины. Фторхинолоны же рассматриваются лишь как препараты резерва.

Метаанализ достаточно давних публикаций (1970-1997) (база данных MEDLINE), а также неопубликованных исследований FDA свидетельствовал о том, что, несмотря на разработку новых лекарственных средств в урологии, фосфомицина трометамол остается единственным средством, однократное применение которого является достаточным при лечении ОЦ у женщин. По данным исследований, фосфомицин вызывал меньше побочных реакций при лечении цистита у беременных женщин по сравнению с другими антибиотиками. Кроме того, лечение бессимптомной бактериурии у беременных фосфомицином ассоциировалось с меньшим числом случаев преждевременных родов и низкого веса новорожденных. Результаты современных клинических рандомизированных

исследований также показали, что стандартная однократная пероральная доза фосфомицина трометамол (3 г) имеет тот же клинический и бактериологический эффект, что и 3-7-дневный прием ципрофлоксацина, норфлоксацина, ко-тримоксазола и нитрофурантиона у женщин с неосложненными ИМП. Эта же однократная доза фосфомицина трометамол эквивалентна 5-дневному курсу лечения цефуроксимом или 7-дневному курсу лечения амоксициллином/клавулановой кислотой беременных женщин с асимптоматической бактериурией. В нашей стране беременным женщинам с ОЦ или бессимптомной бактериурией проводится антибиотикотерапия перорально однократной дозой фосфомицина трометамол либо в течение 3 дней полусинтетическими пенициллинами, цефалоспорины или нитрофурантоином с контролем бактериурии через 1 мес.

Отечественная фармацевтическая компания «Здоровье» представляет в Украине фосфомицина трометамол под названием Цисторал. Препарат производится из европейского сырья (Испания) в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (GMP). Выпускается в пакетиках по 8 г (3 г действующего вещества), 1 пакетик в упаковке. Цисторал показан для лечения острых

неосложненных инфекций нижних мочевых путей, вызванных чувствительными к фосфомицину микроорганизмами у взрослых пациентов, а также у девочек старше 12 лет, и для профилактики ИМП во время диагностических процедур и хирургических вмешательств у взрослых пациентов. Способ применения:

- Цисторал используют перорально натощак, желательно перед сном после опорожнения мочевого пузыря;
- содержимое пакета растворяют в 1/2 стакана воды. Режим дозирования определяется индивидуально;
- обычно разовая доза для взрослых составляет в острой фазе заболевания 3 г (1 пакет) однократно.

С целью профилактики инфицирования мочевых путей при хирургическом вмешательстве, трансуретральных диагностических исследованиях принимают содержимое 1 пакета за 3 ч до вмешательства и еще 1 пакет через 24 ч после вмешательства.

Из инструкции: использование Цисторала во время беременности возможно при необходимости, если ожидаемая польза от его применения превышает потенциальный риск для плода/ребенка. По существующим данным, фосфомицин не оказывает тератогенного и фетотоксического

действия. В исследованиях на животных также не было определено репродуктивной токсичности. В период кормления грудью использование препарата следует прекратить. Исследования о применении во время кормления грудью не проводились.

Таким образом, лечение острого неосложненного цистита требует назначения адекватной, доступной и эффективной терапии, способствующей быстрому исчезновению симптомов заболевания и предотвращению его перехода в хроническую рецидивирующую форму. Однако имеются данные о том, что более 60% случаев острого неосложненного цистита остаются без лечения. Больные, не получающие антибактериальные средства, имеют повышенный риск развития осложнений и хронизации процесса. Одной из грубейших врачебных ошибок может оказаться назначение медикаментов с низкой антимикробной активностью или с недоказанной эффективностью. Учитывая данные доказательной медицины о возможности эффективного медикаментозного лечения ОЦ и наличие необходимых антимикробных препаратов, права на эту ошибку у врача нет.

Список литературы находится в редакции.



АНОНС

ВГО «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України»
Відділення фундаментальних проблем медицини
Академії наук вищої школи України
Національна наукова медична бібліотека України
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України
ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ»

Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю народної медицини в Україні та 25-річчю заснування ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ»

«Роль і місце народної медицини в комплексній терапії»

21 квітня, м. Київ

Місце проведення: Національна наукова медична бібліотека України, станція метро «Льва Толстого», вул. Льва Толстого, 7.
Початок: 9:00.

ТЕМИ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Підсумки 25-річного розвитку народної медицини в Україні відповідно до основних напрямів, запропонованих у «Стратегії ВООЗ з народної медицини на 2014-2023 рр.»
- Концепція і програма розвитку НІМ в Україні у зв'язку з реформуванням системи охорони здоров'я
- До 25-річчя заснування ПВНЗ «Київський медичний університет УАНМ»: досвід викладання методів НІМ студентам і лікарям
- Сучасна структура НІМ, правові та юридичні основи
- Науково-методичне обґрунтування щодо застосування методів НІМ у комплексній, превентивній терапії та медичній реабілітації. Доказова медицина. Медицина стандартів
- Проблеми якісної освіти фахівців. Стандарти контролю якості освіти. Інтегрування методів НІМ у навчальний процес додипломної та післядипломної освіти та первинну ланку охорони здоров'я

РОЗДІЛИ НАРОДНОЇ ТА НЕТРАДИЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ:

- Фітотерапія, ароматерапія
- Апітерапія, гірудотерапія
- Аюрведа, традиційні системи детоксикації, традиційні системи харчування
- Інформаційна медицина. Біорезонансна терапія
- Гомеопатія
- Масаж, мануальна терапія, остеопатія, краніосакральна терапія
- Акупунктура, рефлексотерапія, су-джок терапія. Електропунктурна діагностика
- Китайська традиційна медицина
- Психологічна підтримка фахівців НІМ

КОНТАКТИ:

Матюшко Наталія Миколаївна, тел. + 380 (44) 560 88 27;
Головаха Марина Олександрівна, тел. +380 (50) 351 80 50;
Козименко Тамара Миколаївна, тел. +380 (50) 581 18 91;
Гарник Кирило Володимирович, тел. +380 (50) 352 28 40.

АНОНС

Міністерство освіти і науки України
Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»
Департамент охорони здоров'я Закарпатської ОДА
Асоціація сімейних лікарів Закарпатської області
Інститут сімейної медицини

Міжнародна науково-практична конференція

«Сучасні проблеми діагностики та лікування ожиріння і його ускладнень, роль сімейного лікаря у їхній профілактиці»

26-27 квітня, м. Ужгород

Програмні питання конференції

- Актуальні проблеми діагностики та лікування ожиріння
- Профілактичні програми в практиці сімейного лікаря
- Питання розробки освітніх програм для медичних працівників щодо ведення хворих з ожирінням
- Формування стратегії здорового способу життя серед медичної спільноти
- Сучасні підходи до корекції факторів ризику розвитку ожиріння

У рамках заходу планується ознайомлення з роботою центрів ПМСД у Закарпатській області, а також поїздка до Угорщини і Словаччини (для учасників з відкритою Шенгенською візою) для вивчення досвіду сімейних лікарів у цих країнах.

Варваринець Антоніна Василівна

Івачевська Віталіна Володимирівна

Гряділь Тарас Іванович

Оргкомітет

тел.: +380 (99) 139-08-81;
e-mail: antoninavarvarinec@mail.ru
тел.: +380 (50) 676-68-03;
e-mail: vitalinashel@gmail.com
тел.: +380 (99) 008-02-18;
e-mail: taras.griadi@gmail.com

И.И. Топчий, д.м.н., профессор, ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

«Немая» диабетическая нефропатия как стадия развития хронической почечной недостаточности

Хроническую болезнь почек (ХБП) относят к главным хроническим неконтагиозным эпидемическим патологиям в силу ее возрастающей распространенности (7-14% во взрослой популяции в зависимости от страны) и драматического снижения продолжительности и качества жизни. Кроме того, лечение терминальной стадии ХБП приводит к увеличению затрат здравоохранения, в настоящее время неподъемному для многих государств. Основной причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) в развитых странах является диабетическая нефропатия (ДН).

Она характеризуется наличием альбуминурии, прогрессирующим уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышением артериального давления (АД). Вместе с тем у ряда больных ХПН развивается без наличия протеинурии в анамнезе. Около 10 лет назад была опубликована наша статья с анализом возможных причин отсутствия альбуминурии у 28 (18%) пациентов с III-IV стадией ХБП при ДН. Полученные данные соответствовали результатам R.J. MacIsaac и соавт. (2004), которые показали высокую распространенность неальбуминурической ХБП со СКФ <60 мл/мин на 1,73 м² при сахарном диабете (СД) 2 типа. Даже когда авторы исключили пациентов, принимавших ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (которые могли уменьшить потери белка с мочой), распространенность нормоальбуминурии у этих больных все еще оставалась очень высокой — около 23%.

Для ДН характерным признаком является именно альбуминурия, поэтому напрашивался вопрос: что привело к ХПН, если такой стимулятор развития нефросклероза отсутствовал? По-видимому, работают другие или дополняющие патологические механизмы, которые при СД вызывают преждевременное старение почечной сосудистой сети и ухудшение функции органа в связи с интерстициальным фиброзом, без выраженной гломерулярной патологии. Молекулярные механизмы, которые переводят механическое влияние при гиперфильтрации в повреждение тканей почек, еще не совсем ясны. Имеются доказательства, что взаимодействие макрофагов с резидентными паренхиматозными клетками играет критическую роль в развитии фиброза почек. Ранее нами был представлен возможный механизм взаимодействия нейтрофилов и моноцитов/макрофагов с эндотелием сосудов посредством ICAM и VCAM, что может играть важную роль в инициации процесса повреждения капилляров клубочков у больных ХБП с помощью провоспалительных интерлейкинов, m-кальпаина, химазы и катепсина G. Частью быстрой начальной реакции на повреждение почек при ДН может быть индукция NO-синтазы (NOS) in situ и инфильтрация паренхимы почек лейкоцитами с наличием iNOS-положительных клеток в клубочке, что было подтверждено в образцах ткани при биопсии. В наших предыдущих работах также было показано, что в нейтрофилах пациентов с ХБП активирована преимущественно iNOS, а это приводит к разобщенности NOS и повреждению эндотелия. Результаты морфологических исследований фрагментов почек, взятых при аутопсии у 28 больных ДН, обусловленной СД 2 типа, и умерших от осложненного коронарного атеросклероза (острый инфаркт миокарда, асистолия) без анемии и выраженной артериальной гипертензии, согласуются с таким предположением. У всех умерших при жизни было проведено полное клиническое и биохимическое

обследование, на основании которого верифицировали СД и ишемическую болезнь сердца. По данным историй болезни были проанализированы характер клинического течения заболевания, наличие альбуминурии в анамнезе. Анализ аутопсийного материала проводился в 2 группах. В фрагментах почек 17 умерших с СД легкой и средней тяжести (1-я группа) обнаруживались морфологические изменения всех структурных компонентов органа: клубочков, канальцев, артериол и артерий (наиболее характерные — узелковые склеротические изменения капилляров). В стенке капилляров клубочка отмечались отложения эозинофильных гомогенных масс овальной формы с «замурованными» мезангиальными клетками. В ряде наблюдений узелки увеличены в объеме и занимают 50-80% площади капиллярной сети клубочка почки. Увеличиваясь в объеме, гиалиновые массы сдавливают прилежащие к ним капилляры, что приводит к полной облитерации клубочков и развитию капиллярного коллапса. Индекс плотности распределения для крупных сосудов составил 7,0±0,2, для мелких артерий — 3,0±3,3.

В аутопсийном материале 11 умерших с тяжелой формой течения СД, у которых при жизни была диагностирована ДН с ХПН III-IV стадии, и внепочечной патологией в виде ретинопатии, нейропатии и диабетической стопы (2-я группа) вследствие сдавливания капилляров клубочков отмечалось нарушение кровоснабжения тубулярного аппарата почки, что приводило к атрофии и гибели нефротелия канальцев и развитию хронического воспаления ткани, завершившемся интерстициальным фиброзом. Морфологически клубочки почек выглядели как гомогенные гиалиновые шары в прилегающей к ним интерстициальной ткани, на месте погибших канальцев выявлялась массивная круглоклеточная инфильтрация. Индекс плотности сосудов в этой группе был достоверно ниже, чем в предыдущей, и составлял 4,7±1,0 (p<0,05). При этом склероз и гиалиноз крупных артерий приводил к запустеванию мелких перитубулярных капилляров и замещению их соединительной тканью и липогиалиновыми массами. Морфологические изменения в нефроне сопровождались нарушением синтеза NO почечными клетками. Так, по мере прогрессирования ХБП НАДФН-диафоразная активность эндотелия клубочков и эпителия канальцев снижалась

от начальных стадий ДН до практически полного ее отсутствия при тяжелой ХПН, сохраняясь в какой-то мере в приносящей и выносящей артериолах. По мере прогрессирования патологического процесса, который подтверждается склеротическими изменениями в аналогичных участках серийных срезов, отмечается снижение НАДФ-диафоразной активности, что характеризуется сменой гранул формазана на его игольчатые отложения. Аналогичные трансформации характерны в целом для всего микроциркуляторного русла, а не только для приносящей и выносящей артериол. Одновременно происходит некоторое усиление диафоразной активности на участках, соответствующих местам скопления лейкоцитарных элементов. В большинстве препаратов почек, взятых при наиболее тяжелых формах ХБП, максимальная активность тетразолиевой реакции наблюдалась именно в таких зонах, при наличии лишь игольчатых включений формазана по ходу сосудов канальцев. Последнее может свидетельствовать об активации индуцибельной NO-синтазы на фоне снижения продукции ее эндотелиальной фракции. Эти данные свидетельствуют о том, что нарушение синтеза NO может изменить уровень лейкоцитарной инфильтрации и других проявлений повреждения, таких как тромбоз, пролиферация и гиперпродукция матрикса.

Уменьшение количества капилляров приводит к прогрессирующим тубулоинтерстициальным изменениям, связанным со снижением кровотока в почках, при этом корковое вещество почки становится более ишемизированным. Гистологически у больных ДН выявляется совокупность патологических признаков, включающих мезангиальный склероз, который может быть диффузным, узелковым или сочетанным. Самое раннее поддающееся обнаружению гломерулярное поражение — утолщение гломерулярной базальной мембраны, которое может наблюдаться уже через 2 года после начала СД 1 типа. Мезангиальная экспансия, главным образом в связи с увеличением мезангиального матрикса, отмечается спустя более 5 или больше лет после начала СД 1 типа. Сроки возникновения этих поражений у больных с СД 2 типа являются более вариабельными, так как время биологического начала заболевания зачастую установить не удается. В здоровой человеческой почке мезангий занимает приблизительно 14% гломерулярного



И.И. Топчий

объема, тогда как у больных с клинически очевидной ДН — ≥30%. Объемная доля мезангия обратно коррелирует с площадью фильтрационной поверхности капилляров и СКФ. Эти данные согласуются с работой M.L. Sagami и соавт., основанной на биопсии, в которой показано, что к тому времени, когда определяется умеренное повышение альбуминурии, почки у некоторых диабетических пациентов уже перенесли гломерулярное и тубулоинтерстициальное повреждение.

В недавнем исследовании C.Q.F. Klessens и соавт. также было показано, что гломерулярные поражения при клинически проявляющейся и «немой» ДН имели существенные количественные различия. Авторы полагают, что в самой ранней стадии ДН повреждается только небольшой процент гломерул; даже при значительном мезангиальном склерозе (в т. ч. мезангиальных узелках) клинически выраженная ДН не развивается до тех пор, пока не повреждается определенная часть клубочков. По мнению авторов, это подразумевает, что «немая» ДН в значительной степени обусловлена гипергликемией, тогда как другие ранее предложенные патологические механизмы ДН, в частности увеличенное АД, повреждение при гиперфильтрации и гломерулярные гемодинамические нарушения на начальном этапе, возможно, не столь важны.

Хотя влияние оптимизации гликемического контроля на риск протеинурии и ХПН у диабетических пациентов с нормоальбуминемией еще не был изучен, есть доказательства, что улучшение уровня гликозилированного гемоглобина уменьшает риск терминальной ХПН у больных СД 1 типа. Возможно также, что на начальной стадии ДН канальцы еще могут повторно абсорбировать альбумин, что, таким образом, и приводит к отсутствию альбуминурии.

Клинические проявления ДН отмечаются только тогда, когда распространенность и тяжесть течения патологических поражений превышают компенсаторную способность почек. Уменьшение количества нефронов приводит к компенсаторному увеличению перфузии и фильтрации в рабочих клубочках за счет нарушения механизмов авторегуляции, дисбаланса тонуса афферентной и эфферентной артериол и повышения внутрисклубочкового давления. В свою очередь, гломерулярная гипертензия и гиперфильтрация связаны с активацией цитокинов, факторов роста, накоплением внеклеточного матрикса и, в конечном счете, с нефросклерозом. Поэтому одним из диагностических подходов в определении состояния почек при СД является оценка функционального резерва почек (ФРП), который определяется как разница между максимальной (стимулируемой) и базальной величинами клубочковой фильтрации. ФРП отображает возможность почек повышать СКФ в ответ на различные

Таблица. Стадии развития ДН (Said S.M., Nasr S.H., 2016)	
Гиперфильтрации	Гиперфильтрация и гипертрофия клубочков; нормоальбуминурия (<30 мг/г); повышение СКФ
«Немая»	Умеренное утолщение базальной мембраны клубочков; нормоальбуминурия; нормальная СКФ
Начальная	Утолщение базальной мембраны клубочков и появление мезангиального склероза; увеличение уровня альбуминурии (30-300 мг/г); нормальная или слегка сниженная СКФ
Явная	Выраженное утолщение базальной мембраны клубочков и диффузный мезангиальный склероз; альбуминурия (>300 мг/г); снижение СКФ; гипертензия
Терминальная ХПН	Диффузный гломерулосклероз; снижение альбуминурии; СКФ<15 мл/мин; гипертензия

Продолжение на стр. 76.

«Немая» диабетическая нефропатия как стадия развития хронической почечной недостаточности

Продолжение. Начало на стр. 75.

нагрузки (белковую, аминокислотную, до-аминовую). Парадоксальное снижение или отсутствие роста СКФ при стимуляции вышеупомянутыми агентами указывает на истощение резерва почек, что, по мнению большинства исследователей, является клиническим маркером гиперфилтрации в действующем нефроне.

Для изучения вопроса влияния гиперфилтрации на развитие воспалительных и фиброзирующих процессов в почках мы проводили пробу с белковой нагрузкой у 35 больных СД 2 типа без клинических признаков нефропатии с нормальной или повышенной СКФ. Концентрации моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МХП-1) и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) определяли методом иммуноферментного анализа. У больных с сохранным ФРП концентрация МХП-1 превышала показатели в контрольной группе на 36% и составила $210,82 \pm 17,55$ нг/мл, контроль – $155,12 \pm 16,42$ нг/мл. Истощение ФРП сопровождалось достоверным увеличением уровня МХП-1 в плазме крови ($292,94 \pm 26,48$ нг/мл) – на 89% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Аналогичные изменения наблюдались и при исследовании ИАП-1. Концентрация последнего повышалась на 44% у больных с сохранным ФРП и составляла $38,89 \pm 3,46$ пг/мл, (в группе контроля – $26,78 \pm 1,46$ пг/мл). У пациентов с истощенным ФРП показатель ИАП-1 увеличился еще более отчетливо – на 127% ($61,29 \pm 4,66$ пг/мл; $p < 0,05$).

Установлено, что интерстиций инфильтруется макрофагами, которые выделяют цитокины, такие как трансформирующий фактор роста ($TGF-\beta_1$) и др. $TGF-\beta_1$ вызывает фенотипическое сходство канальцевых эпителиоцитов, приводящее к их апоптозу или к эпителиально-мезенхимальной трансформации (рис.).

ИАП-1 считается одним из наиболее значимых молекулярных медиаторов фиброза, который наряду с $TGF-\beta$

и ангиотензином II провоцирует ремоделирование тубулоинтерстиция при почечной патологии. По-видимому, одним из механизмов развития «немой» ДН может выступать усиление фиброзирующих процессов при гиперфилтрации. Определение ФРП может использоваться в клинической практике в качестве дополнительного скринингового метода, направленного на выявление доклинических состояний ДН у больных СД.



Рис. Развитие фиброза в почках при ДН

Примечание: ADMA – асимметричный диметиларгинин.

Таким образом, у пациентов с СД 2 типа без клинических признаков нефропатии имеет место уменьшение ФРП, которое сопровождается повышением концентрации ключевых медиаторов воспаления и фиброза, что свидетельствует об активации нефросклеротических процессов уже на ранних стадиях заболевания. Определение белка в моче – недостаточно чувствительный признак развития ДН, поэтому существует потребность в новых биомаркерах ранней ДН.

Недавно предложены потенциальные биомаркеры тубулоинтерстициального повреждения (ретинолсвязывающий белок, N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, молекула повреждения почек-1 и гемоксигеназа-1); определение белков внеклеточного матрикса (экскреция коллагена IV типа) и маркеры оксидантного стресса. Остановить или, по крайней мере, замедлить прогрессирование ХБП можно путем многофакторного вмешательства – назначения фармакологических стратегий, диеты (гликемический контроль, уменьшение приема фосфорсодержащих продуктов, агрессивное снижение АД с помощью использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и др.).

На этапе отсутствия альбуминурии у больных ДН присутствуют нарушения морфологии почек, сопряженные с развитием ХПН. Одним из механизмов развития «немой» нефропатии может быть усиление фиброзирующих процессов при гиперфилтрации. Для выявления ДН на доклиническом этапе в качестве дополнительного скринингового метода может использоваться определение ФРП. Независимо от степени протеинурии или нарушения почечной функции коррекция патологических изменений у больных СД должна проводиться с момента установления диагноза.

Список литературы находится в редакции.

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»
ВГО «Українська асоціація сімейної медицини»
ГО «Асоціація сімейних лікарів Тернопільської області»
Кафедра первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики –
сімейної медицини Управління охорони здоров'я Тернопільської ОДА

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю,
присвячена 60-річчю ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського

**«Актуальні питання діагностики, лікування,
раціональної фармакоterapiї, диспансеризації
та реабілітації в практиці сімейного лікаря»**

16-18 травня, м. Тернопіль

Місце проведення: адміністративний корпус Тернопільського медичного
університету (майдан Воли, 1)

Програма заходу

1. Актуальні питання роботи сімейного лікаря у світлі реформування первинної медико-санітарної допомоги
2. Сучасні підходи до діагностики та лікування найбільш розповсюджених захворювань внутрішніх органів у практиці сімейного лікаря
3. Хірургічні, травматологічні, педіатричні та акушерсько-гінекологічні аспекти в сімейній медицині
4. Нові напрями в розробці та застосуванні медикаментозних і немедикаментозних методів лікування в сімейній медицині
5. Форум молодих вчених за фахом «Загальна практика – сімейна медицина»

Оргкомітет

Тел.: +380 (352) 26-81-55,
тел./факс: +380 (352) 52-04-79 – Оксана Шевчук, Наталя Петришин
Тел.: +380 (97) 243 11 85 – Катерина Кицай

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
НАМН України»

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Українська школа ендокринології»

1-2 червня, м. Харків

(згідно з Реєстром проведення з'їздів, конгресів, симпозіумів,
науково-практичних конференцій і наукових семінарів на 2017 р.)

Місце проведення: Харківський національний медичний університет
(просп. Науки, 4, корпус «Б», ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова»)

Програмні питання

- Сучасні уявлення стосовно механізмів розвитку ендокринопатій та їх ускладнень
- Новітні діагностичні та терапевтичні технології в ендокринології
- Проблема коморбідності ендокринопатій з іншою хронічною неінфекційною патологією

Оргкомітет:

Тел.: +380 (57) 700-45-39, +380 (57) 700-45-42; тел./факс: +380 (57) 700-45-38;
e-mail: org@ipep.com.ua
Олександр Вікторович Козаков, тел.: +380 (67) 571-86-00
Михайло Іванович Зубко, тел.: +380 (67) 919-01-27

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення

Результатом засідання Комітету з питань охорони здоров'я (далі — Комітету), яке відбулося 15 березня, стало схвалення важливих для медичної галузі рішень.

Законопроект № 2309а-д: за півкроку до мети

На фінішну пряму вийшли народні депутати в обговоренні фінальної редакції законопроекту про автономізацію медичних закладів (№ 2309а-д). Наразі найбільш суперечливим залишається положення щодо можливості закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) провадити діяльність, не пов'язану з медичним обслуговуванням, зокрема здавати приміщення лікарні в оренду (для навчальних баз вищим навчальним закладам; для відкриття аптечних пунктів, продовольчих магазинів, банкоматів, перукарень і т. п.).



На думку голови Комітету Ольги Вадимівни Богомолець, її заступника Олега Степановича Мусія, члена Комітету Сергія Петровича Мельничука (нешодавно народний депутат С.П. Мельничук (Радикальна партія Олега Ляшка) увійшов до складу Комітету; наразі кількість членів Комітету становить 14. — **Прим. авт.**), ЗОЗ повинні виконувати суто лікувально-діагностичну функцію. «Наразі в лікарнях дійсно є вільні приміщення, що не використовуються. Разом з тим у державі бракує 450 хоспісів, реабілітаційних установ, центрів паліативної допомоги. Якщо приміщення буде передано під комерційну діяльність, обладнати в них медичні відділення після цього вже не вдасться», — попередила **О.В. Богомолець**.

Діаметрально протилежну точку зору висловили заступник голови Комітету Ірина Володимирівна Сисоєнко, члени Комітету Костянтин Володимирович Яриніч і Олексій Миколайович Кириченко: обов'язково слід забезпечити можливість провадження діяльності, не пов'язаної з медичним обслуговуванням, адже це вписується в нову концепцію реформування системи охорони здоров'я і є зручним для хворих, особливо якщо ЗОЗ розташовано за містом. «Контролюючи функцію здійснюватимуть спостережні ради, громадськість, тому неможливо навіть припустити перетворення частини лікарні, приміром, у казино чи дискотеку. Зробити такий крок органам місцевої влади не дозволять люди, — переконана **І.В. Сисоєнко**. — Та варто пам'ятати, що лікарні — власність громад. І оскільки країна тримає курс на децентралізацію, чому ми з Києва маємо розповідати, що їм робити з власним майном?».

Якщо ж непрофільну діяльність буде дозволено на законодавчому рівні, варто чітко визначити обмеження (лімітувати максимально можливу площу оренди до 5-10%, сформувати перелік дозволених видів діяльності і т. п.), аби уникнути корупційної складової, незаконної забудови на території лікарень тощо.

Кабінет Міністрів України затвердив межі госпітальних округів 11 областей та м. Києва

Уряд затвердив склад госпітальних округів 11 областей та м. Києва, забезпечивши «зелене світло» регіонам для створення госпітальних рад, округів, 5-річного стратегічного планування та залучення інвестицій у медичну галузь.

«Регіони, які першими почали реформи та стратегічно дивляться на розвиток мережі медичних закладів, добре розуміють, що виграють, і якісно підготуються до впровадження страхової медицини. Я переконаний, вони першими отримають підтримку уряду у фінансуванні та залученні інвестицій

Відбулася досить тривала й бурхлива дискусія і щодо інших поправок до законопроекту (обсягу надання ЗОЗ платних послуг; виключення зі сфери дії Закону України «Про публічні закупівлі» закупівлі послуг з медичного обслуговування (за механізмом системи ProZorro передбачається лише один переможець тендеру, що є неприпустимим щодо медичної сфери); попередження ризиків приватизації ЗОЗ тощо). Однак члени Комітету продемонстрували готовність брати до уваги аргументи опонентів, здатність іти на компроміси та бажання працювати конструктивно.

Очікується, що найближчим часом депутатам вдасться узгодити остаточну редакцію законопроекту.

«3 миру по нитці»

Пропозицію про внесення змін до Податкового кодексу України (ПКУ) щодо збору на відшкодування коштів на лікування за кордоном учасників АТО (р. № 4443) та до Бюджетного кодексу України стосовно відшкодування коштів на лікування учасників АТО за кордоном (р. № 4445) озвучив С.П. Мельничук. Доповідач назвав необхідність прийняття рішення вимогою сьогодення і зазначив, що нововведення стосуватимуться лише фізичних осіб.

Нагадаємо, ідея авторів законодавчої ініціативи полягає в тому, щоб доповнити перелік загальнодержавних податків і зборів (п. 9.1 ст. 9 ПКУ) 1% збором за переказ коштів в іноземній валюті за межі України, розмір якого перевищує 1000 неоподатковуваних мінімумів доходів громадян (наразі це 17 тис. грн), а суму збору спрямовувати до спеціального фонду держбюджету і використовувати його виключно на компенсацію вартості лікування та реабілітації за кордоном учасників АТО.

Відповідно до інформації, яка міститься в пояснювальній записці, ця ініціатива не стосується оплати витрат на лікування в медичних закладах іншої держави, на транспортування хворих, пов'язаних зі смертю громадян за кордоном (транспортні витрати та витрати на поховання), переказів, що здійснюються на підставі вироків, рішень, ухвал і постанов судових, слідчих та інших правоохоронних органів, переказів, що здійснюються громадянами в разі виїзду за кордон на постійне місце проживання, оплати витрат на навчання, а також переказів коштів, отриманих як оплата праці нерезидентами в Україні, пенсії, аліменти.



«Протягом минулого року в країнах НАТО проліковано 450 учасників АТО. На сьогодні в Україні функціонує 4 трастові фонди, що мають адекватне фінансове забезпечення. У 2016 р. на психологічну реабілітацію бійців було виділено 50 млн грн, однак їх не вдалося використати через відсутність адекватних законодавчих механізмів. Саме це, а не дефіцит коштів, є ключовою проблемою», — запевнила **О.В. Богомолець**.

Категорично проти нової ініціативи виступила заступник голови Комітету **Тетяна Анатоліївна Донець**:

«Це подвійне оподаткування, яке ставить людей в абсолютно нерівні умови: виходить, що вивезти кошти готівкою вигідніше, аніж робити грошовий переказ». «Ідеологія ініціативи правильна, але шлях її реалізації — ні», — підтримав колегу **К.В. Яриніч**.

Проте аргументи інших членів Комітету, зокрема **І.В. Сисоєнко**, яка зазначила, що слід розглядати законопроект у розрізі системи охорони здоров'я та концентрувати зусилля на максимальному наповненні фондів для покриття медичних витрат, сприяли досягненню компромісу: ініціатива отримала схвалення профільного Комітету.

Інвестиції як шлях до розвитку та вдосконалення

Одностайно члени Комітету підтримали в першому читанні законопроект **К.В. Яриніча** про внесення змін до ПКУ щодо сприяння інвестиційним проектам з виробництва лікарських засобів та медичних виробів (р. № 4508) та про внесення змін до пункту 4 розділу XXI «Прикінцеві та перехідні положення» Митного кодексу України щодо сприяння інвестиційним проектам з виробництва лікарських засобів та медичних виробів (р. № 4509).



Ними передбачається ліберальне оподаткування підприємств, які реалізують інвестиційні проекти у сфері виробництва ліків та медичних виробів. Передбачається встановити податок на прибуток на рівні:

- 0% — протягом перших 5 років діяльності;
- 8% — з 5-го по 10-й рік реалізації проекту;
- 18% — через 10 років від початку роботи.

Для застосування вказаних ставок податку підприємство повинно виконати кілька умов:

1. Надати інвестиції для реалізації проекту, загальний розмір яких не менше суми, еквівалентної 15 млн євро.
2. Створити ≥ 200 нових робочих місць.
3. Забезпечити рівень оплати праці найманих робітників $\geq 2,5$ мінімальних зарплат.
4. Дохід підприємства, отриманий від реалізації інвестиційного проекту, повинен становити не менше 75% загальної суми доходу звітного періоду.

Законопроект передбачає звільнення протягом 10 років від податку на додану вартість та ввізного мита операцій з ввезення на територію України обладнання для випуску медичних виробів і ліків за умови, що вони використовуватимуться для власного виробництва.

«Мета законопроекту — не ухиляння від сплати податків, а покращення інвестиційного клімату та розвиток вітчизняних фармацевтичних підприємств», — наголосив **К.В. Яриніч**. У відповідь на пропозицію представників МОЗ щодо спрощення вимог, зокрема зниження інвестиційного порога до 10 млн євро та кількості нових робочих місць до ≥ 100 , він зазначив: «Коригування вказаних параметрів можливе до другого читання».

Підготувала **Ольга Радучич**

і на медичну інфраструктуру, і на ремонт доріг для доїзду до лікарень. Ті області, де не вдалося дійти згоди щодо меж госпітальних округів, повинні зробити все можливе, аби провести ефективну дискусію, ухвалити рішення і приступити до наступного етапу — планування. Якщо цей шлях не буде пройдено, їм доведеться взяти на себе відповідальність перед громадами за їх медичне забезпечення. У громади є вибір: почати впорядковувати та модернізувати медичні заклади, формувати нові маршрути пацієнтів, наводити лад у галузі або ж залишити все так, як є. Проте слід пам'ятати, що перехід на оплату за медичну послугу зробить утримання малопотужних та неефективних лікарень «непідйомним» для місцевих бюджетів», — зазначив заступник міністра охорони здоров'я **Павло Ковтонюк**.

Округи формувалися на підставі ухвалені КМУ постанови № 932 «Про затвердження

Порядку створення госпітальних округів» з урахуванням територіальних особливостей областей (географічні, шляхи сполучення) для забезпечення доступу до високоякісної медичної допомоги. Усі проекти пройшли цикл дискусій на місцевому рівні та затвердження в Міністерстві охорони здоров'я (МОЗ) на відповідність вимогам постанови.

Визначити, які медичні заклади входять до того чи іншого округу, повинні госпітальні ради. Вони розроблятимуть плани розвитку госпітального округу та сформують мережу з детальним переліком закладів, що входять до госпітального округу. МОЗ надасть їм оновлені вимоги до лікарень I та II рівнів.

Проекти документів решти регіонів перебувають у процесі підготовки. Окремі області (Вінницька, Черкаська, Кіровоградська, Миколаївська) відкликали попередньо подані

до МОЗ пропозиції, а проекти 3 областей — Львівської, Волинської, Сумської — повернуті на доопрацювання, оскільки не відповідають затвердженому постановою № 932 критеріям.

Склад госпітальних округів затверджено в таких областях:

- Дніпропетровська — 5;
- Житомирська — 4;
- Запорізька — 5;
- Київська — 4;
- Луганська — 3;
- Полтавська — 4;
- Рівненська — 3;
- Тернопільська — 4;
- Херсонська — 4;
- Хмельницька — 3;
- Чернігівська — 4;
- м. Київ — 1.

Підготувала **Ольга Радучич**

Примусове звільнення лікаря: методи законного опору

Як позбутися лікаря? Така проблема доволі часто виникає в головного лікаря або начальника відділу кадрів лікувального закладу, який хоче звільнити лікаря, котрий йде всупереч побажанням керівництва. Сьогодні ми розглянемо випадки, коли лікаря звільняють нібито у зв'язку із систематичним невиконанням трудових обов'язків або через прогул без поважної причини.

При вирішенні питання звільнення через начебто невиконання трудових обов'язків «приходить на допомогу» п. 3 ч. 1 ст. 40 Кодексу законів про працю України (КЗпП України), який передбачає розірвання трудового договору з ініціативи власника у зв'язку з систематичним невиконанням працівником без поважних причин обов'язків, покладених на нього трудовим договором або правилами внутрішнього трудового розпорядку, якщо до працівника раніше застосовувалися заходи дисциплінарного чи громадського стягнення.

Для правомірності звільнення лікаря за систематичне невиконання без поважних причин службових обов'язків необхідна наявність таких умов:

- належним чином зафіксований факт неналежного виконання працівником трудових обов'язків або правил внутрішнього трудового розпорядку;
- порушення має стосуватися лише тих обов'язків, які є складовими трудової функції працівника чи впливають із правил внутрішнього трудового розпорядку;
- невиконання чи неналежне виконання працівником трудових обов'язків має бути винним, скоєним без поважних причин умисно або з необережності;
- невиконання трудових обов'язків мало систематичний характер (тобто до працівника протягом року вже було застосовано дисциплінарне або громадське стягнення);
- враховуються тільки дисциплінарні й громадські стягнення, які накладаються трудовими колективами і громадськими організаціями відповідно до їх статутів (заходи громадського впливу, наприклад обговорення порушення, у таких випадках не мають юридичного значення) і є чинними на момент звільнення працівника;
- з моменту виявлення порушення до дисциплінарного звільнення може минути не більше місяця.

Зразу ж зауважимо, що дотримання роботодавцем вимог трудового законодавства України в межах зазначених вище умов — це надскладна процедура: не кожен лікувальний заклад має правила внутрішнього трудового розпорядку (у тому числі наказ про ознайомлення працівників із зазначеним документом під підпис), складені належним чином посадові інструкції та трудові договори.

Також слід звернути увагу на те, що за порушення трудової дисципліни до працівника може бути застосовано тільки один з таких видів стягнення: догана чи звільнення. Дисциплінарне стягнення застосовується власником або уповноваженим ним органом безпосередньо за виявленням проступку, але не пізніше одного місяця з дня його виявлення.

Отже, лише за наявності всіх вищеперерахованих умов можливо приймати рішення про звільнення лікаря згідно з п. 3 ч. 1 ст. 40 КЗпП України, але роботодавець не виконує вищезазначені умови, що підтверджується судовою практикою в цій категорії справ.

Випадок із практики

У справі № 369/270/16-ц лікаря-рентгенолога наказом начальника відділу кадрів у зв'язку з виробничою необхідністю

переведено до Центральної районної лікарні Києво-Святошинського району (ЦРЛ, м. Боярка). Із вказаним наказом його не ознайомили, а телефоном повідомили про тимчасове переведення до м. Боярки на час відпустки іншого лікаря.

Після виходу з відпустки лікаря з м. Боярки лікар-рентгенолог повернувся на роботу в Хотівську медичну амбулаторію, оскільки вважав, що строк його тимчасового переведення в ЦРЛ закінчився. При цьому власноручно написав пояснювальну записку, яку подав у відділ кадрів Боярської ЦРЛ про те, що з наказом про його переведення на постійне місце роботи в ЦРЛ він ознайомився після виходу лікаря з відпустки і з цим наказом він не згоден, тому продовжує працювати в Хотівській медичній амбулаторії.

З часом лікарю оголошено догану за неналежне виконання своїх посадових обов'язків, невиконання розпоряджень завідувача рентгенологічного відділення та неявку на роботу до ЦРЛ без поважних причин, а згодом звільнено із займаної посади відповідно до п. 3 ст. 40 КЗпП України (за систематичне невиконання без поважних причин службових обов'язків).

Рішенням Києво-Святошинського районного суду Київської області скасовано накази про звільнення, переведення та оголошення догани, поновлено працівника на роботі та стягнуто середній заробіток за час вимушеного прогулу.

Коментар юриста: у вказаній справі роботодавцем порушено порядок переведення лікаря-рентгенолога на іншу роботу (ст. 32 КЗпП України), а працівником належним чином виконувалися умови трудового договору, тому звільнення визнано незаконним.

Випадок із практики

У справі № 756/5869/15-ц лікарю-офтальмологу було оголошено догану за порушення трудової дисципліни (самовільне залишення в робочий час свого робочого місця та відсутність на робочому місці без поважних причин).

Із часом оголошено ще одну догану за порушення, вчинені при виконанні своїх функціональних обов'язків (проведення медичної консультації без дотримання Положення про зовнішніх та внутрішніх консультантів КМКОЛ «ЦМХО» від 24.12.2009; Правил внутрішнього трудового розпорядку від 01.02.2011).

Наказом головного лікаря було звільнено лікаря-офтальмолога у зв'язку із систематичним невиконанням без поважних причин своїх функціональних обов'язків, правил внутрішнього трудового розпорядку відповідно до п. 3 ст. 40 КЗпП України.

Рішенням Оболонського районного суду м. Києва скасовано накази про звільнення та оголошення доган, поновлено працівника на роботі та стягнуто середній заробіток за час вимушеного прогулу.

Коментар юриста: у зазначеній справі роботодавцем не було дотримано процедури звільнення, не доведено факту систематичного порушення працівником трудових обов'язків, на підставі яких його було звільнено з роботи.

Підсумовуючи викладене, звільнення лікаря відповідно до п. 3 ст. 40 КЗпП України — дуже складний процес, який пов'язаний з належною фіксацією порушення, дотриманням процедури притягнення до відповідальності, доведенням факту системності.

Інша проблема, коли лікаря звільняють нібито через прогул без поважних причин. Пункт 4 ч. 1 ст. 40 КЗпП України дає право роботодавцю звільнити працівника за прогул (у тому числі відсутність на роботі більше трьох годин протягом робочого дня) без поважних причин.

Що таке прогул? Прогул — це відсутність працівника на роботі як протягом усього робочого дня, так і більше трьох годин безперервно або сумарно протягом робочого дня без поважних причин.

Порядок звільнення

1. Виявлення відсутності працівника на робочому місці в робочий час.

Перш за все необхідно звернутися до внутрішніх актів (правила внутрішнього трудового розпорядку, колективний договір), якими чітко регламентований режим робочого часу (час початку робочого дня, обідньої перерви, закінчення робочого дня) та які мають бути доведені до відома працівника під розписку під час його працевлаштування.

Однак слід враховувати, що не вважається прогулом відсутність працівника на своєму робочому місці (у кабінеті, за робочим столом), якщо в цей час він знаходиться в межах місця роботи.

2. Фіксування відсутності працівника на робочому місці та з'ясування причин такої відсутності.

Для підтвердження факту відсутності працівника необхідно скласти доповідну записку безпосередньому керівнику про його відсутність на роботі та акт про відсутність на робочому місці, підписаний комісією (не менше ніж із 3 осіб).

Якщо працівник не виходить на роботу протягом декількох днів поспіль, рекомендуємо складати окремі акти за кожен день відсутності такої особи, оскільки потім може виявитися, що на частину днів, протягом яких працівник був відсутній на робочому місці, в нього є поважні причини, а на частину — ні.

Відсутність працівника має фіксуватися в таблиці обліку робочого часу, який надалі може бути використаний як доказ у разі судового спору щодо його незаконного звільнення.

3. Отримання письмових пояснень від працівника щодо причин відсутності на робочому місці.

Важливим моментом є встановлення причин відсутності працівника на роботі, яке повинно відбуватися шляхом витребування письмового пояснення від працівника відповідно до п. 1 ст. 149 КЗпП України. Таку вимогу до працівника про надання письмових пояснень слід оформляти в письмовій формі та вручати йому під розписку або з отриманням відповідних доказів її відправлення (квитанції та опису поштового відправлення, повідомлення про вручення тощо).

Притягнення лікаря до відповідальності за прогул завжди пов'язане зі з'ясуванням причин відсутності на роботі та визначенням їх поважності.

Законодавством не визначено переліку обставин, за наявності яких прогул вважається скоєним з поважних причин. Тому, вирішуючи питання, чи є причини відсутності на роботі працівника поважними або ж мають місце підстави для звільнення за п. 4 ч. 1 ст. 40 КЗпП України, роботодавець повинен виходити з конкретних обставин і враховувати будь-які докази, надані працівником.

До поважних причин можуть бути віднесені:

- виклик до правоохоронних (міліції, прокуратури, суду) або інших органів при наявності виправдувального документа;
- хвороба за наявності лікарняного або довідки медичної установи, однак відсутність такого документа не вважається неповажною причиною невиходу працівника на роботу. Факт нездужання може бути підтверджений показаннями свідків та іншими показаннями;
- неможливість добратися на роботу при скасуванні рейсу та відсутність альтернативного виду транспорту, техногенні катастрофи та стихійні лиха. Керівник повинен підходити виважено до вирішення питання про звільнення та кваліфікації дій, вчинених працівником, як прогулу в кожному конкретному випадку;
- невихід на роботу у зв'язку з незаконним переведенням;
- використання працівником днів відпочинку у випадку, коли адміністрація, всупереч вимогам законодавства, відмовилась їх надати (час використання працівником таких днів не залежав від розсуду адміністрації);
- порятунок працівником людей, громадського або особистого майна, виконання державних або громадських обов'язків тощо.

Якщо працівник з'явився на роботу самостійно, йому слід запропонувати написати такі пояснення. Без отримання письмових пояснень від працівника або складання акта про відмову надати такі пояснення накладати на працівника дисциплінарні стягнення відповідно до статті 149 КЗпП України неправомірно.

Все ж роботодавцю не варто поспішати звільняти підлеглого без з'ясування причин. Якщо звільнений працівник доведе в суді, що причина його відсутності на робочому місці була поважною, то суд не тільки поновить його на роботі, але і може зобов'язати компенсувати всі понесені ним судові витрати та витрати на правову допомогу.

4. Звільнення працівника за прогул.

Відповідно до статті 148 КЗпП України дисциплінарне стягнення застосовується власником або уповноваженим ним органом безпосередньо за виявленням проступку, але не пізніше одного місяця з дня його виявлення, не рахуючи часу звільнення працівника від роботи у зв'язку з тимчасовою непрацездатністю або перебування його у відпустці.

Слід звернути увагу, що ст. 184 КЗпП України визначає обмеження при звільненні. Тобто є категорії людей, яких не можна звільняти з будь-яких причин: звільнення вагітних жінок і жінок, які мають дітей віком до трьох років (до шести років — частина шоста статті 179 КЗпП України), одиноких матерів при наявності дитини віком до чотирнадцяти років або дитини-інваліда з ініціативи власника або уповноваженого ним органу не допускається, в тому числі й за прогул. Однак час прогулу вказаним особам не оплачується.

Рішення керівника про накладення на працівника дисциплінарного стягнення

за прогул оформлюється відповідним наказом, у якому, крім загальних даних, зазначається також підстава звільнення — акт про відсутність на роботі, службова записка тощо.

У разі прийняття рішення про накладення на працівника дисциплінарного стягнення у формі звільнення слід пам'ятати, що в цьому випадку відповідно до статті 43 КЗпП України таке звільнення можливе лише за попередньою згодою виборного органу (профспілкового представника) первинної профспілкової організації, членом якої є працівник.

Випадак із практики

Так, наприклад, у справі № 484/1167/16-ц особа працювала начальником медичної частини Арбузинської ВК-83 та лікарем-терапевтом Арбузинської виправної колонії на 0,5 ставки.

25 березня 2016 р. з 08:00 до 09:30 та з 13:50 до 17:00 позивач був відсутній на роботі. Про відсутність позивача на робочому місці відповідачем складено акти від 25.03.2016 та про відмову від надання пояснень від 29.03.2016. 31.03.2016 проведено засідання профкому Арбузинської ВК-83 за поданням начальника колонії про звільнення позивача за прогули, на якому останній присутнім не був, пояснивши, що його не повідомили про час, день і місце проведення засідання.

На вказаному засіданні профком надав згоду на звільнення лікаря з роботи за прогул 25.03.2016 більше 3 годин.

Наказом від 01.04.2016 по Арбузинській ВК-83 звільнено з посади лікаря-терапевта на 0,5 ставки за прогул без поважних причин на підставі п. 4 ст. 40 КЗпП України.

Наказом від 01.04.2016 по УДПС України в Миколаївській області лікаря звільнено з посади начальника медичної

частини Арбузинської ВК-83 за прогул без поважних причин на підставі п. 4 ст. 40 КЗпП України.

Свою відсутність на роботі більше 3 годин 25.03.2016 позивач пояснив так: у зв'язку із захворюванням його неповнолітньої доньки він звертався до дитячого лікаря-хірурга Первомайської центральної районної лікарні, що підтверджується довідкою лікаря від 25.03.2016.

Рішенням Первомайського міськрайонного суду Миколаївської області скасовано накази про звільнення, поновлено працівника на роботі та стягнуто середній заробіток за час вимушеного прогулу.

Коментар юриста: у зазначеній справі роботодавцем було прийнято рішення без з'ясування поважності причин звільнення лікаря, а особи, які підписували акти про відмову звільненого від надання пояснень, у судовому засіданні спростували цю інформацію.

Таким чином, при звільненні працівника за прогул особливу увагу необхідно приділяти поясненню у зв'язку з відсутністю на робочому місці та прийняття рішення щодо поважності вказаних причин, оскільки критерії поважності діючим законодавством не передбачені, а рішення необхідно приймати керівнику виходячи з обставин справи.

Свої запитання, побажання, а також інформацію про порушення ваших прав пацієнтами, керівниками ЛПУ, органами місцевого самоврядування просимо надсилати на нашу електронну адресу: puchyn@vartovi.com.

Підготував **Артур Кір'яков**, юрист Адвокатського бюро «VARTOVI», помічник адвоката



➤ На питання читачів «Здоров'я України» відповідають спеціалісти адвокатського бюро «VARTOVI» (керуючий адвокат — Максим Пучин)

? Чи можливо звільнити лікаря згідно з ч. 1 п. 3 ст. 40 КЗпП України без згоди профспілкової організації, якщо засідання профспілкового комітету відбулося вже після фактичного звільнення?

Відповідно до ч. 1 ст. 43 КЗпП України розірвання трудового договору з підстав, передбачених п. 3 ст. 40 цього Кодексу, може бути проведено лише за попередньою згодою виборного органу (профспілкового представника) первинної профспілкової організації, членом якої є працівник, крім випадків, коли розірвання трудового договору із зазначених підстав здійснюється з прокурором, поліцейським і працівником Національної поліції, Служби безпеки України, Державного бюро розслідувань України, Національного антикорупційного бюро України чи органу, що здійснює контроль за додержанням податкового законодавства.

Рішення виборного органу первинної профспілкової організації (профспілкового представника) про відмову в наданні згоди на розірвання трудового договору повинно бути обґрунтованим. У разі якщо в рішенні немає обґрунтування відмови в наданні згоди на розірвання трудового договору, власник або уповноважений ним орган має право звільнити працівника без згоди виборного органу первинної профспілкової організації (профспілкового представника) відповідно до ч. 7 ст. 43 КЗпП України.

Із викладеного можна дійти висновку, що роботодавець не має права звільнити працівника згідно з ч. 1 п. 3 ст. 40 КЗпП України без згоди виборного органу (профспілкового представника) первинної профспілкової організації.

Звільнення працівника без згоди профспілкової організації буде визнано в судовому порядку незаконним, а працівника буде поновлено на робочому місці у зв'язку з порушенням процедури звільнення.

Фактичне проведення засідання профспілкової організації після звільнення працівника є порушенням процедури звільнення, що має такі ж юридичні наслідки, як і звільнення працівника без згоди виборного органу (профспілкового представника) первинної профспілкової організації.

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Цистит в практике терапевта и семейного врача: в поисках эффективного лечения

В настоящее время лечением неосложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) в основном занимаются врачи первичного звена. Наиболее частым проявлением неосложненной инфекции нижних мочевых путей (ИНМП) был и остается острый цистит (ОЦ). Поскольку даже длительные курсы антибиотикотерапии (АБТ) не всегда приводят к успеху, перед терапевтом и семейным врачом стоит серьезная задача выбора наиболее эффективного лечения.

Эпидемиология и сложности лечения

Острый цистит относится к самым частым заболеваниям женщин репродуктивного возраста. Статистические данные свидетельствуют о том, что каждая 2-я женщина хотя бы один раз в жизни столкнулась с этой проблемой. Причем среди женской популяции в возрасте до 24 лет циститом хотя бы однажды переболела каждая 3-я женщина, а в возрасте до 16 лет — каждая 10-я.

Сравнительно высокая частота циститов у женщин объясняется следующими факторами: анатомо-физиологическими особенностями, генетической предрасположенностью, а также способностью микроорганизмов, вызывающих инфекционный процесс в мочевом пузыре, прикрепляться к клеткам эпителия. Сложность проблемы ОЦ, кроме высокой распространенности и значительных финансовых затрат на лечение, заключается также в частых случаях рецидивов заболевания, которые развиваются у 25-50% женщин в течение года после перенесенного ОЦ.

Чаще всего возбудителями неосложненного цистита являются энтеробактерии. Приблизительно в 70-95% случаев выделяется кишечная палочка (*E. coli*). Значительно реже данное заболевание вызывают другие микроорганизмы [1, 2].

Проблема антибиотикорезистентности

В 2014 г. ВОЗ официально заявила о кризисе АБТ, опубликовав доклад, главный вывод которого: мир вступил в постантибиотическую эру. Среди уропатогенов темпы роста антибиотикорезистентности очень высоки. Продолжает увеличиваться количество штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Результаты масштабного исследования РеВАНШ (Козлов Р.С., 2006-2008) позволяют оценить проблему распространенности штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС, как катастрофическую (>65%). Опасность инфицирования бактериями — продуцентами БЛРС обусловлена тем, что подобные микроорганизмы являются резистентными к основным группам антибиотиков (АБ) (пенициллины, цефалоспорины). Более того, они имеют сопутствующую полирезистентность к другим классам АБ (аминогликозиды, фторхинолоны и др.). Такая устойчивость микроорганизмов к лечению чревата нарастанием тяжести течения заболевания, развитием осложнений и ухудшением результатов терапии [3]. Крайне важно для сохранения все еще эффективных молекул АБ подходить к их назначению осторожно и взвешенно [4].

Какой антибиотик выбрать?

Врачу общей практики для назначения правильного лечения важно помнить, какой именно препарат применяется в качестве первой линии терапии острого неосложненного цистита. Таким антибактериальным средством, рекомендованным и Европейской ассоциацией урологов, и отечественным протоколом, является ФОСФОМИЦИН [5, 6]. Выбор ФОСФОМИЦИНА в данной ситуации абсолютно обоснован.

Во-первых, чувствительность флоры к ФОСФОМИЦИНУ сохраняется наиболее высокой в нашей популяции и составляет >97%. В то время как нерациональный и часто бесконтрольный прием АБ привел к значительному росту устойчивости патогенных штаммов кишечной палочки (наиболее частые возбудители цистита) к ампициллину — устойчивость в 65% случаев, котримоксазолу — в 38%, пипемединовой кислоте — в 26%, фторхинолонам (ципрофлоксацин, норфлоксацин) — в 22%, нитрофуранам — в 11%.

Во-вторых, риск развития антибиотикорезистентности к ФОСФОМИЦИНУ крайне низкий. Более того, вероятность развития перекрестной резистентности с другими АБ мизерна благодаря тому, что ФОСФОМИЦИН активирует лизис патогенных бактерий, используя другие системы активного транспорта (α-глицерофосфатную и глюкозо-6-фосфатную) [7].

В-третьих, по данным последних исследований, уровень активности ФОСФОМИЦИНА против главного возбудителя цистита — уропатогенной *E. coli* неизменно

составляет 90-100%. Причем ФОСФОМИЦИН активен как против обычных штаммов, так и против мультирезистентных бактерий и штаммов, продуцирующих БЛРС.

В-четвертых, ФОСФОМИЦИН оказывает на бактерии двойное патогенетическое действие: не только бактерицидное, но и антиадгезивное. Антиадгезивный эффект очень важен, поскольку благодаря ему снижается вероятность появления бактериальных биопленок, а значит, снижается риск развития персистирующей, хронической инфекции [8].

В-пятых, при приеме ФОСФОМИЦИНА наибольшая его концентрация создается как раз в мочевом пузыре.

Нельзя также не упомянуть о нетоксичности ФОСФОМИЦИНА и его удобном дозировании [9]. При ОЦ достаточным является однократный прием 3 г ФОСФОМИЦИНА. Такой простой способ применения, несомненно, повышает комплаенс пациентов, а следовательно, улучшает результаты лечения.

Среди недостатков препаратов ФОСФОМИЦИНА часто называлась высокая цена. К счастью, в аптечной сети Украины появился новый препарат по приемлемой, доступной многим цене и в то же время европейского качества — ЭСПА-ФОЦИН (esparma GmbH, Aristo group, Германия). Теперь адекватная АБТ цистита становится намного доступнее большинству пациентов.



Как улучшить результат лечения?

Это немаловажный вопрос. Цистит всегда сопровождается и бактериальным инфицированием, и воспалительным процессом. Последний сопряжен с появлением боли и развитием других мучительных симптомов, которые в результате действия АБ купируются не так быстро, как хотелось бы и врачу, и пациенту. Кроме того, риск хронизации цистита — даже при условии адекватно проведенной АБТ — остается высоким. Учитывая это обстоятельство, врачу приходится назначать не только АБ, но и анальгетики, и противовоспалительные средства для уменьшения боли и воспаления. Такие симптомы, как рези и частые позывы к мочеиспусканию, облегчаются с помощью спазмолитиков. Для уменьшения вероятности рецидивирования заболевания комплексная терапия включает также иммуномодуляторы. В некоторых случаях приходится прибегать даже к противогрибковым средствам. Такой длинный список препаратов, конечно же, увеличивает и без того высокую стоимость лечения.

Европейский опыт показывает, что все эти медикаменты можно заменить одним препаратом, оказывающим разнонаправленное комплексное воздействие. Таким является препарат на основе ЭКСТРАКТА ЗОЛОТАРНИКА (лат. *Solidago*). Единственным в Украине монопрепаратом с высокой концентрацией экстракта золотарника (300 мг в каждой таблетке) является ЦИСТО-АУРИН производства компании esparma GmbH, Aristo group, Германия. В Европе он широко используется на протяжении многих лет. Так, Европейское медицинское агентство на основании длительного опыта применения рекомендует препараты на основе экстракта золотарника для моно- и комбинированной

терапии и в качестве средства санации при ИМП [15]. Для этого есть серьезные основания: экстракт золотарника обладает целым арсеналом терапевтических свойств. Он оказывает анальгетическое, противовоспалительное, спазмолитическое, диуретическое, иммуномодулирующее, антибактериальное и противогрибковое действие. Это, без сомнения, выделяет его из массы других препаратов и делает незаменимым в лечении и профилактике острого и хронического цистита. Тем более что эффективность препарата на основе экстракта золотарника (ЦИСТО-АУРИН) научно доказана в ходе серьезных европейских клинических и экспериментальных исследований (рис.).

Научно доказано, что экстракт золотарника обладает самостоятельным анальгетическим и противовоспалительным действием. Эти свойства проявляются благодаря нескольким механизмам: болеутоляющий эффект связан с достоверным подавлением активации брадикининовых рецепторов; ингибирование лейкоцитарной эластазы, торможение перекисного окисления липидов и нормализация работы надпочечников объясняют значительный противовоспалительный эффект [14, 15]. Еще одним подтверждением разнонаправленного эффекта экстракта золотарника стало исследование, проведенное в 2008 году. Его результаты доказали значимое спазмолитическое действие препарата на основе экстракта золотарника. Механизм спазмолитического эффекта связан с антагонизмом к мускариновым рецепторам. Такое сочетание выраженного анальгетического, противовоспалительного и спазмолитического действия помогает быстрее снять боль и воспаление в мочевом пузыре, причем эффект развивается уже в первые часы после приема ЦИСТО-АУРИНА [16].

Кроме того, проведенные М. F. Molzing и соавт. (2000) исследования выявили активное диуретическое действие экстракта золотарника. Он значительно (на 30%) увеличивает диурез, благодаря чему осуществляются дополнительная санация мочевыводящих путей и профилактика восходящей инфекции [1,13]. При этом увеличение объема мочи не приводит к потерям натрия, калия, хлора и других ионов, что расширяет возможности применения ЦИСТО-АУРИНА для длительной терапии хронического цистита и для лечения пациентов с сопутствующей кардиологической патологией.

Важнейшим свойством и отличием препарата ЦИСТО-АУРИН является самостоятельная антибактериальная активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Входящий в состав препарата экстракт золотарника действует бактерицидно на основных возбудителей неосложненного цистита — *E. coli*, *St. Faecalis*, *St. epidermidis*. Подтверждение наличия антибактериального действия в соответствии со всеми правилами доказательной медицины было получено в 2009 г. группой ученых под руководством Hulya Demir [10, 11, 12]. Тем самым ЦИСТО-АУРИН демонстрирует синергичное действие совместно с основной АБТ, для проведения которой препаратом первого выбора признается ФОСФОМИЦИН. В некоторых случаях (например, при бессимптомной бактериурии) ЦИСТО-АУРИН может применяться, как препарат для монотерапии. Еще одним случаем, когда по решению врача может быть начата монотерапия ЦИСТО-АУРИНОМ, является период до получения результатов анализа на чувствительность уропатогенной флоры к АБ. Более того, зная, что ЦИСТО-АУРИН — безрецептурный препарат, пациент может самостоятельно приобрести его в аптеке до визита к врачу.

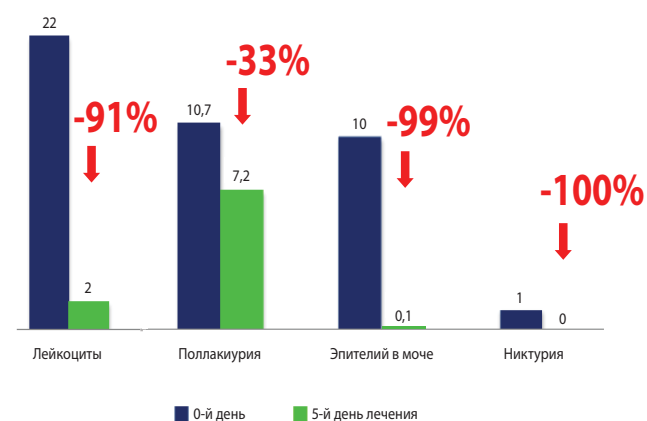


Рис. Эффективность препарата ЦИСТО-АУРИН при цистите [20]

Дополнительным плюсом экстракта золотарника является его противогрибковая активность, благодаря которой ЦИСТО-АУРИН тормозит рост и размножение грибов *Candida albicans* [17]. Это, без сомнения, полезный бонус при проведении АБТ цистита.

Поскольку ОЦ часто переходит в хроническую форму (до 50% случаев), пациентки с этим заболеванием должны находиться под внимательным контролем семейного врача, который назначит адекватное противорецидивное лечение. Именно поэтому такое важное значение приобретает то обстоятельство, что экстракт золотарника в составе препарата ЦИСТО-АУРИН повышает иммунологическую реактивность. В исследовании, проведенном в 2005 г. S.Z. Choi и соавт., доказано, что компоненты, входящие в состав экстракта золотарника, стимулируют функцию макрофагов и вызывают активацию натуральных киллеров (NK-клетки) [18].

Схема лечения острого и хронического цистита

Форма цистита	Комплекс препаратов	Режим приема
Острый цистит	Фосфомицин 3 г/сут, однократно +	1 день
	Экстракт золотарника 1200 мг/сут	5 дней
Хронический цистит	<u>Противорецидивный курс</u> Экстракт золотарника 1200 мг/сут	15 дней в месяц Общий срок: 6 мес
	<u>В случае рецидива</u> Фосфомицин 3 г/сут, однократно	1 день

Применение экстракта золотарника позволяет снизить вероятность развития цистита как минимум в течение 12 мес после приема, обеспечивает более длительный период ремиссии и лучшее качество жизни пациентов по сравнению с аналогичными параметрами на фоне монотерапии АБ [19]. А высокий профиль безопасности, безрецептурный статус и невысокая стоимость ЦИСТО-АУРИНА повышают комплаенс пациентов.

Схема лечения острого и хронического цистита

Совместное применение двух препаратов на основе золотарника (ЦИСТО-АУРИНА) и фосфомицина (ЭСПА-ФОЦИН) для комплексного лечения цистита можно описать следующим образом (табл.):

- В случае *острого цистита* пациенту назначается фосфомицин (ЭСПА-ФОЦИН) 3 г однократно в 1-й день лечения. С 1-го по 5-й день терапии назначается также ЦИСТО-АУРИН в дозе 1200 мг/сут (обычно по 1 таблетке 4 р/сут или по 2 таблетки 2 р/сут).
- В случае *хронического цистита* Европейские рекомендации по лечению ИМП чаще всего говорят о проведении противорецидивной терапии с помощью АБ фосфомицин. Его принимают по 3 г каждые 10 дней в течение 3–6 мес. Применение же ЦИСТО-АУРИНА для предотвращения рецидивирования цистита и увеличения периода между рецидивами позволяет значительно уменьшить частоту приема АБ — только в случае рецидива, однократно 3 г фосфомицина. Конечно, решение в каждом случае принимает врач, но снижение частоты использования АБТ, несомненно, является позитивным фактором, преимуществами которого очевидны.

Во время противорецидивного курса ЦИСТО-АУРИН, как правило, назначается по 2 таблетки 2 р/сут. Длительность противорецидивной терапии составляет 6 мес, причем принимать ЦИСТО-АУРИН следует **в течение 15 дней каждого месяца**: 15 дней пациент принимает ЦИСТО-АУРИН, затем следует перерыв в 15 дней, после этого снова принимает препарат в течение 15 дней и т. д.

Эффективное лечение и профилактика рецидивов цистита — серьезная задача, стоящая перед терапевтом и семейным врачом. Проводя рациональную, научно обоснованную терапию, врач общей практики может намного эффективнее лечить как острую, так и хроническую форму цистита. Многочисленные исследования и рекомендации говорят о том, что препаратом первого выбора для лечения ОЦ является фосфомицин (ЭСПА-ФОЦИН). Благодаря многим факторам, среди которых практически 100% чувствительность флоры к фосфомицину и удобный способ применения, он занял первое место в рекомендациях авторитетных европейских организаций. Усиление же эффекта проводимой АБТ с помощью препарата ЦИСТО-АУРИН на основе экстракта золотарника может значительно поднять уровень оказания помощи. Тем более что ЦИСТО-АУРИН — это препарат комплексного действия с весомой европейской доказательной базой (что отличает его от многих других фитопрепаратов данной группы). А эффективность его применения в лечении острого и в предотвращении

развития хронического цистита делает **ЦИСТО-АУРИН** практически незаменимым в схемах лечения ИМП. Внедрение этого опыта в отечественную практику позволит не только приобщиться к современным подходам лечения цистита, но и, что еще более важно, качественно и эффективно оказывать помощь пациентам.

А что для врача может быть лучше, чем видеть, как твой больной выздоравливает!

Список литературы

1. Phytotherapie bei unkompliziertem Harnwegsinfekt und Reizblase: heute noch zeitgemäß? / M. Zellner // J Urol urogynakol. – 2014; 21 (2).
2. Чернокозкий И. С. Инновации в профилактике и лечении инфекций мочевыводящих путей / Слово о здоровье. – 2016. – Урология № 3. <http://ozdorovie.com.ua/innovatsii-v-profilaktike-i-lechenii-infektsiy-mochevyvodyashhih-putey/?lang=ru&acceptLicense>
3. β-Лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза / Л.С. Стручанский // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 1.
4. Радучич О. Обзор конференций. Преодоление антибиотикорезистентности в урологии: помогаю сегодня, думаю о завтра / Здоровье Украины. – Апрель 2014. – № 8 (333). http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2014_08/40-41.pdf
5. Гострий неускладнений цистит у жінок / Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги. Затверджений наказом МОЗ України № 816 від 23.11.2011. http://www.moz.gov.ua/ua/print/dn_20111123_816.html
6. Guidelines on Urological Infections / M. Grabe et al. // European Association of Urology. – 2015. https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf
7. Fosfomycin: Use Beyond Urinary Tract and Gastrointestinal Infections / M. E. Falagas, K. P. Giannopoulou, G. N. Kokolakis, P. I. Rafailidis // Clin. Infect. Dis. – 2008. – 46 (7). – P. 1069-1077.
8. The Role of Bacterial Biofilms in Chronic Infections / T. Bjarnsholt // Acta pathologica, microbiologica et immunologica scandinavica. – Suppl. 2013. – May, (136). – P. 1-51.

9. Fosfomycin as an alternative therapeutic option for treatment of infections caused by multi-resistant Gram-negative bacteria / M. Zdziębło, S. Andrzejczuk, B. Chudzik-Rząd, M. Juda, F. Malm // Journal of Pre-Clinical and Clinical Research.— 2014.— Vol. 8, № 2.— P. 51-54.
10. Antioxidant and antimicrobial activities of *Solidago virgaurea* extracts / H. Demir // Afr J of Biotechnology.— Jan 2009.— Vol. 8 (2).— P. 274-279.
11. Antibacterial and antimutagenic activity of extracts aboveground parts of three *Solidago* species: *Solidago virgaurea* L., *Solidago canadensis* L. and *Solidago gigantea* Ait / B. Kołodziej, K. Kowalski, B. Kedzia // Journal of Medicinal Plants Research — 2011- Vol. 5, № 31.— P. 6770-6779.
12. The antimicrobial activity of *Solidago* containing phytochemicals / A. Brantner // Drogen report.— 1999.— Vol. 12.— P. 27-28.
13. New aspects for understanding the mechanism of the aquaretic effects of birch leaves and goldenrod / M.F. Melzig // Zeitschrift für Phytotherapie.— 2000.— Vol. 21, № 4.— P. 193-196.
14. Echtes Goldenrutenkraut als entzündungshemmende Droge / M.F. Melzig, B. Loser, G. Bader, G.Z. Papsdorf // Phytother.— 2000.— Vol. 21.— P. 67-70.
15. Assessment report on *Solidago virgaurea* L. herba / European Medicines Agency.— 2008.
16. *Solidago Steiner®* Tabletten. *Solidago Steiner®* Lösung und Harntee *Steiner®*. Portfolio Schulung / D. Schakau.— Jan 2014.
17. Inhibition of *Candida albicans* yeast-hyphal transition and biofilm formation by *Solidago virgaurea* water extracts / M. Chevalier et al. // Journal of Medical Microbiology.— 2012; 61.— P. 1016-1022.
18. Immunobiological Activity of a New Benzyl Benzoate from the Aerial Parts of *Solidago virgaurea* var. *gigantea* / S.Z. Choi et.al. // Arch Pharm Res.— 2005.— Vol. 28, № 1.— P. 49-54.
19. Role of phytotherapy associated with antibiotic prophylaxis in female patients with recurrent urinary tract infections / E. Frumenzio et al. // Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.— 2013.— 85: 4.
20. A randomised, parallel, open study of efficacy and safety of *Solidago Steiner* tablet and Cystinil long capsule in patients with urolithiasis and urolithiasis complicated pyelonephritis / F. Pottke, W. Wick, G. Knapp // Johannes Gutenberg University Medical Center.

[illegible]

Актуальні питання підготовки до партнерських пологів у практиці сімейного лікаря

Відповідно до наказів МОЗ України лікарі загальної практики – сімейні лікарі залучаються до спостереження за вагітними жінками та здійснення допологової підготовки подружніх пар. Таким чином, кількість медичних працівників, задіяних у цій роботі, значно зростає. Великий обсяг різноманітної, часто рекламної, інформації в Інтернеті стосовно партнерських пологів і платних (!) програм підготовки до них підвищує зацікавленість щодо цього питання.

Вважаємо доцільним розпочати з невеликого експерименту в історію, аби припинити розмови про участь батька в процесі народження власної дитини як про новомодну тенденцію в акушерстві. Понад 25 років минуло від перших публікацій у спеціалізованих медичних виданнях стосовно можливості та доцільності впровадження партнерських пологів. Висновки французьких акушерів щодо ймовірного негативного впливу побаченого чоловіком на подальші інтимні стосунки подружньої пари залишаються інтригою хіба тільки для молодих пацієнтів. Фахівці визнали власні побоювання щодо цього аспекту передчасними та констатували винятково позитивний ефект.

Особливої активності обговорення цього питання в нашій країні набуло приблизно у 2006 р., який Президент України оголосив роком захисту прав дитини. Тоді ж партнерські пологи почали називати складовою сучасних американських технологій, що стосувалися проекту «Здоров'я матері та дитини» за підтримки агентства США з міжнародного розвитку. Минає ще 10 років, але партнерські пологи продовжують залишатися «сучасними» технологіями, проте вже голландськими. Так чи інакше, але практичним лікарям і подружжям, які готуються стати батьками – долучаються до цього таїнства природи, – треба знати про існування світового досвіду й користуватися ним.

Брак інформації чи неправдива інформація – це головні причини більшості хибних емоційних рішень, помилкових вчинків, проблем не тільки в медицині. Сумніви, недовіра, страхи, що ґрунтуються на чутках, забобонах, повинні зникати. Наприклад, розповсюдженим є переконання в тому, що жінки під час пологів повинні кричати від болю. Походження подібного уявлення, окрім художньої літератури та кіно, також має історичне коріння. Відповідно до реалій радянської тоталітарної медицини та аналогічної пострадянської медичної практики пологові будинки мали всі ознаки закладів напівзакритого типу. В санпропускнику існував розклад, за яким в окремі години, згідно з певним переліком, приймалися передачі та листи від родичів. У подібне, мабуть, уже важко повірити, як і в життя без мобільного зв'язку. Під вікнами пологових будинків чоловіки прислуховувалися до жіночих стогонів, намагаючись визначити голос своєї дружини, та, ймовірно, уявляли жакливі картини надзвичайних подій. На яку поведінку чоловіків можна було очікувати, коли їм заборонялося перебувати поруч із дружиною, та й невідомо чим допомагати? Класичний спосіб спонукання до вживання алкоголю: перебороти власну безпорадність, страх та відзначити подію. Окремі прикрі випадки подібної поведінки чоловіків надовго запам'ятовувалися персоналу пологових відділень.

Визнанням шляхом перетворення чоловіків на справжніх помічників для власних дружин при народженні дитини є підготовча освітня робота. Важливо те, що за її результатами в процесі пологів чоловік виконуватиме роль свідомого помічника медичного персоналу.

На нашу думку, для сімейних лікарів можна сформулювати декілька важливих нескладних запитань, відповідей та підказок стосовно навчання подружніх пар. По-перше, що має знати чоловік про вагітність та пологи? Наскільки спрощеною, зрозумілою для нього має бути інформація, яка відома кожному лікарю ще з додипломного курсу акушерства? По-друге, яким чином зорганізувати навчання, коли розпочинати, як оцінювати?

Розглянемо ці питання у зворотному порядку. Психопрофілактична підготовка вагітних жінок до пологів розпочинається від моменту першого візиту до акушера-гінеколога. Сімейний лікар спочатку має привітати подружжя, а згодом розповісти про подальші дії

та гарантований державою захист здоров'я матері та дитини. Взяття вагітної жінки на диспансерний облік повинно бути не просто констатацією діагнозу, а й уро-чистою для родини подією реєстрації нового життя. Про це йдеться в персоналізованій пам'ятці (Індивідуальний план) для вагітної, яку ми розробили (рис. 1).

Пам'ятка вагітної

Вельмишановна _____
Ваш дільничний лікар _____
та дільнична акушерка _____
щиро вітають Вас з визначною подією та відповідальним рішенням народити дитину! Працівники пологового будинку (акушерсько-гінекологічного об'єднання), підрозділом якого є жіноча консультація, запевняють Вас у тому, що все необхідне для сприятливого перебігу і завершення вагітності з нашого боку буде здійснено.

Нам треба виконати ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПЛАН обстеження та заходів, що мають на меті попередження, своєчасне виявлення та лікування ймовірних ускладнень вагітності.

...

Рис. 1. Фрагмент пам'ятки вагітної

Після завершення першого огляду вагітної жінки лікар озвучує, бажано в присутності чоловіка, принципи вимоги допологового спостереження. Головне, аби відтепер подружжя усвідомило особливість свого стану, зокрема філософський зміст медичного терміну «вагітність». Ми пропонуємо лікарю при кожній зустрічі нагадувати жінкам, що вагітність – це не просто природний фізіологічний стан жіночого організму, а частина життя матері та дитини, яку вони проводять разом, короткий (лише 9 місяців), надзвичайно щасливий і дуже відповідальний період. Акушери повністю погоджуються з психологами стосовно того, що протягом цього періоду сумісного існування батьки, у першу чергу вагітна жінка, закладають дитині певні психоемоційні характеристики.

Чинні нормативи навантаження лікарів під час роботи на прийомі (12 хвилин на пацієнта) виключають можливість здійснювати допологову психопрофілактичну підготовку в індивідуальному порядку. Саме

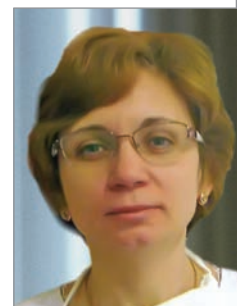
тому організація занять із групами вагітних за зручним для жінок та їх партнерів розкладом є прерогативою спеціально підготовлених фахівців жіночих консультацій. Із запровадженням партнерських, або спільних, пологів традиційну п'ятиденну психопрофілактичну підготовку жінок (Школа материнства) замінено на двотижнєве навчання в Школі відповідального батьківства за програмою «Партнерські пологи». У додатку 10 до наказу МОЗ № 417 у Школі відповідального батьківства пропонується розглядати більше 20 питань, актуальних у першому, другому та третьому триместрах вагітності. З практичної точки зору забезпечити ці вимоги в умовах існуючих у житті подружжя виробничих чи побутових справ є надскладним завданням. До того ж кількість візитів до жіночої консультації надмірно зростає. Де-факто заняття в групах розпочинаються головним чином після 30 тижнів вагітності, коли жінки вже перебувають у допологовій декретній відпустці. На наше переконання, у випадку передчасних пологів (починаючи з 22 тижнів



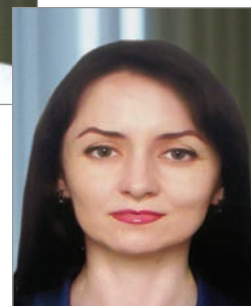
Л.С. Бабінець



О.О. Воронцов



Г. Колочун



І. Наконечна

**Жіноча консультація
Школа відповідального батьківства**

ПАРТНЕРСЬКІ ПОЛОГИ

Ваша думка щодо присутності чоловіка під час пологів: _____ *підкресліть*

а) «ТАК, БАЖАЮ» б) «НІ, НЕ БАЖАЮ» в) «НЕ МОЖУ ВИЗНАЧИТИСЬ»

Якщо Ви обрали відповідь «а», зробіть уточнення (крпкою в колі ☺)

1) Це сприятиме появі у чоловіка батьківського інстинкту – ☐
2) Сподіваюсь на його емоційну підтримку під час пологів – ☐
3) Через невпевненість у собі – ☐
4) Через недовіру до лікарів – ☐
5) Інше _____

Якщо Ви обрали відповідь «б» або «в», зробіть уточнення:

1) Передбачаю негативні емоції у чоловіка – ☐
2) Рішення приймає тільки чоловік – ☐
3) Стидаюся своєї імовірної поведінки – ☐
4) Стидаюся імовірної поведінки чоловіка – ☐
5) Хочу присутності лише своєї мами або іншої особи – ☐

Рис. 2. Фрагмент анкети

вагітності) жінки вже повинні володіти інформацією щодо події та власної поведінки, аби запобігти панічним реакціям.

У жіночій консультації Тернопільської комунальної міської лікарні № 2, яка майже два десятиліття є постійною навчально-практичною базою кафедри, програма Школи відповідального батьківства діє з 2009 р. Тоді з метою оцінити ефективність роботи Школи ми проводили дослідження ймовірних факторів особистісної реакції жінок щодо партнерських пологів і можливостей її корекції в процесі навчання. На початку і в останній день занять було застосовано модифіковані власні анкети для дослідження стресового фактора під час вагітності, яка містила ще 20 запитань стосовно сімейно-побутових, виробничих і медико-біологічних аспектів анамнезу (рис. 2). Жінки висловили своє ставлення щодо присутності чоловіка під час пологів так: «Так, бажаю» — 51%; «Ні, не бажаю» — 17%; «Не можу визначитись» — 32%. Про ефективність роботи Школи свідчила повна зміна початкової негативної думки з приводу партнерських пологів позитивною. Цікавою є особливість: жінки, які були проти присутності чоловіка під час пологів, вказали в анкеті на відсутність будь-якої допомоги з боку чоловіка в побутових справах (прибирання, приготування їжі, прання білизни тощо). Подібне застереження стосовно недоречності запрошувати на пологи чоловіків, які, грубо кажучи, ставляться до дружини як до обслуги, лунало в телевізійній програмі вельмишановного доктора Євгена Комаровського (викладено в YouTube у 2013 р.). Доречно згадати й про існування побутового насилля над жінками, факти якого практично не реєструються акушерками. Про це теж треба говорити з подружжям.

Оптимальним способом допологового навчання вагітних жінок є подання інформації у формі живого слова. Кожному лікареві, який готується розпочати заняття в Школі з групою вагітних або індивідуальну бесіду з подружжям, нагадуємо про відому зі студентських років педагогічну аксіому: у процесі лікування людей і в процесі навчання цій професії є одне спільне, що повинно переважати, — це позитивні емоції. Погляньте в дзеркало та оцініть власну маску серйозності, яка, здається, додає переконливості чи приховує невпевненість. Сатирична реприза: «Зробіть розумний вигляд обличчя. Зробили? Спробуйте змінити його на ще більш розумний!». Зображення не повинно бути надто заклопотаним, суворим чи злим. Пригадайте таку класифікацію посмішок: щира, експансивна, нервова, саркастична, тактовна, вимучена (реакція вихованої людини на недолугий жарт керівника), демонічна, загадкова (de la Joconde), нарешті, сардонічна (як симптом). Оберіть свій варіант і почніть зі слів: «Добрий день. Ми раді вітати найщасливіших людей на планеті!». Так, не лінуйтеся говорити: вагітна жінка — це найщасливіша людина на землі, а її чоловік — найщасливіша особа після неї. Засмучений, стурбований вигляд вагітної свідчить, що вона про таке не знає чи забула, а ніхто не спромігся підказати. Розмова з пацієнтом передбачає, що лікар бачить обличчя, очі людини, отже, має змогу оцінити її емоційний стан та рівень сприйняття знань (потаємні думки — емоції — міміка) — це суб'єктивно-емоційний, але спосіб поточного контролю.

Пропонувати інформацію із сучасних електронних носіїв у вигляді тематичних програм для перегляду вдома або в групах без активної участі лікаря є своєрідною формою самоосвіти, що припустимо як додаткові заходи.

Другий або третій день у двотижневій програмі Школи відповідального батьківства відведено спільному заняттю учасників партнерських пологів, зокрема чоловікам. Отже, повернемося до першого запитання щодо обсягу та змісту інформації, яку слід надавати партнерам. У рамках статті обмежуємось, на нашу думку, принциповими аспектами співпраці з подружжям.

Умовно розділимо узагальнюючі та конкретні питання, частина з яких уже буде відома вагітним жінкам. Повторюємо мету занять: подолати страхи та негативні емоції (психогенний компонент пологового болю) за рахунок чіткого розуміння послідовності подій і поведінки діючих осіб протягом природного процесу народження дитини. Зорова, слухова, больова тощо — усі види чутливості загострюються, коли людина опиняється в незвичній для себе ситуації. Крім жахаючої невідомості, поріг больової чутливості знижують такі чинники, як голод та втома.

Абсолютно необхідні мінімальні знання з анатомії та фізіологічного акушерства (вхідний рівень знань)

у формі тез може надавати кожний сімейний лікар. У реальному часі це потребує не більше двох-трьох хвилин. Поінформуємо чоловіків про таке:

- дитина виростає в животі жінки в матці, у м'язовому мішечку — органі з оригінальною будовою. У нижній частині «мішечок» має зав'язку — шийку матки;
- дитина перебуває у водному середовищі, дихає та харчується через пуповину завдяки плаценті — органу-посереднику/постачальнику;
- з початком пологів м'язи матки напружуються, шийка розкривається, дитина народжується;
- після народження дитини матка продовжує скорочуватися. Плацента, яка не здатна скорочуватися, відшаровується від стінки матки й народжується разом з пуповиною та оболонками. Цей природний процес обов'язково супроводжується кровотечею;
- у процесі пологів виділяють три періоди, які мають свої особливості щодо тривалості, змісту (проявів) та поведінки партнерів.

Перед тим як вдаватися до розкриття окремих тез, ще раз нагадуємо про комунікативні навички. Для пацієнтів, які бачать медичного працівника, достатньо двох складових (білий халат і суворий погляд), аби внутрішня напруга не зникла. Проте спрощення акушерських термінів і навіть сумнівні медичні жарти дозволяють досягати бажаного результату. Перший період пологів називається «розкриття», наступний — «вигнання». Хатинка, в якій у комфортних умовах зростала дитинка, затишний басейн із стабільною температурою, яка не залежить від пори року та субсидій, починає розкриватися. Пологи — це надзвичайне випробовування та стрес не тільки для дитинки, яку «виганяють» з хатки. Скорочення матки — перейми, без яких пологи неможливі, сприймаються жінками як м'язові спазми. У цей час на обличчі роділлі з'являється вираз страждання, не кажучи про ймовірність стогонів, що й для присутнього на пологах чоловіка є неабияким стресом (хіба що він спостерігає таку картину щодня, повертаючись додому з роботи). Варто констатувати, чоловіки теж могли би мовити «Ох, зараз вроджу!», якби мали м'язові спазми в черевній порожнині. Але і для чоловіків, і для невагітних жінок подібне є ознакою біди. Коли ж термін вагітності вже 38-40 тижнів і розпочинаються пологи скорочення матки — це ознака настання найбільш щасливого дня для цієї родини. Підготовлена вагітна жінка з першими переймами, вночі або вдень, не з переляком, а зі стриманим захватом повідомляє чоловікові: «Здається, починається!». Ознакою того, що подружжя не підготовлене до пологів, є прохання жінки, яке чоловік підтримує: «Може, взяти но-шпу? По телевізору казали: но-шпа є — спазму немає!».

Тривалість періоду розкриття шийки матки для жінок, які народжують уперше, може становити 10 годин. Природа допомагає жінкам витримувати цей період. Емоційність сприйняття різних подразників зменшується, у корі головного мозку переважають процеси гальмування. Жінки з досвідом попередніх пологів визнають, що найчастіше думають про: 1) швидше б усе завершилось; 2) аби з дитинкою все було добре. Треба розуміти, що в чоловіків, присутніх на пологах, із станом ЦНС відбувається протилежне. Між іншим, тепер, за умов партнерських пологів, жінки жартівливо погоджуються з існуванням у них третьої домінантної думки: «аби чоловік витримав!».

Протягом першого періоду пологів (декілька годин) роділлі перебуває в окремій палаті, де партнер забезпечує індивідуальний пост спостереження. Чоловіку до снаги реєструвати тривалість переймів та пауз між ними, підтримуючи дружину нехитрою акушерською догмою: чим сильніші скорочення матки, тим краще відбувається перебіг пологів. За вказівкою чергового персоналу чоловік свідомо залишає кімнату для виконання лікарем спеціальних досліджень. Крім цього, чоловік повинен запам'ятати прості ознаки, що вказують на ймовірне завершення першого періоду пологів, аби негайно покликати чергового лікаря. Під час переймів, які триватимуть цілу хвилину, а паузи між ними скоротяться до 3 хвилин, жінка починає несвідомо намагатися затримувати дихання, з'являються початкові позиви до потуг.

Другий період пологів фізично та психоемоційно більш напружений, динамічніший. Інколи під час виснажливих потуг можлива панічна реакція жінки — наслідок хибного почуття власної фізичної неспроможності, що негайно передається чоловікові та поглиблює взаємний переляк. Це свідчить про упущення в допологовий підготовці.

Деякі лікарі, не бажаючи ризикувати, пропонують чоловікові перебувати за дверима в найбільш відповідальний момент завершення періоду вигнання. На наше переконання, чоловік повинен залишатися біля дружини доти, доки його новонароджена дитина не опиниться біля грудей матері.

Перші подихи та крик дитини не завжди розпочинаються одночасно з моментом появи на світ. Черговому персоналу інколи доводиться «нагадувати» немовляті про необхідність пробудитися й зайнятися «легеневою гімнастикою». Про це також слід попередити подружжя. За умов партнерських пологів зникає ймовірність почути тремтячий від нервової напруги голос роділлі: «Чому він не кричить?!» І за хвилину, у тій самій тональності: «Чому він кричить?!». Важливо усвідомлювати, що в такому стані нервової системи здійснюється третій період пологів із природним явищем кровотечі. Як не згадати, що всі хвороби — від нервів. На щастя, ситуацію кардинально змінює винятково ідилічна картина втішеної дитинки, що знову знайшла свою маму (прикладання до грудей) — це найсильніші позитивні емоції, які подружжя зберігатиме все життя. Завершення третього періоду пологів відбувається без участі партнера, оскільки огляд посліду та оцінка крововтрати спричиняють ефект, подібний до психоемоційної травми.

Присутність чоловіків під час народження власної дитини має подвійний позитивний зміст. По-перше, це нагода визнати, що жінка є основою родини, основою щастя сьогодення й всього життя родини; виняткова можливість формувати чоловічий батьківський інстинкт, існування якого дехто взагалі ставить під сумнів. По-друге, світовий досвід свідчить про зменшення ускладнень під час партнерських пологів на 80%.

Впровадження певних реформ, зокрема в медицині, потребує, крім організаційно-законодавчого та фінансового забезпечення, ще й певного часу для подолання інерційного процесу суспільного усвідомлення їх необхідності. Щодо впровадження партнерських пологів МОЗ України створило відповідну наказову базу. Результати рутинної багаторічної роботи лікарів у цьому напрямі, всупереч «фінансовим гальмам», нарешті свідчать про зміни у свідомості людей. Показники звітів за 2014, 2015, 2016 роки досить промовисті: Школу відповідального батьківства проходило відповідно 96,5, 97,9, 99,2%; партнерські пологи становили 92,2, 97,3, 98,4%. Більше того, приблизно від початку 2016 р. у жіночій консультації спостерігається ніколи раніше небачене явище: велика кількість чоловіків супроводжує своїх вагітних дружин під час візитів до лікаря та очікує під дверима кабінетів. Аналогічна картина й в денному стаціонарі жіночої консультації. Помічають це й інші пацієнтки, серед яких дехто (лихі язики) висловлює безпідставний висновок, що це прояв біди на ім'я безробіття; мовляв, чоловікам немає чого робити. На наше переконання та жаль, подібною є реакція тих жінок, стосунки яких із власними чоловіками повністю виключають такий прояв турботи.

Ми завжди наголошуємо на тому, що для вагітної жінки візит до лікаря є подією тижня. Серед чоловіків, які супроводжують жінок, переважна більшість уже має досвід партнерських пологів. Є й такі, хто втретє готується до партнерських пологів. Їхній позитивний настрій можна надзвичайно цікаво й показово застосовувати на користь уперше вагітних, які розпочинають заняття в Школі відповідального батьківства. Достатньо однієї жартівливої фрази, аби домінуючими були саме такі емоції: «Погляньте на чоловіка, який уже народжував (або робив це двічі). Він живив, йому сподобалося, і тепер вони з дружиною роблять це регулярно, раз на 3-4 роки. Ми можемо пообіцяти, що таке щастя відбуватиметься і у вашому житті!».

На закінчення висловимо впевненість у тому, що спостереження та статистика, наведені вище, не є ексклюзивними й стосуються не лише населення, яке обслуговується в міській жіночій консультації № 2 м. Тернополя. Для тих, кого здивує ця інформація, можемо сказати: «Колеги, нам є над чим працювати». Як викладачі сімейної медицини, можемо стверджувати, що контент знань для студентів та інтернів-сімейників з питань загальної практики — сімейної медицини має містити чіткий алгоритм підготовки вагітних жінок та їх чоловіків до партнерських пологів.

Можливості використання L-аргініну в терапевтичній і неврологічній практиці

L-аргінін – одна з найуніверсальніших метаболічних амінокислот і водночас важливий компонент обмінних процесів в організмі. Ця амінокислота, що є попередником оксиду азоту (NO), також бере активну участь у транспортуванні та знешкодженні надлишкового NO в організмі. Враховуючи широкий спектр ефектів аргініну на функціонування різних систем, останнім часом серед лікарів-інтерністів зростає зацікавленість у призначенні препаратів L-аргініну для лікування різноманітних захворювань. Розглянемо основні області застосування L-аргініну та можливості метаболічної корекції.

L-аргінін у кардіологічній практиці

NO впливає на різноманітні фізіологічні процеси в організмі, які реалізуються на рівні серцево-судинної системи, ангиогенезу (Dong J.Y. et al., 2011), центральної нервової системи (ЦНС; Edvardson S. et al., 2010), прооксидантно-антиоксидантного балансу (Battini R. et al., 2011). NO в роботі CCC перш за все функціонує як вазодилатор й ендогенна антиатерогенна речовина. Відомо, що ендотеліальні клітини є основним джерелом продукції NO, який бере участь у регуляції судинного тону та ендотеліальних вазодилаторів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну). Крім того, NO, який продукується ендотелієм, впливає на мікроциркуляцію, реологічні властивості крові, кількісний і якісний склад еритроцитів, що визначає в'язкість крові (Bianchi M.C. et al., 2007).

Важливо, що NO є потужним регулятором судинного тону та процесів мікроциркуляції (Sudar-Milovanovic E. et al., 2016). L-аргінін як один з основних донаторів NO забезпечує можливість цієї регуляції. Зрозуміло, що доведена дія на тонус судин – суттєвий аргумент щодо використання L-аргініну в лікуванні серцево-судинної патології, перш за все з метою отримання гіпотензивного ефекту. Але чому хворі на артеріальну гіпертензію (АГ) мають таку нестачу NO, що їй треба коригувати за допомогою донаторів? Відповідь дуже проста: NO продукується в усіх клітинах з L-аргініну за умови достатньої активності NO-синтетази, але за наявності АГ, цукрового діабету (ЦД), гіперхолестеринемії і запальних процесів судин відбувається порушення продукції NO. У нормі в ендотелії низькі рівні NO постійно вивільняються для підтримання судин у стані дилатації і забезпечення неадгезивності ендотелію стосовно формених елементів крові. На тлі впливу різних факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імунікомплексних, зумовлених саме АГ, ЦД чи атеросклерозом) здатність ендотеліальних клітин вивільняти NO й інші фактори релаксації зменшується, натомість продукція судинозвужувальних факторів зберігається або збільшується, тобто формується стан, відомий як ендотеліальна дисфункція.

З центрального реєстру контрольованих клінічних досліджень Кокранівської співпраці до аналізу ефективності L-аргініну в лікуванні АГ увійшли 11 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень за участю 387 пацієнтів. Показано, що порівняно з плацебо використання L-аргініну значно знижує систолічний (у середньому на 5,39 мм рт. ст.) і діастолічний (у середньому на 2,66 мм рт. ст.) артеріальний тиск. Низькі дози L-аргініну продемонстрували протекторний ефект при ішемії/реперфузії, меншу частоту періопераційних інфарктів міокарда (ІМ) та зменшення тривалості перебування

у відділенні інтенсивної терапії і стаціонарі (Dong J.Y. et al., 2011).

Більшість опублікованих експериментальних і клінічних досліджень переконливо доводять позитивний вплив L-аргініну на ендотелій в умовах дисфункції останнього, що очевидно, виходячи з механізму дії NO. A. Jablecka і співавт. (2004) обстежили пацієнтів (n=32) з атеросклеротичним ураженням периферичних артерій II і III стадії за Fontaine. Було встановлено істотне підвищення рівня NO і покращення загального антиоксидантного статусу у зв'язку з прийомом L-аргініну в дозі 2 або 4 г 3 рази на добу протягом 28 днів.

Позитивний вплив L-аргініну на діяльність серця був продемонстрований в експериментальному дослідженні на тваринах, результати якого опубліковано у квітні 2016 р. Оцінювався ефект L-аргініну при фізичному навантаженні й оксидативному стресі в щурів з ІМ. Для оцінки діяльності серця вимірювали ударний об'єм (УО), серцевий викид (СВ) та фракцію викиду (ФВ). Показники УО, СВ, ФВ значно збільшилися в групах, у яких гризуни отримували L-аргінін (Ranjbar K. et al., 2016).

Отже, показаннями до застосування L-аргініну в кардіологічній практиці є атеросклероз коронарних та периферичних судин, ішемічна хвороба серця (в тому числі стенокардія), відновний період після перенесеного ІМ; комплексне лікування АГ, кардіоміопатія, хронічна серцева недостатність, постемболічна легенева гіпертензія (ЛГ), діабетична ангіопатія.

Використання L-аргініну при захворюваннях нервової системи

Зниження синтезу NO, підвищений ризик утворення тромбів, порушення тонусу судин і хронічна ішемія зустрічаються й у неврологічних хворих. Узагалі, досить часто неврологічна патологія (особливо у хворих літнього віку) поєднується із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), ЦД, метаболічними порушеннями тощо. З огляду на те, що в основі подібного поєднання лежить так звана судинна коморбідність, стає очевидним, що при лікуванні неврологічних пацієнтів також доцільно використовувати властивості L-аргініну (Мурашко Н.К., 2014). Варто зазначити, що дія на ендотелій і судинний тонус є далеко не єдиною перевагою використання L-аргініну в неврологічній практиці, адже NO виявляє антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну активність. Ефект застосування L-аргініну щодо реактивності церебральних судин на CO₂ досліджений С. Zimmermann і R.L. Haberl (2003), які встановили істотне підвищення вазомоторної реактивності (з 42±8 до 52±14%) після інфузії 30 г L-аргініну у 22 пацієнтів з кардіоваскулярними факторами ризику і порушенням вазомоторної реактивності

(<50%) при відсутності екстра- або інтракраніальних стенозів. У дослідженні 2004 р. С. Zimmermann і співавт. зафіксували збільшення середньої швидкості кровотоку на 28±10% після інфузії 30 г L-аргініну в 55 пацієнтів (середній вік – 63±8,5 років) з кардіоваскулярними факторами ризику у порівнянні з 22±10% у групі контролю. При цьому в осіб з інсультом або транзиторною ішемічною атакою в анамнезі виявлено більш виражену відповідь на L-аргінін, ніж у пацієнтів без цереброваскулярних подій у минулому. Y. Toribe і співавт. (2007) при внутрішньовенному застосуванні L-аргініну (0,5 г/кг) через 5 год після початку епілептичного статусу в пацієнтки із синдромом MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes – мітохондріальна міопатія, енцефалопатія, лактацидоз, інсультподібні епізоди) зафіксували зменшення вираженості патологічних енцефалографічних змін, скорочення тривалості епістатусу; також відзначалося швидке клінічне відновлення з меншим періодом госпіталізації. F. Moutaouakil і співавт. (2009) повідомляють про повне і швидке зникнення інсультподібних епізодів у дитини віком 12 років із синдромом MELAS після перорального застосування L-аргініну в дозі 0,4 мг/кг/добу.

Показання до застосування L-аргініну в неврологічній практиці – атеросклеротичні зміни судин головного мозку з ознаками гіпоксії (запаморочення, головний біль, шум у вухах, порушення мнестичних процесів); наслідки перенесеного порушення мозкового кровообігу і корекція когнітивних розладів (порушення мови, пам'яті, уваги, парези і паралічі).

L-аргінін у гепатологічній практиці

Для лікування хвороб печінки L-аргінін використовується з 1950-х років. Ця амінокислота посилює знешкодження аміаку в печінці, сприяє його перетворенню в сечовину, зв'язує токсичні іони амонію, які утворюються при катаболізмі білків у печінці. L-аргінін рекомендують використовувати для лікування гіперамоніємії (Мурашко Н.К., 2014).

L-аргінін виявляє гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній і мембраностабілізуючій активності, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах, знижуючи в'язкість зон білково-ліпідного контакту і підвищуючи активність цитохрому P450, який забезпечує детоксикаційну функцію печінки (Алмакаєва Л.Г., Літвінова Є.В., 2011). Тому його використовують при лікуванні гепатозів, гепатитів і цирозів печінки. Морфологічними дослідженнями доведено, що він значно знижує враженість жирової дистрофії гепатоцитів, некрозу, запалення і фіброзу печінки (Степанов Ю.М., Твердохліб І.В., Сіренко О.Ю., 2012).

Показаннями до застосування L-аргініну в гепатологічній практиці є гепатози, гепатити, цирози печінки, гіперамоніємія, гіперхолестеринемія, метаболічний алкалоз.

L-аргінін за наявності респіраторних порушень

Ще одним важливим науковим і практичним аспектом дії NO є його вплив на стан хворих із гіпоксією на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Ефект впливу L-аргініну на показники кровотоку в здорових осіб і хворих на ХОЗЛ досліджено в роботі T.Q. Howes і співавт. (2005). Авторами доведено, що інфузія L-аргініну в дозі 20 г у 100 мл дистильованої води протягом 30 хв у здорових осіб сприяє посиленню швидкості току крові в середньому на 19,8%, а у хворих на ХОЗЛ – на 36,8%. L-аргінін зменшує прояви ЛГ, зумовленої гострою емболією, шляхом стимуляції механізмів синтезу оксиду азоту із залученням підвищеної активності металопротеїнази MMP-2 і MMP-9 у легенях. Дієвою є концентрація аргініну 0,5; 3 та 10 ммоль/л, при цьому зменшення ступеня ЛГ, за даними D.C. Souza-Costa і співавт. (2008), становило від 25 до 42%.

На фармацевтичному ринку сьогодні представлений досить широкий асортимент препаратів, до складу яких входить L-аргінін. На жаль, більшість із них мають сумнівне походження. Щодо препаратів L-аргініну дуже важливо, щоб вони містили достатню дозу діючої речовини та були зручними в застосуванні, у тому числі на амбулаторному етапі. Саме таким вимогам відповідає ін'єкційна форма L-аргініну, представлена на ринку України препаратом Тівомакс® (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Тівомакс® є доступним лікарським засобом, якість препарату відповідає ціні та репутації виробника. Його випускають у розчині для ін'єкцій; 1 мл розчину містить L-аргініну гідрохлориду 42 мг. Препарат вводять внутрішньовенно крапельно, максимальна концентрація L-аргініну гідрохлориду в плазмі крові спостерігається через 20-30 хв від початку введення. Препарат проникає через плацентарний бар'єр, фільтрується в ниркових клубочках, однак практично повністю реабсорбується в ниркових канальцях. Тівомакс® може бути рекомендований у лікуванні ССЗ, неврологічної патології, метаболічних порушень, захворюваннях легень і печінки.

Що стосується способу застосування і рекомендованих добових доз, то препарат вводять внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крапель на хвилину протягом перших 10-15 хвилин, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель на хвилину. Добова доза препарату – 100 мл розчину. У разі тяжких порушень кровообігу в центральних і периферичних судинах, при виражених явищах інтоксикації, гіпоксії, астеничних станах дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. У дітей до 12 років препарат використовують у дозі 5-10 мл/кг/добу.

Таким чином, L-аргінін (Тівомакс®) є потужним засобом, різноманіття клінічних ефектів якого дозволяє широко використовувати препарат у клінічній практиці. Результати численних досліджень, проведених останніми роками, свідчать про можливість ефективного та безпечного застосування L-аргініну як активного донатора NO при різній патології.

Підготувала Оксана Шимків



Тівомакс

АРГІНІНУ
ГІДРОХЛОРИД

-Дарниця



Якість підтверджена
сертифікатом GMP

L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

- ◆ відновлює функцію ендотелію¹
- ◆ запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок¹
- ◆ сучасна технологія виробництва забезпечує високий профіль безпеки інфузійного розчину^{1,2,*}



*при виготовленні колапсуючого поліпропіленового флакону застосовується сучасна технологія BSF1,2

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

ТІВОМАКС-ДАРНИЦЯ (TIVOMAX-DARNITSA). Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг

Показання. Атеросклероз судин серця, головного мозку, периферичних судин. Діабетична ангіопатія. ІХС. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. ХСН. АГ. Гіперхолестеринемія. Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Гіпоксичні стани. Гострі та хронічні гепатити різної етіології. Астенічні стани в процесі реконвалесценції. Затримка розвитку плода. Прееклампсія. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводять внутрішньовенно. Добова доза препарату – 100 мл розчину. Дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. Препарат застосовують дітям віком від 3 років. **Побічні реакції.** Гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі, біль у суглобах, сухість у роті, нудота, коливання артеріального тиску, головний біль. Зміни в місці введення: гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу та інші. **Упаковка.** По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тівомакс-Дарниця. Р. П. МОЗ України № UA/13827/01/01. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014.

1. Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); www.umj.com.ua. 2. Чурсина Т.Я. и др. Самая могущественная аминокислота кардиологии: реалии и перспективы использования L-аргинина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Therapia, № 5 (109) 2016.

UA.TIW.16.08.01

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



Арлеверт®

Подвійна дія проти запаморочення¹



Перша лінія лікування запаморочення⁴



Швидка дія⁴



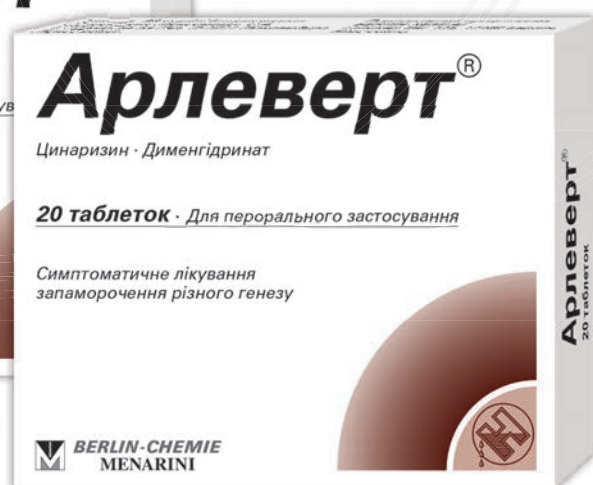
№1 у Німеччині²



Ефективніший за бетагістин та інші препарати⁴



Добре переноситься^{3,4}



По



1 таб.

3 рази на день¹



1. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №222 від 16.04.2015. Р.П. UA/14331/01/01.

2. Препарат №1 від запаморочення за рівнем продажу в Євро у Німеччині. IMS data EUR PPU, MAT/8/2015.

3. Shremmer D. Clin Drug Invest. 1999. Nov; 18 (5): 355-368.

4. Trinius K. F. Ukraine Health. Special Issue "Neurology, Psychiatry, Psychology". 2015. Dec: 4 (35): 3,6-8.

АРЛЕВЕРТ®. 1 таблетка містить цинаризину 20 мг та дименгідринату 40 мг;

Лікарська форма. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Комбінований препарат цинаризину. Код АТС N07CA52. **Показання.** Симптоматичне лікування запаморочення різного генезу. **Протипоказання.** Алергічні реакції або гіперчутливість на будь-який із компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок та печінки. Закритокутова глаукома. Судоми. Підозри на підвищений внутрішньочерепний тиск. Алкоголізм. Затримка сечі. **Спосіб застосування та дози.** По 1 таблетці 3 рази на добу. Тривалість застосування препарату 4 тижні. Рішення про більш тривале лікування повинен приймати лікар. **Побічні реакції.** Можливі сонливість, головний біль, сухість у роті, біль в животі, парестезія, та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** Хенніг Арцнайміттель ГмбХ & Ко КГ, Лібігштрассе 1-2, 65439 Фльюрсхайм-на-Майні, Німеччина.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Арлеверт® №222 від 16.04.2015. Р.П. UA/14331/01/01.

Представник в Україні – компанія «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.

UA_Arl-04-2016_V1-Poster. Затв. до друку 25.07.2016

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я: медичних та фармацевтичних працівників. П.І.Б.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**