Здоров'я України

Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України

XXI Сторіччя

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

№ 19 (440) жовтень 2018 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com

Професор ***Kris Poppe***

Хвороби щитоподібної залози та вагітність

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* **3**

Доктор медицинских наук, профессор ***Юрий Степанов***

Практическая гастроэнтерология сегодня: тренды и перспективы

Читайте на сторінці **18**

Доктор медичних наук, професор ***Володимир Паньків***

Шляхи підвищення ефективності і результатів лікування хворих на цукровий діабет: стратегія, орієнтована на пацієнта

Читайте в рубриці ***Ендокринологія*** *на сторінці* **41**

* Загальний наклад із 15.08.2014.

33 000 примірників*

Хвороби щитоподібної залози та вагітність

5-6 жовтня в Києві відбулася чергова Школа жіночого здоров'я, на якій були представлені найбільш актуальні аспекти невиношування вагітності. Вітчизняні та міжнародні (Ізраїль, Бельгія) спікери ознайомили аудиторію з діагностикою та лікуванням головних причин подібних станів. Наукова програма заходу охоплювала питання факторів ризику та лабораторних предикторів невиношування вагітності, ультразвукових ознак загрозливого аборту, ролі генетичних чинників у ранньому перериванні вагітності, способів корекції істміко-цервікальної недостатності, токолізу та ведення передчасних пологів, лікування інфекцій у вагітних, ролі щитоподібної залози (ЩЗ) в перебігу вагітності.

Останньому питанню присвятив свій виступ **професор Kris Poppe (Брюссель, Бельгія)**. Доповідач повідомив, що розлади функціонування ЩЗ поділяються на результати надлишку та дефіциту йоду, субклінічний гіпо- та гіпертиреоз, гіпотироксинемію, післяпологовий тиреоїдит.

– Загальновідомо, що між впливом тиреоїдних гормонів та функціонуванням репродуктивної системи існує тісний прямий та опосередкований зв'язок. Зокрема, рецептори до тиреотропного гормона (ТТГ) та трийодтироніну наявні на яйцеклітинах на всіх стадіях їх дозрівання (Colicchia M. et al., 2013). Такі рецептори виявляють також у жовтому тілі та клітинах плаценти. Крім того, спостерігається гомологічна подібність між рецепторами до ТТГ та хоріонічного гонадотропіну, що пояснює зростання синтезу гормонів ЩЗ під час вагітності.

Йод відіграє надзвичайно важливу роль в синтезі тиреоїдних гормонів. Показано, що в жінок, які тривало застосовували препарати йоду, спостерігається вища частота нормальних рівнів гормонів ЩЗ, ніж у разі епізодичного прийому. У зв'язку з цим сучасні акушерсько-гінекологічні рекомендації вказують на необхідність щоденного прийому йоду.

Адекватність вживання йоду на сьогодні оцінюється за медіаною йодурії (в одноразовій порції сечі), яка відображає споживання цього мікроелемента протягом кількох останніх днів. Для популяції, але не для окремих індивідуумів, були встановлені порогові значення медіани йодурії. Достатня кількість йоду в раціоні підтверджується медіаною йодурії на рівні 100 мкг/л у невагітних жінок та ≥150 мкг/л у вагітних. Адекватною медіаною йодурії для останніх є значення 150-249 мкг/л, показники 250-499 мкг/л свідчать про споживання йоду вище за фізіологічну потребу, а >500 мкг/л – про надмірне вживання цього мікроелемента (Leung A.M. et al., 2011).

Базовим показником контролю функції ЩЗ є ТТГ. Яким же є нормальний рівень ТТГ у сироватці крові та як його визначити? Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації з діагностики та лікування хвороб ЩЗ під час вагітності та в післяпологовому періоді (2017), якщо можливо, слід встановлювати триместр-специфічні референтні значення сироваткового ТТГ, базуючись на показниках локальних популяцій вагітних жінок без встановленого діагнозу хвороб ЩЗ та антитіл до тиреопероксидази з оптимальним рівнем вживання йоду (Alexander E.K. et al., 2017). Така рекомендація ґрунтується на залежності гормонального фону від расової та етнічної приналежності. Якщо встановлення локальних норм неможливе, слід відняти 0,5 мОд/л від верхнього порогового значення в разі використання зазначеної лабораторної методики для невагітних жінок (зазвичай 0,5-4,0 мОд/л). Цим референтним значенням варто послуговуватися, починаючи з кінця першого триместру (7-12 тиж), з поступовим поверненням до діапазону норми для невагітних жінок у 2-3-му триместрах.

У період вагітності материнський гіпотиреоз визначають як концентрацію ТТГ, що перевищує верхню межу норми специфічного для вагітних контрольного діапазону. Сучасні рекомендації радять використовувати для діагностики лише ТТГ, а не показники гормонів ЩЗ.

Впливу вживання йоду на здоров'я матері та плода присвячена велика кількість досліджень. Встановлено, наприклад, що розповсюдженість синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю вища серед нащадків жінок, які проживають у йододефіцитних регіонах, ніж у випадку достатнього вживання йоду (Vermiglio F. et al., 2004). Рівень інтелекту (за показником IQ) у дітей, які мешкають у регіонах зі значним йододефіцитом, у середньому на 12,45 бала нижчий, ніж у їх однолітків, які живуть у регіонах з достатнім вживанням цього мікроелемента (Qian M. et al., 2005). В іспанському дослідженні встановлено, що в областях з помірним йододефіцитом діти з медіаною йодурії >100 мкг/л мають значно вищий рівень інтелекту, ніж діти з аналогічним показником <100 мкг/л (Santiago-Fernandez P. et al., 2004).

Крім того, дослідження J.L. Mills та співавт. (2018), в якому за жінками спостерігали упродовж щонайменше 15 менструальних циклів, показало, що в разі низького рівня йоду в сечі в жінок зменшується ймовірність зачаття. Автори встановили, що при співвідношенні йоду сечі до креатиніну сечі <50 мкг/г імовірність зачаття зменшується на 46%. Жодних кореляцій імовірності зачаття з ТТГ чи вільним тироксином виявлено не було.

В іншому нещодавньому дослідженні було продемонстровано пряму асоціацію преконцепційного йодного статусу матері з рівнем коефіцієнта інтелекту дитини. Цей зв'язок зберігався і після стандартизації за кількома показниками, у т. ч. за IQ матері. Автори зробили висновок, що надзвичайно важливо розпочинати прийом йоду не під час вагітності, а ще на стадії її планування (Robinson S.M. et al., 2018).

З такими хворобами ЩЗ, як аутоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз та ізольована гіпотироксинемія, пов'язана ціла низка акушерських та неонатальних ускладнень. Акушерські ускладнення включають викидні, гестаційну гіпертензію, прееклампсію, гестаційний діабет, відшарування плаценти, передчасні пологи, більш часту потребу в кесаревому розтині, а неонатальні – перинатальну смертність, часту потребу в перебуванні у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, оцінку за шкалою Апгар <3 балів, респіраторний дистрес-синдром, занадто малу чи занадто велику масу тіла при народженні. Наприклад, мертвонародженість чи втрата плода фіксується при гіпотиреозі в 9 разів частіше, ніж при еутиреозі; гестаційна гіпертензія/прееклампсія та відшарування плаценти – у 3 рази частіше. Крім того, у народженого від матері з нелікованим гіпотиреозом потомства можливі негативні нейропсихологічні наслідки, наприклад уже згаданий синдром дефіциту уваги з гіперактивністю чи більш низький коефіцієнт інтелекту (Haddow J.E. et al., 1999).

Метааналіз 14 досліджень, що охопив 2573 жінки з нелікованим субклінічним гіпотиреозом та 54 515 жінок з еутиреозом, показав, що в підгрупі з недостатньою функцією ЩЗ спостерігається достовірно більша кількість випадків втрати вагітності (відношення ризиків (ВР) 1,93; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,40-2,64; p<0,0001), передчасних пологів до 37-го тиж гестації (ВР 1,30; 95% ДІ 1,05-1,60; p=0,015), відшарування плаценти (ВР 2,16; 95% ДІ 1,15-4,06; p=0,017) тощо (Chan S., Boelaert K., 2015).

З ризиком акушерських і неонатальних порушень пов'язані як дисбаланс гормонів ЩЗ, так і наявність антитіл до тканин залози. Проспективне обсерваційне дослідження дозволило встановити, що значний субклінічний гіпотиреоз (ТТГ 5,22-10,00 мОд/л) збільшує ризик викидня в 3,4 раза, наявність антитіл до тиреопероксидази (у т. ч. у сполученні з антитілами до тиреоглобуліну) – у 2,71 раза, а поєднання цих двох станів – у 9,56 раза (Liu H. et al., 2014). Якщо антитіла відсутні, різні значення ТТГ у межах норми не впливають на наслідки вагітності.

Що стосується несприятливих наслідків ізольованої гіпотироксинемії, метааналіз 6 досліджень за участю 760 жінок з цим станом та 33 473 жінок з еутиреозом виявив достовірно більшу частоту відшарувань плаценти (ВР 2,30; 95% ДІ 1,10-4,80; p=0,026) (Chan S., Boelaert K., 2015). Багато досліджень також підтвердили зв'язок ізольованої гіпотироксинемії з нижчим IQ, затримкою мовного розвитку, нижчою швидкістю реакції, зростанням ризику аутизму, більшою частотою шизофренії та синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю. Однак асоціація рівня тироксину з нейропсихологічним розвитком не є лінійною: як низькі, так і високі концентрації цього гормона здатні спричиняти низький коефіцієнт інтелекту дитини та малий об'єм сірої речовини мозку за даними магнітно-резонансної томографії (Korevaar T.I. et al., 2016). Отже, найбільш несприятливі наслідки вагітності (викидні, передчасні пологи) спостерігаються в разі ТТГ >4 мОд/л та/або наявності антитіл до тиреопероксидази, а низький рівень тироксину пов'язаний з нейроінтелектуальними розладами потомства.

Не викликає сумнівів, що йодний статус жінки до та під час вагітності впливає на баланс тиреоїдних гормонів та на акушерсько-неонатальні наслідки відповідно. Для остаточного підтвердження цього зв'язку було проведено багато досліджень, які вивчали вплив вживання йодованих продуктів чи добавок йоду на перебіг вагітності/пологів та здоров'я новонароджених. Наприклад, на території м'якого йододефіциту в Італії вживання йодованої солі протягом 24 міс до вагітності зменшило ризик дисфункції ЩЗ у жінок з негативним результатом обстеження на антитиреоїдні антитіла (Leung A.M. et al., 2011). Систематичний огляд R. Vissenberg та співавт. (2012) показав, що лікування гіпотиреозу левотироксином дозволило зменшити кількість викиднів та передчасних пологів. Це було підтверджено і в дослідженні S. Nazarpour та співавт. (2017), в якому взяли участь жінки з аутоімунними захворюваннями ЩЗ. Найкращі результати були отримані для вагітних з рівнем ТТГ <4,0 мОд/л. S. Maraka та співавт. (2017) показали, що інтенсифікація режиму прийому левотироксину під контролем рівня ТТГ супроводжується зменшенням кількості випадків переривання вагітності. Це підтверджує потребу не лише у своєчасному початку лікування, а й в адаптації терапії під потреби кожної конкретної пацієнтки.

Однак застосування левотироксину під час вагітності не дозволяє уникнути всіх негативних наслідків. У дослідженні CATS порівнювали коефіцієнт інтелекту дітей віком 3,2 року, народжених від матерів з лікованим за допомогою левотироксину та нелікованим гіпотиреозом. Достовірної різниці виявлено не було (Lazarus J.H., 2012). B.M. Casey та співавт. (2017) провели аналогічне дослідження, проаналізувавши дані дітей віком 5 років, і також не виявили жодної різниці в моторній, мовній та когнітивній функціях. Отримані результати можна пояснити призначенням занадто високих доз левотироксину або пізнім початком лікування (на 16-20-му тиж вагітності). У зв'язку з цим професор Kris Poppe зробив висновок, що в пацієнток із субклінічним гіпотиреозом та аутоімунним тиреоїдитом терапія левотироксином суттєво зменшує кількість викиднів та передчасних пологів, особливо в разі ТТГ >4,0 мОд/л та наявності антитіл до тиреопероксидази, однак варто вчасно розпочинати терапію й уникати надмірного лікування.

Продовження на стор. 17.

L-ТИРОКСИН

50/75/100/125/150

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ лактози[1-4]

Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози[1-4]

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/ L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ H03A A01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкардит.
Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі *«Застосування у період вагітності або годування груддю»*).

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при занадто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін.. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препаратів.

Категорія відпуску. За рецептом.

Клінічні характеристики.
Показання [1-4].

Назва препарату / Показання	L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ	L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ
Профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози	так	так	так	так	так
Замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології	так	так	так	так	так
Допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану	так	так	так	ні	ні
Супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії	так	так	так	так	так
Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії	ні	так	ні	ні	так
Доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози	так	так	так	так	так

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкціях для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 06.03.2018 № 450, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.П. № UA/8133/01/05 від 06.03.2018 № 450

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450, 2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450, 3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450, 4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018 № 450.

UA_L-Thyro_05-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 16.03.2018

Інформація про **рецептурний лікарський засіб**, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.
Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозіумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

АЦЦ® з 1-го дня кашлю![3]

НЕ ДАЙ МАЛЕНЬКОМУ КАШЛИКУ ВИРОСТИ

ПРЕПАРАТ РОКУ 2016 ПРЕПАРАТ РОКУ 2017 ПРЕПАРАТ РОКУ 2018

- **АЦЦ® - пряма дія на всі види мокротиння[1]**
- **АЦЦ® зменшує адгезію бактеріальних збудників до слизових оболонок дихальних шляхів та руйнує бактеріальні біоплівки, підвищуючи ефективність дії антибіотиків[2]**
- **АЦЦ® Високий профіль безпеки[4]**
- **АЦЦ® Широка лінійка форм випуску**

Статус переможця сумарно отримали таблетки шипучі АЦЦ® 100 та АЦЦ® 200, АЦЦ® Лонг, АЦЦ® Лонг Лимон, АЦЦ® Гарячий напій, АЦЦ® розчин оральний, АЦЦ® 200 порошок, у номінації "Препарат року" Щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України "Панацея 2016", "Панацея 2017" та "Панацея 2018" у групі R05CB. **1.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АЦЦ®, http://www.drlz.com.ua/. **2.** А. В. Голуб. Бактериальные биопленки - новая цель терапии? Болезни и возбудители. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012, Том 14, № 1, с. 23-29 Dinicola S, et al. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014. **3.** З першого дня кашлю, що пов'язаний з лікуванням гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що потребують зменшення в'язкості мокротиння, покращання його відходження та відхаркування. **4.** Chalumeau M., Duijvesttijn YCM., Acetylcystein and carbocysteine for accute upper |and lower respiratory tract infections in pediatric patients without bronchopulmanory disease (Review), Cochrane Library 2013, Issue 5. *Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу АЦЦ® ЛОНГ, таблетки шипучі 600 мг, Р.П. UA/6568/01/01. Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г). 4-90-АЦЦ-ОТС-0918.

SANDOZ A Novartis Division

G. Aldini, A. Altomare, G. Baron и соавт.

Ацетилцистеин как антиоксидант и дисульфидразрушающий агент

С 1960-х гг. ацетилцистеин – N-ацетиловое производное природной аминокислоты L-цистеина (рис. 1а) – широко назначается как муколитик [1], а с 1970-х гг. – как средство для лечения отравления ацетаминофеном [2]. Молекулярные механизмы этих терапевтических эффектов хорошо изучены.

Муколитическое действие ацетилцистеина (АЦ) – результат свойства разрушать дисульфидные мостики между высокомолекулярными гликопротеинами слизи, что ведет к снижению ее вязкости (рис. 1б). [3]. Противодействие отравлению ацетаминофеном, в свою очередь, является следствием увеличения печеночных запасов восстановленного глутатиона – главного эндогенного пептида, способного нейтрализовать опасные метаболиты ацетаминофена (рис. 1в) [4]. С 1980-х гг. ацетилцистеин также предложено применять для лечения заболеваний, в патогенезе которых задействован оксидативный стресс [5].

Антиоксидантное действие ацетилцистеина было показано в нескольких исследованиях in vitro и in vivo [5-10]. Преимущества АЦ – это не только хорошо описанное противодействие свободным радикалам, но и высокая стабильность молекулы, а также отличный профиль безопасности. Антиоксидантный эффект ацетилцистеина in vivo может быть связан как минимум с тремя различными механизмами: прямым антиоксидантным воздействием на некоторые оксиданты; непрямым антиоксидантным влиянием вследствие свойств ацетилцистеина выступать предшественником цистеина – важного элемента синтеза глутатиона, являющегося прямым антиоксидантом и субстратом нескольких антиоксидантных ферментов; разрушением дисульфидных связей и восстановлением пула тиоловых молекул, регулирующих редокс-процессы.

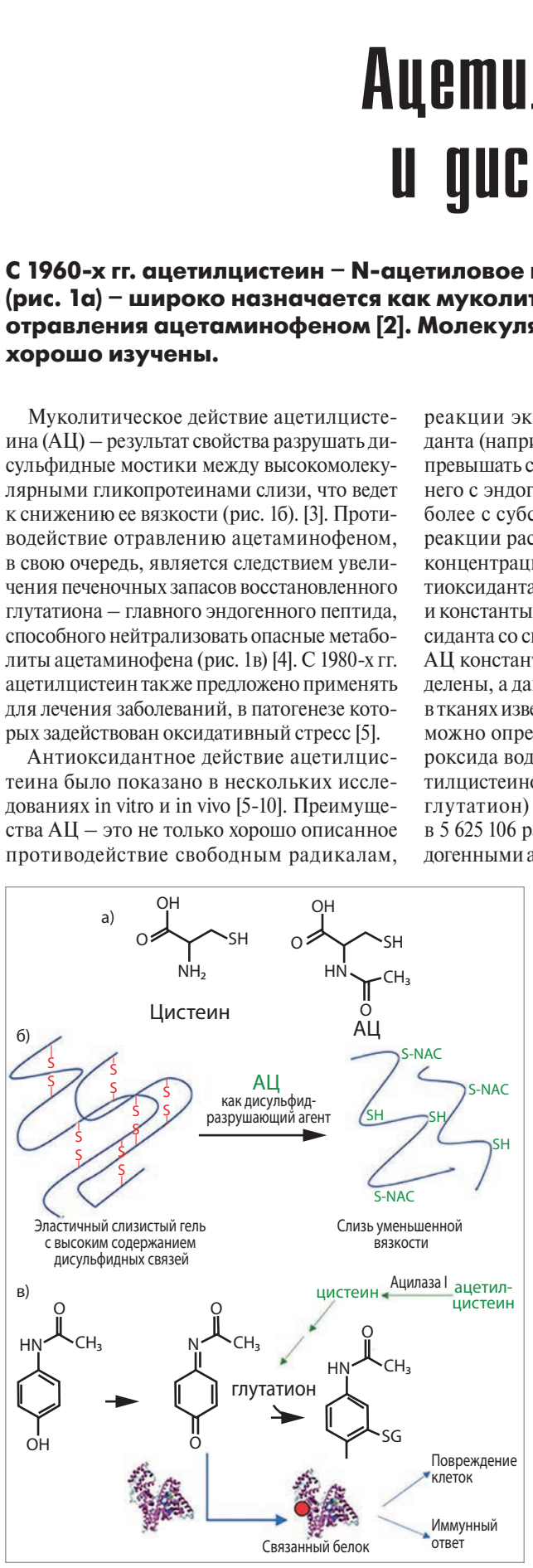


Рис. 1. Химическая структура цистеина и АЦ (а); муколитическое действие АЦ как дисульфидразрушающего агента (б); АЦ в лечении отравления ацетаминофеном (в)

Рис. 2. Антиоксидантное действие АЦ

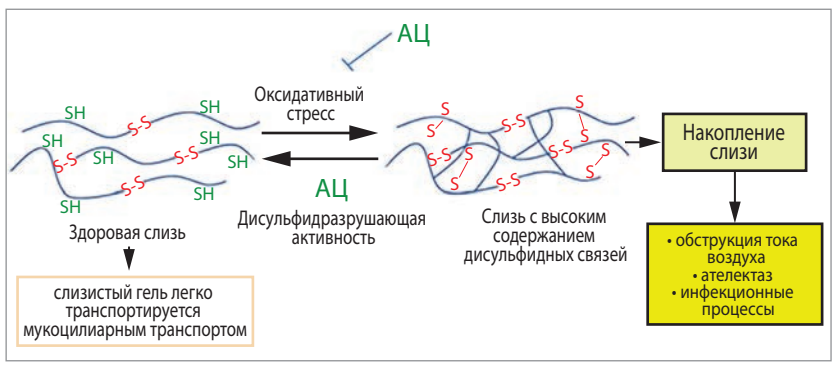


Рис. 3. Антиоксидантное и дисульфидразрушающее действие АЦ при воспалительных болезнях легких

Антиоксидантное и восстанавливающее действие ацетилцистеина

Прямое антиоксидантное влияние ацетилцистеина

В лабораторных условиях АЦ, как тиоловое соединение, реагирует с большинством окислителей радикальной и нерадикальной природы. Однако для антиоксидантного действия в условиях живого организма скорость реакции экзогенно вводимого антиоксиданта (например, АЦ) с оксидантом должна превышать скорость взаимодействия последнего с эндогенными антиоксидантами, тем более с субстратами окисления. Скорость реакции рассчитывается как произведение концентрации молекул анализируемого антиоксиданта в месте продукции оксидантов и константы скорости реакции этого антиоксиданта со специфическим оксидантом. Для АЦ константы скорости реакции уже определены, а данные касательно концентрации в тканях известны [17]. Учитывая эти данные, можно определить, что, например, для пероксида водорода скорость реакции с ацетилцистеином и другими тиолами (цистеин, глутатион) намного меньше (примерно в 5 625 106 раз), чем скорость реакции с эндогенными антиоксидантными ферментами. Супероксид анион также не восстанавливается ацетилцистеин и другими тиоловыми соединениями, независимо от их концентрации. Таким образом, ацетилцистеин не способен противодействовать неблагоприятному влиянию пероксида водорода, супероксид аниона, пероксинитрита, однако для NO_2 и гипогалогеновых кислот результаты являются более благоприятными [17] (рис. 2). К группе гипогалогеновых кислот относятся хлорноватистая кислота (HClO), гипобромная кислота (HOBr), родановатистая кислота (HOSCN), производимые в активированных нейтрофилах и моноцитах при воздействии миелопероксидазы [22]. Эти оксиданты – мощные бактерицидные и дезинфицирующие агенты, которые, однако, неспецифичны и реагируют также со многими биологически важными молекулами, индуцируя цитотоксичность и опосредуя такие болезни, как атеросклероз, рак, промиелоцитарная лейкемия, нейродегенеративные патологические состояния (болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз) [22]. Миелопероксидаза и гипогалогеновые кислоты также задействованы в патофизиологии некоторых заболеваний легких. O'Donnell и соавт. [23] сообщили о наличии 3-хлортирозина (продукта реакции хлорноватистой кислоты с тирозином) в мокроте пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, а также о прямой корреляции концентрации этого вещества с активностью миелопероксидазы в мокроте. Было также показано, что высокие уровни активности миелопероксидазы, возрастание концентрации галогенированных белков, увеличение оксидативных связей и дисульфидных мостиков между белками отмечаются в слизи дыхательных путей пациентов с муковисцидозом. Это свидетельствует о том, что окислительные процессы, возникающие вследствие воспаления дыхательных путей, участвуют в образовании патологической гелеобразной слизи [24]. Гипогалогеновые кислоты достаточно активно реагируют с тиолами; исходя из константы скорости реакции, очевидно, что ацетилцистеин потенциально способен противодействовать этой группе оксидантов, если его относительная концентрация превышает таковую глутатиона и цистеина. Такое соотношение концентраций может возникать при воспалении респираторной системы [25].

Ацетилцистеин способен также улавливать молекулы оксида азота (NO_2) – важного компонента как уличного, так и бытового загрязнения воздуха, поражающего эпителий легких. Оксид азота – это токсический газ, который продуцируется многими источниками (автомобили, сгорание топлива, табачный дым, газовые плиты). NO_2 также образуется при воспалительных процессах [26]. Антиоксидантами, наиболее вероятно воздействующими на оксид азота, являются тиолы, восстановленные пурины (мочевая кислота), аскорбиновая кислота, фенолы [27]. Назначение ацетилцистеина вдыхавшим NO_2 лабораторным крысам имело протекторное воздействие на дыхательную систему согласно показателям промывных бронхоальвеолярных вод и защищало пневмоциты 2 типа от повреждения [28]. Хотя ацетилцистеин является самым слабым из эндогенных тиоловых антиоксидантов, его молекула наиболее стабильна в водном растворе. Уровень деградации АЦ на протяжении суток составляет лишь 0,89% при комнатной температуре и 0,48% при хранении в холодильнике [29].

Известно, что в некоторых условиях каждый антиоксидант может выступать прооксидантом [30-32]. Это касается и АЦ [33-35], например в присутствии витамина B_{12} или ионов меди [37, 38]. Однако следует отметить, что прооксидантное воздействие ацетилцистеина в условиях in vivo маловероятно в связи с необходимостью соблюдения для этого многих специфических предпосылок.

Непрямое антиоксидантное действие ацетилцистеина

Глутатион – это трипептид, служащий субстратом или кофактором множества детоксицирующих клеточных ферментов, в т. ч. глутатионредуктазы, глутаредоксина, глутатионпероксидазы, пероксиредоксина, глиоксалаз 1 и 2, глутатионтрансферазы и др. [40]. В частности, глутатион участвует в восстановлении внутри- и межмолекулярных дисульфидных связей между протеинами и низкомолекулярными соединениями. Также глутатион задействован в процессах удаления из клетки пероксида водорода и других гидропероксидов, детоксификации 2-оксоальдегидов (глиоксаль, метилглиоксаль). 2-оксоальдегиды активируют образование конечных продуктов гликирования – важных участников воспалительного и профибротического ответа, что обусловливает необходимость их детоксификации [41-43].

В случае тяжелого и/или длительного оксидативного стресса по нескольким причинам может развиваться истощение запасов глутатиона [44]. Обзор литературы 1980-2016 гг., проведенный Asher и Guilford [45], показал, что многие оториноларингологические заболевания (ринит, аллергический ринит, хронический риносинусит, в т. ч. с полипами, средний отит с выпотом, хронический средний отит, в т. ч. с холестеатомой, склероз барабанной мембраны, тонзиллит, болезнь Меньера, болезни гортани, хронический кашель) ассоциируются с оксидативным стрессом и сниженным уровнем глутатиона как в пораженных тканях, так и системно [45]. Уменьшение концентрации глутатиона ассоциируется с типичными признаками старения и характеристиками многих болезней, в частности болезнью Паркинсона, аутизмом, шизофренией, биполярным расстройством, болезнью Альцгеймера [46-48]. Снижение уровня глутатиона в жидкостях дыхательной системы сопровождает прогрессирующие болезни легких (идиопатический фиброз), хотя в некоторых случаях наблюдается компенсаторное повышение уровня этого вещества [49].

Таким образом, если оксидативные состояния или воздействие ксенобиотиков снижают содержание глутатиона, ухудшая природные защитные механизмы организма, рациональной терапевтической стратегией является повышение его уровня. Ацетилцистеин увеличивает пул глутатиона, будучи предшественником цистеина – важного фактора клеточного биосинтеза этого вещества (рис. 2). В исследованиях in vivo продемонстрировано, что лечение ацетилцистеином повышало содержание глутатиона в тканях и соотношение глутатиона и его окисленного

Продолжение на стр. 6.

G. Aldini, A. Altomare, G. Baron и соавт.

Ацетилцистеин как антиоксидант и дисульфидразрушающий агент

Продолжение. Начало на стр. 5.

варианта в различных тканях организма (печень, почки, кожа, мозг), что сопровождалось уменьшением оксидативного повреждения [14, 52, 53]. В испытании с участием людей установлено, что пероральное назначение ацетилцистеина в дозе 800 мг/м^2 сопровождается значительным повышением уровня глутатиона в лимфоцитах периферической крови [55]. Zembron-Lacny и соавт. сообщили, что применение 1200 мг ацетилцистеина здоровыми добровольцами на протяжении 8 дней достоверно повышает кровяной уровень глутатиона [15]. Kasperczyk и соавт. отметили повышение уровня глутатиона в эритроцитах при назначении 400-800 мг ацетилцистеина рабочим, контактировавшим со свинцом [15]. При внутривенном введении больным интерстициальным фиброзом легких ацетилцистеин достоверно повышал концентрацию глутатиона в промывных бронхоальвеолярных водах [56]. Подобные результаты были получены при пероральном лечении ацетилцистеином (3 600 мг/сут на протяжении 5 дней) пациентов с идиопатическим фиброзом легких [25].

Таким образом, истощение пула глутатиона сопровождается взаимодействием оксидантов и электрофильных соединений с биомакромолекулами, что ведет к повреждению последних. Назначение ацетилцистеина восстанавливает пул глутатиона, предупреждая деструктивные эффекты.

АЦ как дисульфидразрушающий агент

АЦ является эффективным восстановителем дисульфидов молекул белка путем взаимообмена тиоловыми и дисульфидными группами [57]. Скорость обменной реакции тиол-дисульфид для ацетилцистеина превышает аналогичные показатели для цистеина и глутатиона [58]. N-ацетильный остаток и карбоксилированная группа стабилизируют электронную плотность тиолата, усиливая нуклеофильный характер, что обеспечивает высокую активность в разрушении дисульфидных мостиков.

Ликвидация АЦ дисульфидных связей связана с муколитической активностью этого вещества. Полимеры муцина – главные гелеобразующие протеины слизи – характеризуются богатыми цистеином доменами в N- и C-терминальных участках, которые опосредуют удлинение полимеров путем соединения муциновых мономеров. Муцинам также присуще наличие богатых цистеином участков во внутренних доменах, которые образуют перекрестные связи при окислении [60]. В здоровых легких наблюдается малая доля перекрестных связей полимеров муцина, поэтому подобные гели легко передвигаются с помощью мукоцилиарного транспорта. При воспалительных заболеваниях легких т. н. оксидативный взрыв вызывает окисление внутренних молекул цистеина, что модифицирует биофизические свойства муциновых белков путем образования дисульфидных связей между этими молекулами. В результате формируется слизь с высоким содержанием перекрестных связей, которая плохо эвакуируется из дыхательных путей, накапливается и ведет к обструкции, ателектазу и созданию среды для развития инфекционных агентов (рис. 3) [24]. Способность АЦ разрывать перекрестные дисульфидные связи была подтверждена in vitro и in vivo [1, 61]. При пероральном приеме ацетилцистеина этот эффект несколько слабее, чем при непосредственном аэрозольном или бронхоскопическом введении, однако повышение уровней цистеина и/или глутатиона, вызванное пероральным приемом АЦ, также способно предупреждать образование перекрестных связей полимеров слизи. При инкубировании плазмы крови с ацетилцистеином на протяжении часа было обнаружено достоверное повышение свободного цистеина на фоне снижения связывания цистеина плазмы с белками [63].

Кроме того, циркулирующий ацетилцистеин влияет на содержание меркаптоальбумина в человеческом сывороточном альбумине – основном белке плазмы крови. Последний содержит лишь один цистеиновый остаток – Cys34, составляющий наибольший пул тиолов в системе кровообращения (около 80%) [65]. У здоровых взрослых примерно 70-80% альбуминового Cys34 содержит свободную сульфгидрильную группу (меркаптоальбумин), а остальная часть формирует дисульфидные связи с цистеином, гомоцистеином, глутатионом [66]. Сывороточный альбумин выступает главным антиоксидантом плазмы и внеклеточной жидкости; этот эффект в первую очередь опосредован остатком Cys34, способным улавливать такие оксиданты, как гидроксильный и пероксильный радикалы, пероксид водорода, пероксинитрит, а также блокировать продукты окисления липидов [67, 68]. Оксидативный стресс сопровождается уменьшением количества меркаптоальбумина и дальнейшим нарастанием прооксилительных веществ [69-71]. Harada и соавт. [72] сообщили, что ацетилцистеин реагирует с дисульфидной связью цистеина в альбумине, приводя к диссоциации этой связи и образованию меркаптоальбумина. Свойство ацетилцистеина восстанавливать тиоловые белки и меркаптоальбумин крайне важно и требует дальнейшего изучения.

Выводы

АЦ – известный антиоксидант и дисульфидразрушающий агент, что было подтверждено многими исследованиями in vitro и in vivo с участием лабораторных животных и людей. В биологических организмах прямой антиоксидантный эффект АЦ не так важен, как роль предшественника глутатиона – известного антиоксиданта и субстрата антиоксидантных ферментов. АЦ способен пополнять пул глутатиона при его истощении, параллельно осуществляя функции прямого антиоксиданта для некоторых соединений. Недавно был открыт новый механизм влияния ацетилцистеина – способность разрушать тиолизированные белки. При этом высвобождаются свободные тиолы, обладающие более высокой антиоксидантной активностью, чем сам ацетилцистеин, и усиливающие синтез глутатиона, а также восстановленные белки, которые в некоторых случаях также могут противодействовать окислительным процессам. Это свойство особенно важно, поскольку белково-тиоловые смешанные дисульфиды могут являться участниками патогенетических механизмов некоторых болезней и в наше время рассматриваются как цели для создания направленных на них медикаментов. Moreno и соавт. сообщили, что дисульфидный стресс можно рассматривать как особенный тип оксидативного стресса при остром воспалении. Важно, что, разрушая дисульфидные связи между гликопротеинами слизи, АЦ осуществляет муколитическое действие.

Статья печатается в сокращении.

Aldini G., Altomare A., Baron G. et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why, Free Radical Research, 2018 Jul, 52:7, 751-762, doi: 10.1080/10715762.2018.1468564

Перевела с англ. ***Лариса Стрильчук***

Информация для специалистов сферы здравоохранения

4-19-АЦЦ-ОТС-1018

ІНФОРМАЦІЯ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Алергологічний центр з діагностикою медикаментозної алергії у дітей та жінок м. Київ, вул. П. Майбороди, 8

ЗАПРОШУЄ НА РОБОТУ

ЛІКАРЯ-АЛЕРГОЛОГА

(У ТОМУ ЧИСЛІ ЗА СУМІСНИЦТВОМ)

✓ Наявність сертифіката спеціаліста за фахом «Алергологія»

✓ Стаж роботи бажаний, проте необов'язковий

Просимо звертатися до відділу кадрів за тел.: (044) 483-98-82

АНОНС

Українська медична стоматологічна академія МОЗ України

Українська гастроентерологічна асоціація

До 75-річчя з дня народження професора І.І. Дегтярьової

Науково-практична конференція

Від нових наукових концепцій в гастроентерології до конкретного пацієнта

7-8 листопада, м. Полтава

Місце проведення: Полтавський академічний обласний український музично-драматичний театр ім. Миколи Гоголя (вул. Соборності, 23).

Програмні питання

- Хвороби органів травлення:
  - ✓епідеміологічні та популяційні аспекти
  - ✓новітні дослідження в галузі патогенезу
  - ✓вікові аспекти
  - ✓первинна та вторинна профілактика
  - ✓сучасні методи діагностики
  - ✓сучасні методи медикаментозного та немедикаментозного лікування
- Особливості ведення пацієнтів із захворюваннями органів травлення на тлі коморбідної патології
- Медикаментозно індуковані ураження органів травлення

Оргкомітет
Гопко Олександр Феліксович
e-mail: olgopko@gmail.com
тел.: +380 (97) 512-26-76
www.ukrgastro.com.ua

НОВОСТИ ВОЗ

Молодые люди и психическое здоровье в изменяющемся мире

Половина всех психических заболеваний начинается в возрасте до 14 лет, но во многих случаях они не выявляются и не лечатся. Этой проблеме посвящен Всемирный день психического здоровья, который проходил 10 октября.

Депрессия является третьей по значимости причиной бремени болезней среди подростков. Самоубийство – вторая по значимости причина смерти среди людей в возрасте 15-29 лет. Употребление алкоголя и запрещенных наркотических средств среди подростков представляет большую проблему во многих странах и может способствовать рискованным формам поведения, таким как небезопасный секс или опасное вождение.

Расстройства пищевого поведения также вызывают обеспокоенность. Сейчас признается необходимость оказывать содействие молодым людям в формировании психической устойчивости с самого раннего возраста, чтобы они умели преодолевать жизненные трудности. Для формирования с самого раннего возраста психической устойчивости в целях предотвращения психических расстройств и заболеваний среди подростков и молодых людей, а также для ведения этих заболеваний и восстановления здоровья можно сделать многое. Профилактика начинается со знания и понимания ранних признаков и симптомов психических заболеваний. Родители и учителя могут способствовать формированию у детей и подростков жизненных навыков, необходимых для преодоления повседневных трудностей дома и в школе. В школах и на других уровнях сообществ может быть обеспечена психологическая поддержка. Может быть также организована, улучшена или расширена специальная подготовка работников здравоохранения в области выявления и ведения психических расстройств.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило новый антибактериальный препарат для лечения тяжелых заболеваний легких

28 сентября Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration – FDA) одобрило новый антимикобактериальный препарат Arikayce/Арикайс (суспензия липосом амикацина для ингаляции) для лечения заболеваний легких, вызванных группой бактерий Mycobacterium avium complex (MAC), у пациентов, которые не отвечают на стандартное лечение.

MAC – это тип нетуберкулезных микобактерий, обычно встречающихся в воде и почве. Симптомы заболевания, вызванного MAC, чаще всего включают стойкий кашель, усталость, потерю веса, ночную потливость, а иногда одышку и кашель с кровью. За последние 10 лет повсеместно отмечается рост числа заболеваний, вызываемых MAC: в США, Японии, России и ряде стран Европы.

«По мере того как бактерии становятся невосприимчивыми к имеющимся в настоящее время антибиотикам, необходимо поощрять разработку лекарств, которые могут лечить резистентные инфекции», – сказал комиссар FDA Скотт Готлиб (Scott Gottlieb). – Это первое лекарство, которое одобрено в рамках новой программы, направленной на стимулирование разработки новых антибактериальных средств для лечения серьезных или опасных для жизни инфекций в ограниченных популяциях».

Безопасность и эффективность Арикайса как ингаляционной терапии для применения с помощью небулайзера была продемонстрирована в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, в котором участники испытания были разделены на 2 группы. Пациенты одной из них получали препарат Арикайс в комплексе с другими антибактериальными средствами, пациенты другой – только комплекс антибиотиков. В результате 6-месячной терапии у 29% пациентов, использовавших Арикайс, рост микобактерий в культурах мокроты по прошествии 3 мес зафиксирован не был. В группе плацебо этот показатель составил 9%.

Среди наиболее часто встречающихся побочных реакций на препарат наблюдали повышенный риск респираторных заболеваний, включая гиперчувствительный пневмонит, бронхоспазм, обострение основных заболеваний легких и кровохарканье, которые в некоторых случаях тербовали госпитализации пациентов. Кроме того, среди больных, принимавших Арикайс, были распространены дисфония, кашель, ототоксичность, раздражение верхних дыхательных путей, боль в мышцах, усталость, диарея и тошнота.

Препарат производит компания Insmed Inc.

FDA одобрило первый препарат для лечения поздней стадии одного из наиболее распространенных типов рака кожи

28 сентября FDA одобрило препарат Libtayo/Либтайо (цемиплимаб) в форме внутривенных инъекций для лечения метастатического плоскоклеточного рака кожи (ПКРК) у пациентов, которым не может быть проведена хирургическая операция или радиационная терапия. Это первый одобренный FDA препарат для лечения ПКРК.

Цемиплимаб представляет собой ингибитор белка запрограммированной клеточной смерти PD-1. Блокируя сигнальный путь PD-1, лекарственное средство может помочь иммунной системе организма бороться с опухолевыми клетками. «Мы продолжаем наблюдать за изменениями в сфере разработки онкологических лекарств, нацеленных на конкретную молекулярную мишень. С одобрением Либтайо FDA утвердило уже 6 иммунных контрольных точек, нацеленных на путь PD-1/PD-L1, для лечения различных опухолей – от рака мочевого пузыря до рака головы и шеи, а также развитого плоскоклеточного рака кожи», – сказал Ричард Паздур (Richard Pazdur), директор Центра онкологических исследований FDA и исполняющий обязанности директора Управления гематологических и онкологических продуктов Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств FDA. – Этот тип рака трудно поддается лечению на стадиях распространения, поэтому важно, чтобы мы продолжали внедрять новые варианты лечения».

ПКРК является вторым по распространенности раком в США, где ежегодно диагностируется около 700 тыс. случаев этого заболевания. Наиболее распространенной формой рака кожи является рак базальных клеток. Плоскоклеточные клетки представляют собой тонкие плоские клетки, которые выглядят как рыбные чешуйки и находятся в ткани, образующей поверхность кожи. ПКРК обычно развивается в областях кожи, которые регулярно подвергаются воздействию солнца или других форм ультрафиолетового излучения. Большинство пациентов с ПКРК вылечиваются с помощью хирургической резекции, при этом у небольшого процента больных заболевание обнаруживается в поздней стадии и не реагирует на местные методы лечения, включая хирургию и лучевую терапию. На поздней стадии ПКРК может привести к обезображиванию на месте опухоли и локальным осложнениям, таким как кровотечение или инфекция, может распространиться (метастазировать) на локальные лимфатические узлы, отдаленные ткани и органы, стать опасным для жизни.

Безопасность и эффективность цемиплимаба изучались в 2 открытых клинических исследованиях с участием 108 пациентов (75 – с метастатической формой заболевания, 33 – с местно-распространенной формой). Согласно полученным результатам у 47,2% пациентов, получавших новый препарат, было отмечено сокращение или исчезновение опухолей. Наиболее распространенные побочные эффекты, связанные с терапией цемиплимабом, включают усталость, сыпь и диарею.

Препарат Либтайо может заставить иммунную систему атаковать нормальные органы и ткани в любой области тела и влиять на их функцию. Иногда эти реакции могут быть тяжелыми или жизнеугрожающими. Они включают риск иммунных опосредованных побочных реакций, в т. ч. проблемы с легкими (пневмонит), с кишечником (колит), с печенью (гепатит), гормональной железы (эндокринопатии), проблемы с кожей и почками. У пациентов, применявших данный препарат, следует также контролировать реакции, связанные с инфузией.

Libtayo может нанести вред развивающемуся плоду; женщинам следует сообщить о потенциальном риске для плода и использовать эффективную контрацепцию.

Препарат производит компания Regeneron Pharmaceuticals Inc.

FDA одобрило расширение применения вакцины Гардасил 9 для лиц в возрасте от 27 до 45 лет

5 октября FDA одобрило применение вакцины Gardasil/Гардасил 9 (9-валентная вакцина, рекомбинантная вакцина против вируса папилломы человека (ВПЧ) у женщин и мужчин в возрасте от 27 до 45 лет. Гардасил 9 предотвращает некоторые виды рака и заболеваний, вызванных 9 типами ВПЧ, охваченными вакциной.

Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (U.S. Centers for Disease Control and Prevention – CDC), ежегодно около 14 млн американцев заражаются ВПЧ, в приблизительно 12 тыс. женщин диагностируют и около 4 тыс. женщин умирают от рака шейки матки, вызванного некоторыми вирусами ВПЧ. Кроме того, ВПЧ связан с несколькими другими формами рака, поражающими мужчин и женщин.

Гардасил – вакцина, одобренная FDA в 2006 г. для предотвращения определенных видов рака и заболеваний, вызванных 4 типами ВПЧ, больше не продается в США. В 2014 г. FDA одобрило Гардасил 9, который охватывает те же 4 типа ВПЧ, что и Гардасил, а также дополнительно 5 типов ВПЧ. Гардасил 9 одобрен для применения у мужчин и женщин в возрасте от 9 до 26 лет.

Эффективность Гардасила соответствует таковой Гардасила 9, поскольку вакцины производятся аналогичным образом и охватывают 4 одинаковых типа ВПЧ. В исследовании, проведенном при участии 3,2 тыс. женщин в возрасте 27-45 лет, которое длилось в среднем 3,5 года, была показана 88% эффективность Гардасила в профилактике комбинированной конечной точки устойчивой инфекции, генитальных бородавок, предраковых поражений вульвы, влагалища и шейки матки, а также рака шейки матки, связанного с типами ВПЧ, охватываемыми вакциной. FDA утвердило применение Гардасила 9 у женщин в возрасте 27-45 лет, основываясь на полученных данных и новых результатах долгосрочного последующего наблюдения в этом исследовании.

Эффективность Гардасила 9 у мужчин в возрасте 27-45 лет была продемонстрирована в данном исследовании, а также в клиническом исследовании иммуногенности, в ходе которого 150 мужчин в возрасте 27-45 лет получали 3 дозы препарата Гардасил на протяжении 6 мес.

Безопасность Гардасила 9 оценивалась примерно у 13 тыс. мужчин и женщин. Среди побочных реакций, о которых участники сообщали наиболее часто, были боль в месте инъекции, отек, покраснение и головная боль.

FDA предоставило Гардасилу приоритетность рассмотрения заявки на регистрацию.

FDA одобрило маркетинговую лицензию дополнительной заявки Гардасил 9 компании Biologics для Merck, Sharp & Dohme Corp., дочерней компании Merck & Co. Inc.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила ***Ольга Татаренко***

Фіорда

ЗБАГАЧЕНІ КОМБІНАЦІЇ ІСЛАНДСЬКОГО МОХУ ДЛЯ ГОРЛА

• Пом'якшувальна та зволожувальна дія на слизові оболонки горла та гортані
• Сприяє захисту від вірусів та мікробів

ШАНОВНИЙ КОЛЕГО!
Долучайся до проекту «Знайомство з Фіордою»!
Деталі на сайті fiorda.com.ua (розділ ПРОЕКТ)

1. Інформація для споживача Фіорда, пастилки для розсмоктування. Інформація для споживача Фіорда Юніор, пастилки для розсмоктування. **2.** EMA, Assessment report on Cetraria islandica (L.) Acharius s.l., thallus. – 2014. **3.** *Борзенкова, Балабушевич, Ларионова.* Лактоферрин: физико-химические свойства, биологические функции, системы доставки, лекарственные препараты и биологически активные добавки (обзор) // Биофармацевтический журнал. – 2010. – Т.2. – №3. – С. 3–19. **4.** Інструкція для застосування Фіорда спрей. **5.** Клінічна оцінка медичного виробу Фіорда спрей. **6.** *Hanci D., Altun H.* Effectiveness of hyaluronic acid in post-tonsillectomy pain relief and wound healing: A prospective, double-blind, controlled clinical study // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2015. – http://dx.doi.org/10.1016/ **Фіорда, пастилки для розсмоктування. Дієтична добавка.** Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-03/21769 від 21.05.2015 р. **Рекомендації щодо застосування:** застосовується при сезонних застудних захворюваннях дихальних шляхів; сприяє нормальному функціонуванню слизової оболонки горла та гортані, зменшенню подразнення, першіння та сухості у горлі. **Застереження при застосуванні:** індивідуальна чутливість до компонентів продукту, вагітні та жінки, що годують груддю, діти до 7 років. Для дітей більш раннього віку пастилки можуть бути рекомендовані під наглядом лікаря-педіатра. Не застосовувати особам з гіперчутливістю на білок коров'ячого молока. Застосування в надмірній кількості може мати проносний ефект. Добавку дієтичну не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. **Побічна дія:** інформація про побічну дію відсутня. **Виробник:** країна походження – Швейцарія, **виробник** – «Фітофарм Кленка С.А.», Кленка 1, 63-040, Нове М'ясто над Вартою, Польща. **Фіорда спрей. Медичний виріб.** № 2667. Допоміжний засіб при лікуванні запальних захворювань ротової порожнини та горла, викликаних бактеріальними та вірусними інфекціями. Чинить обволікаючу дію при подразненні і сухості горла. **Побічні дії:** відсутні відомості про серйозні побічні дії після застосування компонентів медичного виробу. **Виробник:** «Фітофарм Кленка С.А.», Кленка 1, 63-040, Нове М'ясто над Вартою, Польща. **Імпортер:** Приватне акціонерне товариство «Ліктрави», Україна, 10001, Житомирська обл., м. Житомир, шосе Київське, буд. 21, тел./факс: (0412) 42-79-32, (0412) 42-80-21. **Інформація призначена для фахівців сфери охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інформації для споживача Фіорда, пастилки для розсмоктування, інструкції для застосування Фіорда спрей. Реклама. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інформацією для споживача, інструкцією і проконсультуйтесь з лікарем. Затверджено до друку – жовтень 2018.**

ЛІКТРАВИ

2-Й ФОРУМ ЗДОРОВ'Я

2/11/2018
КИЇВ
ВУЛ. ГОСПІТАЛЬНА, 12
ПРЕЗИДЕНТ готель

ЗАПОБІГАННЯ ТА МІНІМІЗАЦІЯ ФАКТОРІВ РИЗИКУ
ЯК УНІВЕРСАЛЬНА СТРАТЕГІЯ ПОКРАЩЕННЯ ЗДОРОВ'Я

ПРОФІЛЬ РИЗИКУ СУЧАСНОЇ ЛЮДИНИ
ПОШУК ПРАКТИЧНИХ РІШЕНЬ
МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД

Реєстрація: healthforum.org.ua

ПАРТНЕРИ:
НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ імені М.Д.СТРАЖЕСКА
Всеукраїнський Респіраторний Клуб
НОВІ ТЕХНОЛОГІЇ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я
CINDI UKRAINE

МЕДІА-ПАРТНЕРИ:
Здоров'я України
Новости медицины и фармации
Український медичний часопис
Еженедельник Аптека www.apteka.ua

АНОНС

Українська академія дерматовенерології
Medical Knowelege Hub
Кафедра дерматовенерології НМАПО ім. П.Л. Шупика

З нагоди 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Ювілейна науково-практична конференція

Дерматовенерологія в розробках молодих науковців

22-23 листопада, м. Київ

Тематика конференції

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

Контактні телефони: +380 (44) 413-53-52; +380 (98) 467-07-77.

ЗМІСТ

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Хвороби щитоподібної залози та вагітність
K. Poppe **3, 17**

Шляхи підвищення ефективності і результатів лікування хворих на цукровий діабет: стратегія, орієнтована на пацієнта
В.І. Паньків **41-42**

Ендокринологія • Дайджест **43**

Лікування хвороб щитоподібної залози в загальній практиці
J.P. Walsh **44-45**

Тиреоїдити: питання діагностики та лікування
А.В. Паламарчук **47-49**

За підсумками освітнього проекту, 13-14 вересня, м. Львів

СВІТОВИЙ КОНГРЕС

Новости мировой гепатологии 2018
Н.В. Харченко, И.Н. Скрыпник, Т.Д. Звягинцева **14-16**

По итогам ILC-2018, 11-15 апреля, г. Париж, Франция

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Вплив аеробних вправ та вітаміну С на симптоматику в пацієнтів з алергійним ринітом
W. Tongtako, J. Klaewsongkram, T.D. Mickleborough та ін. **21-22**

Инфекции мочевыводящих путей: рекомендации EUA-2018
Д.Д. Иванов **27**

По итогам научно-практической конференции, 14 сентября, г. Киев

Исследование MICRO-HOPE: доказательства важной роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента
К. Кенни, Д. Сика **38-39**

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Каверноми: фокус на покращення якості життя пацієнтів
В.І. Смоланка **61**

Неврологія • Дайджест **62**

Дифференцированное лечение когнитивных нарушений
Т.Н. Слободин **63**

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Алгоритм призначення стартової медикаментозної терапії артеріальної гіпертензії за європейським клінічним протоколом (Фінляндія) для викладання сімейної медицини та лікарської практики
Л.С. Бабінець **35**

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Всемирный день борьбы с остеопорозом 2018: предупредить, нельзя допустить! **32-33**

Резистентная артериальная гипертензия: вопросы и ответы
В.В. Батушкин **34**

По итогам научно-практической конференции, 6-7 сентября, Каролино-Бугаз

Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией **68**

Зіннат

цефуроксиму аксетил

антибіотик-ПРОЛІКИ[1]

оригінальний цефалоспорин-проліки з доведеною клінічною ефективністю в лікуванні інфекцій дихальних і сечовивідних шляхів[1,2]

- Тонзилофарингіт **97%**
- Синусит **89%**
- Гострий середній отит **93%**
- Пієлонефрит **92%**

ІНФОРМАЦІЯ ПО ПРОФІЛЮ ПЕРЕНОСИМОСТІ:

Зіннат: Існують обмежені дані щодо застосування цефуроксиму у вагітних. Зіннат слід призначати вагітним тільки у випадках, коли користь застосування лікарського засобу переважає можливі ризики. Цефуроксим проникає в грудне молоко у невеликих кількостях. Цефуроксим призначають під час годування грудьми тільки після оцінки співвідношення користі та ризиків його застосування. Застосування цефуроксиму (так само, як й інших антибіотиків) може призвести до надмірного росту *Candida*; протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до цефалоспоринових антибіотиків.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ:

Зіннат: Форми випуску: 1 таблетка містить цефуроксиму (у формі цефуроксиму аксетилу) 125 мг, 250 мг або 500 мг; 1 флакон містить гранули для приготування 100 мл (125 мг/5 мл) суспензії. **Показання:** гострий стрептококовий тонзиліт і фарингіт, гострий бактеріальний синусит, гострий середній отит, загострення хронічного бронхіту, викликане чутливими до цефуроксиму аксетилу збудниками, цистит, пієлонефрит, неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин, хвороба Лайма. **Спосіб застосування і дози:** діти з 3-х місяців і до 40 кг: 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимальна доза - 125 мг 2 рази на добу при гострому тонзиліті і фарингіті, гострому бактеріальному синуситі; 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимальна доза - 250 мг 2 рази на добу при циститі та пієлонефриті; діти з 2-х років і старше: 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимальна доза – 250 мг 2 рази на добу при гострому середньому отиті та при більш серйозних інфекціях; дорослі і діти 40 кг і більше: 250 мг 2 рази на добу при гострому тонзиліті, фарингіті, гострому бактеріальному синуситі, циститі, пієлонефриті, 500 мг 2 рази на добу при гострому середньому отиті, загострені хронічного бронхіту. Небажані явища виражені помірно і мають в основному зворотній характер: надмірний ріст *Candida*, еозинофілія, позитивний тест Кумбса, тромбоцитопенія, лейкопенія, гемолітична анемія, реакції гіперчутливості – шкірний висип, кропивниця, свербіж, медикаментозна лихоманка, сироваткова хвороба, анафілактичний шок; головний біль, запаморочення, гастроентерологічні розлади, включно з діареєю, нудотою, болем у животі, блювотою; псевдомембранозний коліт, транзиторне підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛДГ), жовтяниця, гепатит, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. **Протипоказання:** підвищена чутливість до антибіотиків цефалоспоринового ряду. **Передозування:** можливе подразнення головного мозку і виникнення судом, усувається шляхом гемодіалізу і перитоніального діалізу. **Особливості застосування:** немає досвіду застосування у дітей до 3-х місяців. З обережністю призначається пацієнтам, у яких були алергічні реакції на бета-лактамні антибіотики. Під час лікування хвороби Лайма спостерігалася реакція Яриша-Герксгеймера, яка минає без лікування. Вагітність і лактація: слід призначати вагітним тільки у разі, коли користь від застосування переважає над можливими ризиками. Цефуроксим проникає в грудне молоко в невеликих кількостях. У зв'язку з ризиком розвитку побічних реакцій може знадобитися припинення годування грудьми. Перед застосуванням препарату Зіннат ознайомтесь з повною інструкцією для застосування.

1. Інструкції з медичного використання препарату Зіннат.
2. Адаптовано з Lesley J. Scott et ai. Cefuroxim axetil: an updated rewiev of its in the management of bacterial infections. Drugs 2001; 61 (10): 1455-1500.

Повідомити про небажане явище Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044)585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com
Повідомити про скаргу на якість препарату Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044) 585-51-85 або +380 (50)381-43-49 чи на e-mail: ua.complaints@gsk.com, ua.complaints@gsk.com.
За додатковою інформацією звертайтесь в ТОВ ТлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна": 02152, м.Київ, пр-т Павла Тичини, 1-В. Тел.: (044)585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

Торгові марки належать або використовуються по ліцензії групою компаній GSK.
©2018 Група компаній GSK або їх ліцензіар.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

UA/CFA/0003/16a(2)/2018.05.11

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне 7, 17

Українці можуть захиститися від грипу новою чотиривалентною вакциною 11

Кокі Сато – новий директор фармацевтичної компанії «Такеда» в Україні 13

Аутизм: заламай кордони стереотипів, відкрий своє серце незвичайним! 22

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Практическая гастроэнтерология сегодня: тренды и перспективы
Ю.М. Степанов, Д. Думитраску, Б. Винчензи и др. 18-19
По итогам научно-практической конференции, 27-28 сентября, г. Днепр

УРОЛОГІЯ, НЕФРОЛОГІЯ

Порівняння неантибактеріальної терапії лікарським засобом рослинного походження Канефрон® Н (BNO 1045) та антибактеріальної терапії (фосфоміцину трометамол) у лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження не меншої ефективності у паралельних групах фази III 51-52

Фитотерапия острого неосложненного цистита: мифы и факты 57

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Гропівірін: універсальний противірусний та імуномодулюючий засіб 25

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Ацетилцистеин как антиоксидант и дисульфидразрушающий агент
G. Aldini, A. Altomare, G. Baron и др. 5-6

Місце цефалоспоринів III покоління в лікуванні респіраторних захворювань в амбулаторній практиці 23

Порівняння якості лікування пневмонії лікарями загальної практики та пульмонологами
T. Kenzaka, A. Kumabe, M. Mabuchi та ін. 31

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Антибіотикотерапія • Дайджест 26

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Бенчмарк антимікробної резистентності 2018 12
Перший незалежний аналіз дій фармацевтичних компаній щодо AMR

Лізоцим як ензибіотик: потенційне рішення глобальної проблеми антибіотикорезистентності 20

ФІТОТЕРАПІЯ

Ефірна олія бергамоту: від досліджень до клінічного застосування
M. Navarra, C. Mannucci, M. Delbo та ін. 58-59

АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

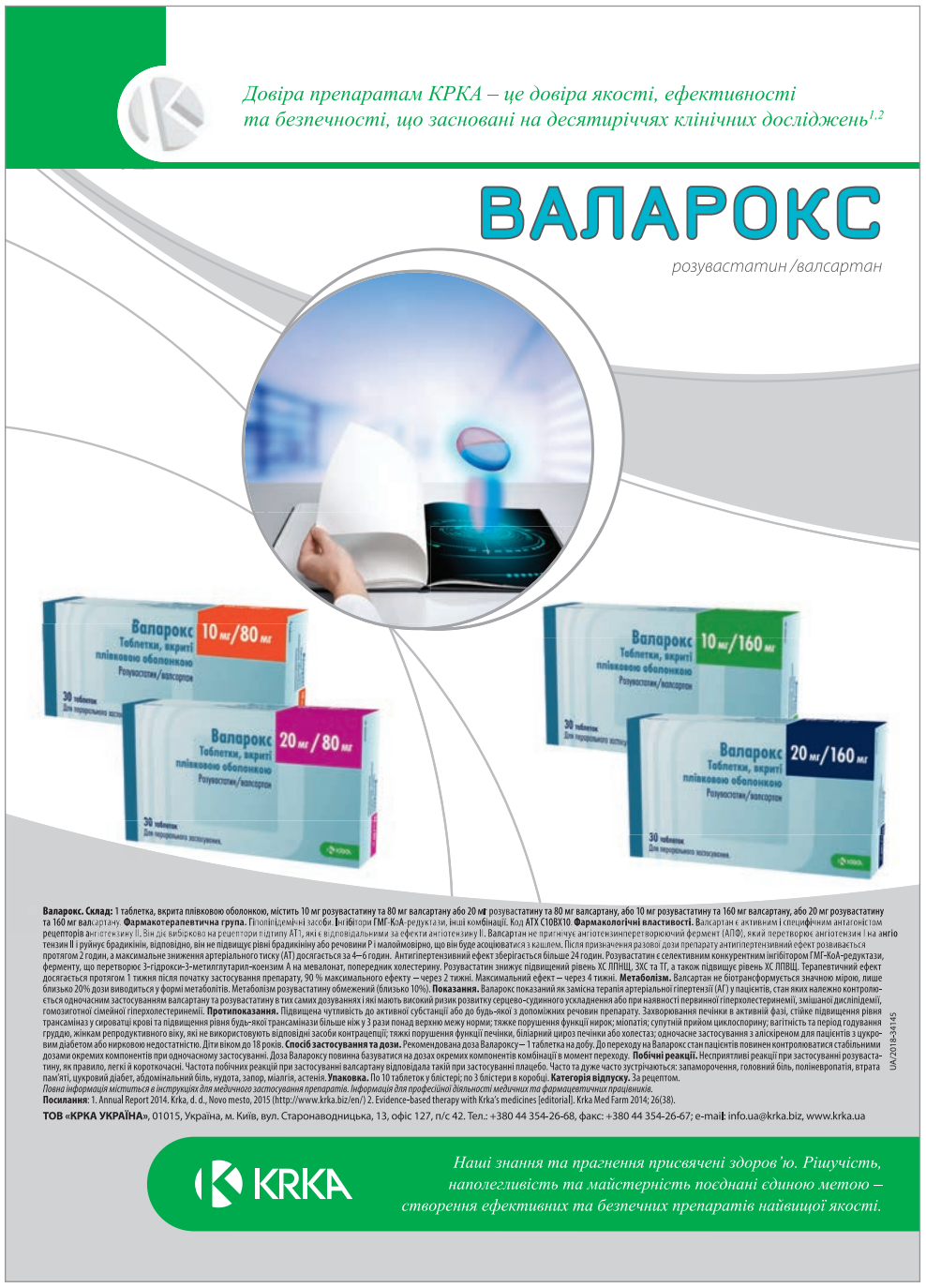
Биохимические аспекты новых лекарственных препаратов от ожирения
А.А. Мельник 54-56

ВИДАТНІ ПОСТАТІ

Александр Федорович Возианов: завершающий полет
С.П. Пасечников, Ю.Г. Виленский 53

ЮВІЛЕЙ

Век просвещенности 66-67
К 100-летию со дня основания Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика



ПРЕС-РЕЛІЗ

Українці можуть захиститися від грипу новою чотиривалентною вакциною

SANOFI

Санофі в Україні, частина глобальної компанії Санофі – світового лідера у сфері охорони здоров'я, надає українцям можливість захиститися від сезонного грипу 2018-2019 рр. високоякісною вакциною виробництва «Санофі Пастер».

Цього року компанія постачає в Україну нову чотиривалентну вакцину від грипу, яка продається в 50 країнах по всьому світу. Нова чотиривалентна вакцина виробництва «Санофі Пастер» забезпечує більш комплексну імуногенність порівняно з тривалентною, оскільки містить два штами вірусу грипу типу А і два – типу В (у тривалентній вакцині містяться лише два штами типу А і один – типу В), і при цьому характеризується високим рівнем безпеки. Вакцина спеціально розроблена дослідниками з урахуванням того, що протягом епідемічного сезону одночасно циркулюють декілька штамів грипу одного типу.

В Україну препарат для вакцинації був завезений на початку вересня і направлений на перевірку Державної служби України з питань лікарських засобів та контролю за наркотиками. Після отримання всіх необхідних висновків і дозволів першу партію доз вакцини було передано на реалізацію, тож незабаром її можна буде придбати в приватних клініках та аптеках. Загалом компанія планує поставити в Україну 300 тис. доз цієї вакцини.

Метою Санофі є вчасне комплексне забезпечення українців вакциною найвищої якості для захисту від сезонного грипу та його ускладнень. Компанія дотримується найвищих стандартів якості лікарських засобів і вакцин на всіх етапах – від розробки до кінцевого споживання.

Про компанію Санофі

Зобов'язання Санофі – надавати підтримку людям, які мають проблеми зі здоров'ям. Ми є глобальною біофармацевтичною компанією, для якої здоров'я людей – ключовий пріоритет. Ми запобігаємо хворобам за допомогою вакцин, пропонуємо інноваційні рішення для боротьби з болем та полегшення страждань.

Ми завжди поруч з пацієнтами, які мають рідкісні захворювання, та з мільйонами тих, хто живе з хронічними недугами.

Завдяки зусиллям 100 тис. співробітників у 100 країнах Санофі перетворює наукові інновації на терапевтичні рішення в усьому світі.

Sanofi, Empowering Life

Керівник департаменту з питань корпоративних комунікацій Санофі в Україні Світлана Довгич; тел.: + 38 044 354 20 00;
e-mail: Svitlana.Dovgych@sanofi.com

Бенчмарк антимікробної резистентності 2018

Перший незалежний аналіз дій фармацевтичних компаній щодо AMP

На Всесвітньому економічному форумі в Давосі (Швейцарія) був представлений бенчмарк[1] антимікробної резистентності (AMP; Antimicrobial Resistance Benchmark 2018) – перший незалежний аналіз зусиль найактивніших гравців фармацевтичної індустрії в боротьбі проти поширення резистентних патогенів [1]. Бенчмарк був проведений Фондом «Доступ до медицини» (Access to Medicine Foundation) – незалежною неприбутковою організацією, яку підтримують Фонд Білла і Мелінди Гейтс, уряди Великої Британії і Нідерландів.

Бенчмарк AMP ґрунтується на оцінці 10 основних показників: дослідження та розробка (R&D) лікарських препаратів, розробка вакцин, антимікробний стюардшип[2], ризики для навколишнього середовища, якість виробництва, доступ (реєстрація та вартість ліків), навчання медичних працівників, нагляд за AMP, інформативність і якість упаковки, належна промоція. До аналізу включили 30 фармацевтичних компаній – лідерів галузі.

Станом на кінець 2017 р. на пізніх стадіях розробки перебувають 28 антибіотиків, проте, ймовірно, лише 2 з них (еравациклін, III фаза; бедахілін для педіатрії, II фаза) будуть доступними для широкого застосування після виведення на ринок.

У загальному рейтингу серед 8 інноваційних компаній першу позицію посіла GlaxoSmithKline (GSK), яка має найбільше портфоліо антимікробних препаратів (рис.). На другому місці – Johnson & Johnson, що фокусується на туберкульозі; далі йдуть Novartis, Pfizer та Sanofi з приблизно однаковою оцінкою. Назагал GSK наблизилася до 100% максимальної оцінки, тоді як більшість інших інноваційних компаній перевищили показник у 50%.

Групу генеричних виробників очолили Mylan, Cipla та Fresenius Kabi. Серед біофармацевтичних компаній (жодна з них не представлена в Україні) найактивнішою є Entasis.

У категорії досліджень та розробки (R&D), якій було приділено основну увагу в бенчмарку, першою є GSK, яка лідирує за всіма напрямами і має найбільше портфоліо антимікробних засобів у розробці. Компанія розробляє 55 нових препаратів (зокрема, 13 вакцин), при цьому програмами доступу і стюардшипу охоплені більшість проектів. Johnson & Johnson та Sanofi мають 48 та 32 препарати у розробці відповідно.

GSK найбільше інвестує в заходи, спрямовані на боротьбу з AMP, і є найбільш відкритою в інформуванні щодо ризиків для довкілля. Серед біофармацевтичних компаній лідером щодо інвестицій у цю галузь є Entasis.

За показником якості виробництва найвищу оцінку отримали 6 виробників: GSK, потім Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, Roche та Sanofi. Звичайно, всі лідери виробляють свої антибіотики відповідно до стандартів GMP.

Більшість генеричних компаній майже не публікують нефінансові звіти і не займаються стюардшипом попри надзвичайну важливість останнього для подолання AMP. Це викликає певне занепокоєння, адже ключовий бізнес цих компаній полягає в маркетингу препаратів, що втратили патентний захист.

Патерни AMP моніторує 19 компаній, при цьому спостереження здійснюється в 147 країнах. Найбільше уваги приділяється *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. coli* та *H. influenzae*. Серед генеричних компаній єдиною, що здійснює моніторинг AMP, є Cipla. Деякі компанії моніторують лише один патоген (наприклад, *M. tuberculosis* у програмі DREAM від Johnson & Johnson), натомість інші охоплюють декілька патогенів в одному проекті (наприклад, дослідження SOAR від GSK, в якому оцінюють чутливість до антибіотиків та AMP основних респіраторних патогенів – *S. pneumoniae*, *H. influenzae*). GSK відкриває загалу всі отримані дані з моніторингу AMP і співпрацює з іншими організаціями з метою створення онлайн баз даних з вільним доступом, що об'єднають усю наявну інформацію.

Вісім компаній встановили ліміти рівнів антибіотиків, що можуть потрапити в навколишнє середовище зі стічними водами під час виробничого процесу.

Що більше продається антибіотиків, то більшою проблемою є їх надмірне нераціональне застосування. Чотири компанії роблять кроки для відокремлення бонусів співробітників відділу продажів від обсягу продажів антибіотиків. GSK і Shiongi розділили їх на глобальному рівні; Pfizer тестує цей підхід у деяких регіонах. Зразковою компанією в цій категорії є GSK, у якій з 2013 р. винагорода співробітників відділу продажів в усіх країнах взагалі не залежить від обсягу продажів антибіотиків.

Важливою передумовою стримування AMP є доступність антибактеріальних засобів, рекомендованих міжнародними настановами для лікування найпоширеніших інфекцій. Проте, коли препарат втрачає патентний захист, небагатьом інноваційним компаніям вдається балансувати між доступністю та стюардшипом.

Прикладом, як це робити належним чином, є компанія GSK і такі її відомі бренди, як Аугментин (амоксицилін/клавуланат) і Зіннат (цефуроксим/аксетил).

Амоксицилін/клавуланат – антибіотик широкого спектру, призначений для лікування легких і помірно тяжких бактеріальних інфекцій, таких як бактеріальний риносинусит, гострий середній отит, негоспітальна пневмонія та ін. Уперше препарат вийшов на фармринок Великої Британії в 1981 р. Після закінчення патенту у 2002 р. на ринку з'явилися численні копії, що ускладнило контроль за резистентністю.

Першим кроком для забезпечення доступності антибіотика є реєстрація. GSK зареєструвала Аугментин у 71 зі 106 країн з низьким і середнім рівнем доходу, Зіннат – у 63 країнах; це найвищі показники в бенчмарку. Встановлюючи ціну на препарат на національному рівні, компанія враховує численні соціально-економічні фактори, зокрема фінансові можливості пацієнтів, захворюваність на інфекційну патологію, фінансування охорони здоров'я і соціально-економічну рівність. У результаті оригінальні Аугментин чи Зіннат можуть коштувати навіть менше, ніж деякі генеричні версії.

Паралельно із заходами, спрямованими на цінову доступність, GSK підтримує належну промоцію своїх продуктів. Це включає проведення навчальних програм для медичних працівників, інформування стосовно AMP у маркетингових матеріалах, а також уже згадуване вище повне відокремлення стимулювання співробітників відділу продажів від обсягу продажів. Крім того, GSK адаптує деякі свої брошури для пацієнтів, щоб полегшити для них належне застосування препаратів. Щоб отримати максимальну ефективність від дій GSK і зберегти цінність життєво важливих антибіотиків, інші виробники мають відповідати високим стандартам, встановленим цією компанією.

КОМЕНТАР ЕКСПЕРТА

Філ Томсон, президент GSK з глобального бізнесу: «Новий бенчмарк AMP надав корисний аналіз участі фармацевтичної індустрії в боротьбі проти однієї з найсерйозніших загроз людству, якою є антимікробна резистентність. Ми раді, що наш внесок був позитивно оцінений, але є ще багато важливих завдань. Фармацевтичні компанії мають винайти творчі шляхи стимулювання та винагороди нових досліджень і розробок антибіотиків. Усі верстви суспільства повинні об'єднатися, що вирішити цю проблему» [2].

[1] Бенчмарк – еталонне тестування продуктивності; процес визначення, розуміння й адаптації наявних прикладів ефективного функціонування компанії з метою покращення власної роботи.

[2] Антимікробний стюардшип – це систематичні дії, спрямовані на навчання та мотивування медичних працівників призначати антимікробні препарати за рекомендаціями, заснованими на доказах, з метою попередження надмірного застосування цих препаратів і, відповідно, антимікробної резистентності.

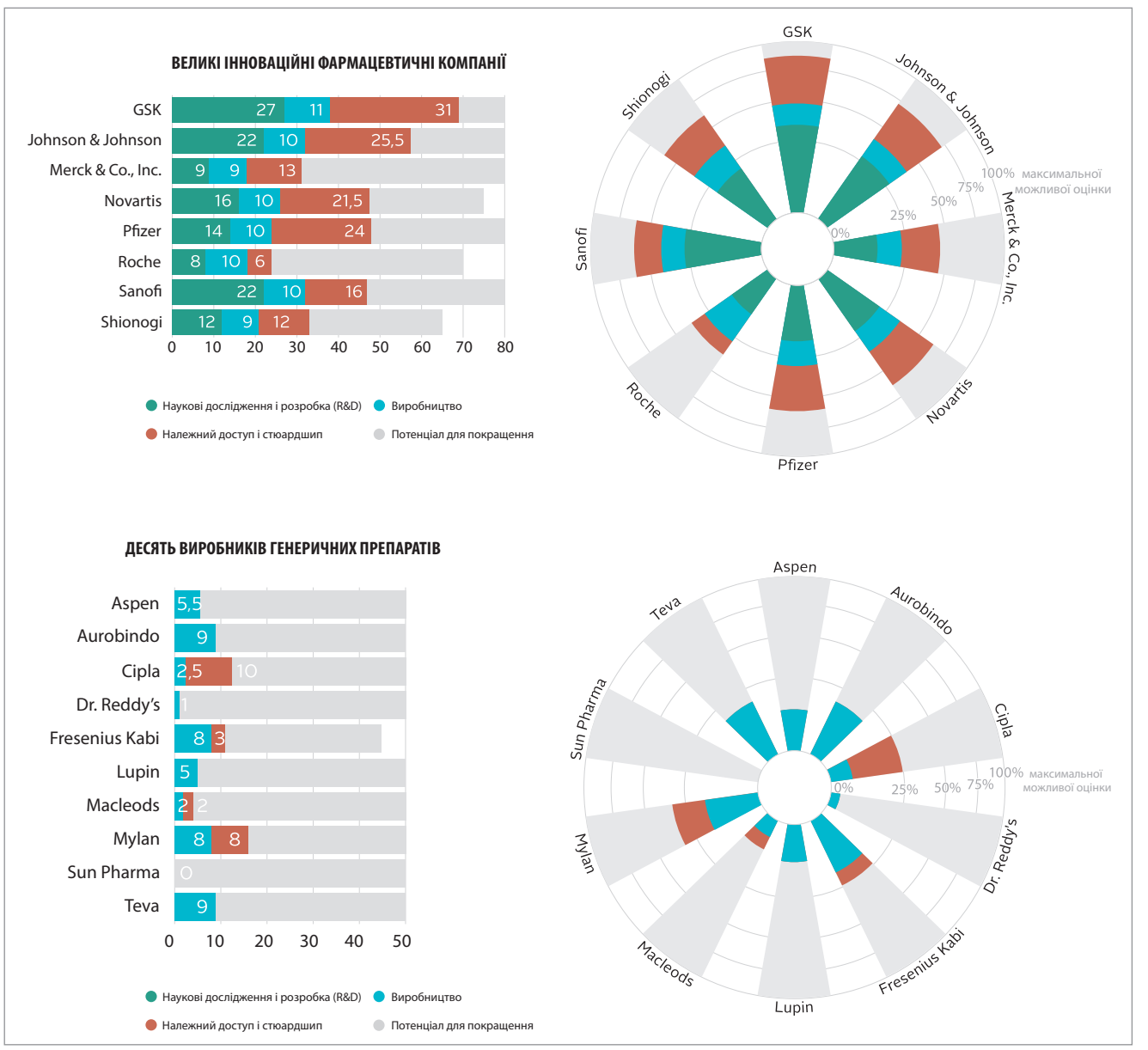


Рис. Бенчмарк AMP: активність фармацевтичних компаній

Радіальний графік демонструє, як близько компанії наблизилися до досягнення найвищої можливої оцінки.

Література

1. Antimicrobial Resistance Benchmark 2018. https://amrbenchmark.org/
2. GSK responds to the AMR Benchmark. Press-release. https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-responds-to-the-amr-benchmark/ Last accessed October 18, 2018.

Підготував ***Олексій Терещенко***

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

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України

О.Я. Бабак, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету

Г.М. Бутенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця

Ю.В. Вороненко, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика

І.І. Горпинченко, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології

Ю.І. Губський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика

Д.І. Заболотний, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.М. Коваленко, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачев, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

В.Г. Майданник, д.м.н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця

Б.М. Маньковський, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика

Ю.М. Мостовой, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

В.І. Паньків, д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Н.В. Пасєчнікова, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворознюк, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу

І.М. Трахтенберг, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Фещенко, д.м.н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Н.В. Харченко, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. Цимбалюк, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

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

Контактні телефони

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-91**
..... **+380 (44) 521-86-92**
..... **+380 (44) 521-86-93**
Відділ передплати..... **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Тираж надруковано в ТОВ «Юнівест-Принт»,
м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б.
Підписано до друку 22.10.2018.
Замовлення 22102018. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.
Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

ПРЕС-РЕЛІЗ

Кокі Сато – новий директор фармацевтичної компанії «Такеда» в Україні

З восьмого жовтня посаду директора фармацевтичної компанії «Такеда» в Україні обіймає Кокі Сато.

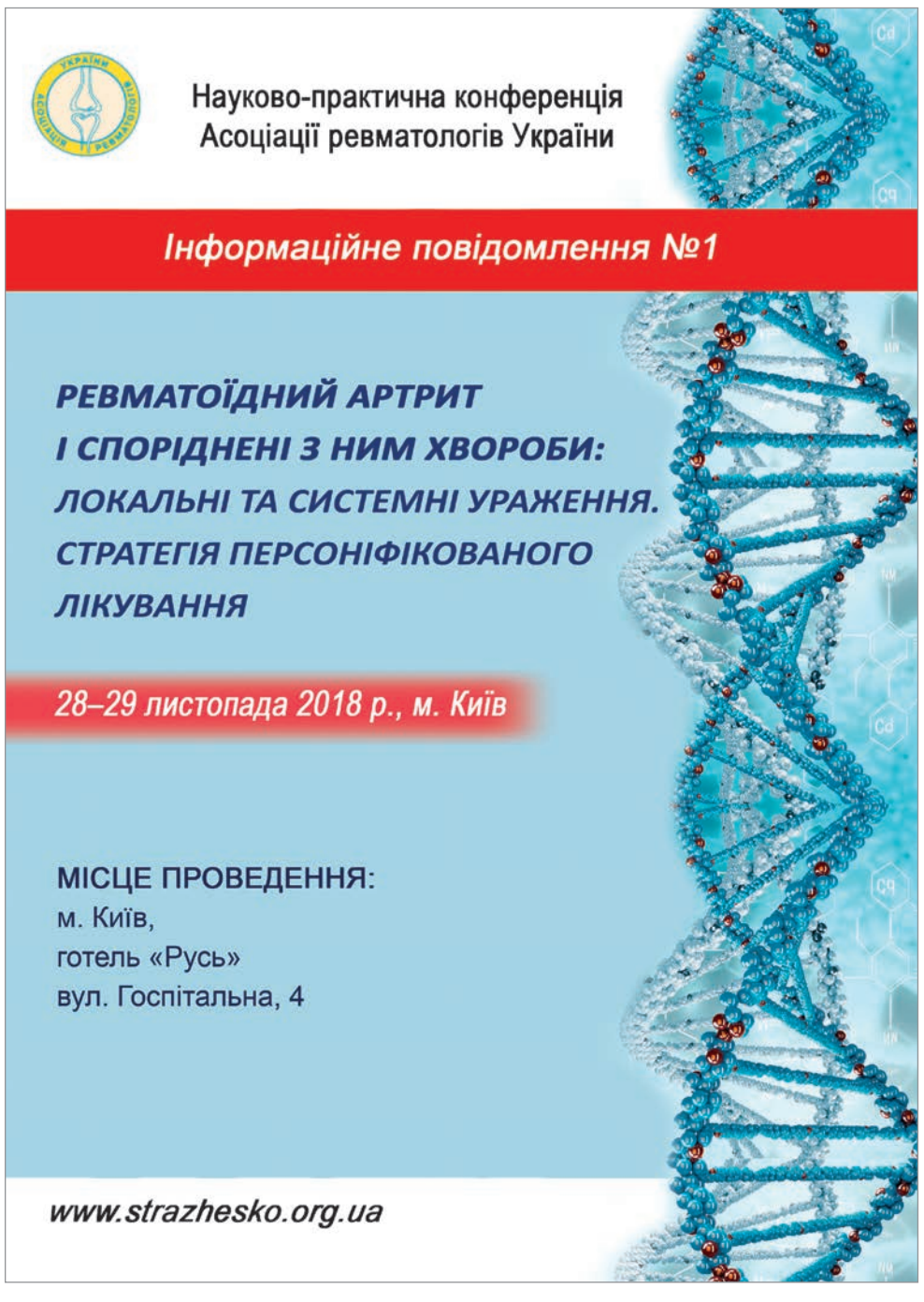
Кокі Сато приєднався до компанії «Такеда» в Японії у 2003 році в ролі медичного представника. Упродовж останніх 15 років він працював у п'яти країнах (Японії, Швейцарії, Росії, Казахстані та Білорусі) у різних функціональних підрозділах компанії – продажі, фінанси, комерція, HR. У грудні 2016 року Кокі був призначений директором представництва в Білорусі.

Останні два роки Кокі концентрував свої зусилля на наданні білоруським пацієнтам доступу до таких інноваційних лікарських засобів, як Адцетрис (лікування лімфоми Ходжкіна і системної анапластичної крупноклітинної лімфоми) та Ентивіо (лікування хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту). Саме доступність лікарських препаратів знаходилася у фокусі менеджменту Кокі Сато, і з початком його роботи в Україні цей підхід залишиться незмінним.

«У компанії «Такеда» в Україні працює команда з 300 професіоналів своєї справи. Я вже встиг познайомитися з більшістю із них і впевнений, що всі разом ми зможемо якнайефективніше реалізувати нашу місію – надавати українським пацієнтам доступ до інноваційних лікарських засобів, – коментує своє призначення Кокі Сато. – Також я докладу великих зусиль до вибудовування довірчих і довгострокових відносин із медичною спільнотою та громадськістю, а також до зміцнення репутації компанії».

Кокі Сато народився в Токіо, де в університеті Waseda отримав ступінь в галузі політичної науки та економіки. Це вперше за час перебування «Такеда» на фармацевтичному ринку України компанію очолює іноземець. Однак, як і упродовж 237-річної історії «Такеда», яка була заснована в місті Осака в Японії, у центрі уваги всіх дій компанії є пацієнт, його потреби та здорове майбутнє.

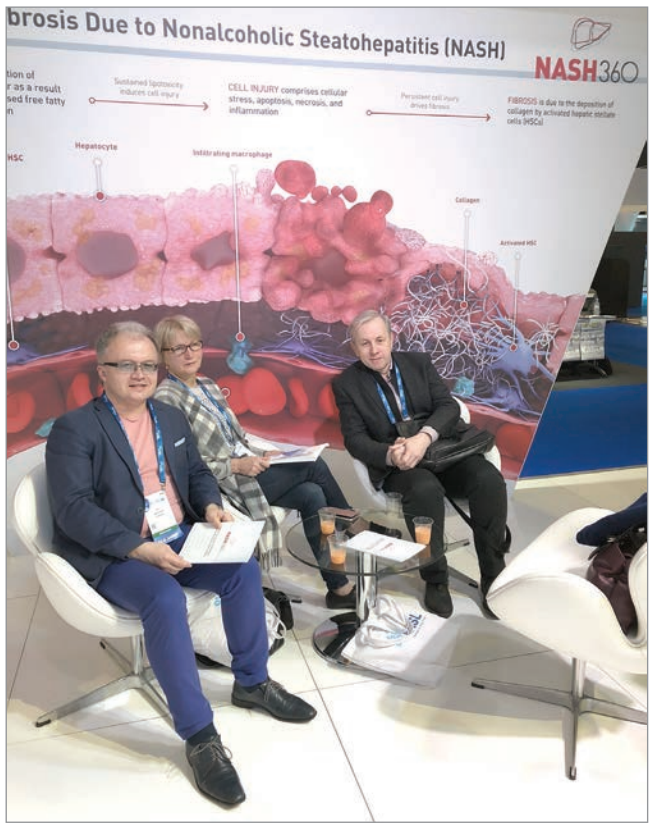
UA/TAK/1018/0031



Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев; **И.Н. Скрыпник**, д.м.н., профессор, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава; **Т.Д. Звягинцева**, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Новости мировой гепатологии 2018

По итогам Международного гепатологического конгресса ILC-2018, 11-15 апреля, Париж, Франция



Продолжение. Начало в № 18.

Аутоиммунные и холестатические заболевания

В докладе **J. Marin (Испания)** подчеркивается, что определение показателей метаболического профиля в поиске новых диагностических биомаркеров может использоваться для диагностики первичного склерозирующего холангита (ПСХ), внутрипеченочной холангиокарциномы и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). У пациентов с ПСХ, который увеличивает риск развития внутрипеченочной холангиокарциномы (вХКЦ), прогрессирование болезни до этапа малигнизации часто остается недиагностированным. К тому же в некоторых случаях дифференциальный диагноз между вХКЦ и ГЦК затруднителен. Поскольку ранняя диагностика вХЦК и ГЦК с помощью неинвазивных методов является сложной задачей, а анализ низкомолекулярных метаболитов с применением высокочувствительных методик служит основным информативным способом определения новейших биомаркеров, авторами исследованы различные сывороточные метаболические профили, которые могут использоваться для дифференциации вХЦК, ПСХ и ГЦК.

Из крови больных вХЦК, ПСХ и ГЦК, а также здоровых добровольцев были выделены экстракты, которые далее исследовались с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖК-МС). В качестве растворителей использовались хлороформ/метанол и метанол. С применением указанных подходов было определено 438 метаболитов. Во всех группах сравнения отмечалась значительная разница некоторых компонентов, принадлежащих к различным химическим классам. Установлено, что уровни 151 метаболита на фоне ПСХ отличались от таковых контрольной группы, из них 49 (преимущественно фосфатидилхолин (РС), лизофосфатидилхолин) существенно разнились от соответствующих показателей у пациентов с вХЦК. Алгоритм, включающий определение РС (34:3) и гистидина, позволяет точно дифференцировать ПСХ от вХЦК. Специфичность этого метода составляет 70%, чувствительность – 85%.

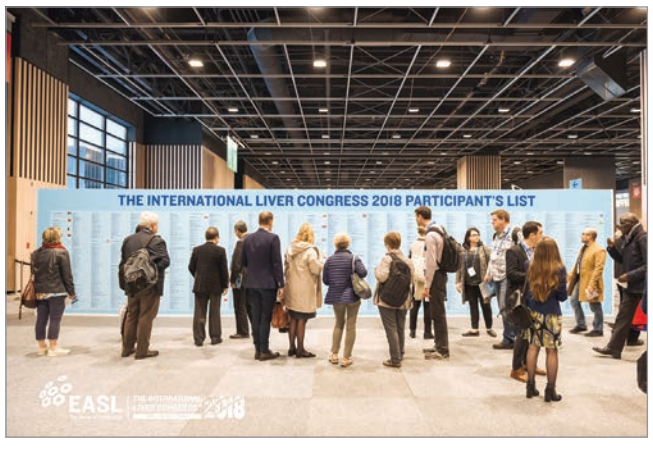
Концентрация 148 метаболитов значительно отличалась у пациентов с ГЦК по сравнению с контрольной группой, из них 16 параметров (аминокислоты, сфингомиелин, диацилглицерол и триацилглицерол) демонстрировали существенные различия по сравнению с таковыми у лиц с вХЦК. Уровни 52 метаболитов были различны у больных вХЦК по сравнению с контрольной группой, среди них концентрация 4 аминокислот была разной у больных вХЦК и ГЦК. Алгоритм, включающий глицин и аспартатовую кислоту, дифференцировал оба типа опухолей с чувствительностью 95%, специфичностью 65% и точностью 80%.

F. Steinbach (Германия) представил доклад, свидетельствующий о выделении нового фенотипа спонтанного ПСХ, который формируется у Fra-2 (Fos-регуляторный антиген-2) трансгенных мышей и отражает ключевые признаки заболевания, путем избыточной экспрессии Fra-2 – альтернативного компонента фактора транскрипции AP-1, отвечающего за клеточную дифференциацию, пролиферацию и апоптоз. Fra-2 запускает дермальный фиброз и служит современной моделью системного склероза, поражающего кожу и легкие.

Установлено, что на 11-й и, особенно, на 16-й неделе у мышей развивался фиброз 3-4 стадии с выраженной перипортальной дуктулярной пролиферацией, окруженной полосой соединительной ткани. При окрашивании сириусом красным у Fra-2 трансгенных мышей было повышено количество коллагена в 5 раз по сравнению со значениями у контрольных немутантных особей, что коррелировало с распределением коллагена. Фиброз у Fra-2 трансгенных мышей характеризовался выраженной инфильтрацией иммунными клетками, которые окружали активно пролиферирующие дуктулярные элементы, активно экспрессирующие интегрин v6 и активатор TGF 1. Аналогичные изменения установлены у больных ПСХ.

Сделан вывод, что Fra-2 – ведущий фактор транскрипции, который обусловливает экспрессию фиброгенного гена. Кроме кожи и легких, чрезмерная экспрессия индуцирует стремительно прогрессирующий билиарный фиброз, аналогичный ПСХ. Подобные экспериментальные модели могут использоваться и для оценки антифибротической терапии при ПСХ.

Оценка снижения риска смерти и трансплантации на фоне терапии безафибратом с применением шкал UK-PBC и Global PBC у пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) и неполным ответом на УДХК (исследование BEZURSO) была рассмотрена в докладе **C. Corpechot, A. Rousseau, O. Chazouilleres и соавт. (Франция)**. Авторским коллективом озвучены результаты первого плацебо-контролированного исследования эффективности фибрата (агониста рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом) в лечении ПБХ. В исследовании приняли участие 100 пациентов с ПБХ с неполным ответом на лечение УДХК. В сравнении с плацебо и УДХК лечение безафибратом в комбинации с УДХК показало существенное снижение риска трансплантации печени и смерти по обеим шкалам (UK-PBC, Global PBC).



В докладе **A. Tanaka, A. Komori, M. Abe и соавт. (Япония)** приведен анализ эффективности традиционно используемых шкал Globe и UK-PBC для прогнозирования риска у пациентов с ПБХ, получавших безафибрат в дополнение к УДХК. Авторы исследовали эффективность показателей Globe и UK-PBC у пациентов, которые получали другие препараты, кроме УДХК. Длительность наблюдения составила 8,3±5,5 лет. Установлено, что эти шкалы продемонстрировали заниженные

ожидаемые показатели выживаемости без трансплантации по сравнению с реальными исходами заболевания. Исследователи пришли к выводу, что необходимо разработать новую систему оценки для прогнозирования исходов у больных, получающих новые препараты, например обетихолевую кислоту, в дополнение к УДХК.

V. Vigneswara, N.T. Luu, M. Alfaifi и соавт. (Великобритания) выступили с докладом на тему: «Подкожно введенные мезенхимальные стромальные клетки и угнетение активации сосудистого эндотелия – новый терапевтический подход к лечению холестатической болезни печени». Потенциально новый подход в терапии воспалительных заболеваний печени открывают мезенхимальные стромальные клетки (МСК), механизм действия которых изучался в эксперименте на мышах на модели ПСХ. Результаты показали, что в условиях холестатического поражения печени подкожное введение МСК так же эффективно, как и внутривенное, обеспечивает выраженное противовоспалительное действие. Этот эффект опосредуется секретируемыми факторами, угнетающими активацию эндотелиальных клеток и снижающими проникновение воспалительных клеток в печень.

L. Liao, K.M. Schneider, M. Frissen и соавт. (Германия, Китай, Швеция, Испания) показали важное значение изучения взаимосвязи «кишечник – печень» в прогрессировании ПБХ у Mrd2-/- мышей. ПБХ тесно ассоциирован с воспалительными заболеваниями кишечника, однако связь данной патологии с микробиоценозом кишечника и врожденным иммунным ответом неясна, что и стало предметом изучения интернационального коллектива авторов. Полученные в экспериментальных исследованиях данные показали: Mdr2-ассоциированный холестаз вызывает дисбиоз кишечника с транслокацией эндотоксина и бактерий в воротной вене и последующей активацией NLRP3 инфламмасом, что способствует повреждению печени.

Иммуномодулирующие механизмы новой желчной кислоты (24-нор-урсодезоксихолевой кислоты) были изложены в докладе **C.I. Zhu, N. Boucheron, C.D. Fuchs и соавт. (Австрия)**. Потенциальные модулирующие эффекты нор-УДХК на CD8 Т-клеточный иммунитет оценивали in vitro путем анализа пролиферации и дифференцировки, а также in vivo на модели вируса лимфоцитарного хориоменингита, индуцированного Т-клеточной иммунопатологией CD8, и на мышиной модели Mdr2 (Abcb4) ПСХ. Результаты исследований показали, что нор-УДХК имеет новый противовоспалительный механизм, влияющий на сигнальный путь mTOR и отличающийся от действия УДХК. Таким образом, нор-УДХК может представлять собой перспективный

иммунометаболический препарат для лечения Т-зависимых воспалительных заболеваний печени.

R. Taubert, N.T. Baerlecken, C. Lalanne и соавт. (Германия, Италия) показали, что по сравнению с традиционными маркерами, используемыми в диагностике аутоиммунного гепатита (АИГ) у взрослых, диагностическая ценность определения аутоантител против Huntingtin-связанного белка 1 (HIP1R) выше. Целью данного исследования был поиск новых альтернативных маркеров АИГ, так как используемые в клинической практике ANA, SMA, LKM и SLA антитела не имеют высокой чувствительности и специфичности. Выявлено, что уровень антител к HIP1R у пациентов с АИГ 1 и 2 типа был значительно выше по сравнению с участниками с другими заболеваниями печени ($p<0,001$).

Доклад **R. Charlotte, B. Annika, M. Krawchyk и соавт. (Германия)** носил название «Кишечникспецифическая делеция Abcg5/g8 приводит к перегрузке холестерином гепатобилиарной системы: патофизиология желчной липидной секреции». Известно, что перенасыщение холестерином желчи является первопричиной желчнокаменной болезни. Секреция холестерина в желчь происходит с помощью АТФ-зависимого транспортера ABCG5/G8, который экспрессируется в печени и тонкой кишке. В модели на мышах с инактивацией кишечного ABCG5/G8 транспортера, но его функционированием в печени исследователи показали, что это приводит к перегрузке и гиперсекреции холестерина, а также к уменьшению концентрации желчных кислот, фосфатидилхолина и общих липидов в желчи без нарушений диеты. Ученые считают, что для определения адаптивных механизмов при селективном недостатке холестерина и оттоке фитостерола в кишечнике необходимы дальнейшие исследования.

Тема доклада **M. Harms, H. Van Buuren, W.J. Lammer и соавт. (Нидерланды, Франция, Великобритания, Италия, Канада, Бельгия, США, Испания)** – «Лечение УДХК связано с длительной выживаемостью без трансплантации при ПБХ даже у пациентов без биохимических улучшений» – резюмировала данные поведенного исследования. Эффективность УДХК в первую очередь оценивается путем улучшения показателей щелочной фосфатазы и/или билирубина. Целью данного исследования было оценить взаимосвязь назначения УДХК с длительной выживаемостью без трансплантации у пациентов с ПБХ без улучшения данных биохимических показателей. Было обследовано 3902 пациента с ПБХ. Ученые доказали, что в данной когорте терапия УДХК увеличивает выживаемость без трансплантации независимо от улучшения биохимических показателей. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что УДХК может иметь дополнительные механизмы действия.

A. Guillot и соавт. (США) презентовали новую модель острого специфического повреждения билиарных клеток, которая помогла доказать ключевую роль циркулирующих моноцитов в развитии дуктулярной реакции и холестаза. Купферовские клетки являются популяцией печеночных макрофагов, в результате повреждения тканей они вместе с моноцитами играют основную роль в контроле воспалительных процессов и восстановлении тканей. Дуктулярные реакции, которые включают иммунную инфильтрацию, фиброгенез и пролиферацию холангиоцитов в портальных зонах печени, развиваются на фоне хронических заболеваний печени. Однако механизмы лежащих в основе повреждений и сам процесс регенерации остаются неясными, поскольку существует недостаточное количество способов моделирования специфических повреждений холангиоцитов.

Целью исследования было создать клеточно-специфическую модель, которая приводит к острой гибели клеток и позволяет изучить последующие иммунные реакции и регенеративные процессы в желчных протоках. Для реализации поставленной задачи авторами были выведены трансгенные мыши с экспрессией человеческого CD59 (hCD59) белка в Sox9-положительных клетках, что было смоделировано с помощью тамоксифензависимой Cre-рекомбиназы. Введенный токсин интермедилизин специфически прикреплялся к hCD59 и лизировал клетки-мишени. В качестве контроля использовались Cre-отрицательные hCD59-фланкированные однопометные мыши. Купферовские клетки и моноциты определяли при помощи иммуногистохимического анализа с использованием anti-Clec4f, anti-Iba-1.

После введения тамоксифена наблюдалась сниженная экспрессия hCD59 в клетках желчных протоков. Введение интермедилизина привело к специфичной гибели билиарных эпителиальных клеток у мышей трансгенной линии. В результате этого повреждение желчных протоков сопровождалось выраженным воспалительным процессом вокруг портальных зон, в основном за счет вовлечения GFP-положительных и Clec4f-отрицательных моноцитов, тогда как купферовские клетки не скапливались в поврежденных портальных зонах. Модель продемонстрировала, что снижение количества макрофагов редуцирует как регенерацию билиарных клеток, так и портальный фиброгенез, а также аккумуляцию желчных кислот, хотя повреждение билиарных клеток было идентичным.

Авторами был сделан вывод о том, что мыши с hCD59-Sox9Cre – инновационная клеточно-специфическая ситуационная модель для изучения острого повреждения билиарных клеток и последующей регенерации клеток желчных протоков. Моноциты играют важную роль в запуске дуктулярных реакций и развитии холестаза.

P. Munoz-Garrido (Дания) в своем докладе убедительно доказал роль дерегуляции miR при холангиокарциноме (ХКЦ), приводящей к гетерогенности опухоли и резистентности к медикаментозному лечению. Известно, что характерным признаком ХКЦ является геномная гетерогенность, приводящая к терапевтической резистентности, тем не менее молекулярный механизм этого процесса остается неизвестным. Проведено облучение секвенированной РНК (miRseq) 212 замороженных образцов. В условиях моделирования in vitro проанализировано 18 образцов ХЦК и линий неповрежденных клеток с интеграцией и дерегуляцией экспрессии miR и аберрантного гена. Проведен высокопроизводительный скрининг (HTS) >2700 вариантов miR первично неповрежденных холангиоцитов человека (НХЦЧ) и клеток при ХКЦ с оценкой их роли в регуляции пролиферации и морфологической структуре. Использованы гемцитабинрезистентные клетки при ХКЦ для оценки значения miR в развитии резистентной к медикаментозной терапии формы заболевания.

Для дифференцирования экспрессии дерегулированного miR образцы тканей больных с ХКЦ были разделены на внутрипеченочные (вХКЦ, n=99), перипортальные (пХКЦ, n=10) и дистальные (дХКЦ, n=18), в том числе изучались прилегающие ткани (n=63) и непораженные участки в качестве контроля (n=23).

Детерминация дерегулированной miR проводилась при помощи общепринятых методик (miRDeep/DEseq2). При сравнении с прилегающими тканями в опухолевых образцах определены 29 показательных miR. Оценивались корреляция аберрантно экспрессированного miR и система модели best fit для выборки miR с помощью HTS. Профили генной мутации и экспрессии клеток, пораженных ХЦК, а также прилежащих неповрежденных тканей были проанализированы и интегрированы с miR. В наборе мимикрированных miR в качестве контроля использовались siAKT (сниженная пролиферация) и таурохолевая кислота (повышенная пролиферация). Морфологические изменения были определены с помощью окраски мембран флуоресцентным фаллоидином. Исследование НХЦЧ выявило 50 miR, которые значительно усиливали нормальную регенерацию, среди них mir-26b был повышен при ХЦК. При этом 35 miR значительно ингибировали клеточную пролиферацию и будут далее детально изучены как предполагаемые мишени ХЦК.

Результатом исследования стали новый биологический и молекулярный взгляд на гетерогенность ХЦК и расширение существующих познаний о патобиологии химиорезистентности, обусловленной miR. Дальнейший анализ, направленный на определение новых целевых точек приложения препаратов, продвинет биологическую значимость miR в терапевтическом аспекте изучения ХЦК.

C. Berasain (Испания) остановился на ранее не известной роли амфирегулина в метаболизме желчных кислот (ЖК) и защите от холестатического повреждения печени. Множество острых и хронических заболеваний печени ассоциируется с синдромом холестаза. Внутрипеченочное накопление ЖК может привести к гибели гепатоцитов и холангиоцитов. В ответ на повреждение запускаются защитные и регенераторные реакции для восстановления архитектоники и функционирования печени. Однако следствием хронизации репаративной функции могут стать фиброз и канцерогенез. Глубокое понимание этих процессов необходимо для разработки гепатопротекторных стратегий, таких как антифибротическая и антинеопластическая терапия. Активация системы через рецепторы эпидермального фактора роста (РЭФР) необходима для запуска регенерации после большинства экспериментальных повреждений печени, в том числе холестатических. РЭФР могут быть активированы широким спектром факторов роста, среди которых и амфирегулин (АР), который был определен как ключевой медиатор регенерации печени.

В исследовании изучена роль АР в холестатическом повреждении печени и, соответственно, регуляции экспрессии АР, а также синтеза ЖК. Использованы две модели холестатического повреждения печени: лигирование желчного протока и введение альфа-нафтил-изотиоцианата (АНИТ) мышам дикого типа (АР-ДТ) и АР-модифицированным (АР-М) мышам. Экспрессия АР изучалась в образцах печени пациентов с ПБХ и ПСХ, мышей и в культивированных клетках печени, подверженных действию ЖК;

Продолжение на стр. 16.

Н.В. Харченко, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев; **И.Н. Скрыпник**, д.м.н., профессор, ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава; **Т.Д. Звягинцева**, д.м.н., профессор, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Новости мировой гепатологии 2018

По итогам Международного гепатологического конгресса ILC-2018, 11-15 апреля, Париж, Франция

Продолжение. Начало на стр. 14.

фарнезоид-Х-рецептор-модифицированных мышей (FXR-M) после лигирования желчного протока. Цитопротекторные свойства АР оценивалась в условиях in vitro и in vivo.

Регуляция мРНК и белка АР была сильнее в печени пациентов с ПБХ и ПСХ (в гепатоцитах и холангиоцитах). Оральное введение ЖК мышам индуцировало экспрессию АР в подвздошной кишке и печени, а введение холестирамина снижало постпрандиальную гиперрегуляцию АР в подвздошной кишке и печени. У мышей типа АР-М наблюдались большая экспрессия Cyp7a1 и концентрация внутрипеченочных ЖК, чем у мышей АР-ДТ. Печеночная экспрессия АР была значительно усилена в группах с лигированием желчного протока и введением АНИТ мышам типа АР-ДТ. Более острым повреждение печени было среди АР-М мышей. ЖК частично индуцировали экспрессию АР в культивированных клетках через FXR-рецепторы. После лигирования желчного протока у мышей FXR-M экспрессия АР в печени была ниже, чем у мышей FXR-ДТ. Лечение препаратами АР защищало культивированные клетки печени на моделях лигирования желчного протока и токсичности ЖК.

Исследователями сделан важный вывод о том, что АР участвует в физиологическом гомеостазе ЖК, оказывая гепатопротекторное действие, защищая печень от воздействия токсичных желчных кислот. Экспрессия печеночного АР активируется при холестазе, частично через FXR.

Международный опыт применения ведолизумаба (VDZ) для лечения ПСХ и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) был проанализирован в докладе **K. Williamson (Великобритания)**. Поскольку мишенями VDZ являются лимфоциты кишечника, которые также играют роль в патогенезе ПСХ, использование данного препарата для лечения ПСХ является довольно обоснованным. Доказана эффективность VDZ в лечении ВЗК, однако не существует достаточно данных о его эффективности при сочетании ПСХ/ВЗК. Международной группой был проведен ретроспективный поиск пациентов с ПСХ, которые принимали VDZ для лечения ВЗК. Получены демографические данные и результаты анализов печеночных ферментов, а также информация об ответе на терапию ВЗК, что позволило сравнить показатели до лечения, на 42-й день терапии и при последнем осмотре. В исследование не были включены больные, принимающие VDZ после трансплантации печени. Парный t-тест использовался для сравнения данных до и после терапии VDZ.

Больные (n=60; 37 (61,7%) мужчин; средний возраст – 30 лет (13-86 лет); на момент установления диагноза ПСХ средний возраст – 25 лет, от 9 до 62 лет) с сочетанием ПСХ/ВЗК получали терапию VDZ в 11 центрах Северной Америки и Европы. Из них 54 (90%) пациента имели классический ПСХ, 4 (6,7%) – ПСХ мелких протоков, 2 (3,3%) – оверлап ПСХ и АИГ, 15 (20%) – цирроз. У 40 (66,7%) больных имел место язвенный колит, у 15 (20%) – болезнь Крона, у 4 (6,7%) – неустановленное ВЗК, у одного – неизвестный подтип ВЗК. Сопроводительную терапию УДХК принимали 35 (58,3%) пациентов; 33 (55%) больных ранее получали препараты анти-TNF, у 21 (35,5%) такое лечение не проводилось, у 6 участников сведений о приеме анти-TNF не было.

Средняя длительность лечения VDZ составляла 363 дня (14-2609 дней). Прием VDZ был прекращен у 28 (46,7%) пациентов во время обследования, преимущественно из-за недостаточной эффективности, в 3 случаях – ввиду развития побочных реакций, еще в трех – в связи с другими причинами (комплайенс, неуверенность в необходимости лечения), в одном случае причина отмены схемы неизвестна.

Средняя стартовая активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в 2,38 раза превышала верхнюю границу нормы (1,82-2,98), на 42-й день – в 2,59 раза (1,93-3,24; p=0,32), а во время последнего обследования (когда пациенты все еще принимали VDZ) – в 2,76 раза (2,09-3,44; p=0,06 vs стартовая активность). В сравнении со стартовой активностью ЩФ количество пациентов, у которых наблюдалось снижение ЩФ, составляло 43,9% на 42-й день, 59,9% – на момент последнего обследования, тогда как снижение активности ЩФ более чем на 40% отмечалось на 42-й день у 5,3% больных (8,8% на момент последнего обследования).

Установлено увеличение среднего показателя активности АЛТ: 61,6 МЕ/л (49,1-74,1) vs 79,8 МЕ/л (61,9-97,6; p=0,0078) при стартовом и завершающем обследованиях соответственно. Подобная картина наблюдалась и в отношении АСТ: 56,9 МЕ/л (43,4-70,4) vs 71,9 МЕ/л (54,6-89,1; p=0,055).

У 44 больных имели место эндоскопические данные по наличию ответа на лечение. У 25 (56,8%) больных отмечалось улучшение, у 19 (43,2%), напротив, ухудшение состояния или отсутствие эндоскопических изменений. У 60% больных с наличием ответа на терапию уровень ЩФ во время последнего обследования по сравнению со стартовыми цифрами снизился. У пациентов, не ответивших на лечение, лишь в 42,1% случаев отмечалось снижение концентрации ЩФ, однако эти данные не достигли уровня статистической значимости (p=0,36).

Авторы пришли к выводу, что VDZ является эффективным препаратом для лечения пациентов с ВЗК и ПСХ/ВЗК. При этом изменений со стороны ЩФ не наблюдалось (была даже тенденция к росту ЩФ), активность АЛТ также незначительно повысилась, что объясняется проведением курса лечения ПСХ.

F. Ravaioli (Италия) выступил с докладом «Модель определения высокого риска развития варикозно расширенных вен пищевода, базирующаяся на измерении плотности селезенки: критерии Baveno VI и др.». Согласно рекомендациям Baveno VI, ФЭГДС можно не проводить пациентам с хроническим активным заболеванием печени (хАЗП), у которых плотность печени (ПП) <20 кПа, а количество тромбоцитов >150 000/мм^3. Определялась плотность селезенки (ПС) у пациентов с высоким риском развития варикозно расширенных вен (ВР ВРВ) и оценивалась безопасность критериев Baveno VI и ПС применительно к возможности избежать проведения эндоскопии.

Ретроспективно проанализированы данные 498 пациентов с хАЗП, которые в период с 2012 по 2016 год были направлены в территориальный центр. Всем пациентам с помощью транзиторной эластографии (ТЭ) оценены ПП и ПС, определено количество тромбоцитов и выполнена ФЭГДС. Проведены мультивариантный анализ и валидизация для определения роли ПС как прогностического фактора ВР ВРВ. Окончательные данные состояли из 54 случайно отобранных случаев и 129 случайно отобранных из базы контрольных пациентов (изначально – 100 и 398 случаев соответственно); валидационная выборка включила 46 случаев патологии и 123 контрольных случая.

В мультивариативном анализе ПС (ОР=1,108; 95% ДИ=1,072-1,145), ПП (ОР=1,068; 95% ДИ=1,042-1,096), число тромбоцитов (ОР=0,985; 95% ДИ=1,979-0,993) и класс В по шкале Чайлда-Пью (ОР=3,066; 95% ДИ=1,654-1,692) являлись независимыми предикторами ВР ВРВ. С целью идентификации посредством использования ROC-кривых ПС наиболее точным показателем ПС для исключения ВР ВРВ (соответствует низкой вероятности (<5%) ВР ВРВ) была выбрана граница ≤46 кПа. Такое значение ПС в исключении ВР ВРВ показало чувствительность 97,8% и специфичность 44,9%, NPV – 98,9%, LR – 0,05. Используя определенный критерий отсечения (≤46 кПа) или критерии Baveno VI, 36,7% и 21,7% пациентов валидизационной когорты могли бы избежать ФЭГДС с вероятностью 1% ВР ВРВ в обоих случаях оценки. Комбинация ПС и критериев Baveno VI позволила бы избежать проведения ФЭГДС еще в 22,5% случаев по сравнению с использованием критериев Baveno VI без ПС, таким образом достигнув показателя отсутствия необходимости проведения ФЭГДС 44,2% с вероятностью ВР ВРВ <5%.

Автор полагает, что ПС не является независимым предиктором наличия ВР ВРВ, но служит точным неинвазивным методом исключения ВР ВРВ, а в комбинации с критериями Baveno VI этот алгоритм может быть использован с высокой безопасностью для того, чтобы избежать значительного количества ненужных эндоскопий.

На международном конгрессе также были представлены новые клинические практические рекомендации EASL по лечению вирусного гепатита С, по ведению пациентов с декомпенсированным циррозом печени, алкоголь-зависимыми заболеваниями печени, гепатоцеллюлярной карциномой и вирусным гепатитом Е.

Хвороби щитоподібної залози та вагітність

Продовження. Початок на стор. 3.

Отже, що слід робити в щоденній лікарській практиці? У рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації з діагностики та лікування хвороб ЩЗ під час вагітності та в післяпологовому періоді (2017) зазначено, що в більшості регіонів світу вагітним жінкам або жінкам, які планують вагітність, слід приймати 150 мкг йоду у формі калію йодиду щоденно. Оптимальним часом початку прийому йоду є 3 міс до планованої вагітності.

На жаль, більшість полівітамінів містять йод у досить малій кількості, що не дозволяє створити оптимальну для зачаття та профілактики акушерсько-неонатальних ускладнень концентрацію (Vandevijvere S. et al., 2013). На відміну від стандартних полівітамінів, Йодомарин® 200 («Берлін-Хемі АГ», Німеччина) містить 262 мкг калію йодиду в 1 таблетці, що відповідає 200 мкг йодиду. Ця доза забезпечує досягнення необхідної концентрації йоду в сироватці крові.

У щоденній практиці лікар зазвичай спостерігає 3 типові ситуації: вагітність у поєднанні з лікованим раніше гіпотиреозом, у т. ч. субклінічним; вагітність з нещодавно виявленим гіпотиреозом; вагітність із встановленим гіпотиреозом, що потребує лікування. Американська тиреоїдна асоціація надає чіткі рекомендації щодо ведення таких пацієнток.

• Для лікування вагітних на сьогодні рекомендується лише пероральний левотироксин; не слід застосовувати препарати трийодтироніну чи висушеної ЩЗ.

• Жінкам з встановленим діагнозом гіпотиреозу, які лікуються та планують вагітність, необхідно до зачаття визначити рівень ТТГ та скоригувати дозу левотироксину до досягнення ТТГ від нижньої межі норми до 2,5 мОд/л.

• Вагітним з нещодавно виявленим маніфестним гіпотиреозом слід приймати левотироксин у дозі 2,33 мг/кг/добу в разі ТТГ >10 мОд/л або в дозі 1,42 мг/кг/добу у випадку ТТГ 4,2-10 мОд/л (Abalovich M. et al., 2013).

• При вперше виявленому субклінічному гіпотиреозі та ТТГ >2,5 мОд/л вагітним показане визначення антитіл до тиреопероксидази.

• Вагітні з встановленим гіпотиреозом, які лікувалися раніше, зазвичай потребують збільшення дози левотироксину на 20-30%, яке можуть провести самостійно, негайно повідомивши про це лікарю. Один з найпростіших способів такого збільшення – прийом двох додаткових таблеток на тиждень.

• Жінкам з явним чи субклінічним гіпотиреозом та особам, які належать до групи ризику гіпотиреозу (з антитілами до тканин ЩЗ, після гемітиреоїдектомії або лікування радіоактивним йодом), рекомендується визначати сироватковий ТТГ кожні 4 тиж до середини гестації та щонайменше 1 раз упродовж 30 тиж гестації.

• Що стосується післяпологового періоду, у цей час слід зменшити дозу левотироксину до преконцепційного рівня та провести визначення ТТГ приблизно через 6 тиж після пологів.

Загалом кажучи, лікарська тактика залежить від наявності антитіл до тиреопероксидази та рівня ТТГ.

Для контролю популяційного здоров'я велике значення мають скринінгові стратегії, тобто виявлення захворювання в осіб без симптомів/ознак патологічного стану. Однак надмірне захоплення скринінгом має свої недоліки, серед яких – гіпердіагностика, підвищена тривожність пацієнтів, призначення зайвих подальших обстежень чи лікування. На сьогодні не існує доказів за чи проти загального скринінгу відхилень ТТГ на ранніх стадіях вагітності або в преконцепційному періоді (крім жінок, які використовують репродуктивні технології). Загальний скринінг для виявлення низьких концентрацій вільного тироксину також не рекомендується. У разі підтвердження вагітності аналіз на ТТГ слід рекомендувати жінкам з факторами ризику хвороб ЩЗ, як-от: анамнез гіпо- чи гіпертиреозу; ознаки дисфункції ЩЗ; наявність антитиреоїдних антитіл чи зобу; анамнез опромінення голови чи шиї, хірургічних втручань на ЩЗ; вік >30 років; наявність цукрового діабету 1 типу чи інших аутоімунних хвороб; викидні, передчасні пологи, неплідля в анамнезі; ≥2 вагітностей в анамнезі; сімейний анамнез хвороб ЩЗ чи аутоімунних патологій; морбідне ожиріння (індекс маси тіла >40 кг/м^2); застосування аміодарону, літію, йодовмісних контрастних препаратів; проживання в регіоні з помірним/тяжким йододефіцитом.

Хоча офіційні рекомендації не радять проводити загальний скринінг субклінічного гіпотиреозу, більшість авторів зазначають про потребу в ньому у зв'язку з вираженим сприятливим впливом лікування левотироксином на акушерські наслідки. На жаль, досі невирішеними залишаються ще деякі питання щодо скринінгу. Зокрема, чи слід включати вільний тироксин та антитіла до тиреопероксидази до скринінгових тестів? Як часто необхідно вимірювати ТТГ? Якими є подальші обстеження в разі виявлення змін? При якому рівні ТТГ слід розпочинати лікування тироксином? Як моніторувати лікування в цих пацієнток? Чи потрібно продовжувати тироксинотерапію після пологів?

Отже, доповідь професора Kris Poppe охопила ключові проблеми ведення вагітних пацієнток з порушеннями функціонування ЩЗ, зокрема субклінічним та явним гіпотиреозом. Своєчасне обстеження та лікування відповідно до рекомендацій, а також преконцепційний початок прийому йоду з подальшим продовженням протягом усього терміну вагітності є запорукою контролю патологій ЩЗ у цього контингенту.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

НОВОСТИ ВОЗ

Профилактика инфицирования вирусом гепатита В: основные ориентиры и целевые показатели

Вирус гепатита В (HBV) выступает одной из ведущих причин смертности и заболеваемости. В текущем выпуске Бюллетеня ВОЗ опубликованы систематический обзор и метаанализ, которые оценивают долгосрочное воздействие иммунизации грудных детей против гепатита В на распространенность HBV-инфекции. Результаты этого исследования позволяют сделать три основных вывода. Во-первых, вакцина против гепатита В эффективна для профилактики HBV-инфекции у детей грудного возраста и существенно влияет на распространенность инфекции вирусного гепатита В в течение более чем 15 лет после ее введения. Во-вторых, всеобщая иммунизация грудных детей, рекомендованная ВОЗ, оказывает более эффективное воздействие на уровне населения (сокращая распространенность инфекции на $^3/_4$), чем целевая иммунизация детей, которые родились у матерей, инфицированных вирусом гепатита В (что снижает распространенность инфекции на $^2/_3$). В-третьих, результаты указанного анализа наряду с недавно представленными докладами о расширении охвата вакцинацией против гепатита В в мировом масштабе свидетельствуют о том, что во все большем числе стран новые поколения растут, подвергаясь все меньшему риску инфицирования вирусом гепатита В.

Эти выводы имеют важные последствия для глобальной элиминации гепатита В. Во-первых, иммунизация путем введения одной дозы при рождении, за которой следуют 2 дополнительные дозы в грудном возрасте, лежит в основе работы по достижению целевого показателя, связанного с сокращением распространенности гепатита В, в рамках усилий по его элиминации. Предстоит сделать еще немало, чтобы введение дозы вакцины против гепатита В при рождении вошло в программы плановой иммунизации. Всеобщая иммунизация с помощью дозы вакцины, вводимой при рождении, осуществляется только в 101 стране, еще у 20 стран имеются целевые программы, тогда как в остальных – государственный сектор не обеспечивает новорожденных вакциной против гепатита В. Наиболее значительная доля детей грудного возраста, не получающих дозу вакцины при рождении, приходится на Африканский регион ВОЗ.

В странах, где введена в действие программа иммунизации, долгосрочная эффективность вакцины против гепатита В для профилактики хронической HBV-инфекции будет обеспечивать дополнительное воздействие на следующие поколения в том, что касается профилактики передачи HBV при рождении и в раннем возрасте. Дети, прошедшие вакцинацию 20 лет назад, сегодня становятся родителями. Благодаря снижению распространенности HBV-инфекции у беременных женщин может быть разорван порочный круг перинатальной передачи вируса. Кроме того, иммунизация отцов приводит к сокращению передачи инфекции в семьях, или горизонтальной передачи. Это означает, что снижается и риск инфицирования детей раннего возраста. Следовательно, преимущества иммунизации против гепатита В для общественного здравоохранения приобретают еще более масштабный характер.

Во-вторых, прогресс в элиминации горизонтальной передачи вируса гепатита В детям раннего возраста ведет к тому, что деятельность по профилактике гепатита В будет постепенно расширяться, распространяясь на профилактику интранатальной и внутриутробной передачи HBV. Расширение деятельности за счет включения дополнительных мер, таких как использование иммуноглобулина против гепатита В и противовирусного препарата для женщин с высокой концентрацией вируса гепатита В, может дополнительно сократить передачу вируса от матери к ребенку.

В-третьих, необходимо прилагать усилия для снижения смертности и заболеваемости среди тех 257 млн человек, которые живут с HBV во всем мире. Взрослые люди, живущие с вирусом гепатита В, подвергаются высокому риску развития хронических заболеваний печени, цирроза и гепатоклеточной карциномы. Смертность от декомпенсированного цирроза и гепатоклеточной карциномы достигла почти 900 тыс. случаев в 2015 г. и будет продолжать расти, если не будет расширен масштаб тестирования и лечения. В наши дни доступны противовирусные препараты для лечения вируса гепатита В, которые служат эффективным средством профилактики цирроза, гепатоклеточной карциномы и смерти. Срок патентов на эти препараты истек, и в 2016 г. Механизм анализа мировых цен ВОЗ сообщил о том, что средняя цена лечения генерическим препаратом тенофовира в течение 1 года составляет 32,24 доллара США.

В 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения рассмотрела имеющиеся проблемы, а также возможности и пришла к выводу, что элиминация вируса гепатита В как угрозы для общественного здравоохранения достижима. Что касается цели, связанной с сокращением распространенности вируса, следующим глобальным этапом станет снижение к 2020 г. распространенности вируса у детей в возрасте 5 лет до уровня <1%. Этого результата можно достичь с помощью вакцинации, включая введение дозы вакцины при рождении, а измеряется он путем обследования с использованием биомаркеров, которое позволяет оценить распространенность вируса гепатита В среди детей. Достижение целевого показателя 2020 года проложит путь для достижения в дальнейшем амбициозного целевого показателя 2030 года, который заключается в сокращении распространенности вируса гепатита В до 0,1%.

В настоящее время ВОЗ определяет, какие мероприятия будут необходимы и какие методы будут использоваться для достижения целевого показателя 2030 года и его измерения. Будет уделяться больше внимания проспективному наблюдению за детьми, родившимися у матерей, инфицированных вирусом гепатита В, что согласуется с методами и подходами, которые применяются в настоящее время для предотвращения перинатального инфицирования вирусом иммунодефицита человека и сифилисом, при важном дополнительном преимуществе всеобщей иммунизации. Это может привести к комплексной тройной элиминации передачи от матери к ребенку всех трех инфекций.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

Подготовила ***Ольга Татаренко***

Практическая гастроэнтерология сегодня: тренды и перспективы

27-28 сентября в Днепре прошла научно-практическая конференция с международным участием «X Гастроэнтерологическая неделя». Двухдневная научная программа включила в себя доклады ведущих украинских экспертов и мастер-классы европейских ученых.

Работу конференции открыл доклад **директора ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», доктора медицинских наук, профессора Юрия Мироновича Степанова**, который он посвятил вопросам гастроэнтерологической помощи населению в Украине.

– Удельный вес патологий пищеварительного тракта в общей структуре распространенности составляет 9,8% и занимает 3-е место после болезней кровообращения и респираторного тракта. В структуре заболеваемости по классам удельный вес гастроэнтерологических патологий составляет 4,1% и занимает 7-е место. За последние 4 года показатели распространенности расстройств органов пищеварения несколько снизились.

По последним данным, болезни органов пищеварения широко распространены среди молодых людей. Более половины (57,5%) пациентов с гастроэнтерологической патологией – это люди трудоспособного возраста. Наибольшая заболеваемость органов пищеварения регистрируется в Киевской, Днепропетровской и Черниговской областях, наименьшая – в Запорожской, Львовской, Волынской.

В 2017 году по сравнению с показателями 2014-2015 гг. уменьшились уровни заболеваемости гастритом и дуоденитом, возросли случаи функциональной диспепсии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Эти изменения объясняются более дифференцированным подходом врачей к диагностике в соответствии с международными рекомендациями по морфологической верификации хронического гастрита.

Также отмечается тенденция к снижению распространенности кислотозависимых патологий. Вместе с тем необходимо отметить, что в Украине достаточно высокими остаются показатели заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

К сожалению, отмечается рост распространенности заболеваний органов панкреатобилиарной зоны как среди взрослых, так и среди детей. Особое опасение среди гастроэнтерологов вызывает все нарастающая распространенность желчекаменной болезни и заболеваний печени в детской популяции.

Также выросло число оперативных вмешательств на органах пищеварительного тракта на 6,5% по сравнению с 2014 годом. Операции на органах пищеварения по частоте занимают третье место после вмешательств на женских половых органах и коже. Удельный вес гастроэнтерологических операций в структуре хирургической помощи в Украине составляет 13,69%. Послеоперационная летальность за 4 года снизилась на 5,8%, но все еще остается высокой после хирургического лечения язвенной болезни и патологии поджелудочной железы. На 4,3% уменьшилось количество неотложных абдоминальных хирургических вмешательств, однако поздняя госпитализация (позже 24 ч) остается важной проблемой в данной области хирургии.

Важно отметить, что количество эндоскопических исследований увеличилось по всей Украине: эзофагогастродуоденоскопий – на 4,5%, колоноскопий – на 14,5%. Эти позитивные изменения крайне важны для раннего выявления рака и предраковых состояний желудка и кишечника.

Профессор Дан Думитраску (г. Клуж-Напока, Румыния) представил свой доклад по актуальным вопросам диагностики и лечения синдрома раздраженного кишечника (СРК).

– Многолетние результаты исследований показали, что функциональные нарушения пищеварения представляют собой нарушения взаимодействия между кишечником и мозгом. Они классифицируются по симптоматике, связанной со следующими изменениями: моторика, висцеральная гиперчувствительность, мукозная и иммунная функции, функционирование кишечной микробиоты и центральной нервной системы. Под функциональными нарушениями пищеварения понимают общие нарушения, характеризующиеся стойкими и повторяющимися желудочно-кишечными симптомами и не вызванные структурными или функциональными аномалиями. В Римских критериях III этот термин был диагнозом исключения с неопределенным алгоритмом. В новых критериях для опорной классификации предложены топографическая и возрастная классификации, которые упрощают процесс постановки диагноза.

Что касается функциональных расстройств кишечника, различают:

- СРК;
- функциональный запор;
- функциональную диарею;
- функциональное вздутие живота;
- неспецифическое функциональное расстройство кишечника;
- запор, вызванный опиатами.

Согласно Римским критериям IV, СРК устанавливают при наличии таких клинических симптомов, как периодическая боль в области живота, в среднем не реже 1 дня в неделю за последние 3 месяца, которая связана с процессом дефекации и наблюдается на фоне измененной частоты или формы (внешнего вида) стула. Эти симптомы фиксируются не менее 3 мес и возникли не ранее 6 мес от начала диагностики.

Распространенность СРК в мире значительно колеблется и остается не до конца выясненной из-за неоднородности исследований. В некоторых странах она составляет 0-4,9%, в других – более 20%. По мнению экспертов рабочей группы Римского фонда, необходимо обратить особое внимание на региональные и межкультурные различия, которые вероятней всего прольют свет на патогенез этого заболевания.

На основании длительного изучения СРК отмечено, что патогенез заболевания является мультифакторным. Согласно современным представлениям, в его основе лежит нарушение взаимодействия между центральным, автономным спинальным и энтеральным локусами нервной системы. В качестве триггерных факторов, приводящих к указанному нарушению, следует выделить хронический стресс и психосоциальные факторы, генетическую предрасположенность, пищевые привычки, кишечные инфекции, измененный кишечный барьер и многие другие.

Согласно принятым нормам, СРК рассматривают как диагноз исключения, то есть перед тем как его установить, нужно доказать отсутствие других заболеваний кишечника у больного. В 2017 году в авторитетном гастроэнтерологическом издании United European Gastroenterology Journal была опубликована статья P. Moayyedi, F. Mearin, F. Azpiroz и соавт., в которой ученые предложили упрощенный алгоритм диагностики СРК. Если у пациента появляются симптомы рецидивирующей, тягостной абдоминальной боли и нарушения ритма дефекации (запор, диарея, их чередование) в течение 3 месяцев, необходимо собрать анамнез и провести физикальное обследование. При подозрении на органическую патологию пищеварительной системы назначить дообследование. Если нет подозрений на данную патологию, следует установить диагноз СРК. Следующим этапом необходимо определить триггеры симптоматики (диета, стресс), оценить отрицательное влияние симптомов на повседневную активность, оценить сопутствующие заболевания и психологическое состояние, учесть ценности и предпочтения пациента.

Хотя опорными диагностическими симптомами являются абдоминальная боль и нарушение ритма дефекации, не следует оставлять без внимания другие симптомы со стороны пищеварительной системы (вздутие живота, метеоризм) или других органов и систем (мигрень, цистит, диспареуния и др.), которые могут дополнительно свидетельствовать в поддержку диагноза СРК.

Всем пациентам с СРК показан развернутый анализ крови, уровень С-реактивного белка и кальпротектина для исключения воспалительных заболеваний кишечника. В остальных случаях следует назначать дополнительные обследования в соответствии с клинической ситуацией.

Современные подходы к лечению включают в себя:

- модификация диеты и образа жизни;
- фармакологическое лечение;
- психологические методы коррекции;
- альтернативные методы.

Рекомендации по правильному питанию советуют культивировать здоровые пищевые привычки у пациентов с СРК, несмотря на ограниченную доказательную базу. Среди пациентов с СРК наблюдается большее число людей с нерегулярным питанием, чем среди лиц без СРК. Нерегулярный прием пищи может влиять на моторику прямой кишки и тем самым вносить свой вклад в симптоматику СРК. Относительный риск СРК в 2-4 раза выше среди людей, которые питаются импульсивно.

Доказано, что кофе усиливает моторику прямой кишки у здоровых людей, но роль кофеина в СРК до конца не ясна. В нескольких исследованиях чай и кофе указаны среди пищевых продуктов, связанных с симптомами СРК. Однако среди пациентов с СРК не было отмечено большего употребления кофе, чем среди здоровых лиц.

Также психологические интервенции могут быть показаны при СРК. Среди психологических факторов, изучаемых при СРК, наибольшее влияние имеют соматизация и катастрофизация. Когнитивно-поведенческая психотерапия сосредоточена на замене безуспешных стратегий справляться со стрессом на более позитивное восприятие. Она эффективна в уменьшении гастроинтестинальных симптомов при СРК.

Рациональным подходом к терапии абдоминальной боли при СРК является использование спазмолитиков, которые купируют боль, регулируют кишечный транзит и могут быть полезны при вздутии живота.

Вопросам лекарственного поражения печени у пациентов, получающих химиотерапию, посвятил свой доклад **профессор Бруно Винчензи (г. Рим, Италия)**.

– Лекарственное повреждение печени (ЛПП) наиболее часто вызывают антибиотики, статины, сартаны, антиаритмические средства, тиазолидиндионы, пероральные контрацептивы, нестероидные противовоспалительные средства и химиопрепараты.

Прямое ЛПП, как правило, предсказуемое, стереотипное, дозозависимое и потенциально затрагивает всех пациентов, принимающих то или иное лекарство. Идиосинкразическое ЛПП проявляется редко, обусловлено индивидуальной восприимчивостью пациентов, оно непредсказуемо, многообразно и не зависит от дозы. Возможными факторами идиосинкразического ЛПП являются: беременность, нарушение питания, ожирение, сахарный диабет, сопутствующие заболевания, курение, употребление алкоголя, инфекции, особенности метаболизма лекарства и межлекарственные взаимодействия.

Необходимо учитывать, что патогенез гепатотоксичности при ЛПП недостаточно изучен. Вероятно, провоспалительные цитокины, а также дефицит глутатиона и свободные радикалы приводят к сбою механизмов

детоксикации в печени. Различают несколько вариантов ЛПП: гепатоцеллюлярный, холестатический, смешанный. Гепатоцеллюлярный вариант характерен в наибольшей степени для ЛПП, вызванного макролидами, нестероидными противовоспалительными средствами, экстрактами зеленого чая. Амоксициллин/клавуланат и анаболические стероиды вызывают преимущественно холестатический вариант ЛПП, фторхинолоны и амиодарон – смешанные варианты ЛПП.

Основным этиотропным лечением для ЛПП является отмена лекарственного средства, вызвавшего повреждение печени. Одобренного антидота для терапии острой печеночной недостаточности при ЛПП нет. Для купирования зуда при холестазе могут использоваться антигистаминные препараты. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в подобных клинических ситуациях не установлена.

Применение химиопрепаратов в большинстве случаев вызывает идиосинкразическое ЛПП. Примером может служить гепатотоксичность оксалиплатина и иринотекана, которые, по данным J.N. Vauthey (2006), могут вызывать стеатоз и дилатацию синусоидальных капилляров у 18-20% пациентов, получающих лечение. Среди больных со стеатогепатитом на фоне химиотерапии отмечалась повышенная в сравнении с пациентами без стеатогепатита 90-дневная смертность (14,7 против 1,6%).

По мере получения широкой клинической распространенности препараты таргетной противоопухолевой терапии (гефитиниб, иматиниб, сорафениб, сунитиниб) все чаще становятся причиной ЛПП. Иммунотерапия в большей степени связана с развитием аутоиммунного гепатита, чем с формированием стеатоза, стеатогепатита. Тяжелая гепатотоксичность более часто проявляется при комбинированной иммуно- и химиотерапии либо таргетного лечения.

Одним из перспективных направлений в лечении химиоиндуцированных ЛПП является применение адеметионина. Пока не проводилось масштабных исследований для того, чтобы оценить, как прием адеметионина может влиять на метаболизм химиотерапевтических препаратов. Однако есть отдельные клинические данные о том, что молекула адеметионина способна уменьшать повреждающее действие химиопрепаратов на печень.

Доктор медицинских наук, профессор Елизавета Степановна Сирчак (кафедра пропедевтики внутренних болезней Ужгородского национального университета) в своем докладе представила слушателям редкие варианты наследственных гипербилирубинемий.

– Наследственные негемолитические гипербилирубинемии (пигментные гепатозы) – это группа наследственных или наследственно обусловленных энзимопатий, которые характеризуются нарушением обмена билирубина и хронической или преходящей желтухой без выраженного нарушения функции печени, явных признаком гемолиза или холестаза. Доброкачественные гипербилирубинемии чаще всего имеют семейный характер и передаются по доминантному типу.

Опорными симптомами для диагностики гипербилирубинемии служат:

- иктеричность склер (интенсивное окрашивание наблюдается редко) преходящего характера;
- частичное желтоватое окрашивание кожи ладоней, подошв, паховой области, носогубного треугольника;
- боль, тяжесть в правом подреберье (особенно в период усиления иктеричности);
- тошнота, отсутствие аппетита, запоры или поносы;
- астеновегетативные расстройства: быстрая утомляемость, снижение концентрации внимания, слабость, потливость, бессонница, депрессия.

На сегодняшний день различают непрямые / неконъюгированные гипербилирубинемии (синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра, синдром Люси-Дрисколл) и прямые / конъюгированные гипербилирубинемии (синдром Дабина-Джонсона, синдром Ротора, болезнь Байлера).

Синдром Криглера-Найяра протекает по двум типам. Тип I характеризуется полным отсутствием фермента уридилдифосфоглюкуронилтрансферазы (УДФГТ), необходимого для конъюгации билирубина в печени. Этот синдром проявляется уже в первые дни жизни ребенка резким повышением неконъюгированного билирубина в крови (>200 мкмоль/л) и клиникой тяжелой ядерной желтухи (мышечный гипертонус, опистотонус, нистагм, судорожный синдром, атетоз). Печеночные пробы, гистологическое исследование печени у таких пациентов не выходят за пределы нормы. Лечение фенобарбиталом неэффективно, в таком случае результативна фототерапия, холестерамин, энтеросорбенты. При синдроме Криглера-Найяра II типа УДФГТ синтезируется, однако активность этого фермента значительно снижена. Повышение уровня непрямого билирубина (до 200 мкмоль/л) появляется в первые месяцы жизни ребенка, разворачивается клиническая картина билирубиновой энцефалопатии. Такие пациенты дают положительный ответ на терапию фенобарбиталом из расчета 8-20 мг/кг массы тела больного.

Синдром Жильбера наследуется по аутосомно-доминантному типу и определяется снижением активности УДФГТ, нарушением энергозависимого захвата гепатоцитами билирубина, что связано с изменением структуры мембранного белка-транспортера печеночной клетки. Проявляется синдром в молодом возрасте (7-30 лет) и характеризуется триадой симптомов: ксантелазмой век, «печеночной маской» (желтуха), периодичностью симптомов. В 12% случаев этот синдром сочетается с различными вариантами дисплазии соединительной ткани. У пациентов с синдромом Жильбера положительные пробы связаны с голоданием (повышается уровень билирубина в ответ на голодание), фенобарбиталом (снижает уровень билирубина), никотиновой кислотой (повышает уровень билирубина).

Синдром Дабина-Джонсона встречается преимущественно на Среднем Востоке, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Данный синдром характеризуется нарушением транспорта билирубина в гепатоцит и обратно из-за несостоятельности АТФ-зависимой транспортной системы клетки. Нарушается поступление билирубина в желчь, рефлюкс билирубина в кровь из гепатоцитов. Синдром Дабина-Джонсона характеризуется острым началом заболевания: возникает лихорадка, желтуха, кожный зуд, боли в правом подреберье, диспептические явления, астенизация пациентов. Провоцирующими факторами для манифестации заболевания могут быть физическая нагрузка, психоэмоциональный стресс, прием анаболических стероидов или оральных контрацептивов, беременность. Для диагностики используется бромсульфалеиновая проба, которая демонстрирует выраженное замедление выведения контрастного вещества в желчь при холецистографии вплоть до отсутствия контрастирования желчного пузыря.

Синдром Ротора определяется нарушением экскреции билирубина и его захвата синусоидальным полюсом гепатоцитов. Заболевание манифестирует в детском и юношеском возрасте, сопровождается болью в правом подреберье и правой подвздошной области, желтухой, кожным зудом.

Синдром Люси-Дрисколл характерен для младенцев, находящихся на грудном вскармливании. В основе патогенеза данного синдрома – наличие в материнском молоке специфического ингибитора УДФГТ (3α-20β-прегнадиола), что приводит к нарушению конъюгации билирубина. Клинически синдром проявляется тяжелой гипербилирубинемией вплоть до билирубиновой энцефалопатии. Лечение заключается в прекращении грудного вскармливания.

Болезнь Байлера (злокачественный семейный холестаз) приводит к формированию перипортального фиброза и пролиферации желчных протоков, нарушению оттока желчи и формированию холестаза. Заболевание проявляется в первую неделю жизни, характеризуется выраженной желтушностью, гепатомегалией, спленомегалией, гипербилирубинемией (до 300 мкмоль/л) за счет конъюгированной фракции, а также крайне неблагоприятным прогнозом.

Директор ГП «Государственный научно-исследовательский центр по проблемам гигиены питания МЗ Украины», кандидат медицинских наук Олег Витальевич Швец посвятил свой доклад гепатопротекторным возможностям диеты.

Следует отметить, что гепатопротекция – комплекс интервенций, направленных на предотвращение прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени (ХЗП), включающий:

- отказ от употребления алкоголя;
- увеличение физической активности;
- снижение избыточной массы тела;
- диетотерапию;
- применение гепатопротекторных препаратов и диетических добавок;
- иммунопрофилактику – вакцинацию против вирусов А и В, вирусов гриппа.

Известно, что регулярная интенсивная физическая активность имеет самостоятельное позитивное влияние при ХЗП и способствует снижению избыточной массы тела. Проявляет выраженный эффект даже без целенаправленного снижения массы тела. Показано, что снижение веса достоверно влияет на регрессию морфологических изменений в печени: стеатоза при снижении массы тела на ≥5%, неалкогольного стеатогепатита – на ≥7%, фиброза – на ≥10%.

Регулярные физические нагрузки способствуют снижению количества внутрипеченочного жира, причем это происходит независимо от диеты. Кроме того, увеличение количества мышечной массы обратно коррелирует с количеством висцерального жира. Благодаря увеличению физической активности в печени повышается скорость выведения липопротеинов очень низкой плотности, уменьшается инсулинорезистентность, поступление липидов в гепатоциты. Потеря избыточной массы тела и увеличение физической активности способствуют снижению активности трансаминаз, регрессу морфологических изменений в печени, улучшению качества жизни больных с ХЗП.

Средиземноморская диета (СЗД) – одна из приоритетных моделей питания при ХЗП. СЗД включена в последние рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL) и имеет лучшую эффективность в сравнении с гипокалорийной диетой с низким содержанием жира.

Основные характеристики СЗД:

1. Рекомендованы к употреблению в больших количествах: оливковое масло (≥4 столовых ложек в день), орехи (не менее пригоршни в день), рыба (≥3 порций в неделю), бобовые (≥3 порций в неделю), овощи и фрукты. Жиры составляют до 40% дневной калорийности преимущественно за счет мононенасыщенных и омега-3-полиненасыщенных жирных кислот.

2. Существенно ограничивают сладкие напитки и соки, сладости, красное и обработанное мясо, технологически обработанные продукты. Углеводы составляют до 40% дневной калорийности.

Эффективность СЗД в сравнении с низкожировой/высокоуглеводной диетой показана в ряде клинических исследований: Fraser (2008), Bozzetto (2012), Ryan (2013), Travato (2014). Результаты СЗД достаточно изучены – это снижение липогенеза de novo, инсулинорезистентности, воспаления, оксидативного стресса, фиброгенеза.

Красное и обработанное мясо рекомендуется ограничить в рационе из-за большого количества насыщенных жиров и животного гемоглобина с одной стороны, а с другой – из-за присутствия в обработанном мясе консервантов, гетероциклических аминокислот, конечных продуктов гликирования. Последние представляют собой результат реакции моносахаридов (глюкозы и в большей степени фруктозы) с протеинами, аминокислотами, нуклеиновыми и жирными кислотами. Употребление конечных продуктов гликирования ассоциируется с оксидативным стрессом, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также является фактором риска развития и прогрессирования ЗХП.

В настоящее время достаточно изучены гепатопротекторные механизмы кофе и полифенолов какао. Регулярное употребление небольших порций кофе и черного горького шоколада способствует улучшению функционального состояния гепатоцитов и их метаболической стабильности у пациентов с ХЗП.

Таким образом, под гепатопротекцией следует понимать не только использование гепатопротекторной фармакотерапии, а целый комплекс интервенций. Сбалансированная диета, отказ от алкоголя и иммунопрофилактика – эффективные меры в лечении ХЗП.

Подготовила ***Мария Марчук***

Лізоцим як ензибіотик: потенційне рішення глобальної проблеми антибіотикорезистентності

Відкриття антибіотиків стало одним з найбільших досягнень медицини у XX ст. Проте через широке і часто нераціональне застосування цих препаратів людство стикнулося з новою проблемою – зростанням розповсюдженості антибіотикорезистентних штамів, зокрема бактерій з мульти- і панрезистентністю. Цю загрозливу ситуацію погіршує той факт, що нині практично відсутні нові класи антибіотиків з іншим механізмом дії, необхідні для стримування поширеності резистентних патогенів. Деякі експерти навіть висловлюють побоювання, що незабаром ми можемо повернутися в доантибіотичну еру. Отже, існує нагальна потреба в розробці інноваційних антибактеріальних агентів, активних проти мультирезистентних бактерій. Одним з перспективних класів нових, принаймні в аспекті клінічного застосування, протимікробних засобів є ензибіотики.

Термін «ензибіотик» (ензим + антибіотик) увійшов у наукову літературу у 2001 р. після публікації статті групи американських учених під керівництвом Вінсента Фішетті [1]. Професор В. Фішетті вивчав ферменти класу лізинів, які можуть руйнувати більшість грампозитивних і грамнегативних патогенів. Ці ферменти виявилися дуже потужними: лише декілька мікрограмів знищували мільйони мікроорганізмів за лічені секунди.

За сучасним визначенням, ензибіотики – це ферменти будь-якого походження, що мають антибактеріальну та/або протигрибкову і противірусну активність. Важливими перевагами ензибіотиків є унікальний механізм дії, активність проти мультирезистентних штамів, специфічність (відсутність негативного впливу на коменсальну мікрофлору) і низька імовірність розвитку резистентності. Сьогодні у відкритих базах даних EnzyBase та PhiBIOTICS [2, 3] містяться дослідження понад тисячі різних ензибіотиків, з-поміж яких найбільш вивченим щодо клінічного застосування є лізоцим.

Лізоцим як ензибіотик

Лізоцим, також відомий як мурамідаза, або N-ацетилмурамідгліканогідролаза, – це антимікробний фермент тваринного світу, що функціонує в складі вродженої імунної системи. В організмі людини лізоцим у високих концентраціях міститься в секретах, зокрема в сльозах, слині, слизі та грудному молоці, а також у цитоплазматичних гранулах макрофагів і поліморфноядерних нейтрофілів.

Лізоцим каталізує гідроліз глікозидних зв'язків пептидоглікану та хітину – основних компонентів клітинної стінки бактерій і грибів відповідно – з подальшим руйнуванням клітинної стінки і загибеллю мікроорганізмів (рис. 1). Мурамідазна активність вважається головним механізмом антибактеріальної дії лізоциму, проте є також докази неферментативних ефектів [4]. Наприклад, блокування каталітичної активності лізоциму шляхом мутації критичної амінокислоти в активному сайті (52-Асп → 52-Сер) не позбавляє його антимікробної активності. Лізоцим взаємодіє з антитілами і рецепторами Т-лімфоцитів, а також має лектиноподібну здатність розпізнавати бактеріальні вуглеводні антигени без літичної активності. Крім антибактеріальної і протигрибкової активності, лізоцим демонструє противірусну, протинабрякову, антиоксидантну та регенеративну дію [5].

За допомогою сучасних молекулярних методів була встановлена унікальна властивість лізоциму модулювати запалення на різних етапах (рис. 2) [4]. На початку інфекції руйнування бактеріальних пептидогліканів, опосередковане лізоцимом, ініціює активацію численних імунних рецепторів, які стимулюють прозапальну відповідь. Бактерії під дією лізоциму стають більш чутливими до деградації макрофагами, що корелює з підвищенням продукції запальних цитокінів (фактора некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкінів 1β і 6, інтерферонів та ін.). Лізоцим також стимулює прозапальну активність імунних клітин шляхом підвищення активації інфламасом NLRP1, NLRP3 та AIM2.

Натомість після реалізації адекватної імунної відповіді лізоциму належить важлива роль в обмеженні системного запалення і попередженні запальної патології. Механізми такої захисної дії включають підтримання цілісності епітеліальних бар'єрів; кліренс полімерних пептидогліканів, здатних викликати гіперактивацію резидентних макрофагів; зниження хемотаксису й окислювального «вибуху» нейтрофілів; нейтралізацію позаклітинних прозапальних біореактивних продуктів та ін.

Завдяки антимікробним та імуномодулювальним властивостям лізоцим у формі льодяників широко застосовується для місцевого лікування запальних процесів слизової оболонки рота і горла – стоматиту, гострого та хронічного тонзиліту (ангіни), тонзилофарингіту. Для підвищення термостабільності та посилення біологічної активності лізоциму його комбінують з піридоксином (вітаміном B_6). Піридоксин сприяє більш швидкій та повній репарації слизової оболонки, запобігає утворенню афт і позитивно впливає на імунітет. В Україні комбінація лізоциму та піридоксину представлена препаратом Лісобакт®. Порівняно з іншими подібними засобами Лісобакт® містить найвищу дозу лізоциму в одному льодянику.

Клінічні дослідження

Клінічна ефективність і безпека Лісобакту в лікуванні інфекційно-запальних захворювань ротоглотки добре продемонстровані в дослідженнях за участю дітей і дорослих пацієнтів.

У дітей, які часто і тривало хворіють на гострі респіраторні захворювання, включення Лісобакту в комплексну терапію забезпечило більш швидке зникнення інтоксикаційного синдрому, зменшення тривалості катаральних проявів, відновлення емоційного статусу, сну й апетиту, а також удвічі скоротило вірогідність бактеріальних ускладнень [6].

В іншому дослідженні в педіатричній популяції на тлі застосування препарату Лісобакт® відзначалися позитивні зміни мікробіоценозу порожнини рота і глотки, що проявлялися в підвищенні чисельності й активності облігатної мікрофлори, зниженні активності факультативних та залишкових мікроорганізмів, нормалізації балансу аеробно-анаеробних популяцій мікроорганізмів і відновленні процесів протеолізу і муциноутворення [7].

У дослідженні за участю дорослих пацієнтів з гострим тонзилітом або загостренням хронічного тонзиліту Лісобакт® порівнювали з топічним антисептиптиком (амілметакрезол + 2,4-дихлорбензиловий спирт) [8]. Результати показали, що в усіх пацієнтів на тлі лікування досягнуто клінічне одужання. Динаміка зміни симптомів в обох групах була зіставною, проте вираженість дискомфорту і відчуття чужорідного тіла в глотці, інтенсивність сухого кашлю в пацієнтів після курсу лікування препаратом Лісобакт® були значно меншими, ніж у групі порівняння. Ці результати можна пояснити стимулюванням репаративних процесів у слизовій оболонці і захисною дією на останню піридоксину, що є компонентом зазначеного лікарського засобу. Лісобакт® також продемонстрував імунозберігаючий ефект, який проявлявся в попередженні бактеріального суперінфікування – появи нових патогенів через добу після завершення терапії.

T. Catic і співавт. вивчали симптоматичну ефективність і переносимість препарату на основі лізоциму в дорослих пацієнтів із тонзилофарингітом [9]. У період з грудня 2014 по березень 2015 року в дослідження були включені 1727 пацієнтів з 93 клінічних центрів Європи. Пацієнти зверталися по медичну допомогу з приводу тонзилофарингіту, асоційованого із застудою, у перші 2 дні після появи симптомів. Найчастішими проявами захворювання були біль у горлі (34% пацієнтів), біль під час ковтання (22%), відчуття печіння або подразнення в горлі (18%), відчуття сухості у горлі (10%) і кашель (16%). У половини пацієнтів спостерігали два або більше симптомів. У 45% учасників тонзилофарингіт був пов'язаний з вірусною інфекцією, у 23% – з поганим імунітетом, у 18% – зі змінами кліматичних умов, у 9% – з носінням не відповідного погоді одягу та в 5% – з тривалим перебуванням у погано вентильованих приміщеннях.

Загалом 95% пацієнтів характеризували ефективність досліджуваного препарату як добру, дуже добру або відмінну. Третина хворих відчули значний симптоматичний ефект, зокрема полегшення болю в горлі, вже через 10 хв після першого застосування. У 71% пацієнтів симптоми захворювання повністю зникли протягом 3 днів від початку лікування.

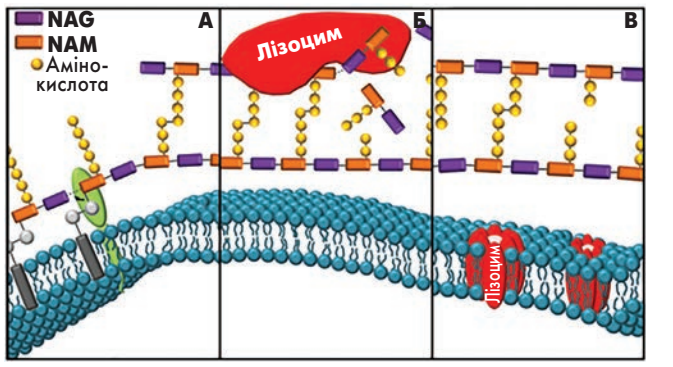


Рис. 1. Лізоцим може знищувати бактерії двома шляхами
(А) Щойно синтезований мономер PG складається з дисахариду NAG, з'єднаного з NAM білковим містком; NAM закріплена на мембрані ліпідним носієм (позначений сірим кольором). (Б) До гетерополімеру за участі глікозилтрансферази (позначена зеленим кольором) додаються мономери. Лізоцим гідролізує β-1,4-глікозидний зв'язок між NAM одного мономера та NAG прилеглого мономера. Гідроліз PG під дією лізоциму спричиняє нестабільність клітинної стінки та загибель бактеріальної клітини. (В) Лізоцим також може знищувати бактерії незалежно від гідролізу PG за допомогою механізму, пов'язаного з його катіонною природою. Катіонний кілінг бактерій включає утворення пор з лізоциму (червоні циліндри).
Примітки: PG – пептидоглікан; NAG – N-ацетилглюкозамін; NAM – N-ацетилмурамова кислота.

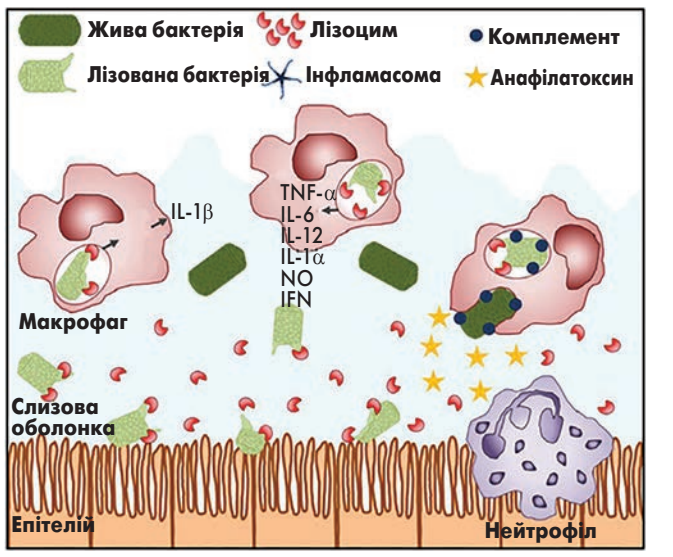


Рис. 2. Лізоцим модулює імунну відповідь
У вогнищі інфекції позаклітинний лізоцим, що секретується локально епітелієм, зумовлює загибель бактерій з подальшим вивільненням PAMP (патоген-асоційованих молекулярних патернів), зокрема PG. Останні ініціюють імунну відповідь з рекрутингом фагоцитів. Резидентні та рекрутовані макрофаги і нейтрофіли також секретують лізоцим позаклітинно й можуть інтерналізувати бактерії, доставляючи лізоцим у бактерійвмісну фагосому. PAMP, які вивільнюються в результаті деградації бактерій під дією фагосомального лізоциму, стимулюють продукцію прозапальних цитокінів (ФНП, інтерлейкінів, інтерферонів, NO) й активують інфламасоми. Відкладання комплементу на бактеріях та полімерних PG посилює фагоцитоз і продукує анафілатоксини, які є хемотаксичними для фагоцитів. Оскільки фагоцити слабко реагують на позаклітинні мономерні PG, а мономерні PG не можуть активувати комплемент, деградація бактеріальних PG під дією лізоциму обмежує активацію та рекрутинг фагоцитів. Отже, лізоцим може як посилювати, так і обмежувати імунну відповідь.

Ефективність препарату корелювала з кількістю епізодів застуди за останній рік: повне зникнення болю в горлі після 2 днів лікування відзначили 73% пацієнтів з ≤2 епізодами (n=1122) та 67% хворих з >2 епізодами (n=605) (p=0,01).

Лікування добре переносилося; незначні побічні ефекти, такі як шкірний висип, спостерігалися лише в 7 пацієнтів (0,004%). Загалом 97% хворих характеризували переносимість препарату як добру, дуже добру або відмінну.

Стрімке зростання стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів загрожує підірвати основи охорони здоров'я, закладені за останні 50 років. Як результат, Всесвітня організація охорони здоров'я визначила антибіотикорезистентність як одну з головних загроз людству. У цій ситуації ензибіотики, такі як лізоцим, можуть стати потужною зброєю в боротьбі зі стійкими патогенами і поширенням резистентних штамів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала ***Марина Симінська***

W. Tongtako, J. Klaewsongkram, T.D. Mickleborough, D. Suksom

Вплив аеробних вправ та вітаміну С на симптоматику в пацієнтів з алергійним ринітом

Алергійний риніт (АР) – поширена хвороба, спричинена порушенням функціонування імунної системи у відповідь на реакцію гіперчутливості до алергенів, що надходять до слизової оболонки носа. Клінічними проявами АР є свербіння, закладеність носа, чхання, ринорея [1].

У порожнині носа алергени підлягають впливу специфічного імуноглобуліну Е (IgE), який зв'язується з відповідними рецепторами на поверхні мастоцитів і базофілів, стимулюючи вивільнення таких хімічних медіаторів, як гістамін, лейкотрієни, цитокіни. Ці медіатори запускають процеси появи симптомів АР [2]. Велика кількість нещодавніх досліджень продемонструвала зростання рівня інтерлейкіну (ІЛ)-4 у пацієнтів з АР. Інший цитокін – ІЛ-2 – навпаки індукує активацію макрофагів, яка дозволяє контролювати інфекцію, у т. ч. викликану внутрішньоклітинними патогенами.

Пацієнти з АР відчувають неабиякий дискомфорт, несуть чималі фінансові витрати, пов'язані з прийомом місцевих та системних ліків, страждають проявами побічних ефектів лікування та мають погіршену якість життя [3]. Аеробні вправи були рекомендовані як дієве ад'ювантне лікування симптомів у пацієнтів з низкою патологічних станів [4-7]. Однак попередні дослідження продемонстрували, що стрімкий початок високоінтенсивних фізичних вправ може спричинити погіршення симптомів риніту [8]. Крім того, доведено, що високоінтенсивне навантаження здатне знижувати об'єм форсованого видиху за 1-у секунду [9] та підвищувати рівень IgE [10] у пацієнтів з АР. Нещодавно Tongtako і співавт. [11] повідомили, що і виснажливе, і помірно інтенсивне фізичне навантаження зменшують вираженість симптомів АР. Але після тренування помірної інтенсивності було зафіксовано значне підвищення співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4. Слід зазначити, що ІЛ-2 є критично важливим для підтримки активації Т-лімфоцитів, запобігання аутоімунним процесам та контролю інфекції, саме тоді ІЛ-4 діє як координатор запальних процесів дихальних шляхів за умов алергічних захворювань. Тобто з цих результатів випливає, що помірно інтенсивне аеробне навантаження є більш ефективним для контролю над симптомами АР [11-12]. Silva і співавт. [12] стверджують, що аеробне тренування збільшує рівень плазмових IgE; знижує кількість еозинофілів та концентрації ІЛ-4, -5, -13; мінімізує ремоделювання дихальних шляхів; зменшує синтез слизу та товщину непосмугованого м'язового шару у моделі алергійного захворювання дихальних шляхів на тваринах.

Результати досліджень продемонстрували, що вітамін С (аскорбінова кислота) є важливим антиоксидантом, який застосовується для профілактики та лікування різноманітних хвороб [13-15]. Вважається, що дефіцит вітаміну С спричиняє імуносупресію, а сам вітамін може діяти як протизапальний агент, пригнічуючи секрецію цитокінів [16]. Але дані стосовно впливу вітаміну С на симптоми АР досі є суперечливими. Однак Helms та Miller стверджують, що аерозольне нанесення вітаміну С на слизову оболонку носа знижує вираженість симптомів, зменшуючи кількість агентів, які стимулюють закладеність та набряк носової порожнини [17]. Доведено також, що призначення щонайменше 2 г вітаміну С на день запобігає вивільненню гістаміну з лейкоцитів. Цей факт може слугувати певним підґрунтям для створення інноваційного лікування АР [18]. На противагу цьому, деякі дослідження виявили відсутність впливу вітаміну С на сенсибілізацію до алергенів та АР [19, 20].

Оскільки помірне аеробне навантаження виявилося дієвим засобом покращення стану здоров'я пацієнтів з АР [11-12], а наявна на цей час інформація стосовно вітаміну С є неоднозначною, виникло питання, чи здатне поєднання цих засобів чинити більш виражений протективний ефект за умов АР, ніж тільки аеробне тренування. Первинною ціллю даного дослідження стала оцінка ефективності аеробного фізичного навантаження помірної інтенсивності у вигляді монотерапії та в поєднанні з вживанням вітаміну С на симптоми риніту, секрецію цитокінів слизовою оболонкою порожнини носа, назальний кровотік (НК) та піковий назальний інспіраторний потік (ПНІП). Згідно з гіпотезою авторів, помірне аеробне навантаження у поєднанні з прийомом вітаміну С може бути більш дієвим засобом зниження алергійної відповіді у пацієнтів з АР.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 33 пацієнти з симптоматичним АР віком 18-45 р. Критеріями АР вважалися закладеність носа, чхання, свербіж носа, ринорея більше 4 днів на тиждень та позитивний шкірний прік-тест (діаметром >3 мм) на антигени побутового пилового кліща (*D. pteronyssimus*). Особи з астмою, хронічним риносинуситом, артеріальною гіпертензією чи іншими кардіоваскулярними захворюваннями, а також курці залишили дослідження. Для виключення анатомічних аномалій проводилася передня риноскопія. Учасників просили утриматися від вживання антигістамінних засобів упродовж щонайменше 3 днів до проведення обстежень і від пероральних та інтраназальних кортикостероїдів – упродовж щонайменше 2 тиж до початку дослідження. Також учасники припиняли прийом антагоністів рецепторів лейкотрієну щонайменше за 1 тиж до проведення обстежень; не займалися регулярними фізичними навантаженнями щонайменше 6 міс до початку дослідження і уникали прийому будь-яких дієтичних добавок під час іспитів. Учасників було рандомізовано в 3 групи: група контролю (без фізичного навантаження та прийому вітаміну С), група аеробних вправ у поєднанні з прийомом плацебо та група комбінації аеробних вправ та прийому вітаміну С. Дослідження тривало 8 тиж.

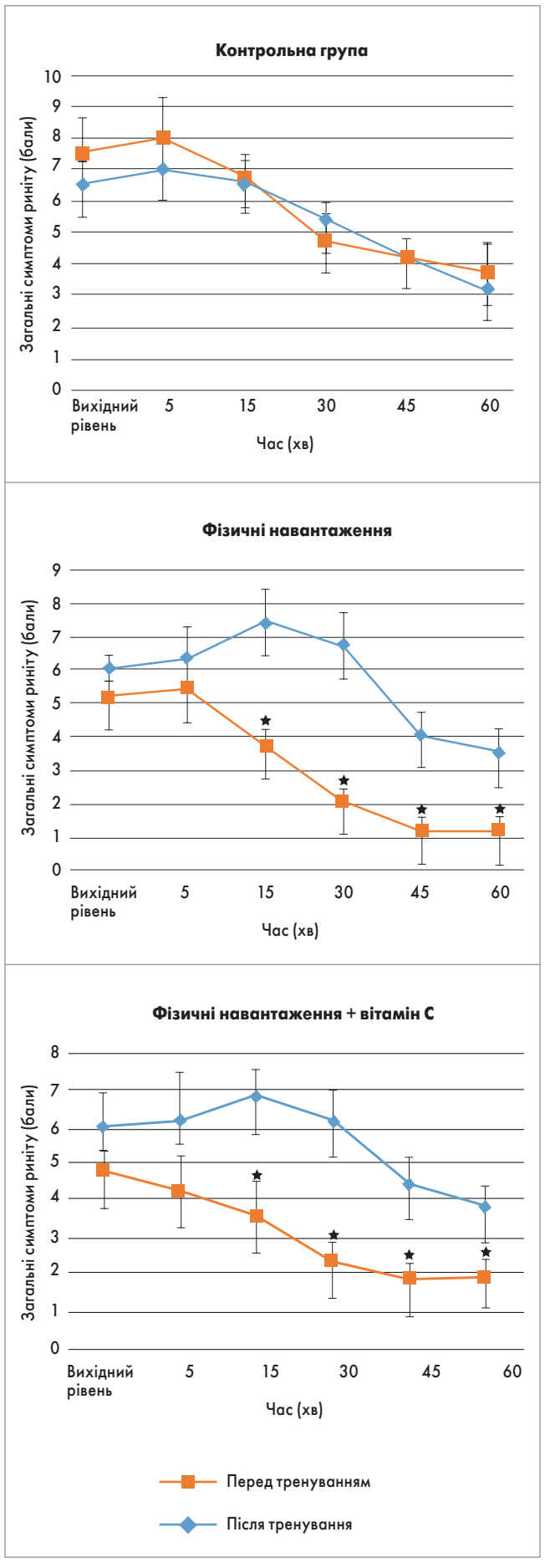


Рис. Порівняння загальних симптомів риніту після проведення провокаційної проби у період перед та після тренування у контрольній групі, групі фізичних навантажень та групі фізичних навантажень у комбінації з вітаміном С

Фізичне навантаження учасників передбачало розминку/розтяжку (5 хв), ходьбу/біг на біговій доріжці з інтенсивністю 65-70% резерву частоти серцевих скорочень (приблизно 40 хв), заминку (5 хв) 3 рази на тиждень. Вітамін С учасники вживали двічі на день у дозі 1000 мг (зранку та ввечері) упродовж 2 міс. Дослідники оцінювали показники роботи серця відповідно до даних електрокардіографії, складу тіла за даними імпедансометрії, легеневої функції за допомогою пневмотахографічного спірометра. Також було проведено біохімічний аналіз крові з визначенням вмісту IgE, плазмової концентрації вітаміну С, малонового діальдегіду. Під час виконання фізичного навантаження постійно проводилися контроль частоти серцевих скорочень та аналіз видихуваних газів. Симптоми риніту оцінювалися за опитувальником TNSS (Total Nasal Symptom Score) [22] до та після кожного виконання вправ. Оцінка за TNSS розраховувалась як сума рівнів чотирьох окремих симптомів: закладеність носа, свербіння, чхання, ринорея. Бали варіювалися від 0 до 3 (0 – симптом відсутній, 1 – незначно виражений, 2 – помірно виражений, 3 – тяжкий). Крім вимірювання ПНІП та НК, пацієнтам проводилася провокаційна проба (вдихання алергенів пилового кліща) з вимірюванням рівнів ІЛ-2 та ІЛ-4 (стартово і через 5 хв після проби). Проби виділень з носа отримувалися за допомогою фільтрувального паперу.

Дослідження завершили 27 пацієнтів (8 – у групі контролю, 9 – у групі вправ, 10 – у групі вправ та вітаміну С). Групи суттєво не відрізнялися за рівнем артеріального тиску, функції легень, загального та специфічного IgE. І в групі аеробного навантаження, і в групі аеробного навантаження в поєднанні з прийомом вітаміну С через 8 тиж спостерігались достовірне підвищення пікового об'єму O_2, а також достовірне зниження частоти серцевих скорочень у спокої та малонового діальдегіду плазми (всі $p<0,05$). Ці результати також достовірно відрізнялися від показників групи контролю. Концентрація та застосування вітаміну С у групі аеробного навантаження були достовірно вищими, ніж до початку дослідження ($p=0,012$) та у групі контролю ($p=0,022$) і групі фізичних вправ ($p=0,027$). Відмінностей у рівнях загального та специфічного IgE виявлено не було. Щодо симптомів риніту, через 8 тиж вони істотно зменшились як у групі аеробних вправ, так і в групі комбінації даних засобів. Зниження вираженості ознак захворювання було достовірним для закладеності носа ($p=0,015$, $p=0,002$), свербежу ($p=0,009$, $p=0,004$), чхання ($p=0,013$, $p=0,005$), ринореї ($p=0,012$, $p=0,014$), а також сукупної оцінки симптомів ($p=0,001$, $p=0,002$). Загальний рівень симптомів риніту за TRSS був достовірно нижчим у групі аеробного навантаження та вітаміну С проти вихідного рівня та групи контролю. У групі вправ результат був також кращим за показники контрольної групи. Після провокаційної проби у групі контролю не спостерігалося жодних змін у порівнянні з вихідними показниками, однак у обох групах хворих показники симптомів риніту істотно знизилися при вимірюванні на 15, 30, 45 та 60 хвилинах проти вихідних вимірів.

У обох групах втручання (вправи / вправи + вітамін С) також достовірно збільшився ПНІП ($p=0,000$; $p=0,016$ відповідно) та знизився НК ($p=0,002$; $p=0,018$) у порівнянні

Продовження на стор. 22.

W. Tongtako, J. Klaewsongkram, T.D. Mickleborough, D. Suksom

Вплив аеробних вправ та вітаміну С на симптоматику в пацієнтів з алергійним ринітом

Продовження. Початок на стор. 21.

з результатами вихідних вимірів. Показники групи контролю не змінилися. Подібна тенденція була виявлена при оцінці ПНІП та НК після провокаційної проби.

Під час стартових вимірів між трьома групами не було виявлено різниці в рівнях цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4) у виділеннях з носової порожнини. Однак через 8 тиж і в групі аеробного навантаження, і в групі аеробних вправ та прийому вітаміну С визначалися достовірно вищі (p=0,024, p=0,019 відповідно) показники ІЛ-2 та достовірно нижчі (p=0,012, p=0,025) показники ІЛ-4, ніж у групі контролю. ІЛ-4 також знизився у порівнянні з вихідним показником. Такі ж результати були зафіксовані після проведення провокаційної проби.

Отже, головне відкриття даного дослідження полягає в тому, що фізичні вправи як самостійно, так і в поєднанні з вживанням вітаміну С зменшують вираженість симптомів риніту у пацієнтів з АР (рис.). Покращення клінічної картини супроводжувалося зменшенням НК та ПНІП, а також зростанням ІЛ-2 на тлі зниження ІЛ-4. Рівні загального та специфічного IgE до пилового кліща після дослідження не змінилися. Зменшення симптомів риніту після аеробного фізичного навантаження може бути результатом зниження загального носового опору внаслідок падіння інтенсивності симпатичної вазоконстрикції у слизовій оболонці носа [23]. Зниження носового опору також може бути спричинене зниженням кровотоку [24], яке веде до зменшення закладеності носа [25]. Виявлене зростання ПНІП після аеробного навантаження відповідає результатам Marioni і співавт. [26], які довели чутливість та надійність ПНІП як показника прохідності носа, яка покращується після фізичних вправ.

Алергійне запалення асоціюється з продукцією ІЛ-4, -13 та -5, відповідальних за продукцію В-клітинами IgE, активацію еозинофілів, виробіток слизу [2]. Нещодавнє дослідження виявило, що у назальному слизі пацієнтів з АР відзначаються вищі рівні ІЛ-4, ніж у групі контролю без алергії [27]. На противагу цьому, диференційовані Th1-клітини секретують інтерферон-γ та ІЛ-2, що беруть участь у внутрішньоклітинному руйнуванні фагоцитованих мікробів [28]. У даному експерименті 8 тиж аеробного навантаження не призводили до змін загального та специфічного IgE до пилового кліща, однак рівні ІЛ-4 істотно зменшилися порівняно з вихідними показниками (як у звичайних умовах, так і після провокаційної проби). Існує думка, що аеробне навантаження здатне призводити до зниження рівня ІЛ-4 [29-30], хоча Shimizu і співавт. [31] продемонстрували, що помірно інтенсивні тренування 5 днів/тиж упродовж 6 міс не забезпечували жодних змін у концентрації цього цитокіну.

Вищезгадане дослідження також виявило зростання ІЛ-2 у назальному секреті після аеробних тренувань порівняно з групою контролю. Araі та співавт. [32] вказують, що тривале тренування здатне підвищувати виробіток ІЛ-2 до рівнів, які можна зіставити з показниками молодих осіб чоловічої статі, тобто запобігати імуностаріння. Автори даного дослідження вважають, що клінічне покращення у пацієнтів з АР може бути наслідком змін цитокінового профілю після регулярних фізичних навантажень. Попередні досліди показали, що протизапальні ефекти аеробних тренувань можуть бути спричинені зниженням рівнів ІЛ-4, -5, IgE та паралельним зростанням протизапальних цитокінів [29-30]. Механізм модуляції цитокінової відповіді аеробним навантаженням точно не встановлені. Імовірно, зокрема, що зростання пікового об'єму O_2 після вправ знижує вираженість оксидативного стресу, що зі свого боку міняє патерн експресії запальних цитокінів [34]. Також покращення запального статусу організму під впливом помірних аеробних вправ може спричинятися зменшенням міграції антиген-специфічних Т-хелперів через зниження функції хемокінових рецепторів у цих осіб [34]. Оскільки після 8 тиж аеробних тренувань знизився рівень малонового діальдегіду плазми, автори вважають, що помірні аеробні тренування послаблюють оксидативний стрес, можливо, внаслідок змін цитокінової відповіді носової секреції після навантаження.

Даний експеримент довів, що носові симптоми, ПНІП та НК у обох групах втручання суттєво покращилися порівняно з вихідними показниками, на відміну від групи контролю. Між групами аеробного навантаження та навантаження в поєднанні з вживанням вітаміну С істотної різниці не відзначалось. На думку авторів, оскільки в учасників спостерігався нормальний рівень вітаміну С до експерименту (0,6-2,0 мг/дл) [35], призначення цього вітаміну під час дослідження не забезпечило жодних додаткових покращень клінічної картини. Однак існує потреба в подальших дослідженнях з визначенням різних доз аскорбінової кислоти.

Дане спостереження має низку недоліків. Зокрема, не було передбачено контрольної групи без аеробних вправ, яка б приймала тільки вітамін С. До того ж кількість учасників була досить невеликою та контрольна група не отримувала плацебо.

Висновки

Це дослідження показало, що аеробне фізичне навантаження як самостійне, так і в поєднанні з вживанням вітаміну С сприятливо впливало на клінічну картину пацієнтів з АР, зменшуючи вираженість симптомів риніту. Позитивними ефектами обох засобів було також покращення імунної функції (зростання ІЛ-2 та зниження ІЛ-4). Автори відзначили, що аеробне навантаження покращує кардіореспіраторні показники, ПНІП та НК; зменшує оксидативний стрес. Загалом, аеробні вправи достовірно поліпшують клінічний стан хворих з АР і їхній цитокіновий профіль. Внаслідок наявності певних обмежень дане дослідження не дозволяє встановити переваги застосування вітаміну С як доповнення до аеробного навантаження, що обумовлює потребу в подальшому вивченні цього питання.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

ПОСТРІЛІЗ

Аутизм: зламай кордони стереотипів, відкрий своє серце незвичайним!

Другого жовтня в ІА «Інтерфакс-Україна» відбулася прес-конференція швейцарської фармацевтичної компанії Acino в Україні, присвячена соціальному проекту «Твій безмежний світ». Ця ініціатива має на меті допомогти людям з розладом аутистичного спектра (РАС) соціалізуватися, покращити якість їхнього життя, сприяти підвищенню обізнаності медичних працівників, педагогів і батьків про аутизм, створити умови для освіти дітей з РАС та розробити загальну концепцію системного підходу у веденні дітей із РАС.

«Аутизм колись вважався порівняно рідкісним захворюванням. За даними епідеміологічних досліджень, середня поширеність РАС у світі становить близько 1%. Показник захворюваності на РАС в Україні зростає з 2006 р., станом на минулий рік кількість уперше діагностованих випадків РАС збільшилася у 8,5 разів. Надання медичної та соціальної допомоги дітям і дорослим із РАС є тяжким економічним тягарем для держав. Необхідно посилити національний потенціал у догляді за дітьми, підлітками і дорослими з РАС та іншими порушеннями нейророзвитку», – прокоментував **Ігор Марценковський, дитячий психіатр, кандидат медичних наук, завідувач відділення психічних розладів дітей і підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології (м. Київ)**.

Всеукраїнський проект «Твій безмежний світ» передбачає запуск інформаційно-освітнього веб-сайту www.autist.world, проведення освітніх заходів для лікарів, видання методичних посібників для співробітників сфери охорони здоров'я і спеціалізованих шкіл, підтримку реабілітаційних центрів для дітей із РАС, підтримку фонду допомоги дітям із синдромом аутизму «Дитина з майбутнім» тощо.

«Acino в Україні щороку інвестує в соціальні, гуманітарні та благодійні проекти значні кошти, щоб поліпшити якість життя нації. З огляду на стрімке зростання кількості дітей з аутизмом як в Україні, так і в усьому світі активна діяльність, спрямована на вирішення цієї проблеми, є значущою соціальною ініціативою. Важливо, щоб зусилля щодо інтеграції в суспільство таких осіб, забезпечення правильної медичної тактики, коректної соціальної реабілітації знаходили підтримку серед населення і в державних структурах», – наголосив **Євген Заїка, кандидат медичних наук, регіональний директор Acino у країнах СНД (Швейцарія), генеральний директор ТОВ «Фарма Старт» (Україна)**.

«Компанія Acino із задоволенням підтримує цю важливу ініціативу в Україні. Нашою метою є не тільки виробництво якісних лікарських засобів, а й покращення здоров'я спільнот і наших пацієнтів. Ми раді поділитися досвідом, часом та надати підтримку в рамках проекту «Твій безмежний світ». Бажаю всім, хто бере в ньому участь, великих успіхів», – зазначив **Штеффен Салтофте, генеральний директор Acino (Швейцарія)**.

Одним з перших кроків став випуск книг у співпраці з фондом «Дитина з майбутнім». Методичні посібники «Путівник для батьків» і «Путівник для вчителів» створені, щоб полегшити спілкування з особливою дитиною. Також у рамках проекту компанія Acino в Україні допомагає спортивній команді Kids Autism Games. Третього червня юні спортсмени взяли участь у благодійній акції «Пробіг під каштанами», всі кошти від участі в якій традиційно спрямовуються на закупівлю обладнання та витратних матеріалів для Центру дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України.

Народний депутат України Юрій Романович зробив акцент на масштабі проблеми: «Кількість людей з аутизмом в Україні перевищує 100 тис. З огляду на цю невтішну статистику про РАС варто говорити не раз на рік. Національна платформа «Україна дружня до аутизму», створенням якої я опікувався, – майданчик для консолідації зусиль тих, хто так чи інакше стикається з проблемою аутизму. Нині активними учасниками платформи є не лише батьки та рідні таких дітей, а й педагоги, психологи, фахівці з інклюзивної освіти, представники міністерств, громадських організацій та державних установ».

«Підтримка дітей з ментальними особливостями потребує участі представників різних сфер. Сьогодні наша країна веде військові дії та водночас впроваджує системні реформи, тож маємо величезне соціальне навантаження на державу. Тому допомога бізнесу, особливо фармацевтичного, дуже потрібна. Ми щиро вдячні нашим партнерам і сподіваємося, що їхня діяльність стане прикладом для інших компаній», – зауважила **Інна Сергієнко, засновниця благодійного фонду «Дитина з майбутнім», консул «Аутизм Європа», мама дитини з аутизмом**.

Соціальний проект «Твій безмежний світ» є довготривалим та запрошує до співробітництва всіх небайдужих людей та профільні організації.

Acino в Україні

Acino в Україні входить у швейцарську групу компаній Acino та є сучасною фармацевтичною компанією в галузі розробки і виробництва високотехнологічних генеричних лікарських засобів з додатковими властивостями, яка провадить діяльність на території України. Головний офіс Acino в Україні розташований у Києві і виконує функцію регіональної штаб-квартири для бізнесу Acino в країнах СНД. Виробничий завод Acino в Україні – «Фарма Старт» (м. Київ) – сертифікований відповідно до стандартів Належної виробничої практики (GMP) і має науково-дослідну лабораторію з розробки генеричних препаратів. На сьогодні в компанії працюють понад 700 висококваліфікованих співробітників. Портфель лікарських препаратів, дієтичних добавок і виробів медичного призначення Acino Україна нараховує більш ніж 50 продуктів, що використовуються, зокрема, в неврології, психіатрії, кардіології, терапії й ендокринології. Місія компанії – розробка, виробництво та просування лікарських засобів швейцарської якості на благо пацієнтів. Саме тому компанія бере участь у програмах захисту охорони здоров'я України, що включає підтримку вітчизняних лікувально-профілактичних закладів і благодійних проектів, спрямованих на поліпшення якості життя нації. Більш детальна інформація про Acino в Україні розміщена на веб-сайті www.acino.ua.

Місце цефалоспоринів III покоління в лікуванні респіраторних захворювань в амбулаторній практиці

Інфекції нижніх дихальних шляхів, в т. ч. пневмонія, є третьою за частотою причиною смерті у світі. Кількість фатальних наслідків таких хвороб у 2008 р. становила 3,8 млн (World Health Organization, 2010). Поширеність пневмонії найвища серед дітей віком ≤5 та дорослих ≥50 років (у цій категорії хворих вона зростає паралельно з віком) (Berezin E.N. et al., 2012). Смертність серед госпіталізованих пацієнтів з негоспітальною пневмонією (НГП) становить 10-12%, а серед осіб похилого віку – до 25% (Cilloniz C. et al., 2016).

У 50% пацієнтів з пневмококовою пневмонією відзначається рентгенологічне видужання через 5 тиж, а через 2-3 міс уже в більшості хворих на рентгенограмі органів грудної клітки не визначається жодних змін. На частоту виникнення та надалі на розрішення НГП негативно впливають такі чинники, як наявність тяжких коморбідних станів (цукровий діабет, хвороби нирок, хронічні обструктивні захворювання легень, застійна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, хронічні неврологічні захворювання, алкоголізм, новоутворення), лікування імуносупресантами, велика кількість уражених часток, вживання інгаляційних препаратів чи пероральних глюкокортикоїдів, похилий вік (після 20 років видужання сповільнюється на 20% на кожну декаду віку) (Millett E.R.C. et al., 2015; Cassiere H.A., Niederman M.S., 1998; Mandell L.A., 2004; Jackson M.L. et al., 2004; Diaz A. et al., 2007). Враховувати високу частоту пневмоній серед осіб похилого віку особливо важливо, оскільки, за приблизними підсумками, кількість людей віком від 60 років з 2005-го до 2050 р. збільшиться втричі: з 673 млн до 2 млрд. Це зростання буде особливо відчутним у розвинених країнах, де частка осіб похилого віку за ці роки збільшиться з 64 до 80% населення (United Nations, 2007; Buzzo A.R. et al., 2013). K. Konomura та співавт. (2017) відзначають, що з віком пацієнта зростають і витрати на стаціонарне лікування.

Пацієнтів з НГП слід категоризувати в залежності від віку, наявності супутніх захворювань та тяжкості пневмонії. Потреба у категоризації обумовлена необхідністю стратифікувати пацієнтів відповідно до ризику смерті з метою визначення місця лікування (амбулаторне, стаціонарне, у відділенні інтенсивної терапії), а також визначити оптимальний засіб для стартової антибактеріальної терапії (АБТ). Нині шлях введення, препарат та тривалість АБТ визначається емпірично, оскільки у більшості пацієнтів з НГП вид патогену не встановлюють, користуються переважно епідеміологічними даними та клінічним досвідом (Cassiere H.A., Niederman M.S., 1998). В етіологічній структурі НГП більшість становлять випадки, при яких патоген виявлено не було (39,5%). У разі встановлення збудника найзначніша частка припадає на *Streptococcus pneumoniae* (30,5%). Далі йдуть *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydophila pneumoniae* (по 12,5%), *Legionella pneumophila* (4,8%), *Haemophilus influenzae* (4,5%), представники родини *Enterobacteriaceae* (3,0%), *Staphylococcus aureus* (0,5%) тощо (Синопальников А.И., 2000).

Діагностичними критеріями пневмонії є гострий початок, зростання температури тіла (>38,0 °С), частий зв'язок захворювання з переохолодженням, фізикальні маркери ущільнення легеневої тканини (вкорочення перкуторного звуку, звучні вологі хрипи, бронхіальне дихання, крепітація), лабораторні ознаки запалення (лейкоцитоз >10×109/л), зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення швидкості осідання еритроцитів до 20-30 мм/год, підвищення рівня γ- та α_1-глобулінів, сіалових кислот, фібриногену, серомукоїду, поява С-реактивного білка), рентгенологічні зміни (вогнища запальної інфільтрації в 1-2, іноді у 3-5 сегментах) (Денисюк В.І., Денисюк О.В., 2010). Клінічними ознаками, що дозволяють запідозрити пневмококову етіологію, є розвиток хвороби у будь-яких епідеміологічних умовах (на відміну від вірусних пневмоній, які зазвичай виникають на тлі епідемій гострих респіраторних вірусних інфекцій); низький рівень частоти позалегеневих проявів (для вірусних пневмоній характерні супутні міокардити); яскраві фізикальні прояви легеневого запалення; суцільне лобарне затемнення на рентгенограмі (при вірусній пневмонії – посилення, сітчастість чи деформація легеневого рисунка, вогнищеві затемнення); запальний аналіз крові (лейкоцитоз, відносна лейкопенія на противагу лейкопенії та лімфоцитозу при процесах вірусної етіології) (Дворецький Л.И., 1996).

При підозрі на пневмонію необхідно виключити низку хвороб з такою симптоматикою, що вимагає інших методів лікування. Серед цих хвороб інтерстиційний набряк легень та набряк легень позалегеневої етіології (внаслідок хвороб серця), легеневі васкуліти, фіброзуючий альвеоліт, пневмоніти при системних захворюваннях сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит тощо), ателектаз легені, плеврит, травма чи інфаркт легені, добро- та злоякісні пухлини, туберкульоз, ретенційні та паразитарні кисти (Дворецький Л.И., 1996). Наявність рентгенограми органів грудної клітки в двох проекціях значно полегшує диференційну діагностику пневмоній, хоча іноді виникає потреба у проведенні комп'ютерної томографії.

Критеріями встановлення ступеня тяжкості захворювання є частота дихальних рухів, температура тіла, частота серцевих скорочень та артеріальний тиск, наявність ціанозу та інтоксикації, показники загального та біохімічного аналізу крові. Існують шкали, які об'єднують ці та деякі інші чинники, наприклад, шкала PORT, у якій враховуються вік та стать пацієнта, супутні захворювання, фізикальні ознаки, лабораторні та рентгенологічні дані (Перцева Т.О. та співавт., 2005).

Наріжним каменем терапії НГП є призначення антибіотиків (АБ). Важливе місце у лікуванні респіраторних захворювань, зокрема пневмоній в усіх вікових групах, посідають цефалоспорини III покоління. Застосування цієї групи АБ при гострих бактеріальних хворобах дихальної системи у дітей визначено наказом МОЗ України № 18 від 13.01.05 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча пульмонологія».

Що стосується дорослих, згідно з уніфікованим протоколом надання медичної допомоги хворим на НГП (2016), важливою проблемою сьогодення є висока розповсюдженість пневмокока, резистентного до пеніциліну, яка зазвичай асоціюється зі стійкістю до цефалоспоринів I-II покоління, тетрациклінів, триметоприму/сульфаметоксазолу, тоді як цефалоспорини III-IV покоління зберігають свою активність. Міжнародне мультицентрове дослідження SOAR показало, що рівень резистентності «вітчизняних» штамів пневмокока до пеніциліну становить близько 13% (тобто лікування цими засобами може бути неефективним приблизно у кожного восьмого пацієнта). Загалом, препаратами вибору для лікування пневмококової НГП є β-лактами – амінопеніциліни та цефалоспорини II-III покоління; для лікування пневмонії, викликаної гемофільною паличкою, – амінопеніциліни, цефалоспорини II-III покоління, фторхінолони; для ентеробактеріальних пневмоній – захищені амінопеніциліни, цефалоспорини III-IV покоління, карбапенеми, фторхінолони.

Важливим розділом вітчизняного протоколу лікування НГП є перелік поширених помилок у АБТ амбулаторних пацієнтів, серед яких є застосування таких препаратів, як гентаміцин (відсутня активність проти пневмокока та атипових збудників), пероральний ампіцилін (низька біодоступність), цефазолін (низька антипневмококова активність, відсутність клінічно значущої активності проти гемофільної палички), ципрофлоксацин (низька активність проти пневмокока та *M. pneumoniae*), респіраторні фторхінолони (недоцільність застосування за відсутності факторів ризику терапевтичної невдачі), а також пізній початок АБТ, часта зміна препарату, продовження лікування до повного зникнення всіх клініко-лабораторних проявів хвороби.

Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з НГП вказує, що треба використовувати АБ, які характеризуються направленим профілем дії, тобто здатні впливати на найбільш поширені патогени; хорошими показниками безпеки (низькою частотою побічних ефектів); можливістю створювати високі концентрації у тканинах та рідинах органів дихання; оптимальним співвідношенням вартості та ефективності; зручністю в застосуванні, що забезпечує дотримання хворим режиму лікування. Крім того, протокол лікування НГП свідчить, що в амбулаторних умовах препарати для парентерального введення не мають переваг над пероральними АБ і повинні застосовуватися лише в окремих випадках (передбачуваний низький комплаєнс, неможливість своєчасної госпіталізації при погіршенні стану).

Цим вимогам відповідає цефподоксим – пероральний антибіотик широкого спектра, що належить до цефалоспоринів III покоління. Цефподоксим є активним проти аеробних грампозитивних та грамнегативних бактерій, а також анаеробних організмів (Ghosh A., Chatterjee S., 2017). В одному дослідженні чутливість головного збудника НГП – пневмокока – до цефалоспоринів I (цефалексин), II (цефаклор) та III (цефподоксим) покоління становила 6,0, 45,1 та 99,5% відповідно (Fenoll A. et al., 2007).

Дослідження P. Liu та співавт. (2005) продемонструвало, що цефподоксим є більш потужним стосовно пеніцилінчутливих штамів *S. pneumoniae* та стрептококів середньої чутливості до пеніциліну, ніж цефіксим. Ця більша потужність обумовлена трьома чинниками. По-перше, цефподоксиму властива сильніша антимікробна дія, оскільки цей препарат характеризується нижчою мінімальною інгібуючою концентрацією, ніж цефіксим. По-друге, вільна тканинна концентрація цефподоксиму вища, ніж аналогічний показник препарату порівняння (Liu P. et al., 2002). Оскільки тільки незв'язана діюча речовина здатна проникати у тканинні та плазменні компартменти, тобто транспортуватися і реалізовувати необхідний ефект (Strolin Benedetti M. et al., 2007), цей показник є свідченням вищої активності цефподоксиму. Крім того, аналіз концентрацій антибактеріальних засобів у крові та їхньої динаміки демонструє, що рекомендований режим прийому цефіксиму (400 мг 1 р/добу) є субоптимальним. Бактеріологічне дослідження підтвердило, що при такому дозуванні ерадикація стрептокока малоймовірна. Так само двократне вживання цефподоксиму по 200 мг забезпечує оптимальні умови знищення не тільки стрептококів, а й *H. influenzae* та *M. catarrhalis*.

Механізм бактерицидної дії цефподоксиму полягає у пригніченні синтезу компонентів клітинної стінки бактерій. Важливо, що цефподоксим швидко проникає до респіраторної системи та створює високі концентрації у вогнищі хвороби (легені, плевральна рідина), що забезпечує швидку та потужну терапевтичну дію препарату (Фещенко Ю.И., 2012).

Цефподоксиму проксетил являє собою проліки, тобто препарат, який для активації потребує перетворення в організмі – деетерифікації, відщеплення неактивної частини молекули. Технологія проліків дозволяє уникнути негативного впливу АБ на мікробіоценоз кишечнику, зменшуючи частоту розвитку АБ-асоційованої діареї (Абатуров А.Е. і співавт., 2011; Аряєв Н.Л. і співавт., 2009; Боярська Л.Н. і співавт., 2009). Варто зазначити, що таблетована форма цефподоксиму має низку переваг над виключно ін'єкційним цефтріаксоном. Зокрема, для активного амбулаторного пацієнта застосування таблетованого препарату є зручнішим, ніж використання ін'єкційних форм. Під час дослідження P. Zuck і співавт. (1990) було встановлено, що 10-денний курс АБТ цефподоксиму проксетилу (200 мг двічі на день перорально) та цефтріаксону (1 г 1 р/добу внутрішньом'язово) характеризуються однаковою ефективністю (успішне лікування у 97,7% у групі цефподоксиму та 95,% у групі цефтріаксону) та безпечністю. Автори відзначають можливість заміни парентерального введення пероральним, що є більш зручним для пацієнта і супроводжується відсутністю реакцій у місці ін'єкції. Аналіз даних 2714 пацієнтів з різноманітними бактеріальними інфекціями верхніх та нижніх дихальних шляхів показав, що загальну клінічну ефективність препарату як дуже хорошу і хорошу оцінили 96,4% лікарів. Переносимість була відзначена як хороша та дуже хороша в 96,3% випадків застосування (Hanke K., Blum S.P., 2002).

Цефподоксим також показав високу ефективність у лікуванні загострень хронічного бронхіту. У дослідженні P. Periti і співавт. (1990) призначення цефподоксиму проксетилу в дозі 200 мг двічі на день показало однаковий результат з призначенням 500 мг/125 мг амоксициліну / клавуланової кислоти тричі на день (клінічна ефективність 97,2% проти 94,7% відповідно). За час існування препарату цефподоксим пройшов численні клінічні дослідження за участю хворих з інфекційними процесами як нижніх (пневмонія, гострий бронхіт, загострення хронічного бронхіту), так і верхніх (тонзиліт, фарингіт, синусит) дихальних шляхів, і може бути рекомендований для лікування цих хвороб у дітей, підлітків та дорослих (Safran C., 1990).

Отже, крім монотерапії, цефподоксим може входити у схеми ступінчастого лікування – бути наступним препаратом після стартового ін'єкційного АБ. Загалом, широкий спектр бактерицидної дії, сприятлива фармакокінетика (формула проліків), відмінний профіль безпеки (низька частота АБ-асоційованої діареї), зручність у застосуванні (пероральний прийом) та оптимальне співвідношення вартість/ефективність роблять цефподоксим гідним препаратом вибору для лікування респіраторних захворювань бактеріальної природи, зокрема НГП (Щербак И.Б., 2013).

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

УНІВЕРСАЛЬНИЙ ІНСТРУМЕНТ
У БОРОТЬБІ З ВІРУСАМИ[1]

- **ПОДВІЙНА ДІЯ[1] ПРИ ГРВІ**
- **ДЛЯ ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ З 1 РОКУ[1]**

Склад: 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу;

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Противірусні препарати для системного застосування.

Код АТХ J05A X05.

Фармакологічні властивості. Гропівірін – противірусний засіб з імуномодулюючими властивостями. Препарат нормалізує (до індивідуальної норми) дефіцит або дисфункцію клітинного імунітету. Гропівірін суттєво збільшує секрецію ендогенного гамма-інтерферону та зменшує продукування інтерлейкіну-4 в організмі. Гропівірін пригнічує синтез вірусу шляхом вбудовування інозин-оротової кислоти у полірибосоми ураженої вірусом клітини та пригнічує приєднання аденілової кислоти до вірусної і-РНК.

Показання. Вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна – Барр, вірусом кору, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з імунодефіцитними станами; вірусні респіраторні інфекції; папіломавірусні інфекції шкіри та слизових оболонок: гострокінцеві кондиломи, папіломавірусна інфекція вульви, вагіни та шийки матки (у складі комплексної терапії); гострий вірусний енцефаліт (у складі комплексної терапії); вірусні гепатити (у складі комплексної терапії); підгострий склерозивний паненцефаліт (у складі комплексної терапії).

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, подагра, гіперурикемія.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та діти віком від 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 6 – 8 таблеток, розподілених на 3 – 4 прийоми), максимальна добова доза – 4 г.

Діти віком від 1 до 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 1 таблетка на 10 кг маси тіла для дитини з масою тіла 10 – 20 кг, при масі тіла більше 20 кг призначати дозу, як для дорослих) за 3 – 4 прийоми на день, максимальна добова доза – 4 г.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

1 - інструкція для медичного застосування лікарського засобу

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізований виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розміщення на конференціях, семінарах та симпозіумах з медичної тематики.

Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування РП UA/15404/01/01 наказ №1570 від 08.12.2017.

Виробник:
ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, 04080, Україна.
Додаткова інформація за телефоном:
+38 (044) 496-87-87,
e-mail: info@farmak.ua

Фармак

Гропівірін: універсальний противірусний та імуномодулюючий засіб

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) призводять приблизно до 3,9 млн смертей на рік і вважаються однією з провідних причин захворюваності та смертності в цілому світі (World Health Organization, 2013). ГРВІ розподіляють на інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів. Ці захворювання спричиняються такими патогенами, як вірус грипу (типу А та В), парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, метапневмовірус (типу А та В), коронавірус, риновірус, ентеровірус, реовірус, бокавірус, аденовірус (Osidak L.V., Obraztsova E.V., 2012; Chavan R.D. et al., 2015).

Однією з найбільш небезпечних ГРВІ вважається грип, який щорічно уражає 5-15% дорослого населення світу та стає причиною 250-500 тис. летальних випадків і 3-5 млн важких випадків захворювання (World Health Organization, 2014; Otomaru H. et al., 2015). Окремо зазначаються також грипоподібні хвороби – низка гострих респіраторних інфекцій, що характеризуються гострим початком таких симптомів, як гарячка (>38 °С), кашель та біль у горлі (Otomaru H. et al., 2015). Лікування грипоподібних інфекцій зазвичай є досить складним, оскільки неспецифічна клінічна картина не дозволяє точно визначити етіологію процесу.

Одним з провідних підходів до контролю сезонних спалахів грипу є вакцинація. Однак частка вакцинованих осіб у Євросоюзі є досить незначною, незважаючи на те, що у багатьох країнах імунізація проти грипу є складовою національних програм обов'язкових щеплень (Palache A., 2011). Крім того, вакцинація ефективна лише у випадках, коли більшість циркулюючих у цьому сезоні вірусів відповідають таким, що входять до складу вакцини. Стосовно будь-яких інших патогенів вірусної чи навіть бактерійної природи імунізація не є дієвою (Osterholm M.T. et al., 2012).

Значна розповсюдженість тяжких інфекційних процесів вірусної природи як в імунокомпетентних, так і в імуноскомпрометованих осіб, а також незначна кількість наявних противірусних засобів обумовлюють потребу в активному пошуку інших видів лікування, нових показань до вже впроваджених в обіг ліків та нових комбінацій різних препаратів в одному режимі лікування для досягнення адитивного чи навіть синергетичного ефекту. Однак винайдення інноваційних медикаментів є надзвичайно тривалим і витратним процесом, який додатково ускладнюється тим, що більшість антивірусних препаратів є високоспецифічними, тобто застосовуються лише при одній лабораторно підтвердженій інфекції (De Clercq E., 2002; Kumar V. et al., 2014; Majewska A. et al., 2016; Mlynarczyk-Bonikowska B. et al., 2013). Дана ситуація зміщує акценти у бік активного застосування надійних і досконало вивчених засобів.

Один з таких препаратів – інозин пранобекс (ІП), що являє собою комбінацію р-ацетамідобензоату N, N-диметиламіно-2-пропанолу та інозину в молярному співвідношенні 3:1. Цей противірусний та імуномодулюючий засіб застосовується для лікування вірусних інфекцій ще з 1971 року (Osidak L.V., Obraztsova E.V., 2012; You Y. et al., 2015). Доведено ефективність ІП при таких вірусних захворюваннях, як простий герпес, оперізуючий герпес, риновірусна інфекція, грип, генітальні бородавки, хвороби, опосередковані вірусом Епштейна-Барр, тощо (Campoli-Richards D.M. et al., 2012; Majewska A. et al., 2015). За своєю хімічною природою ІП є пуриновим нуклеотидом, що бере участь у великій кількості внутрішньоклітинних біохімічних процесів. Численні дослідження довели, що ІП гальмує реплікацію вірусів та викликає низку сприятливих плейотропних ефектів (Mohamed T.A., 2014; Campoli-Richards D.M. et al., 2012). Пряма противірусна дія ІП реалізується через зв'язування цього агента з рибосомами клітин патогену зі зміною їхньої стереохімічної будови, гальмуванням реплікації ДНК та РНК вірусу, порушенням синтезу вірусних білків, зниженням інтенсивності реплікації вірусу. На відміну від більшості стандартних антивірусних засобів, ІП однаково ефективний і на початкових стадіях захворювання, і надалі (Golebiowska-Wawrzyniak M. et al., 2015). Треба зазначити, що, блокуючи синтез матричних РНК у вірусах, ІП, навпаки, активує формування РНК у здорових імунокомпетентних клітинах організму-господаря (Ohnishi H. et al.,1982; Rhodes J., 2002).

Крім потужного противірусного впливу, ІП стимулює неспецифічну імунну відповідь, яка не залежить від виду та особливостей вірусного антигена. У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що ІП індукує клітинну імунну відповідь Т-хелперів 1 типу у мітоген- чи антиген-активованих клітинах. Ця відповідь ініціює дозрівання та диференціацію Т-лімфоцитів і посилює лімфопроліферацію. Також ІП посилює цитотоксичність Т-лімфоцитів і NK-клітин, активує CD8+-супресорні та CD4+-хелперні клітини, стимулює перетворення В-лімфоцитів на плазматичні клітини і виробіток ними імуноглобулінів G, індукує синтез інтерферону-γ. Важливо, що ІП підвищує продукцію інтерлейкінів-1 та -2, а також збільшує експресію рецептора до останнього на тлі зменшення виробітку інтерлейкінів-3 та -4. Отже, ІП потенціює і клітинну, і гуморальну ланки імунітету (Petrova M. et al., 2010; Lasek W. et al., 2015; Yakupova R.S. et al., 2012; Campoli-Richards D.M. et al., 1986). Критерії профілю безпеки ІП було визначено у багатьох клінічних дослідженнях за участю різних популяцій хворих з різними патологічними станами (Osidak L.V., Obraztsova E.V., 2012; Lasek W. et al., 2015; Yakupova R.S. et al., 2012; Majewska A. et al., 2015). У кількох випробуваннях швидке зростання кількості мононуклеарних клітин вже після першої дози ІП спостерігалося приблизно у 75% учасників, що клінічно супроводжувалося швидким зникненням симптомів застуди (Yakupova R.S. et al., 2012; Krastev Z. et al., 2015). У дослідженні за участю здорових добровольців ІП також продемонстрував імуномодулюючі властивості, а саме: підвищення сироваткових рівнів інтерферону-γ, інтерлейкінів-2 та -10, фактора некрозу пухлин-α вже через 7-10 днів прийому препарату (Petrova M. et al., 2010).

У рандомізованому подвійному сліпому мультицентровому дослідженні J. Beran та співавт. (2016) 463 особи з грипоподібним респіраторним вірусним захворюванням віком 18-75 р. були рандомізовані в групи ІП (по 500 мг 3 р/добу упродовж 7 днів) та плацебо. Критеріями грипоподібного ГРВІ були температура щонайменше 38 °С (при пероральному вимірюванні), наявність щонайменше одного респіраторного симптому (кашель, біль у горлі, закладеність носа) та щонайменше одного загального симптому (втомлюваність, головний біль, міалгія, озноб). Після встановлення клінічного діагнозу проводилася його лабораторна верифікація. У групі лікування спостерігалося ймовірніше зменшення вираженості симптомів (на тлі ІП частка хворих з усіма симптомами грипоподібного ГРВІ достовірно знизилась через 9 днів, на тлі плацебо – через 11 днів). Це дуже важливо, оскільки ІП не є суто симптоматичним засобом для зменшення проявів хвороби, а впливає на вірусний патоген та імунну відповідь, тобто чинить етіопатогенетичну дію. Автори відзначили відмінну переносимість лікування: кількість побічних випадків у групі ІП була нижче, ніж у групі плацебо (55 випадків проти 72). Основна частина цих явищ була незначно або помірно виражена і, на думку науковців, не пов'язана з прийомом досліджуваного засобу. У підгрупі осіб віком до 50 років ІП виявився більш дієвим, ніж у підгрупі віком від 50 років. Автори пояснюють цей феномен явищем імуностаріння – погіршенням роботи імунної системи з віком (Stervbo U. et al., 2015; Sheridan P.U. et al., 2012).

Колектив польських авторів досліджував дію ІП у дітей віком 3-15 років з клітинним імунодефіцитом (Golebiowska-Warzyniak M. et al., 2005). Було встановлено, що прийом ІП (50 мг/кг маси тіла/добу, 3 десятиденні курси раз на місяць) супроводжувався статистично достовірним збільшенням CD3T- та CD4T-лімфоцитів (обидва p=0,02), покращенням функції цих клітин, визначеної за методом бластної трансформації (p=0,005). Паралельно дослідники спостерігали і клінічне покращення. Л.В. Осідак і співавт. підкреслюють, що включення ІП у комплексну терапію ГРВІ у дітей сприяє скороченню тривалості всіх симптомів захворювання, зменшенню вираженості температурної реакції, інтоксикації та катаральних явищ у носоглотці. Крім того, лікування ІП зменшує загальну частоту випадків ГРВІ та кількість ускладнень (Осидак Л.В. і співавт., 2008). У дослідженні В.А. Булгакової та співавт. (2010) у 90% дітей-учасників за умов застосування ІП тривалість лихоманки не перевищувала двох днів, що вказує на важливість активного противірусного впливу для ліквідації симптоматики ГРВІ. На думку білоруських науковців Н.С. Парамонової та О.А. Волкової (2010), ІП можна застосовувати не тільки для лікування, а й для профілактики ГРВІ, оскільки прийом цього препарату суттєво знижує частоту випадків захворювань і надалі. У дослідженні цих авторів ІП призначали у дозі 50 мг/кг маси тіла 3 р/тиж упродовж 4 тиж; за умов контакту з хворим на грип чи ГРВІ – 100 мг/кг маси тіла упродовж 5 днів. За умов проведення повного профілактичного курсу загальна частота первинних та вторинних випадків ГРВІ виявилася у 3,5 раза меншою, ніж у групі, що не отримувала ІП. Частота загострень на одну людину у групі ІП знизилась з 4,6±0,3 до 1,0±0,1 (p=0,002), водночас як у контрольній групі жодних сприятливих змін зазначено не було. Загальна тривалість загострень також була достовірно меншою.

Y. You і співавт. (2015) порівнювали ефективність та безпечність ІП з показниками ацикловіру у лікуванні рецидивуючого лабіального та генітального герпесу. У рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому контрольованому дослідженні прийняли участь 288 хворих, розподілених у групи ІП (1 г 4 р/добу) та ацикловіру (200 мг 5 р/добу). Треба зазначити, що пацієнти групи ІП приймали плацебо ацикловіру, яке не містило діючої речовини, і навпаки. На 3-й та 7-й день лікування рівень зменшення клінічних симптомів між групами не відрізнявся. Через 3 міс спостереження у групі ІП визначалась значно менша частота рецидивів генітального герпесу, ніж у групі ацикловіру. Автори стверджують, що за ефективністю у лікуванні лабіального та генітального герпесу ІП не поступається ацикловіру.

Гропівірін (ПАТ «Фармак», Україна) являє собою вітчизняний препарат ІП, що містить 500 мг діючої речовини в одній таблетці. Гропівірін показаний при різноманітних вірусних інфекціях, зокрема простому герпесі, вітряній віспі, цитомегаловірусній інфекції, хворобах, спричинених вірусом Епштейна-Барр, кору, паротиті, ГРВІ, папіломавірусних інфекціях, гострому вірусному енцефаліті тощо. Вплив і на РНК-віруси робить Гропівірін універсальним засобом, що не потребує точного вірусологічного визначення етіології хвороби, яке не завжди можливе у зв'язку з недостатньою матеріально-технічною базою медичного закладу, фінансовими можливостями пацієнта чи невідкладною потребою одразу розпочати лікування.

Гропівірін може застосовуватися у хворих з імунодефіцитними станами та дітей віком від 1 року. Останнє особливо варте уваги, оскільки велика кількість засобів у цьому віці протипоказана, а значна частина дітей, передусім тих, що відвідують дошкільні заклади та школи, належать до категорій тих, що часто хворіють, тобто страждають на 6 та більше гострих респіраторних захворювань на рік. Відомо, що часті епізоди хвороб дихальної системи не тільки небезпечні самі по собі, а й підвищують імовірність формування бронхоспастичних патологій у майбутньому (Іванова Н.А., 2008; Самсигіна Г.А., Коваль Г.С., 2008). Застосування Гропівіріну у цього контингенту здатне запобігти рецидивуванню ГРВІ та зменшити тривалість випадків захворювання (Савенкова М.С., 2012; Крючкова Т.А. і співавт., 2014).

Подвійна дія Гропівіріну, тобто безпосередня противірусна та багатофакторна імуномодулююча, робить цей засіб важливою складовою терапії інфекційних хвороб вірусної етіології, зокрема ГРВІ, особливо актуальних у зв'язку з настанням осінньо-зимового періоду.

Отже, призначення Гропівіріну дозволяє не тільки зменшити інтенсивність симптомів та прискорити одужання, а й запобігти ускладненням та подальшому рецидивуванню хвороби. Формування повноцінної імунної відповіді під впливом Гропівіріну є наслідком впливу цього засобу на декілька ланок імунітету (Т- та В-лімфоцити, природні кілери, баланс про- та протизапальних цитокінів, система комплементу тощо). Тривалий клінічний досвід застосування інозину пранобексу у світовій медицині є додатковим підтвердженням його значної ефективності та високої безпечності.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

Глубокий эвтектический растворитель, разработанный для стабилизации β-лактамных антибиотиков

Поскольку достижение и поддержание оптимальных терапевтических уровней β-лактамных антибиотиков имеет важное значение для разрешения многих связанных с инфекциями клинических ситуаций и для предотвращения появления резистентности к антибиотикам, разработка новых лекарственных форм не на водной основе является актуальной. β-лактамные антибиотики, такие как пенициллин, имеют очень нестабильную химическую структуру. В растворах на водной основе, которые используются для клинических целей, β-лактамное кольцо легко разрывается вследствие нуклеофильной или электрофильной атаки, что приводит к потере антимикробной активности.

В последних разработках появились естественные глубокие эвтектические растворители (ЕГЭР) как альтернативные нетоксичные и неводные растворители для различных медицинских целей. В данных исследованиях были охарактеризованы ЕГЭР, состоящие из бетаина и мочевины (BU). Используя этот растворитель, оценивали стабильность клавулановой кислоты (CLV) и имипенема (IMP) и оценивали их антимикробную эффективность, рассчитывая минимальную ингибирующую концентрацию. Исследование растворителя BU с помощью инфракрасной спектроскопии (ИС) и спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) показало, что полученный растворитель имеет микроструктуру, в целом основанную на водородных связях, и добавление воды сильно влияет на ее динамику. Стабильность β-лактамного антибиотика IMP и CLV с использованием этого растворителя была увеличена в 7 раз и в 2,5 раза соответственно по сравнению с водным растворителем при анализе через семь дней после растворения. Микробиологические анализы продемонстрировали, что антибактериальная активность на седьмой день была значительно снижена как для CLV, так и для IMP при растворении в водной основе, тогда как при растворении антибиотиков в BU их антибактериальные свойства не изменялись. Повышенная стабильность IMP и CLV в BU может быть связана с инертностью растворителя и более высоким динамическим ограничением, что способствует поддержанию более устойчивой структуры антибиотика. Эти данные свидетельствуют в пользу использования BU в качестве растворителя для предотвращения деградации β-лактамных антибиотиков.

Olivares B. et al. A Natural Deep Eutectic Solvent Formulated to Stabilize -Lactam Antibiotics. Sci Rep. 2018 Oct 8;8(1):14900. doi: 10.1038/s41598-018-33148-w.

Бактерицидная активность цефтобипрола в сочетании с различными антибиотиками против выбранных грамположительных изолятов

Целью данного исследования было изучить чувствительность in vitro к цефтобипролу и его потенциальную синергетическую активность в сочетании с другими противомикробными препаратами против 46 выбранных грамположительных патогенов, проявляющих резистентность или низкую восприимчивость к другим комбинациям препаратов. Метод градиент-крест использовался для оценки синергизма между цефтобипролом и даптомицином, левофлоксацином, линезолидом, рифампицином и пиперациллином/тазобактамом. Дозы цефтобипрола варьировались от 0,25-6 мг/л для стафилококков; 4-≥32 мг/л для *Enterococcus faecalis* и 0,38-≥32 мг/л для *E. faecium*. Комбинация цефтобипрола с даптомицином была синергичной для всех изолятов. Цефтобипрол с линезолидом действовали синергично против 4 изолятов, принадлежащих к разным видам бактерий. Цефтобипрол с левофлоксацином действовали синергично только против энтерококков. Таким образом, цефтобипрол проявил мощную антибактериальную активность in vitro и продемонстрировал синергию с даптомицином против всех грамположительных изолятов, несмотря на их фенотипы устойчивости к антибиотикам. Использование цефтобипрола в комбинации может обеспечить перспективную альтернативную терапию для лечения устойчивых грамположительных инфекций.

Campanile F. et al. Bactericidal activity of ceftobiprole combined with different antibiotics against selected Gram-positive isolates. Diagn Microbiol Infect Dis. 2018 Sep 14. pii: S0732-8893(18)30251-7.

Влияние продолжительности антимикробной терапии на результат лечения стафилококковой бактериемии

Данное исследование позволило оценить результат лечения бактериемии *Staphylococcus aureus* (SAB), связанный с продолжительностью антимикробной терапии.

Методы. Проспективно собирались клинические данные пациентов с SAB в течение 12-39 месяцев на базе 11 больниц. Если у одного пациента отмечалось несколько эпизодов SAB, то регистрировался только первый эпизод. Факторы, связанные с необходимостью более длительного лечения, были определены следующим образом: стойкая бактериемия, вторичная инфекция, наличие протезов и эндокардита. Если какой-либо из факторов присутствовал, то этот пациент относился к группе оправданного более длительного лечения антибиотиками (LW), больные без каких-либо факторов определялись в группу короткой терапии (SS). Неблагоприятный исход определялся как смертность в течение 90 дней или рецидив в течение 30 дней. Продолжительность введения антибиотика была классифицирована как <14 или ≥14 дней в группе SS и <28 или ≥28 дней в группе LW.

Результаты. Из 2098 случаев было проанализировано 1866, из которых в 591 наблюдался неблагоприятный исход. SS-группа включала 964 случая, LW-группа – 852. При многофакторном анализе возраст старше 65 лет, наличие пневмонии, высокий показатель SOFA, хронические заболевания печени были определены как факторы риска неблагоприятного исхода. Назначение антибиотиков в дозах менее рекомендованных ассоциировалось с неблагоприятным исходом, но эта закономерность наблюдалась только в LW-группе (скорректированное отношение шансов 1,68, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00-2,83, p=0,05).

Выводы. Неоправданно непродолжительное лечение антибиотиками было связано с неблагоприятным исходом в LW-группе. Таким образом, правильная оценка факторов риска для определения продолжительности лечения может улучшить исходы у пациентов с SAB.

Kim C.J. et al. Impact of Antimicrobial Treatment Duration on Outcome of Staphylococcus aureus Bacteremia: A Cohort Study. Clin Microbiol Infect. 2018 Oct 1. pii: S1198-743X(18)30640-2.

Средний отит, антибиотики и риск расстройства аутистического спектра

Лечение антибиотиками инфекции среднего уха связывают с риском развития расстройства аутистического спектра. Антибиотики широкого диапазона могут изменять состав кишечной микрофлоры, который, как предполагается, участвует в регуляции иммунной системы. В проведенном исследовании рассматривается взаимосвязь между средним отитом, антибиотиками и последующим риском развития аутизма.

Методы. В период с 1 января 1997 года по 31 декабря 2008-го в рамках исследования наблюдалось 780 547 детей. Были рассчитаны скорректированные коэффициенты риска и абсолютные риски развития аутизма с 95% ДИ, связанные с предыдущим диагнозом отита и фактом использования антибиотиков. Абсолютный риск развития аутизма до 10 лет был выше среди детей, перенесших отит (1,2 для девочек и 3,3% для мальчиков), и у детей, которые принимали антибиотики (0,6 и 2,7% для девочек и мальчиков соответственно), по сравнению с детьми, не болевшими оти-том и не использовавшими антибиотики (0,4 для девочек и 1,9% для мальчиков). Аналогичным образом была отмечена повышенная вероятность развития аутизма, связанного с заболеваемостью отитом (1,83 95% ДИ 1,71-1,95) и использованием антибиотиков (1,29 95% ДИ 1,17-1,43). Одновременное выявление среднего отита и лечение антибиотиками в анамнезе не повышало риск развития аутизма. Несмотря на то что риск развития аутизма ассоциировался со средним отитом и лечением антибиотиками, имеется мало свидетельств синергетического эффекта между инфекциями среднего уха и лечением антибиотиками.

Выводы. Результаты показывают, что аутизм чаще встречался у детей, перенесших средний отит, или получавших антибиотикотерапию. Учитывая обсервационный характер этих данных, нельзя делать вывод о том, что средний отит или использование антибиотиков являются причинами развития аутизма, так как результаты исследования могут быть обусловлены невыявленными факторами.

Wimberley T. et al. Otitis media, antibiotics, and risk of autism spectrum disorder. Autism Res. 2018 Oct 3.

Профилактические дозы цефазолина и инфекции послеоперационной раны: имеет ли значение доза у пациентов с ожирением?

Большинство рекомендаций по профилактике хирургических осложнений советуют вводить 3 г цефазолина внутривенно у пациентов весом ≥120 кг. Однако эта доза препарата в основном рассчитана в фармакокинетических исследованиях, а не соответствует достоверным клиническим данным. Данное испытание предназначалось для сравнения распространенности инфекций послеоперационной раны (ИПР) у пациентов с ожирением и без ожирения (индекс массы тела ≥30 и <30 кг/м^2), а также у пациентов с весом ≥120 и <120 кг, которые получали 2 г цефазолина перед операцией.

Методы. Было проведено ретроспективное исследование случай-контроль среди отобранных хирургических пациентов. Больные, получавшие 2 г цефазолина, были распределены в группы с ожирением и без ожирения и весом ≥120 или <120 кг соответственно. Определялись частота 90-дневного развития ИПР и потенциальные факторы риска.

Результаты. Было отобрано 152 пациента с ожирением (средний вес – 134 кг) и 152 пациента, не подверженных ожирению (средний вес – 73 кг). Начальные характеристики были сходными между группами, за исключением большей заболеваемости сахарным диабетом в группе с ожирением (35,5 против 13,2%, p<0,001) и оценки по шкале Американского общества анестезиологов (61,8 против 17,1%, p<0,001). Распространенность ИПР в группе с ожирением была почти в два раза выше, чем в группе, не страдающей ожирением (8,6 против 4,6%, p=0,25) и у пациентов весом ≥120 кг (n=102) по сравнению с теми, кто весил менее 120 кг (n=202) (9,8 против 5,0%, p=0,17), однако различия между группами не достигли статистической значимости.

Выводы. Распространенность ИПР была незначительно выше у пациентов с ожирением или весом ≥120 кг, которые получали цефазолин 2 г профилактически; однако тенденции к повышению распространенности были очевидными. Для того чтобы установить, является ли 2 г или 3 г цефазолина достаточной дозой для профилактики ИПР у пациентов с ожирением и весящих более 120 кг, требуются крупномасштабные рандомизированные исследования.

Hussain Z. et al. Prophylactic Cefazolin Dosing and Surgical Site Infections: Does the Dose Matter in Obese Patients? Obes Surg. 2018 Sep 29.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

Инфекции мочевыводящих путей: рекомендации EUA-2018

В рамках научно-практической конференции «Артериальная гипертензия и почки», которая прошла в Киеве 14 сентября, был представлен доклад заведующего кафедрой нефрологии и почечнозаместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), заслуженного врача Украины, доктора медицинских наук, профессора Дмитрия Дмитриевича Иванова «Лечение инфекций мочевыводящей системы: руководство 2018».

Этиология и диагностические стандарты: без новостей

Главным и наиболее частым этиологическим фактором возникновения инфекций мочевыводящих путей (ИМП) служит *Escherichia coli* (75-80% случаев). *Proteus mirabilis, Klebsiella, Enterococcus, Pseudomonas* способны спровоцировать ИМП лишь в 10-15% случаев. Согласно классификации, представленной Европейской ассоциацией урологов (EAU) в 2017-2018 гг., ИМП делятся на:

- неосложненные, к которым относятся цистит, пиелонефрит и рецидивирующие инфекции;
- осложненные – катетер-ассоциированные инфекции, ИМП у мужчин, уросепсис.

Золотым стандартом диагностики ИМП по-прежнему остаются общеклинический осмотр, общий анализ и бактериологическое исследование мочи. Также возможно выполнение экспресс-теста с помощью тест-полосок.

Клинические рекомендации по терапии ИМП

В рекомендациях EUA-2018 были внесены изменения в варианты терапии пиелонефрита (табл.).

Одной из терапевтических опций для лечения ИМП является применение цефалоспоринов третьего поколения. Препарат Цефпотек 200, представленный на украинский рынок фармцевтической компанией «Нобель», является цефалоспорином третьего поколения и соответствует фармакологическим стандартам, необходимым для пероральной терапии неосложненного пиелонефрита. Цефподоксим можно включать в схемы ступенчатой антибактериальной терапии, назначая после инъекционных форм цефалоспоринов, особенно в терапии пиелонефрита у женщин.

Еще одним препаратом, также выпускаемым компанией «Нобель» и рекомендованным EAU, является левофлоксацин – Лебел. Обладая основными свойствами группы фторхинолонов, Лебел имеет широкий спектр антимикробной активности. Согласно данным исследования G. Richard и соавт. (1998), левофлоксацин имеет больший профиль безопасности по сравнению с другими фторхинолонами и может эффективно использоваться для терапии ИМП, особенно у мужчин.

Возможны ли осложнения при проведении антибиотикотерапии?

Действительно, на фоне интенсивной антибиотикотерапии частым осложнением является кандидоз и вульвовагинит сочетанной этиологии. В 2017 году С.А. Рябовой и соавт. было проведено исследование, в котором оценивалась эффективность фунгицидной терапии итраконазолом у 3 групп пациенток. Анализ данных показал, что лечение данным препаратом эффективно по отношению к вульвовагиниту, спровоцированному грибковыми микроорганизмами рода *Candida*. Препарат Фунит компании «Нобель» способен угнетать рост широкого спектра грибов, охватывая достаточно возбудителей, которые могли вызвать вульвовагинит. Резистентность к итраконазолу развивается медленно, что позволяет говорить о перспективности использования данного препарата для коррекции состояний, спровоцированных интенсивной антибиотикотерапией. Кроме того, препарат обладает хорошей переносимостью среди пациентов. Для терапии вульвовагинального кандидоза рекомендуется применение итраконазола Фунит в стандартной дозировке 2 р/сут в течение 7-10 дней (в зависимости от клинической ситуации).

Таблица. **Рекомендации по эмпирической пероральной антибиотикотерапии неосложненного пиелонефрита (EUA, 2018)**

Антимикробный препарат	Суточная доза	Длительность терапии	Комментарии
Ципрофлоксацин	500-750 мг	7 дней	Резистентность к фторхинолону должна быть <10%
Левофлоксацин	750 мг	5 дней	
Триметоприм/ сульфаметоксазол	160/800 мг	10 дней	Если такие средства используются эмпирически, предварительно следует вводить начальную дозу антимикробного препарата длительного действия парентерально (например, цефтриаксон)
Цефподоксим	200 мг 2 р/сут	10 дней	
Цефтибутен	400 мг	10 дней	

В обновленных рекомендациях EUA 2018 года были определены основные направления и расставлены акценты наиболее рациональной антибактериальной терапии ИМП. В арсенале специалистов находится достаточное количество препаратов, позволяющих целенаправленно и эффективно проводить этиотропную терапию ИМП.

Подготовила ***Полина Кузьмина***

Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика
Інститут сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика
МГО Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства»

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі науково-практичної конференції з міжнародною участю

«СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ В УКРАЇНІ»

(до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика)

25-26 жовтня 2018 року

вул. Дорогожицька, 9, *НМАПО імені П.Л. Шупика (Велика Актова Зала)*

Конференція внесена до основного Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2018 році.

Наукова тематика конференції: сучасний розвиток сімейної медицини в Україні; новітні напрямки та технології у практиці сімейного лікаря; актуальні питання первинної медичної допомоги в загальній системі охорони здоров'я щодо формування та збереження здоров'я населення; новітні підходи до освіти сімейних лікарів.

Під час проведення конференції відбудуться презентації та обговорення стендових доповідей; виставки, майстер-класи, круглі столи; презентація доповідей молодих вчених.

Учасники заходу отримають сертифікат, зразки та інформаційні матеріали виставки.

Науково-організаційний відділ: тел/факс (044) 206-73-22, (044) 205-49-29
Контактна особа з питань поселення: (050) 671-77-18

T. Kenzaka, A. Kumabe, M. Mabuchi і співавт.

Порівняння якості лікування пневмонії лікарями загальної практики та пульмонологами

У Японії лікарі загальної практики (ЛЗП) активно проводять лікування амбулаторних пацієнтів (як сімейний лікар чи лікар первинної ланки) і стаціонарних хворих (як лікар стаціонару). У США лікарі стаціонару суттєво впливають на наслідки терапії та затребувані керівниками лікарні з метою зниження вартості медичної допомоги. При цьому з огляду на вагомий внесок в організаційний і клінічний процес, а також на забезпечення дотримання рекомендацій з лікування тих чи інших хвороб лікарі стаціонару є лідерами галузі в аспекті покращення якості медичної допомоги.

У Японії пневмонії є третьою за частотою причиною смерті. Лікування хворих на пневмонію у цій країні проводиться не тільки пульмонологами, а й іншими лікарями, в тому числі ЛЗП. У попередньому авторському дослідженні вивчалася активність пульмонологів і фахівців непульмонологічного профілю стосовно проведення мікробіологічних досліджень та профілактично-протирецидивних заходів при веденні пацієнтів з госпітальною (ГП) та аспіраційною пневмонією (АП). У цьому дослідженні автори порівнювали якість медичної допомоги, наданої ЛЗП та пульмонологами, на основі даних попереднього опитування. Увагу було сфокусовано на ГП та АП, що є поширеними потенційно летальними формами запалення легень.

Матеріали та методи

У дослідженні вивчався поточний статус лікування ГП та АП. Згідно із сучасними рекомендаціями ГП визначається як:

1. Пневмонія, діагностована в особи, яка живе в будинку догляду чи закладі тривалої медичної допомоги;
2. Пневмонія, діагностована в особи впродовж 90 днів після останнього перебування в стаціонарі;
3. Пневмонія, діагностована в особи похилого віку чи інваліда, який потребує тривалого догляду та має оцінку за шкалою Eastern Cooperative Oncology Group рівні 3 або 4;
4. Пневмонія, діагностована в особи, яка отримує регулярне амбулаторне ендоваскулярне лікування (діаліз, антибіотикотерапія, хіміотерапія, лікування імуносупресантами).

Японські рекомендації розглядають АП як частину ГП, оскільки ця форма пневмонії найчастіше виникає в осіб старечого віку – мешканців будинків догляду. Також до ГП відносять пневмонію, зумовлену резистентними бактеріями. Відповідно до консенсусу Японського респіраторного товариства АП – це пневмонія, що розвивається в пацієнтів з дисфагією чи аспірацією та/або пацієнтів з підозрою на дисфагію чи аспірацію.

У ході дослідження автори склали список закладів з терапевтичними та пульмонологічними відділеннями і надіслали завідувачам цих відділень спеціально розроблений опитувальник. Цей опитувальник включав запитання стосовно мікробіологічних досліджень у пацієнтів з ГП та/або АП, заходів профілактики рецидивів АП тощо. Приклади запитань наведено далі.

I. Ми б хотіли запитати вас стосовно впровадження мікробіологічних досліджень у пацієнтів з ГП або АП. Наскільки часто в разі діагностованої пневмонії ви призначаєте: а) фарбування мокротиння за Грамом; б) дослідження культури мокротиння; в) посів крові до початку антибіотикотерапії? Оберіть найбільш відповідний варіант відповіді:

1. Проводиться майже в усіх випадках (>90% випадків).
2. Проводиться за потреби.
3. Зазвичай не проводиться (<10% випадків).
4. Інше.

II. Ми б хотіли запитати вас стосовно заходів вторинної профілактики і попередження рецидивів ГП та АП. Наскільки часто ви призначаєте цьому контингенту пацієнтів: а) інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ); б) цілостазол; в) заходи для підвищення рівня свідомості (зниження дози чи припинення вживання снодійних, седативних засобів тощо); г) зниження дози чи припинення вживання медикаментів, що погіршують функцію ковтання; д) прийом їжі в положенні з піднятою верхньою частиною тіла; е) щеплення пневмококовою вакциною? Оберіть найбільш відповідний варіант відповіді:

1. Проводиться майже в усіх випадках (>90% випадків).
2. Проводиться за потреби.
3. Зазвичай не проводиться (<10% випадків).
4. Інше.

Результати

Автори дослідження відправили опитувальники до 2525 медичних закладів. Адреси 35 з них були неправильними, тому поштова служба повернула листи. З решти закладів (n=2490) лише 350 надали адекватні відповіді. Загальна частка відповідей склала 14,1%. Коефіцієнт альфа Кронбаха становив 0,859, що свідчить про хорошу надійність цього опитувальника.

З-поміж 350 закладів, що надіслали відповіді, лікування АП лише пульмонологами проводиться в 190 лікарнях, ЛЗП – у 79. Ці групи закладів істотно не відрізнялися за кількістю ліжок.

У таблиці 1 показано різницю в призначенні мікробіологічних досліджень у групах лікування ГП/АП пульмонологами та ЛЗП. У групі лікування пневмонії пульмонологами забарвлення мокротиння за Грамом, дослідження культури мокротиння та посів крові виконуються майже в усіх випадках у 70,0; 84,7% та 31,6% лікарень-респондентів. У групі ЛЗП аналогічні показники дорівнювали 73,4%; 88,6% і 36,7%. Хоча спостерігається тенденція до більшої активності серед ЛЗП, різниця виявилася недостовірною.

Таблиця 1. **Відповіді на запитання стосовно мікробіологічних досліджень**

	Пульмонологи, n (%)	ЛЗП, n (%)	p
Забарвлення мокротиння за Грамом			
Проводиться майже в усіх випадках	133 (70,0)	58 (73,4)	0,413
Проводиться за потреби	43 (22,6)	15 (19,0)	
Зазвичай не проводиться	12 (6,3)	6 (7,6)	
Інше / немає відповіді	2 (1,1)	0 (0,0)	
Дослідження культури мокротиння			
Проводиться майже в усіх випадках	161 (84,7)	70 (88,6)	0,249
Проводиться за потреби	27 (14,2)	9 (11,4)	
Зазвичай не проводиться	0 (0,0)	0 (0,0)	
Інше / немає відповіді	2 (1,1)	0 (0,0)	
Посів крові			
Проводиться майже в усіх випадках	60 (31,6)	29 (36,7)	0,621
Проводиться за потреби	115 (60,5)	43 (54,4)	
Зазвичай не проводиться	14 (7,4)	7 (8,9)	
Інше / немає відповіді	1 (0,5)	0 (0,0)	

Таблиця 2 демонструє відповіді на запитання щодо профілактики. У групі лікування пневмоній пульмонологами 48,9% респондентів повідомили, що щеплення пневмококовою вакциною проводиться майже в усіх випадках. У групі ЛЗП цей показник був на рівні 41,8%; різниця виявилася неістотною.

У багатьох закладах обох груп ІАПФ та цілостазол для покращення функції ковтання зазвичай не застосовуються. У групі лікування пневмоній пульмонологами респонденти відповіли «проводиться майже в усіх випадках» на запитання стосовно заходів з підвищення свідомості та припинення прийому / зниження дози ліків, що погіршують функцію ковтання, в 30,0% та 32,6% випадків відповідно; в групі лікування ЛЗП – 35,4% та 40,5% відповідно (різниця недостовірна). Загалом автори не виявили жодних істотних відмінностей у тактиці цих двох груп лікарів.

Обговорення

У цьому дослідженні оцінювався рівень медичної допомоги пацієнтам з ГП та АП, яку надавали ЛЗП, у порівнянні з якістю лікування пульмонологами. Автори не виявили відмінностей у тактиці лікарів вузької спеціалізації та загальної практики щодо проведення мікробіологічних досліджень і заходів профілактики. У попередньому аналізі було показано, що пульмонологи набагато частіше призначали забарвлення зразків мокротиння за Грамом, дослідження культури мокротиння, посіви крові. У цьому ж випадку простежувалася тенденція до більшої активності ЛЗП, хоча різниця виявилася неістотною. Аналогічні результати були отримані стосовно імунізації пневмококовою вакциною. Статистично достовірних відмінностей не було виявлено за жодним з проаналізованих параметрів. На думку авторів, тенденцію до більшої активності ЛЗП у галузі профілактики рецидивів та повторних захворювань можна пояснити тим, що запобіжні заходи проводяться на етапі підгострої та хронічної фази захворювання, а ці фази зазвичай перебувають у фокусі уваги саме ЛЗП, а не пульмонологів.

Таблиця 2. **Відповіді на запитання стосовно профілактики ГП та АП**

	Пульмонологи, n (%)	ЛЗП, n (%)	p
Призначення ІАПФ			
Проводиться майже в усіх випадках	14 (7,4)	5 (6,3)	0,248
Проводиться за потреби	95 (50,0)	46 (58,2)	
Зазвичай не проводиться	77 (40,5)	28 (35,4)	
Інше / немає відповіді	4 (2,1)	0 (0,0)	
Призначення цілостазолу			
Проводиться майже в усіх випадках	3 (1,6)	1 (1,3)	0,462
Проводиться за потреби	48 (25,3)	19 (24,1)	
Зазвичай не проводиться	136 (71,6)	59 (74,7)	
Інше / немає відповіді	3 (1,6)	0 (0,0)	
Заходи з підвищення рівня свідомості (зниження дози та відміна седативних і снодійних засобів тощо)			
Проводиться майже в усіх випадках	57 (30,0)	28 (35,4)	0,299
Проводиться за потреби	124 (65,3)	47 (59,5)	
Зазвичай не проводиться	5 (2,6)	4(5,1)	
Інше / немає відповіді	4 (2,1)	0 (0,0)	
Зниження дози та відміна медикаментів, що погіршують функцію ковтання			
Проводиться майже в усіх випадках	62 (32,6)	32 (40,5)	0,193
Проводиться за потреби	124 (65,3)	46 (58,2)	
Зазвичай не проводиться	1 (0,5)	1 (1,3)	
Інше / немає відповіді	3 (1,6)	0 (0,0)	
Підняття голови чи верхньої частини тіла пацієнта під час прийому їжі			
Проводиться майже в усіх випадках	70 (36,8)	29 (36,7)	0,635
Проводиться за потреби	98 (51,6)	38 (48,1)	
Зазвичай не проводиться	21 (11,1)	12 (15,2)	
Інше / немає відповіді	1 (0,5)	0 (0,0)	
Імунізація пневмококовою вакциною			
Проводиться майже в усіх випадках	93 (48,9)	33 (41,8)	0,544
Проводиться за потреби	74 (38,9)	36 (45,6)	
Зазвичай не проводиться	21 (11,1)	9 (11,4)	
Інше / немає відповіді	2 (1,1)	0 (0,0)	

Таким чином, якість медичної допомоги при ГП та АП є однаковою за умов надання її пульмонологами та ЛЗП. Утім, відповідь «проводиться майже в усіх випадках» на запитання щодо імунізації пневмококовою вакциною й інших профілактичних заходів була недостатньо частою, що свідчить про потребу приділяти більшу увагу, особливо ЛЗП, заходам попередження розвитку ГП та АП.

Це дослідження має два головні обмеження. По-перше, загальна частка відповідей була низькою (14,1%), хоча подібні показники отримували й інші автори. Ми вважаємо, що низький рівень залучення респондентів пояснюється відсутністю будь-якої компенсації за участь, а також відсутністю спеціальних нагадувань респондентам. Разом із тим в отриманих результатах можлива похибка за рахунок невимушеної селекції закладів-учасників. Крім того, проблемою цього дослідження є незначна частка участі невеликих закладів. Такі лікарні мають проводити фарбування за Грамом власними силами, натомість у великих закладах є високоспеціалізовані вузькі спеціалісти із цього питання, що могло вплинути на кількість призначень згаданих аналізів. По-друге, автори не зіставляли наслідки лікування, тривалість стаціонарного лікування, рівні смертності, обсяги фінансових витрат.

Висновки

У дослідженні порівнювалася якість медичної допомоги, наданої пацієнтам з ГП та АП пульмонологами і ЛЗП. Стосовно таких показників, як проведення мікробіологічних досліджень та заходів профілактики рецидивів і повторних ГП та АП, ЛЗП виявилися на рівні з пульмонологами. Автори вважають, що ЛЗП здатні повноцінно лікувати хворих із цими патологічними станами.

Стаття друкується в скороченні.

Kenzaka T., Kumabe A., Mabuchi M. et al. A comparison of pneumonia care quality between general physicians and pulmonologists. J Gen Fam Med. 2018 Sep; 19 (5): 160-165.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Всемирный день борьбы с остеопорозом 2018: предупредить, нельзя допустить!

Существует много праздников: государственные и религиозные, национальные и международные, общественные и профессиональные. Среди этих разнообразных торжественных дней особо выделяются мероприятия, введенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), – они объединяют не только государства и нации, представителей различных религий и профессий, детей и взрослых, врачей и пациентов, они делают ближе здоровых и больных людей, заставляя задуматься каждого о своей жизни, здоровье и продлении активного долголетия.

По инициативе ВОЗ во всем мире отмечают дни борьбы с гепатитом, раком молочных желез, курением, туберкулезом, СПИДом, диабетом и многими другими заболеваниями. 20 октября, жители почти всех стран мира отметили Всемирный день борьбы с остеопорозом. В преддверии этого праздника Международная организация остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) проводит множество общественных мероприятий, направленных на повышение информированности всех членов общества о таком заболевании, как остеопороз, и способах его профилактики.

Праздник для всех!

IOF не одинока в своих усилиях, ее деятельность активно поддерживают различные национальные медицинские общества. Благодаря их стараниям жители Украины, Российской Федерации, Таиланда, США, Финляндии, Мексики, Ирана, Португалии, Малайзии, Катара, Италии, Нигерии, Пакистана, Кувейта, Великобритании, Грузии, Испании, Иордании, Германии и многих других стран станут более сведущими и грамотными в вопросах профилактики и лечения остеопороза. В этих странах пройдут различные публичные митинги и симпозиумы, семинары и видеосессии, лекции и тематические занятия, раскрывающие современные аспекты предупреждения развития остеопороза. В этом году большое значение отводится социальной рекламе, пропагандирующей здоровый образ жизни и подчеркивающей возможность эффективного укрепления прочности скелета благодаря популяризации здорового образа жизни, отказа от вредных привычек и насыщения рациона питания необходимыми веществами (кальцием, витамином D, микроэлементами). В рамках Всемирного дня борьбы с остеопорозом также предполагается проведение профилактических скринингов и консультаций, призванных определить риск возникновения остеопороза и остеопоротических переломов. Такие мероприятия состоятся более чем в 80 странах мира. Все эти меры преследуют одну цель – повысить осведомленность пациентов и врачей об остеопорозе, способах его профилактики, диагностики и лечения и сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата. Медики различных стран мира расскажут о важности поддержания здоровья костной ткани и эффективных способах предупреждения возникновения этой патологии.

Анонсируя просветительную кампанию текущего года, представители IOF отмечают, что специалисты будут не только стремиться повысить информированность больных об остеопорозе, но и максимально расширить рамки мероприятия, заинтересовав наибольший процент целевой аудитории и сделав этот праздник поистине мультикультурным. IOF прилагает значительные усилия, чтобы обратить внимание общественности на скрытую опасность остеопороза и громадное экономическое и социальное бремя данной патологии.

В этом году подготовка и проведение Всемирного дня борьбы с остеопорозом широко освещается медиакомпаниями – самые известные социальные сети Facebook, Twitter, Instagram, YouTube разместили на своих платформах фотографии, видео и другой контент, раскрывающий коварность остеопороза.

Остеопороз – коварен и молчалив

Остеопороз – одно из самых древних заболеваний, которое преследует человечество на протяжении многих веков: в останках древних инков, греков и китайцев обнаружены характерные остеопоротические изменения. Снижая плотность костной ткани, остеопороз делал скелет наших предков хрупким, провоцируя возникновение переломов. Несмотря на то что прошло уже несколько сотен лет, это заболевание продолжает досаждать каждой третьей женщине и каждому пятому мужчине старше 50 лет, все также вызывая переломы позвоночника, потерю физической независимости и провоцируя преждевременную смерть миллионов людей во всем мире. Согласно новым статистическим данным, предоставленным экспертами IOF, каждые 22 с в мире происходит один перелом, вызванный остеопорозом, причем 70% из них остаются не диагностированными.

Основное коварство остеопороза связывают с его молчаливостью: он не имеет выраженной клинической симптоматики вплоть до появления самого неожиданного и внезапного признака – перелома любой локализации, в том числе позвоночника, крупных или мелких костей скелета.

Другое вероломное качество остеопороза – это несвоевременное выявление заболевания. Поздняя диагностика остеопоротических переломов объясняется различными причинами, кроме всего прочего и тем, что появление боли в спине как пожилые пациенты, так и доктора часто связывают с другими заболеваниями или патологическими состояниями, а также нежеланием больных проводить инструментальные исследования. В ряде случаев рентгенологическое исследование позвоночника оказывается малоэффективным: перелом позвоночника может не визуализироваться на рентгенограмме. Как отмечается в пресс-релизе IOF, в Европе, Южной Африке и Австралии при проведении рентгенографии не диагностируется 29% переломов позвоночника, в Северной и Латинской Америке этот процент составляет 45 и 46% соответственно.

Переломы позвоночника не только оказывают значимое негативное влияние на уровень здоровья и качество жизни населения, усложняя выполнение рутинных каждодневных действий и делая невозможным самостоятельное проживание, но и в 8 раз увеличивают риск летального исхода. Последствия перелома позвоночника могут быть самыми разнообразными: от деформации скелета, уменьшения роста, появления выраженной и инвалидизирующей боли в спине, ограничения подвижности вплоть до развития депрессии, вынужденного пребывания в постели, появления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, недержания мочи и кала, затруднения дыхания и развития других соматических заболеваний. Резкое падение самоуважения, утрата чувства собственного достоинства, непомерный страх перед падением, депрессия и вынужденная социальная изоляция наносят непоправимый вред психическому здоровью пациентов.

Немаловажен и экономический аспект остеопороза. Как утверждает IOF, денежные расходы, связанные с остеопорозом, неуклонно растут: в 2005 г. в США прямые затраты на лечение переломов позвоночника составили 1 млрд долларов, к 2020 г., по прогнозам экспертов, эта сумма составит 22 млрд а к 2025 г. она превысит 25 млрд. Значительное психологическое и социальное давление остеопороза, громадное и неуклонно возрастающее экономическое бремя делает остеопороз поистине разрушительным заболеванием как для каждого пациента в отдельности, так и для общества в целом.

Кто рискует попасть в паутину остеопороза?

В западню, приготовленную коварным заболеванием, могут попасть многие люди, ведь основными факторами риска остеопороза признаны пожилой возраст, женский пол, постменопаузальный период, гипогонадизм или преждевременная недостаточность функции яичников, снижение массы тела, незначительный уровень потребления кальция с пищей, дефицит витамина D, низкая минеральная плотность костной ткани. Большое значение имеет также этническая принадлежность (белокожие люди имеют более высокий риск, чем темнокожие), наличие сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата (ревматоидный артрит, гиперкифоз) и вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем), вынужденная продолжительная неподвижность, длительный прием различных медикаментов (глюкокортикоидов, антикоагулянтов, антиконвульсантов, противоопухолевых химиотерапевтических препаратов, агонистов гонадотропин-высвобождающего гормона).

Избежать ловушки, расставленной остеопорозом, можно посредством денситометрии – самого известного и действенного способа диагностики данного заболевания. Наибольшей диагностической эффективностью обладает двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Именно эта методика рекомендована для исключения / подтверждения остеопороза и предупреждения развития переломов. В ходе денситометрии определяется количество Т-баллов, являющихся результатом сравнения плотности костной ткани пациента с эталонным показателем. Нормативные значения составляют ≥1 балла. Значения Т-балла в диапазоне от –1 до 2,5 балла служит поводом для констатации снижения минеральной плотности костной ткани и диагностики остеопении, менее -2,5 является основанием для подтверждения диагноза остеопороза и высокого риска переломов. Проведение денситометрии в плановом порядке рекомендуется всем женщинам ≥65 лет и мужчинам ≥70 лет, а также в постменопаузальный период женщинам с дополнительными факторами риска развития остеопоротических переломов (курение, сопутствующий ревматоидный артрит, отягощенный семейный анамнез по перелому шейки бедра у ближайших родственников). Согласно положениям действующих руководств, таким пациентам следует проводить измерения минеральной плотности костной ткани бедра и поясничного отдела позвоночника.

Другим способом избежать остеопороза может стать определение маркеров ремоделирования костной ткани, которые синтезируются в процессе ремоделирования кости и могут определяться как в моче, так и сыворотке крови. Указанные показатели условно подразделяют на маркеры образования (общая щелочная фосфатаза, костно-специфическая щелочная фосфатаза, остеокальцин, аминотерминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP), С-терминальный пропептид проколлагена 1 типа) и маркеры резорбции (гидроксипролин, дезоксипиридинолин, пиридолин, тартрат-резистентная кислая фосфатаза, карбоксиконцевой перекрестно-связывающий телопептид костного коллагена 1 типа (CTX-1), аминоконцевой перекрестно-связывающий телопептид костного коллагена 1 типа) костной ткани. Согласно положениям Европейского руководства по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузальный период наиболее информативными маркерами является остеокальцин и P1NP (их используют для оценки формирования кости) и CTX-1 (по его содержанию судят об активности процессов резорбции). Однако следует подчеркнуть, что современные рекомендации по лечению остеопороза не поддерживают изолированное определение маркеров ремоделирования костной ткани с целью диагностики остеопороза в связи с их меньшей диагностической ценностью по сравнению с денситометрией. Анализ указанных показателей считается необходимым при проведении медикаментозного лечения остеопороза для подтверждения эффективности проводимой терапии и оценки комплайенса. В некоторых когортах больных (например, у постменопаузальных женщин с низкой минеральной плотностью кости) допускается комбинированное обследование – проведение денситометрии и определение маркеров ремоделирования костной ткани, что повышает специфичность оценки риска переломов.

Залог успеха в борьбе с остеопорозом

По мнению представителей IOF, залогом успешной борьбы с остеопорозом является его ранняя диагностика и своевременное лечение, ведь фармакологическая терапия позволяет уменьшить риск возникновения переломов на 50-80% в течение ближайших 6-12 месяцев. При этом эксперты IOF делают акцент на эффективных мерах профилактики коварного заболевания, ведь перелом позвоночника не только ассоциируется с увеличением риска новых его переломов, но и возрастанием вероятности возникновения переломов любой другой локализации, в том числе нарушения целостности шейки бедра.

Предупреждение снижения минеральной плотности костной ткани и предотвращение переломов – основная задача профилактических мероприятий, проводимых для предотвращения развития остеопороза. Они направлены на такие меры:

- избежание падений посредством коррекции сниженной остроты зрения;
- уменьшение приема медикаментов, изменяющих концентрацию внимания и способность поддерживать равновесие;
- снижение риска падений в доме (скользкие полы, препятствия, недостаточная освещенность);

• поддержание физической активности для сохранения и увеличения мышечной силы, удержания равновесия и поддержания костной массы;

• отказ от курения и избыточного потребления алкоголя;

• насыщение пищевого рациона белком, кальцием и витамином D.

Среди перечисленных немедикаментозных способов профилактики остеопороза большое значение придают коррекции пищевого рациона. К сожалению, для современного общества характерна высокая распространенность неполноценности питания, особенно среди пожилых и зрелых граждан, которые все реже употребляют молочные продукты и рыбу – основные источники поступления кальция в организм. Кроме того, эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, фиксируют крайне низкий уровень потребления с пищей не только кальция, но и витамина D и остеотропных минералов, что затрудняет процессы роста и формирования костной ткани. Дефицит этих веществ считается одним из основополагающих факторов риска развития остеопороза. Рекомендованная суточная норма кальция для женщин 19-50 лет составляет 1000 мг/сут, у пациенток старшего возраста она увеличивается до 1200 мг/сут. Рекомендованная суточная норма кальция для мужчин 19-70 лет также равна 1000 мг, у лиц старше 70 лет – 1200 мг/сут. Доказано, что назначение умеренных доз кальция (500 мг) в сочетании с достаточным потреблением продуктов, содержащих этот микроэлемент, позволяет создать необходимую суточную концентрацию кальция в организме в количестве 1000-1200 мг. Среди множества препаратов, содержащих соли кальция, наиболее предпочтительным считается прием медикаментов, содержащих цитрат кальция, который обладает свойством увеличивать биодоступность кальция по сравнению с карбонатом. Установлено, что цитрат кальция тормозит секрецию паратиреоидного гормона, усиливает антирезорбтивное действие и снижает риск развития мочекаменной болезни.

Известно, что активное всасывание и метаболизм кальция происходит только при наличии в организме достаточного количества витамина D и некоторых микроэлементов (магния, цинка, меди, марганца, бора), обладающих остеотропным действием. Присутствие витамина D необходимо практически на всех этапах метаболизма кальция: он способствует абсорбции кальция в тонком кишечнике, опосредует минерализацию остеоида и играет ведущую роль в регуляции костного метаболизма и функции мышц. Содержание этого витамина у пожилых и зрелых лиц также далеко от нормы не только в силу физиологических причин (недостаточного пребывания на открытом воздухе), но и за счет наличия сопутствующей патологии, широко распространенной в данной когорте, – сахарный диабет, аутоиммунные заболевания. В настоящее время существующий повсеместный дефицит витамина D приобрел характер пандемии; доказана связь между недостатком этого витамина и развитием различных хронических заболеваний, в том числе возникновением переломов. Рекомендованная суточная норма витамина D для мужчин и женщин 19-70 лет составляет 600 МЕ/сут, а для лиц старше 70 лет – 800 МЕ/сут.

Очень важное значение имеет недостаточное потребление или сниженная абсорбция микроэлементов, ответственных за формирование и сохранение костной массы (магния, меди, марганца, цинка, бора) и участвующих в процессах синтеза коллагена, глюкозаминогликанов (необходимой составной части костного матрикса).

Кальция карбонат vs комплексное решение

Эффективная нутритивная профилактика остеопороза возможна только при условии насыщения рациона всеми необходимыми перечисленными компонентами: кальцием (его цитратной солью) и витамином D, микроэлементами (магнием, цинком, марганцем, бором, медью). Низкая биодоступность кальция карбоната, высокая вероятность камнеобразования, большая распространенность нежелательных побочных действий исключает его из числа препаратов, способных быстро повысить минеральную плотность костной ткани и предотвратить развитие переломов.

Верным спутником в этой ситуации может стать витаминно-минеральный комплекс, который многие врачи считают одним из наиболее легких и доступных способов восстановления уровня кальция, витамина D и остеотропных минералов. Ведь в каждой таблетке Цитра-Кальцемина содержится 250 мг кальция цитрата, 125 МЕ витамина D_3, 40 мг магния, 0,5 мг меди, 0,5 мг марганца, 0,25 мг бора. Цитра-Кальцемин имеет целый ряд преимуществ: содержит умеренную дозу кальция (достаточную для профилактики развития остеопороза) в виде цитратной соли, обеспечивающей высокую биодоступность кальция и хорошую переносимость терапии, а также препятствующей формированию конкрементов в почках благодаря улучшению коллоидного состояния мочи. Доза витамина D_3, использованная в Цитра-Кальцемине, достаточна для увеличения биодоступности кальция, но крайне мала для развития гипервитаминоза. Входящие в состав Цитра-Кальцемина микроэлементы дублируют кальцийсберегающие функции витамина D: магний позволяет активизировать функцию остеобластов, медь – усилить синтез протеогликанов органического матрикса, бор – уменьшить экскрецию кальция с мочой, цинк – нормализовать метаболизм белка в кости. Схема приема Цитра-Кальцемина достаточно проста – в зависимости от количества факторов риска остеопороза и минеральной плотности костной ткани его разовая доза может составлять 1-2 таблетки, которые следует принимать 2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи.

Всемирный день борьбы с остеопорозом – это глобальная акция, призванная подчеркнуть экономическую, социальную и медицинскую значимость остеопороза в мировом масштабе. Действенным способом профилактики остеопороза является коррекция содержания в пищевом рационе уровня кальция, витамина D и остеотропных элементов. Справиться с дефицитом перечисленных микронутриентов поможет нутрицевтический комплекс Цитра-Кальцемин: с его помощью можно предупредить возникновение остеопороза и не допустить развития остеопоротических переломов.

Подготовила ***Лада Матвеева***

Резистентная артериальная гипертензия: вопросы и ответы

6-7 сентября на берегу Черного моря в Каролино-Бугазе состоялась научно-практическая конференция «Мозг и сердце». В ходе одного из докладов заведующий кафедрой внутренних и профессиональных болезней ЧВУЗ «Киевский медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор Валерий Владимирович Батушкин рассказал об эффективных методах лечения резистентной артериальной гипертензии (АГ).

Насколько распространены резистентные формы АГ?

Резистентная форма гипертензии встречается у 10-20% пациентов с АГ и представляет собой повышение артериального давления (АД) >140/90 на фоне здорового образа жизни и медикаментозной терапии, включающей диуретик и 2 других гипертензивных препарата, получаемых в оптимальной дозе. Рефрактерная гипертензия наблюдается значительно реже – у 0,5% пациентов с АГ. У больных с рефрактерной гипертензией не удается достичь контроля АД даже при использовании ≥5 гипотензивных препаратов.

Что приводит к развитию резистентной АГ?

Как правило, при резистентной АГ повышение АД обусловлено коморбидными состояниями, то есть речь идет о вторичной АГ, на втором месте по статистике – первичный альдостеронизм и патология почечных артерий. Важными сопутствующими коморбидными факторами, которые приводят к развитию резистентной АГ, являются метаболический синдром (МС), депрессия и повышенное потребление поваренной соли (рис.). Таким образом, для

Рис. Сопутствующие заболевания при резистентной АГ (Florczak E. et al., 2013)

повышения эффективности терапии у большинства пациентов с резистентной АГ следует учитывать этиологию и коморбидность вышеуказанных состояний, обеспечить снижение массы тела (в т. ч. с помощью бариатрической хирургии), ограничить употребление алкоголя и седативных препаратов, контролировать положение тела во время сна. Эффективными методами лечения также являются использование СИПАП-терапии (искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением) и хирургическая коррекция верхних дыхательных путей.

Какие методы фармакотерапии позволяют оптимизировать лечение при резистентных формах АГ?

Необходимо подобрать гипотензивную терапию, которая максимально эффективно снижает АД и обладает благоприятным воздействием в отношении сопутствующей патологии. В исследовании Flash-2 было показано, что при использовании блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) целевых цифр АД достигают 73% пациентов. Аналогичные показатели для блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента составили 68, 52 и 47% соответственно (Messerli F., 2011). При этом такие представители группы БРА, как кандесартан и ирбесартан, открывают для практикующего врача значительные возможности для подбора оптимального метода лечения тяжелой АГ.

Почему важно поддерживать стабильные показатели АД?

Высокая вариабельность АД повышает риск смерти от всех причин у пациентов с АГ. Так, отклонение САД в пределах 3 визитов к врачу на 4,8 мм рт. ст. увеличивает риск смерти на 50% (Mancia G., 2011). Поэтому оптимальное лечение АГ предполагает не только снижение, но и стабилизацию АД, чтобы избежать значительных колебаний данного показателя.

Чем меньше вариабельность АД, тем меньший риск развития инсультов и инфаркта миокарда.

Прием кандесартана характеризуется низким уровнем вариабельности АД – индекс вариабельности ОЭ / НЭ (остаточный эффект / наибольший эффект) достигает 100%. Это эффективнее, чем у лосартана (60%) и валсартана (65%), и свидетельствует о том, что кандесартан обеспечивает более равномерное снижение АД на протяжении суток.

При длительном приеме кандесартан также приводит к обратному развитию гипертрофии левого желудочка, предотвращает развитие СН, фибрилляции предсердий. В исследовании CHARM у пациентов с симптомной СН назначение кандесартана приводило к снижению риска развития фибрилляции предсердий на 19% по сравнению с плацебо (p=0,048).

Что лежит в основе эффективности кандесартана?

Данные метаанализа антигипертензивной эффективности кандесартана и лосартана продемонстрировали, что в группе кандесартана снижение систолического АД (САД) было более выраженным (на 2,97 мм рт. ст.). При этом количество серьезных нежелательных явлений в группе лечения кандесартаном было на 52% ниже, чем при терапии лосартаном. Было также отмечено более выраженное протекторное влияние на органы-мишени в группе кандесартана. Кроме того, зафиксировали достоверное снижение риска для всех сердечно-сосудистых осложнений на 14% (p <0,0062), сердечной недостаточности на 36% (p <0,0004), нарушений ритма сердца на 20% (p=0,0330), заболеваний периферических артерий на 39% (p <0,014) среди пациентов, получавших кандесартан (Zheg Z. et al., 2011). Особенно важными являются результаты исследования SCOPE, в котором у больных, применявших кандесартан, было выявлено достоверное снижение количества несмертельных инсультов на 27,8%, всех инсультов на 23,6% по сравнению с плацебо.

Существенное преимущество кандесартана – его способность при приеме 1 р/день эффективно снижать АД на протяжении более 24 ч и предотвращать повышение АД в ранние утренние часы, которые опасны риском развития инфаркта или инсульта. При приеме кандесартана внутрь в дозе 16 мг/сут его антигипертензивный эффект сохраняется до 36 ч.

На фармацевтическом рынке Украины кандесартан представлен препаратом Кантаб компании «Нобель» в дозировках 8 мг и 16 мг.

Кандесартан (**Кантаб**) также обладает органопротекторными эффектами: способствует уменьшению массы левого желудочка, улучшению диастолической функции, уменьшению желудочковой аритмии, повышению чувствительности тканей к инсулину (уменьшение инсулинорезистентности), снижению микроальбуминурии, повышению почечного кровотока при отсутствии существенного снижения скорости клубочковой фильтрации. Важно также отметить, что кандесартан не оказывает отрицательного влияния на обмен пуринов, холестерина и глюкозы крови. Эти свойства являются основанием для широкого применения кандесартана (**Кантаба**) при лечении АГ, ассоциированных с сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями.

Какими преимуществами обладает ирбесартан?

Ирбесартан обладает наиболее высокой биодоступностью (60-80%) в группе БРА. Диапазон терапевтических доз для лечения АГ при использовании ирбесартана находится в пределах 150-300 мг. Кратность назначения препарата – 1 р/сут, что позволяет достигать высокой приверженности к лечению. Важная особенность ирбесартана – это выраженное нефропротекторное действие у пациентов с АГ и СД 2 типа. В исследовании IRMA 2 ирбесартан обеспечивал адекватный контроль АД и приводил к достоверному снижению альбуминурии. Степень снижения экскреции альбумина с мочой под действием ирбесартана оказалась дозозависимой, составив 38% в группе, получавшей 300 мг препарата, по сравнению с 24% у больных, принимавших этот препарат по 150 мг (p <0,001). Полный регресс микроальбуминурии был констатирован у 34% пациентов, которые использовали 300 мг ирбесартана, 24% – у получавших 150 мг ирбесартана.

Почему к ирбесартану добавляют 12,5 мг гидрохлоротиазида?

Применение фиксированных комбинаций положительно сказывается на приверженности к лечению. Так, в метаанализе 4 исследований, в которых принимали участие более 16 тыс. пациентов, назначение фиксированных комбинаций приводило к повышению приверженности к лечению на 24% по сравнению с группой, получавшей свободные комбинации (Bangalore S. et. al., 2007). Тиазидный диуретик остается золотым стандартом для любой комбинированной терапии АГ. Положительные эффекты тиазидных диуретиков особенно выражены у лиц пожилого возраста и у больных с СН, что обеспечивает этим препаратам приоритетность у большинства пациентов с АГ. Гидрохлоротиазид (ГХТ) в фиксированной комбинации с БРА зачастую добавляется в метаболически нейтральной дозе 12,5 мг, чтобы спотенцировать гипотензивный эффект БРА, поскольку прием ГХТ в дозе 12,5 мг в сутки ведет в основном к снижению прессорного влияния сосудосуживающих медиаторов (эпинефрина, норэпинефрина) и большему дилатационному ответу на БРА (ирбесартан), а не к мочегонному эффекту. Данная комбинация одновременно является и эффективной и метаболически безопасной. Прием же ГХТ в дозе 50 мг ведет к развитию мочегонного эффекта и самостоятельному гипотензивному действию (Messerli F.H. et al., 2011).

Таким образом, рациональной считается комбинация ирбесартана с ГХТ 12,5 мг. Например, препарат **Ко-Ирбесан** содержит 150 или 300 мг ирбесартана и метаболически нейтральную дозу ГХТ – 12,5 мг. В крупных рандомизированных исследованиях показано, что эта комбинация обеспечивает дополнительное снижение САД на 7-11 мм рт. ст., а диастолического АД (ДАД) – на 4-5 мм рт. ст., поскольку компоненты оказывают синергетическое действие. Особенно важно, что прием ирбесартана с ГХТ (**Ко-Ирбесан**) позволяет уменьшить вариабельность АД, выступающую дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, а также смерти. Данный факт подтвержден в клиническом исследовании среди пациентов высокого кардиоваскулярного риска. Так, гипотензивная терапия **Ко-Ирбесаном** (ирбесартан в дозе 300 мг / ГХТ в дозе 12,5 мг) приводила к выраженному гипотензивному эффекту, максимально снижая САД днем на 25,0 мм рт. ст. (с 165 до 140 мм рт. ст.). Ночное ДАД снижалось на 12 мм рт. ст. (с 70 до 58 мм рт. ст.). Вариабельность САД днем достоверно снижалась в 2,5 раза к концу лечения. При этом длительность периода, в течение которого уровень АД превышал нормальные величины (индекс времени АД), как днем, так и ночью сократилась почти в 16 раз. Причем позитивные изменения индекса вариабельности САД в дневное время были несколько выше (Батушкин В.В., 2017).

В этом же исследовании было показано, что терапия **Ко-Ирбесаном** у больных с АГ и высокого кардиоваскулярного риска восстанавливала нарушенную эндотелиальную функцию сосудов, что характеризовалось значимым повышением объемной скорости кровотока на 21,5%, ростом индекса реактивности сосудов на 17,8% в течение 3-месячного периода лечения. Предупреждение прогрессирования атеросклероза при использовании **Ко-Ирбесана** у пациентов с АГ и сопутствующим МС, ожирением, дислипидемией выражалось прежде всего в снижении уровня общего холестерина и улучшении спектра его фракций. После 3-месячной терапии **Ко-Ирбесаном** (ирбесартан с ГХТ 12,5 мг) наблюдалась тенденция к уменьшению веса пациентки, что важно для коррекции сопутствующих ожирения, МС.

Комбинация ирбесартана 300 мг с ГХТ 12,5 мг в сутки (**Ко-Ирбесан**) хорошо переносилась, не вызывая случаев гипотонии. Полученные результаты сходны также с данными исследования K.G. Parhofer и соавт. (2007), которые отмечали снижение массы тела на 2,3%, уровня глюкозы плазмы крови натощак – на 9,5%, HbA_{1c} – на 4,6%, уровня липопротеинов низкой плотности – на 11%, триглицеридов – на 16% и повышение уровня липопротеинов высокой плотности на 5% у более 3 тыс. гипертензивных пациентов с сопутствующим МС.

Эффективной комбинацией ирбесартана с ГХТ, доступной на фармацевтическом рынке Украины, является препарат Ко-Ирбесан компании «Нобель», представленный в дозировках 150/12,5 мг и 300/12,5 мг соответственно.

Для пациентов с резистентной АГ особенно важно, что **Ко-Ирбесан** не только оказывает положительное влияние на важнейшие факторы риска МС, но и обеспечивает раннюю и долговременную защиту почек при АГ и СД 2 типа.

Подготовил ***Игорь Кравченко***

Л.С. Бабінець,,д.м.н., професор, завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Алгоритм призначення стартової медикаментозної терапії артеріальної гіпертензії за європейським клінічним протоколом (Фінляндія) для викладання сімейної медицини та лікарської практики

Л.С. Бабінець

Важливим кроком засвоєння плану ведення хворого на артеріальну гіпертензію (АГ) на етапі первинної медичної допомоги (ПМД) є відпрацювання алгоритмів призначення стартової медикаментозної терапії залежно від ступеня тяжкості АГ.

Згідно із зазначеним протоколом тактика призначення стартової медикаментозної терапії розробляється з урахуванням таких положень: рішення про лікування ґрунтуються на тяжкості АГ та ризику серцево-судинної смерті; зміни щодо способу життя завжди включаються до медикаментозної терапії; рекомендації стосовно фармакологічного втручання можуть відрізнятися залежно від країни; у таблиці наведена класифікація АГ та втручання, рекомендовані у Фінляндії [6-8, 9].

Для відпрацювання пропонуються чіткі рекомендації щодо тактики сімейного лікаря при АГ різного ступеня тяжкості.

АТ 130-139 / 85-89 мм рт. ст.

• Визначення факторів ризику, поради щодо способу життя.

• Більш точна класифікація рівня АТ на основі домашніх вимірювань або амбулаторного моніторингу.

• При латентній гіпертензії показник АТ, виміряний при обстеженні, нормальний (<140/90 мм рт. ст.), але самостійні вимірювання або денний рівень в амбулаторному моніторингу показують підвищені значення АТ (≥135/85 мм рт. ст.).

• Інтенсивне втручання в спосіб життя; якщо необхідно, лікування медикаментами на основі домашніх вимірювань або амбулаторного моніторингу та інших факторів ризику.

• Вимірювання АТ кожні 12 міс.

• Лікування препаратом можна почати, якщо пацієнт має діабет 1 або 2 типу та ниркову недостатність.

АТ 140-159 / 90-99 мм рт. ст.

• Надається порада щодо способу життя та спостерігається її вплив упродовж 4-6 міс.

• Медикаментозне лікування починається, якщо АТ, виміряний вдома або під час амбулаторного спостереження, підвищується (≥135/85 мм рт. ст.), незважаючи на втручання в спосіб життя.

• Якщо пацієнт має ушкодження органа-мішені (гіпертрофія лівого шлуночка, альбумінурія, інструментальні висновки) або діабет, період спостереження становить 1-4 міс.

• Якщо пацієнт має симптомне серцево-судинне захворювання або захворювання нирок, пропонуються поради щодо способу життя, і медикаментозне лікування починається без подальшого спостереження, коли рівень АТ підтверджується достатньою кількістю вимірювань.

АТ 160-179 / 100-109 мм рт. ст.

• Поради щодо способу життя та повторні вимірювання АТ упродовж 1-2 міс. Після цього починається лікування препаратом, якщо АТ не нормалізується.

• Якщо пацієнт має симптомне серцево-судинне захворювання або захворювання нирок, лікування починається, коли АТ підтверджується достатньою кількістю вимірювань; пацієнт може також самостійно проводити вимірювання.

САТ ≥180 мм рт. ст. або ДАТ ≥110 мм рт. ст.

Рекомендації щодо способу життя та вимірювання АТ упродовж тижня. Після цього розпочинається медикаментозне лікування, навіть якщо САТ <180 мм рт. ст., а ДАТ <110 мм рт. ст.

Гіпертонічний невідкладний стан (САТ ≥200 або ДАТ ≥130 мм рт. ст.)

• Встановлено гіпертонічний криз або загострення гіпертонічної хвороби.

• Гіпертонічна катастрофа пов'язана з наявністю гострих уражень органів-мішеней (коронарна ішемія, серцева недостатність, мозкові симптоми, швидко прогресуюча ниркова недостатність, кровотеча в сітківці, розшарування аорти).

• Потребується екстрений перехід до спеціалізованої допомоги.

• Внутрішньовенне медикаментозне лікування зазвичай необхідне для контролю АТ.

• При ПМД невідкладна допомога складається з блокаторів кальцієвих каналів середньої та тривалої дії, які не слід пережовувати.

• При невідкладному гіпертензивному стані, який має безсимптомний перебіг. Оскільки в організмі не спостерігається ушкодження органа-мішені, лікарський засіб може використовуватися на етапі ПМД або відразу, або не пізніше, ніж після періоду моніторингу впродовж кількох днів, якщо рівень АТ не знижується.

• Комбінація 3-4 препаратів може застосовуватись як терапія першого ряду. Наприклад, амлодипін 5 мг + бісопролол 5 мг + гідрохлоротіазид 12,5 мг + еналаприл 10 мг.

• Реакція на лікування оцінюється протягом 1-3 днів.

Надзвичайно важливим аспектом правильної тактики комплексної медикаментозної терапії є знання мети лікування та цільових рівнів АТ, що визначаються на засадах доказовості. Положення щодо зазначеного чітко й лаконічно викладені в клінічному протоколі.

• Рівень АТ пацієнта визначається шляхом усереднення вимірювань, що виконуються щонайменше протягом 4 днів – 2 визначення за сеанс.

• Метою лікування є досягнення таких рівнів АТ:

– <140/90 мм рт. ст. (домашні вимірювання <135/85);

– <140/80 мм рт. ст. (домашні вимірювання <135/85), якщо пацієнт має діабет <130/80 мм рт. ст. (домашні вимірювання <125/75), якщо ниркова хвороба супроводжується альбумінурією (альбумін сечі >300 мг/24 год або співвідношення сечі альбумін/креатинін >30 мг/ммоль), і ціль досягається без несприятливих ефектів.

• Збільшення віку не впливає на цілі лікування, але в клінічній практиці цільовий АТ може бути <150/90 мм рт. ст. (домашні вимірювання <140/85) для осіб віком >80 років.

Також протокол визначає основні принципи подальшого ведення хворого на АГ: метою проведення подальших візитів є оцінювання того, чи були досягнуті цілі лікування та як пацієнт переносить терапію. Ефекти можна оцінити через 1-2 міс після початку або зміни лікування. Частота наступних візитів визначається залежно від інтенсивності терапії, кількості ушкоджених органів та наявних супутніх захворювань. Якщо АТ добре контролюється (<140/90 мм рт. ст.) і немає ускладнень, то достатньо, щоб пацієнт відслідковував свій АТ удома протягом 4 днів кожні 3 міс і відвідував лікаря або медсестру 1 або 2 рази на рік. Якщо АТ погано контролюється (>160/100 мм рт. ст.), лікування необхідно посилити, а відвідування – через кожні 1-3 міс.

Студенти мають добре засвоїти, що повинен перевірити лікар ПМД під час першого візиту хворого на АГ: калій та натрій плазми в осіб, які приймають діуретики; калій плазми, натрій і креатинін (оцінюється швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих, які використовують інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II та інгібітори реніну).

Під час щорічного рутинного візиту після лікування слід звернути увагу на такі параметри: загальний стан здоров'я, придатність ліків, частота серцевих скорочень, рівні АТ (домашні вимірювання); зміни способу життя: куріння, вага, вправи, алкоголь, дієта; калій плазми, натрій і креатинін (ШКФ) у пацієнтів, які застосовують діуретики, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II та інгібітори реніну (в інших хворих, якщо потрібно); глюкоза крові, ліпіди та аланінамінотрансферази, якщо є показання; ЕКГ, визначення СКФ та співвідношення альбумін/креатинін сечі в кожному конкретному випадку, щоб контролювати виникнення ускладнень проявів ураження органів-мішеней.

Таблиця. **Рекомендовані втручання за даними САТ і ДАТ, отриманими при початковому вимірюванні, та класифікації АГ на підставі повторних показань (Current Care; Гіпертонія, 2014)**

Вид АТ	САТ (мм рт. ст.)	ДАТ (мм рт. ст.)	Втручання
Оптимальний	<120	<80	Повторні вимірювання кожні 5 років[1]
Нормальний	<120-129 або[2]	80-84	Поради щодо способу життя та повторні вимірювання кожні 2 роки[1]
Прийнятний (високий нормальний)	130-139 або[2]	85-89	Поради щодо способу життя та оцінювання рівня АТ протягом 4 міс. Більш точна класифікація рівня АТ на основі домашніх вимірювань або амбулаторного моніторингу АТ
Підвищений АТ			
Трохи підвищений	140-159 або	90-99	Поради щодо способу життя та корекція рівня АТ протягом 2 міс. Більш точна класифікація АТ на основі домашніх вимірювань або амбулаторного моніторингу АТ
Помірно підвищений рівень	160-179 або	100-109	Оцінювання рівня АТ[3], як описано вище, поради щодо способу життя та початок лікування
Значно підвищений	≥180 або	≥110	Корекція рівня АТ[3] протягом 1-2 тиж, поради щодо способу життя та початок лікування
Гіпертензивний надзвичайний стан	≥200 або	≥130	Невідкладна терапія[4]
Ізольована систолічна гіпертензія	≥140 та	<90	Корекція рівня АТ[3], як зазначено вище

Примітки: САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.
[1] Медичний персонал повинен бути впевнений у тому, що значення АТ вводяться у записах пацієнта принаймні з інтервалом, наведеним у таблиці. Самостійне вимірювання АТ може бути рекомендоване хворим (особливо віком >40 років) у період від 1 до 2 років, якщо АТ є оптимальним або нормальним, а 2 рази на рік, якщо кров'яний тиск є прийнятним.
[2] Ні САТ, ні ДАТ не відповідають вищій категорії АТ.
[3] Середнє значення вимірювань, що виконуються принаймні 4 окремі дні, – 2 визначення за сесію.
[4] При гіпертензивному надзвичайному стані – за стандартом.

Висновки

Європейські протоколи для первинної медичної допомоги (Фінляндія), створені за доказовими стандартами, є чіткими, структурованими, зрозумілими для лікарів України. Алгоритми призначення стартової медикаментозної терапії залежно від ступеня тяжкості гіпертонії в амбулаторній практиці, згідно із зазначеними протоколами, доцільно впроваджувати в клінічну практику і процес викладання дисципліни «Загальна практика – сімейна медицина» на до- і післядипломному рівнях вищої медичної освіти.

Список літератури знаходиться в редакції.

ДІОКОР

ПОДВІЙНА ПРОТИДІЯ ТИСКУ

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

- **ЕФЕКТИВНО ЗНИЖУЄ ТИСК ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ[1]**
- **ЗАБЕЗПЕЧУЄ ОРГАНОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ[2]**
- **НЕ МАЄ ЕФЕКТУ «ВИСЛИЗАННЯ»[3]**

ПРЕПАРАТ РОКУ 2016 ПРЕПАРАТ РОКУ 2017

ПЕРЕМОЖЕЦЬ ЩОРІЧНОГО КОНКУРСУ ПРОФЕСІОНАЛІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ УКРАЇНИ «ПАНАЦЕЯ» 2016-2017 РОКІВ

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. Артерыальна гіпертензія, 2014; 2(34):с. 97-111.

Реєстраційне посвідчення № UA/8318/01/01, № UA/8318/01/02.
СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ДІОКОР 80 / ДІОКОР160 (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 С09DA03. 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 АТІ, які відповідають за ефекти ангіотензину II. У пацієнтів із гіпертензією препарат спричиняє зниження артеріального тиску, не впливаючи при цьому на частоту пульсу. Точкою дііТіазидних діуретиків є корковий відділ дистальних звивистих ниркових канальців. Внаслідок діуретичної дії спостерігається зменшення об'єму циркулюючої крові, у результаті чого підвищується активність реніну, секреція альдостерону, виведення із сечею 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 сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіперкальціємія, 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 мг). 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, полакіурія, підвищене потовиділення, висипання, свербіж, реакція гіперчутливості/алергії, включаючи сироваткову хворобу, біль у спині, артралгія, судоми м'язів, розтягнення м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, розтягнення зв'язок, міалгія, артрит, стомленість, нервозність, астенія, підвищення температури, вірусні інфекції, набряк, периферичний набряк, ангіоневротичний набряк, гіпокаліємія, гіпонатріємія, підвищення рівнів білірубіну, креатиніну і азоту сечовини, зниження рівня гемоглобіну тз 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 Вацлава Гавела, 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, симпозіумах з медичної тематики.

acino

Швейцарські стандарти якості

ТОВ ФАРМА СТАРТ | бульвар Вацлава Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino Group, Швейцарія |Телефон: +38 044 281 2333 | www.acino.ua

UA-DIOC-PIM-062018-001

Исследование MICRO-HOPE: доказательства важной роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Исследование MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes – Heart Outcomes Prevention Evaluation) является субисследованием крупного испытания HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation). В ходе наблюдения 3577 лиц с сахарным диабетом (СД) (большинство – 2 типа) в возрасте 55 лет и старше были рандомизированы в группы рамиприла и плацебо на 5 лет.

Было отмечено, что применение рамиприла приводило к общему снижению относительного риска кардиоваскулярной смерти, развитию нефатального инсульта или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 25%, а также к уменьшению относительного риска смерти от всех причин на 24%. Частота повышения соотношения альбумина к креатинину в моче была достоверно ниже в группе рамиприла. Таким образом, данное исследование, вместе со многими другими, помогло установить роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) как важного компонента комплексного лечения пациентов с СД, особенно при наличии микроальбуминурии (МАУ).

Исследование HOPE является рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), начатым еще 20 лет тому назад. Дизайн данного РКИ позволяет оценить эффекты витамина Е и ИАПФ рамиприла по отдельности и в сочетании у пациентов с высоким риском кардиоваскулярных событий. На момент набора участников исследования ИАПФ уже были одобрены в качестве препаратов для лечения артериальной гипертензии, но ученые поставили цель оценить наличие специфичного вазопротекторного действия, обеспечиваемого медикаментами этой группы независимо от снижения артериального давления. Таким образом, авторы исследования HOPE задавались вопросом, позволяет ли добавление ИАПФ рамиприла к стандартному терапевтическому режиму больных с высоким риском развития кардиоваскулярных событий снизить риск этих событий. Критериями включения в исследование были возраст 55 лет или старше, наличие кардиоваскулярных заболеваний или СД, минимум один дополнительный фактор коронарного риска [1]. Субисследование MICRO-HOPE включало 3577 лиц того же возраста с СД (преимущественно 2 типа; 1 тип был диагностирован лишь у 81 участника), рандомизированных в группы рамиприла и плацебо на 5 лет [3].

ОСНОВНЫЕ ФАКТЫ

1. Рамиприл, представитель группы ИАПФ, достоверно снижает частоту смерти, ИМ и инсульта у лиц с высоким риском кардиоваскулярных событий.
2. Добавление рамиприла к другим профилактическим мерам с доказанной эффективностью еще больше снижает риск кардиоваскулярных и микрососудистых событий, в т. ч. нефропатии, у людей с диабетом.
3. Рамиприл способен предупреждать прогрессирование МАУ до протеинурии.
4. Лечение рамиприлом предупреждает появление впервые диагностированных случаев СД, снижая вероятность развития этого заболевания на 34%.

Дизайн исследования

Исследование HOPE включало 9297 участников с диагностированным сердечно-сосудистым заболеванием или СД в сочетании с минимум еще одним фактором кардиоваскулярного риска. В качестве первичной конечной точки рассматривалось развитие ИМ, инсульта или смерть от сердечно-сосудистых причин. Данная конечная точка в общем схожа с точкой 3P-MACE (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), одобренной Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) для современных исследований исходов кардиоваскулярных заболеваний. Также планировалось проанализировать, способен ли рамиприл отсрочить/предупредить МАУ или клинически выраженную нефропатию у участников с СД. Через некоторое время комитет мониторинга хода исследования рекомендовал досрочно завершить эксперимент в связи с четкими доказательствами благоприятного воздействия рамиприла.

Протокол РКИ HOPE предусматривал подготовительный период, позволяющий оценить переносимость лечения. Во время этого периода все 10576 участников, включенные в исследование, получали 2,5 мг рамиприла на протяжении 7-10 дней; после чего им назначалось плацебо в течение 10-14 дней. Данный подход был применен с целью выявления лиц, склонных к раннему появлению побочных эффектов, и/или тех, у кого отмечались изменения сывороточных электролитов или креатинина. По данным причинами было исключено около 10% стартового контингента (1035 участников). Остальные пациенты (9541 испытуемый) были рандомизированы в группы рамиприла и плацебо. Лечение начиналось с фазы титрации (2,5 мг/сут на протяжении 1 нед, далее – 5 мг/сут на протяжении 3 нед), после чего участники получали 10 мг/сут до завершения исследования. Именно 10 мг/сут было выбрано терапевтической дозой данного испытания.

Результаты

Исследование HOPE продемонстрировало, что в группе рамиприла относительный риск достижения первичной конечной точки был снижен до 0,78, а риск смерти от всех причин – до 0,84. Свойство рамиприла снижать вероятность развития кардиоваскулярных конечных точек не зависело от наличия или отсутствия МАУ, наблюдавшейся примерно у 21% пациентов каждой группы (1956 участников общей когорты HOPE). Лечение рамиприлом предупреждало появление впервые диагностированных случаев СД, снижая вероятность развития этого заболевания на 34% [2]. Следует отметить, что РКИ HOPE не являлось исследованием артериальной гипертензии и не предусматривало доведения артериального давления до какого-либо установленного целевого уровня, т. е. благоприятные эффекты рамиприла не зависели от его антигипертензивного действия.

При оценке ветви исследования, в которой пациенты получали витамин Е, был сделан вывод, что ежедневное назначение людям среднего и пожилого возраста с СД, кардиоваскулярными заболеваниями и дополнительными факторами коронарного риска 400 МЕ этого витамина на протяжении в среднем 4,5 года не сопровождалось каким-либо влиянием на количество сердечно-сосудистых событий и развитие нефропатии [3].

Результаты, полученные для 3577 лиц с СД (участники MICRO-HOPE), оказались еще более убедительными, чем результаты основной когорты. У этой подгруппы пациентов было обнаружено высокодостоверное снижение относительного риска достижения комбинированной первичной конечной точки (на 25%), уменьшение вероятности развития ИМ на 22%, инсульта – на 33% и кардиоваскулярной смерти – на 37% (рис. 1, 2). Хотя прямо сравнивать эти исследования невозможно, следует отметить, что рамиприл снижал риск кардиоваскулярной смерти у пациентов с СД на уровне противодиабетических средств эмпаглифлозина (в испытании EMPA-REG) и лираглутида (в испытании LEADER), показавших

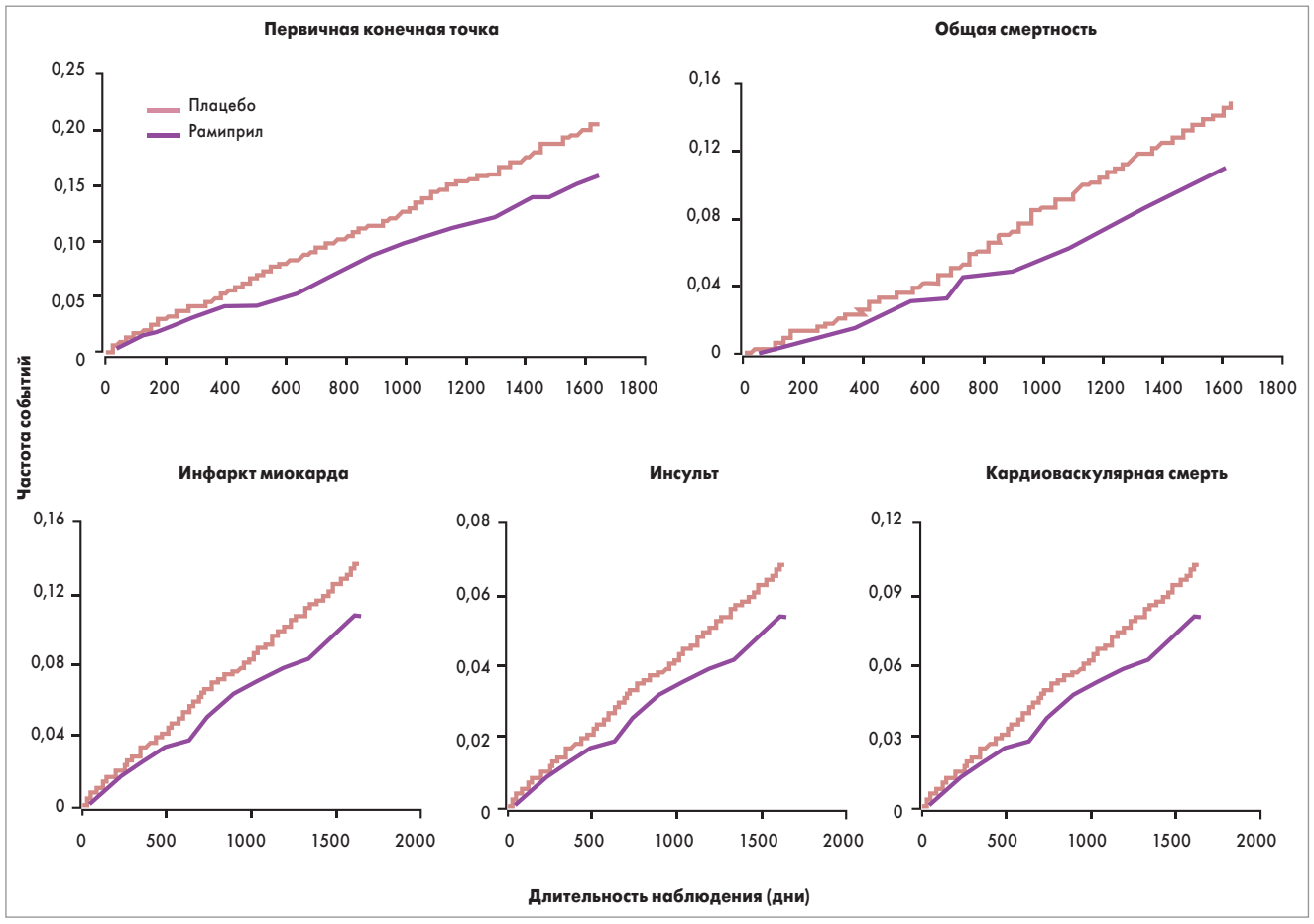


Рис. 1. Частота неблагоприятных событий в динамике наблюдения за пациентами в исследовании MICRO-HOPE: защитный эффект рамиприла проявлялся рано и наростал по мере продолжения лечения

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Колин Кенни, врач общей практики, Великобритания:

– Использование ИАПФ в наше время стало неотъемлемой частью лечения СД 2 типа, особенно для пациентов с артериальной гипертензией, МАУ или сочетанием этих состояний. Важность применения ИАПФ подтверждается включением назначения этих препаратов в Систему контроля качества и результатов лечения (Quality and Outcomes Framework) в роли критерия качества лечения СД.

Именно исследование MICRO-HOPE катализировало включение ИАПФ в схемы лечения СД и кардиоваскулярных заболеваний, показав значительные преимущества рамиприла над плацебо в снижении заболеваемости и смертности лиц с высоким риском развития кардиоваскулярных событий. Особенно весомыми оказались снижения рисков для людей с СД. Ранее было доказано, что терапия ИАПФ сопровождается улучшением исходов заболевания у пациентов с дисфункцией левого желудочка, артериальной гипертензией и СД с протеинурией, но MICRO-HOPE впервые показало важность применения ИАПФ на более раннем этапе – стадии появления МАУ.

Исследование MICRO-HOPE подчеркнуло потребность в снижении кардиоваскулярного риска у людей, живущих с СД, и в назначении ИАПФ с целью защиты от прогрессирования МАУ и уменьшения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Применение ИАПФ у этого контингента позволяет достичь значительных преимуществ (уменьшения кардиоваскулярной смертности, снижения вероятности развития ИМ и инсульта).

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Доменик Сика, нефролог, США:

– Исследование HOPE является ключевым в изучении ИАПФ рамиприла в популяции пациентов с высоким риском сосудистых событий. Данное исследование применило новый подход: изучаемый препарат – рамиприл – у большинства пациентов добавляли к другим медикаментам с доказанной эффективностью, что могло снизить степень влияния на общий результат.

Исследование HOPE показало, что рамиприл хорошо переносится, поскольку большинство пациентов на протяжении длительного времени принимали полную терапевтическую дозу – 10 мг. Данная доза рамиприла значительно снижала частоту всех летальных исходов, инфарктов миокарда, инсультов и смерти от кардиоваскулярных причин на 22% по сравнению с плацебо. Результаты, полученные для подгруппы участников с сахарным диабетом (n=3577), оказались еще более значительными.

Улучшение прогноза не может быть полностью объяснено дополнительным снижением АД с помощью рамиприла: разница между группами лечения и плацебо составила лишь 3-4 мм рт. ст. систолического и 1-2 мм рт. ст. диастолического АД. Однако испытание HOPE не было создано с целью изучения АГ, и частота проведенных в его ходе измерений АД не позволяет точно интерпретировать полученные различия. Лечение рамиприлом в данном исследовании отличалось от других испытаний по трем параметрам. Во-первых, исходное АД участников было нормальным или незначительно повышенным. Во-вторых, снижение АД вследствие терапии было незначительным. В-третьих, пациенты исследования широко применяли другие антигипертензивные, антитромбоцитарные и липидоснижающие препараты (с одинаковой частотой в группах рамиприла и плацебо).

Эти факты четко свидетельствуют о том, что механизм благоприятного воздействия рамиприла не связан с АД, но предположительно ассоциирован с блокадой ренин-ангиотензиновой оси на тканевом уровне.

Результаты HOPE и MICRO-HOPE демонстрируют специфическое вазопротекторное действие рамиприла, отличное от ожидаемых результатов снижения АД. Этот быстро возникающий положительный эффект, полученный у участников HOPE, играет важную роль в стабилизации атеросклеротических бляшек.

Важно, что результаты исследования HOPE были получены на фоне классической стандартной терапии и вследствие этого широко применимы в клинической практике, в частности у пациентов с сахарным диабетом.

уменьшение этого показателя на 38 и 22% соответственно.

Кроме того, в группе рамиприла частота клинически выраженной нефропатии снизилась на 24%. Как было показано в основном исследовании, преимущества рамиприла над плацебо фиксировались во всех подгруппах и не зависели от возраста, пола, приема бета-блокаторов, ацетилсалициловой кислоты и липидоснижающих агентов.

Литература

1. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators (2000a). Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 355: 253-9.
2. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (2000b). Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. N Engl J Med 342: 145-53.

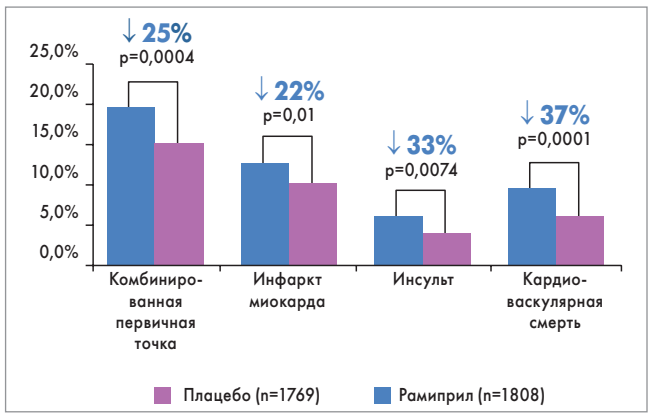


Рис. 2. Исследование MICRO-HOPE: снижение относительного риска первичной конечной точки и ее компонентов при лечении рамиприлом по сравнению с плацебо

3. Lonn E., Yusuf S., Hoogwerf et al.; on behalf of the HOPE Investigators (2002) Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Diabetes Care 25: 1919-27.

Evidence for an important role for ACE inhibitors.
Diabetes & Primary Care Vol 20 No 1 2018.

Перевела с англ. ***Лариса Стрильчук***

СПРАВКА «ЗУ»

В Украине зарегистрирован рамиприл фармацевтической компании Egis (Венгрия) – Хартил® таблетки 5 мг и 10 мг, № 28. Для пациентов, нуждающихся в назначении комбинированной антигипертензивоной терапии, доступные комбинации на основе рамиприла – Хартил®-Н (рамиприл/гидрохлортиазид таблетки 2,5 мг / 12,5 мг и 5 мг / 25 мг, № 28) и Хартил®-АМ (рамиприл/амлодипин капсулы 5 мг / 5 мг, 5 мг / 10 мг, 10 мг / 5 мг и 10 мг / 10 мг, № 30). Хартил® – препарат европейского качества, выпускается в виде монотерапии и в виде фиксированных комбинаций с другими гипотензивными препаратами, что дает возможность выбрать оптимальную схему лечения для каждого пациента.

Показання. Лікування артеріальної гіпертензії. Профілактика серцево-судинних захворювань: зниження серцево-судинної захворюваності та летальності у пацієнтів із: вираженим серцево-судинним захворюванням атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин); діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику. Лікування захворювання нирок: початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінурії; виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику; виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнурії ≥3 г/на добу. Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами. Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення летальності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більш ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда. Препарат для перорального застосування. Препарат Хартил® рекомендується приймати щодня в один і той самий час. Препарат можна приймати до, під час та після їди, оскільки прийом їжі не впливає на біодоступність препарату. Таблетки Хартил® слід ковтати цілими, запиваючи водою. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату, чи до інших інгібіторів АПФ. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіопатичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину II).Значний двобічний стеноз ниркових артерій або однобічний стеноз ниркової артерії при наявності єдиної функціонуючої нирки.Вагітні або жінки, які планують завагітніти та ін. **Побічні реакції.** ангіоневротичний набряк, кашель, аритмія, головний біль, реакції, спричинені артеріальною гіпотензією та ін. **Категорія відпуску.** За рецептом лікаря.
Р. П. № UA/3196/01/03, № UA/3196/01/04. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.
Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕПС, Угорщина.
*Інструкція для медичного застосування.

Представництво «ЕПС ФАРМАСЬЮТІКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS

ТРЕСІБА®
ЗНИЗЬТЕ РИЗИК ГІПОГЛІКЕМІЇ У ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ

ПОРІВНЯНО З ГЛАРГІН 100 ОД[1-3]

50%

ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ ТЯЖКИХ ГІПОГЛІКЕМІЙ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТРЕСІБА®

порівняно з гларгін 100 Од[1]
у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу
згідно дослідження SWITCH2[2]

✔ При однаковому рівні контролю глікемії[2]

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

Реєстраційне посвідчення UA/14264/01/01, Наказ МОЗ України №124 від 06.03.2015
Склад: *діюча речовина:* інсулін деглюдек; 1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглюдек, виробленого за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* (еквівалентно 3,66 мг інсуліну деглюдек). 1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглюдек; *допоміжні речовини:* гліцерин, метакрезол, фенол, цинку ацетат, дигідрат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травний тракт і метаболізм. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. **Код АТХ** A10A E06. ***Показання.*** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 1 року. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до інсуліну деглюдек або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. ***Спосіб застосування та дози.*** *Дозування* Тресіба® ФлексТач® – препарат базального інсуліну ультратривалої дії для підшкірного введення один раз на добу в будь-який час дня, бажано в один і той же час. Пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу препарат можна вводити окремо або в будь-якій комбінації з пероральними цукрознижувальними засобами, агоністами рецепторів ГПП-1 та в комбінації з болюсним інсуліном. Пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу препарат застосовують у комбінації з інсуліном короткої дії для покриття потреби в інсуліні під час прийомів їжі. Дозування препарату Тресіба® ФлексТач® визначається відповідно до індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендується оптимізувати контроль глікемії за допомогою корекції дози базального інсуліну в залежності від рівня глюкози в плазмі натще. Шприц-ручка препарату Тресіба® ФлексТач® 100 ОД/мл дозволяє вводити дозу від 1 до 80 одиниць на ін'єкцію з кроком в 1 одиницю. *Гнучкість у виборі часу введення препарату* У тих випадках, коли введення в один і той самий час доби неможливе, можливе введення в інший час, але інтервал мінімум 8 годин між ін'єкціями повинен бути завжди витриманий. Пацієнтам, що забули своєчасно ввести дозу інсуліну, рекомендується ввести її одразу, як вони про це згадали, а потім повернутися до звичайного режиму введення – один раз на добу. ***Побічні реакції.*** Найчастішим побічним ефектом, про який повідомлялося під час лікування, є гіпоглікемія. За частотою виникнення побічні реакції було розподілено на ті, що виникають дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 до <1/10), нечасто (≥1/1000 до <1/100), рідко (≥1/10000 до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних). *З боку імунної системи:* рідко – реакції гіперчутливості, кропив'янка. *З боку харчування та обміну речовин:* дуже часто – гіпоглікемія. *З боку шкіри і підшкірної клітковини:* нечасто – ліподистрофія. *Генералізовані порушення і порушення в місцях ін'єкцій:* часто – реакції в місці введення; нечасто – периферичний набряк. ***Термін придатності.*** 2,5 року. **Умови зберігання.** Зберігати у холодильнику при температурі 2°С-8 °С (не надто близько від морозильної камери). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігайте шприц-ручку з надітим ковпачком. Шприц-ручку після першого використання зберігати при температурі не вище 30 °С. Можливе зберігання у холодильнику при температурі 2°С - 8°С. Використати протягом 8 тижнів. Після кожної ін'єкції шприц-ручку слід знову закривати ковпачком з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду:** 04.10.2017

Посилання:

1. ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТРЕСІБА® ФЛЕКСТАЧ® (TRESIBA®FLEXTOUCH®). 2. WYSHAM C, BHARGAVA A, CHAYKIN L, DE LA ROSA R, HANDELSMAN Y, TROELSEN L, KVIST K, NORWOOD P. EFFECT OF INSULIN DEGLUDEC VS INSULIN GLARGINE U100 ON HYPOGLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: THE SWITCH 2 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA 2017; 318(1):45–56. 3. LANE W, BAILEY TS, GERETY G, GUMPRECHT J, PHILIS-TSIMIKAS A, HANSEN CT, NIELSEN TSS, WARREN M. EFFECT OF INSULIN DEGLUDEC VS INSULIN GLARGINE U100 ON HYPOGLYCEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: THE SWITCH 1 RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. JAMA 2017; 318(1):33–44.

* Ново Нордіск®
** Тресіба® - інсулін деглюдек (технологія рДНК) для підшкірного введення
*** Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією, перш ніж застосовувати або призначати препарат.
Представлена інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для спеціалістів охорони здоров›я, а також для поширення на конференціях, симпозіумах, семінарах з медичної тематики.

UKR.TR.20.07.2018

novo nordisk®*

ТОВ «Ново Нордіск Україна»
Україна, 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного, 29 літера "В"
Телефон: (044) 581 12 60, факс: (044) 581 12 68
www.novonordisk.ua www.novonordisk.com
www.diabet.org.ua

TRESIBA®** insulin degludec [rDNA origin] injection

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Шляхи підвищення ефективності і результатів лікування хворих на цукровий діабет: стратегія, орієнтована на пацієнта

В.І. Паньків

Попри велику кількість лікарських препаратів, які використовуються для лікування цукрового діабету (ЦД), інсулінотерапія, як і раніше, залишається найбільш ефективним варіантом терапії ЦД 2 типу та єдиним патогенетично обґрунтованим і життєво необхідним методом лікування ЦД 1 типу [1]. Більше того, в останні роки показання до інсулінотерапії при ЦД 2 типу значно розширилися.

За даними Британського проспективного дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), щороку призначення інсуліну потребують 5-10% осіб з уперше діагностованим ЦД 2 типу, а через 10 років більшості пацієнтів для досягнення і підтримання цільових параметрів глікемічного контролю необхідна постійна інсулінотерапія [2]. Раннє й обґрунтоване призначення інсулінотерапії – основний чинник, який сприяє тривалому підтриманню цільових параметрів глікемічного контролю, що забезпечує зниження частоти мікро- і макросудинних ускладнень ЦД [3].

На сьогодні велика увага приділяється фармакоекономічним аспектам терапії ЦД, серцево-судинній безпеці цукрознижувальних препаратів і невирішеним проблемам інсулінотерапії. Зокрема, особливий інтерес представляють питання ефективності і безпеки терапії ЦД, а також нові можливості базальної інсулінотерапії, що надає аналог інсуліну нового покоління ультратривалої дії – інсулін деглюдек (Тресіба®, компанія «Ново Нордіск»).

З кожним роком зростає кількість людей із ЦД (особливо з ЦД 2 типу), а також пацієнтів, які потребують інсулінотерапії. Розроблені і постійно вдосконалюються алгоритми лікування цього захворювання, чітко визначені цільові показники контролю глікемії. Доведено, що досягнення оптимального глікемічного контролю є важливим аспектом попередження й уповільнення прогресування асоційованих із ЦД ускладнень, а також знижує вартість лікування. Однак у багатьох пацієнтів рівень глікемічного контролю залишається далеким від оптимального.

Однією з головних причин цього є несвоєчасний початок і інтенсифікація інсулінотерапії. Так, за даними багатоцентрового проспективного спостережного дослідження A1chieve, у якому вивчалися ефективність і безпека початку й інтенсифікації інсулінотерапії за допомогою аналогів інсуліну в пацієнтів із ЦД 2 типу в повсякденній клінічній практиці, рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у пацієнтів, які раніше не отримували інсулінотерапію, досягав 9,7% (The A1chieve Resource Centre, http://www.a1chieve.com). Часто приводом для призначення інсуліну слугує не високий рівень HbA_{1c}, а погіршення глікемічного контролю [4]. Проте і у хворих, які отримують інсулінотерапію, незалежно від використовуваного режиму, концентрація HbA_{1c} не відповідає рекомендованим цільовим рівням (середній показник HbA_{1c} становив 9,5% з відхиленнями від 9,3 до 9,8%; http://www.a1chieve.com).

Причинами такого стану можуть бути як клінічна інертність лікарів, так і негативне ставлення пацієнта до початку лікування інсуліном унаслідок недостатнього розуміння природи захворювання, мети і завдань терапії. Крім того, як лікарі, так і пацієнти побоюються розвитку гіпоглікемії і збільшення маси тіла. Так, понад 80% хворих на ЦД 1 типу і 45% пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують інсулін, зазнають гіпоглікемії різного ступеня тяжкості, при цьому половина всіх епізодів гіпоглікемії припадає на нічний час [5].

Іншою проблемою адекватної терапії ЦД залишається недостатньо висока прихильність пацієнтів до призначеного лікарем режиму. За даними міжнародного опитування пацієнтів із ЦД, які отримують терапію аналогами інсуліну (GAPP2, Global Attitudes of Patients and Physicians), у багатьох з них страх перед розвитком гіпоглікемії призводить порушення режиму дозування інсуліну. Серед іншого, результати опитування показали, що кожен п'ятий пропускає ін'єкції, кожен другий відкладає час чергової ін'єкції більш ніж на дві години і кожен четвертий знижує дозу інсуліну [6]. Впровадження в клінічну практику аналогів інсуліну покращило можливості лікування ЦД, надало можливість досягнення зіставного за ефективністю глікемічного контролю при значному зниженні ризику гіпоглікемій (особливо тяжких) і зробило терапію комфортнішою для пацієнта, але, на жаль, не вирішило всіх проблем.

Основними вразливими місцями доступних на сьогодні аналогів базального інсуліну є їхня нездатність забезпечити постійну щоденну дію впродовж 24 год у всіх пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу, неідеальний безпіковий фармакокінетичний і фармакодинамічний профіль, неможливість підтримувати постійний рівень цільової глікемії впродовж дня й особливо вночі і, як наслідок, неможливість повністю попередити розвиток гіпоглікемії, особливо в нічні години. При цьому навіть легкі гіпоглікемії, які часто повторюються, негативно впливають на здоров'я і самопочуття пацієнта, його психічне, фізичне і соціальне функціонування, а також збільшують вартість лікування ЦД як для самої людини, так і для всієї системи охорони здоров'я [7]. Аналіз реальної клінічної практики лікування ЦД 2 типу свідчить про пізній початок інсулінотерапії, а також про незадовільну метаболічну компенсацію діабету на тлі лікування інсуліном, зазвичай унаслідок використання необґрунтовано низьких доз інсуліну з метою попередження розвитку гіпоглікемії [8]. Через це пацієнт отримує інсулін, але все одно не досягає компенсації захворювання.

У результаті збільшення тривалості дії препарату до 24 год сучасні базальні аналоги інсуліну (гларгін, детемір) забезпечують надійний контроль глікемії при введенні 1-2 рази в день. Натомість профіль дії аналогів інсуліну ультракороткої дії (аспарт, глюлізин, лізпро) дозволяє вводити їх як до, так і після їди. Однак проблеми гіпоглікемії і складність використовуваних режимів (особливо при інтенсивній терапії) не втратили своєї актуальності і все ще залишаються значимим бар'єром на шляху досягнення адекватного контролю діабету.

Згідно з нещодавно проведеним міжнародним опитуванням GAPP2 серед лікарів і пацієнтів із ЦД 2 типу, які застосовують базальні аналоги інсуліну гларгін і детемір, було встановлено, що переважна більшість лікарів (83%) при виборі інсуліну враховує ризик гіпоглікемії і більше половини (56%) вважають за краще розпочинати лікування з нижчих доз, щоб попередити розвиток гіпоглікемії [6], при цьому упускаючи необхідність оптимізації дози інсуліну для досягнення цільових параметрів глікемії.

Інсулін деглюдек (Тресіба®) – базальний інсулін нового покоління ультратривалої дії, який утворює при підшкірному введенні депо з розчинних мультигексамерів, що забезпечує тривалість його дії до 42 год (період напіввиведення інсуліну деглюдек удвічі більший, ніж в інсуліну гларгін, – 25,4 і 12,1 год відповідно).

Крім того, внутрішньоіндивідуальна варіабельність дії інсуліну деглюдек, тобто стабільність глікемії протягом доби в одного пацієнта, приблизно в 4 рази нижча, ніж в інсуліну гларгін [9].

Інсулін деглюдек (Тресіба®) – рекомбінантний ацильований DesB30 людський інсулін, до якого в положенні LysB29 через γ-L-глутамінову кислоту (лінкер) приєднаний залишок гексадекандіолової жирної кислоти. Результати фармакодинамічних досліджень продемонстрували, що інсулін деглюдек специфічно зв'язується з рецепторами до людського інсуліну, активує фосфорилювання тирозину і має ті ж біологічні і фармакологічні ефекти, що й людський інсулін [10]. У розчині для ін'єкцій інсулін деглюдек перебуває в дигексамерному стані. Після підшкірної ін'єкції в результаті самоасоціації інсулін деглюдек утворює депо розчинних, але стабільних мультигексамерів, які повільно, з постійною швидкістю розпадаються до мономерів, що всмоктуються в кровоток і чинять метаболічні ефекти [11]. Унаслідок цього період напіввиведення ($t_{1/2}$) інсуліну деглюдек з підшкірно-жирового депо збільшений до 25 год і не залежить від використовуваної дози [9]. Таке зростання $t_{1/2}$ інсуліну деглюдек у першу чергу відображає уповільнене його всмоктування з місця підшкірної ін'єкції, оскільки швидкість елімінації інсуліну визначається швидкістю його всмоктування (абсорбцією) в мікроциркуляцію. Дуже важливо, що початок дії інсуліну деглюдек принципово не відрізняється від показника традиційно використовуваних базальних інсулінів НПХ, гларгін, детемір, а тривалість дії інсуліну деглюдек після одноразового введення досягає 42 год і більше [12].

При введенні інсуліну деглюдек 1 раз на день рівноважний стан досягається через 2-3 дні, незалежно від використовуваної дози інсуліну і типу ЦД. Після досягнення рівноважного стану інсулін деглюдек демонструє абсолютно плоский, стабільний фармакокінетичний і фармакодинамічний профіль дії, можливий тільки при використанні препаратів інсуліну з тривалістю дії, що перевищує інтервал дозування (24 год). Такий профіль забезпечує зниження варіабельності більш ніж у 4 рази в порівнянні з інсуліном гларгін [13, 14] і, відповідно, більшу передбачуваність цукрознижувальної дії. Таким чином, фармакокінетичні і фармакодинамічні профілі інсуліну деглюдек відображають його повільне і безперервне всмоктування, яке гарантує поступове і стійке зниження рівня глікемії при введенні 1 раз на день. Ця важлива особливість базального інсуліну деглюдек забезпечує досягнення цільового контролю глікемії натще, між прийомами їжі і в нічний час при низькому ризику розвитку гіпоглікемії. При використанні доступних нині інших базальних аналогів інсуліну це залишається доволі складним клінічним завданням.

Дані широкомасштабної міжнародної програми клінічних досліджень BEGIN™ – сім рандомізованих відкритих контрольованих досліджень III фази тривалістю 26 або 52 тижнів, проведених з дизайном «лікування до досягнення мети» за участю понад 9 тис. пацієнтів із ЦД 1 і ЦД 2 типу, переконливо продемонстрували, що інсулін деглюдек при використанні як у хворих на ЦД 2 типу в комбінації з пероральними цукрознижувальними препаратами, так і в складі базисно-болюсної терапії в пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу, забезпечує такий же контроль глікемії, як і інсулін гларгін, при нижчому ризику гіпоглікемії, особливо підтверджених нічних епізодів (частота нічних гіпоглікемій була в середньому на 26% меншою, ніж при використанні гларгіну: при ЦД 2 типу – на 32%, при ЦД 1 типу – на 17%) [15].

Перевага інсуліну деглюдек відносно частоти нічних гіпоглікемій при ЦД як 1 типу, так і 2 типу найвиразніше проявляється в період подальшої

Продовження на стор. 42.

В.І. Паньків, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Шляхи підвищення ефективності і результатів лікування хворих на цукровий діабет: стратегія, орієнтована на пацієнта

Продовження. Початок на стор. 41.

підтримувальної терапії. Так, після закінчення титрування доз частота нічних гіпоглікемій при застосуванні інсуліну деглюдек була в середньому на 32% нижчою, ніж при лікуванні інсуліном гларгін (на 25% нижча при ЦД 1 типу та на 38 і 49% нижча в пацієнтів з ЦД 2 типу, які раніше отримували або не отримували інсулін, відповідно) [15].

Цей факт підтверджує дуже важливу перевагу базального аналога інсуліну нового покоління, оскільки нічні гіпоглікемії часто залишаються нерозпізнаними і є особливо несприятливими в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком.

Безумовною перевагою лікування інсуліном деглюдек, особливо в пацієнтів, які провадять активний, непередбачуваний спосіб життя у зв'язку з нефіксованим графіком роботи, відрядженнями або частими подорожами, є можливість використання гнучкого режиму введення (інтервал між ін'єкціями у межах від 8 до 40 годин) фіксованої дози інсуліну без загрози погіршення глікемічного контролю і безпеки терапії.

Таким чином, рівний безпіковий профіль нового базального інсуліну, його ультратривала дія і підтверджені переваги стосовно меншого ризику гіпоглікемії дозволили включити інсулін деглюдек у сучасні міжнародні настанови й алгоритми медичної допомоги хворим на ЦД і рекомендувати його призначення пацієнтам із ЦД 1 і 2 типу як базального інсуліну. Це насамперед стосується осіб із частими гіпоглікемічними станами (особливо нічними) на тлі призначеної раніше терапії, а також пацієнтів, які прагнуть досягти нормоглікемії, коли зниження ризику гіпоглікемій може бути єдино можливим способом безпечного досягнення суворішого контролю. На додачу, сьогодні це єдиний аналог інсуліну, дозволений до застосування в дітей віком від 1 року.

Враховуючи тривалість дії, препарат Тресіба® рекомендується вводити підшкірно 1 раз на день (мінімальний інтервал між ін'єкціями має бути не менше 8 годин, але не перевищувати 40 годин). Як і при використанні інших препаратів інсуліну, дозу інсуліну Тресіба® слід підбирати індивідуально в кожному конкретному випадку з урахуванням потреб пацієнта на основі середнього (за попередні 3 дні) рівня глюкози плазми натще (перед сніданком). Рекомендована початкова доза в пацієнтів із ЦД 2 типу, які не отримували раніше інсулін, становить 10 ОД.

При переведенні пацієнтів із ЦД 2 типу з інших препаратів базального інсуліну, у тому числі використовуваних у складі базисно-болюсної терапії, а також з двофазного інсуліну доза базального інсуліну перераховується в співвідношенні 1:1.

При ЦД 1 типу, якщо базальний інсулін, який пацієнт отримував раніше, використовувався 1 раз на день, доза базального інсуліну також перераховується в співвідношенні 1:1. У випадку попереднього використання базального інсуліну двічі на день і контролю глікемії на момент переведення за рівнем HbA_{1c} (<8,0%) доза інсуліну деглюдек підбирається індивідуально; може знадобитися зменшення дози інсуліну на 10-20%.

У пацієнтів із ЦД 1 типу слід також звернути увагу на можливу зміну потреби в інсуліні короткої дії в ранкові години у зв'язку з кращим контролем глікемії натще і стабільнішою концентрацією інсуліну в плазмі протягом доби. Ця тенденція відповідає результатам програми клінічних досліджень інсуліну деглюдек, які показали, що інсулін деглюдек забезпечує досягнення глікемічного контролю аналогічно інсуліну гларгін, але при використанні нижчих доз (в середньому на 10%) [14].

Алгоритм титрування доз препарату Тресіба®, що застосовувався в клінічних дослідженнях і рекомендований інструкцією для медичного застосування, не відрізняється від традиційно використовуваного для інших базальних аналогів інсуліну.

Порівняння різних алгоритмів титрування дози інсуліну деглюдек у пацієнтів із ЦД 2 типу показало однакову ефективність і безпеку простого алгоритму з корекцією дози раз на тиждень на основі одного вимірювання глюкози плазми натще (ГПН) і поетапного алгоритму з підбором дози на основі трьох послідовних вимірів ГПН [15]. При цьому використання спрощеного алгоритму титрування надає ще більше свободи пацієнту в можливості досягнення належного глікемічного контролю. Терапія ЦД стає зручнішою при скороченні витрат на контроль глікемії.

Інсулін Тресіба® схвалений до використання в Японії, Європі (25 країн Європейського союзу), США, Мексиці, Індії, Аргентині та інших державах світу.

Відомо, що ЦД є чинником ризику серцево-судинної захворюваності і передчасної летальності [16]. Водночас результати масштабних популяційних досліджень (ACCORD, ADVANCE, VADT) не виявили достовірного зниження ризику фатальних макросудинних ускладнень на тлі інтенсивного поліпшення глікемічного контролю [17]. Тому підтвердження серцево-судинної безпеки нових препаратів для лікування ЦД стало обов'язковою вимогою при їх реєстрації, а проведення клінічних досліджень із вивчення серцево-судинної безпеки нових засобів безпосередньо до або невдовзі після їх схвалення є звичною практикою. Якщо відносний ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій при використанні нового препарату дорівнює ≥1,3, то для отримання дозволу регуляторних органів необхідно надати додаткові докази його серцево-судинної безпеки [18].

Враховуючі ці вимоги Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) до реєстрації нових препаратів для лікування ЦД, було проведено аналіз впливу інсуліну деглюдек за даними клінічних досліджень III фази на ризик розвитку великих несприятливих серцево-судинних результатів (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), таких як смерть від серцево-судинних причин, гострий коронарний синдром (гострий інфаркт міокарда або госпіталізація внаслідок нестабільної стенокардії) та інсульт. Згідно з даними цього аналізу нині немає жодних доказів підвищеного ризику серцево-судинних подій при застосуванні інсуліну деглюдек і деглюдек/аспарт у порівнянні з інсуліном гларгін й іншими препаратами порівняння [19]. Слід особливо підкреслити, що клінічні дослідження III фази інсуліну деглюдек були сплановані таким чином, що як первинні кінцеві точки розглядали тільки параметри цукрознижувальної ефективності та безпеки відносно ризику розвитку гіпоглікемії і не припускали проведення порівняльної оцінки частоти серцево-судинних результатів. Крім того, участь у дослідженнях пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу без тяжкої серцево-судинної патології зумовила незначну кількість зареєстрованих MACE. Загалом у програмі досліджень BEGIN™ було зареєстровано 83 серйозні несприятливі серцево-судинні результати майже в 9 тис. пацієнтів. У цьому випадку показник відносного ризику є недостовірним і не може розцінюватися як об'єктивний. Подальший додатковий (post hoc) аналіз MACE, проведений після завершення досліджень, також не дозволив отримати об'єктивну оцінку відносного серцево-судинного ризику. Навпаки, він мав певні істотні методичні обмеження, оскільки не враховував госпіталізації внаслідок нестабільної стенокардії, включав дослідження як з продовженим періодом спостереження за зареєстрованими на основі спонтанних повідомлень небажаними явищами, так і з невеликим (менше року) і нерівномірним періодом дії (лікування інсулінами деглюдек і гларгін). Подібні обмеження ускладнюють інтерпретацію результатів цього аналізу і не дозволяють зробити будь-які однозначні висновки.

Враховуючи це, а також рекомендації FDA, компанія «Ново Нордіск» ініціювала проведення спеціально спланованого масштабного дослідження довготермінової серцево-судинної безпеки інсуліну деглюдек (DEVOTE) за участю понад 7500 пацієнтів із ЦД з 20 країн світу, метою якого було надати точні дані щодо серцево-судинної безпеки препарату (ризику інфаркту міокарду, інсульту, серцево-судинної смерті і нестабільної стенокардії). У дослідження було включено пацієнтів із ЦД 2 типу з наявними серцево-судинними захворюваннями або з високим серцево-судинним ризиком. Дослідження DEVOTE підтвердило серцево-судинну безпеку інсуліну деглюдек і додатково ще раз продемонструвало значне зниження ризику розвитку гіпоглікемій у порівнянні з інсуліном гларгін [21]. Так, частота тяжких гіпоглікемій при застосуванні інсуліну деглюдек була меншою на 40%, а нічних тяжких гіпоглікемій – на 53% у порівнянні з інсуліном гларгін. Оскільки під час тяжкої гіпоглікемії спостерігається гіперстимуляція симпатоадреналової системи, цей стан особливо небезпечний у пацієнтів з наявною патологією серцево-судинної системи, тож, як свідчать результати дослідження DEVOTE, для таких пацієнтів інсулін деглюдек є першим препаратом вибору при необхідності інсулінотерапії.

Нещодавній метааналіз 15 клінічних досліджень дозволив порівняти ефективність і безпеку інсулінів деглюдек і гларгін [22]. Систематичний інформаційний пошук проводився з використанням джерел з Pubmed, Embase та електронних даних бібліотеки Cochrane для ідентифікації всіх проведених рандомізованих контрольованих досліджень. Узагальнені дані показали, що зменшення рівня HbA_{1c} мало незначні відмінності, частка пацієнтів, які досягнули рівня HbA_{1c} <7%, не відрізнялася в групах при застосуванні інсулінів деглюдек або гларгін. Утім, статистично достовірне зниження рівня ГПН натще спостерігалося лише серед хворих, які отримували інсулін деглюдек, а не інсулін гларгін. У хворих на ЦД 1 і 2 типу використання інсуліну деглюдек асоціювалося зі статистично достовірно нижчою частотою випадків гіпоглікемії. При цьому випадки нічних гіпоглікемій реєструвалися достовірно рідше, ніж у групі хворих, які використовували інсулін гларгін [22].

Експерти рекомендують використовувати препарат Тресіба® для лікування пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу. Незважаючи на поки що обмежений клінічний досвід його застосування в Україні, унікальні переваги нового інсуліну дозволять максимально індивідуалізувати інсулінотерапію й адаптувати її до способу життя пацієнта.

Власний досвід автора підтверджує, що середня доза інсуліну Тресіба® в 15 хворих на ЦД 2 типу для досягнення стабільної компенсації становить 20-22 ОД (в поєднанні з метформіном, глімепіридом або інсуліном ультракороткої дії). При переведенні пацієнтів із ЦД 2 типу з інших препаратів базального інсуліну на інсулін Тресіба® його початкова доза не змінюється. Однак уже через місяць від моменту переведення на препарат Тресіба® спостерігалося зменшення дози інсуліну на 10-15%.

Таким чином, розробка нового базального інсуліну ультратривалої дії – інсуліну деглюдек (Тресіба®) є своєчасним і важливим досягненням, яке виводить інсулінотерапію на новий рівень. Впровадження нового препарату інсуліну в клінічну практику дозволить розширити можливості досягнення стійкішого глікемічного контролю (особливо відносно глікемії натще) в пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу при істотному зниженні ризику гіпоглікемії загалом і особливо нічної гіпоглікемії, максимально адаптувати інсулінотерапію з урахуванням життєвих обставин і звичок пацієнта, надаючи йому більше зручності і свободи часу введення базального інсуліну. З огляду на зниження частоти епізодів гіпоглікемії, кращий контроль глікемії натще і меншу дозу інсуліну можна також очікувати скорочення загальних витрат на лікування ЦД.

Список літератури знаходиться в редакції.

Риск прогрессирующего хронического заболевания почек у лиц с ранним дебютом сахарного диабета 2 типа: проспективное когортное исследование

Измененная фильтрационная функция почек не была адекватно охарактеризована у пациентов с ранним началом сахарного диабета (СД) 2 типа, хотя в этой популяции часто отмечается альбуминурия. В данном исследовании изучается риск прогрессирования хронического заболевания почек (ХЗП) у лиц с ранним началом СД 2 типа.

Методы. В общей сложности было взято под наблюдение 1189 участников с СД 2 типа, наблюдение продолжалось 3,9 (межквартильный диапазон 3,2-4,7) года. Прогрессирующее ХЗП диагностировалось при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ≥5 мл/мин/1,73 м^2 в год. Раннее начало СД 2 типа определяли как дебют заболевания в возрасте между 18 и 30 годами.

Результаты. По сравнению с пациентами с более поздним дебютом (n=1032), участники с ранним дебютом СД 2 типа (n=157) имели более высокую массу тела и более низкий уровень гликемического контроля на исходном уровне. В последующих наблюдениях прогрессирующее ХЗП наблюдалось у 24,2% и 15,6% участников с ранним дебютом и более поздним соответственно (p=0,007). Логистическая регрессия предполагает, что участники с ранним дебютом СД 2 типа имели в 2,63 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,46-4,75) выше риск прогрессирующего ХЗП после учета множества традиционных факторов риска. Кроме того, избыточный риск прогрессирующего ХЗП, связанный с ранним началом СД 2 типа, в основном наблюдался у участников с сохраненной почечной функцией (СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м^2, отношение рисков (ОР) 2,85; 95% ДИ 1,50-5,42) и было более выраженным у пациентов с продолжительностью диабета <10 лет (ОР 3,67; 95% ДИ 1,51-8,90).

Выводы. Следовательно, лица с ранним началом СД 2 типа имеют более высокий риск прогрессирующего ХЗП. Наиболее высокий риск в основном проявляется на ранней стадии ХЗП и не может быть отнесен исключительно к традиционным факторам риска и большей длительности заболевания диабетом.

Liu J.J. et al. Risk of progressive chronic kidney disease in individuals with early-onset type 2 diabetes: a prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2018 Jul 10. doi: 10.1093

Биомаркер hsa-miR-200a-5p может позволить дифференцировать доброкачественные опухоли щитовидной железы с папиллярной гиперплазией от папиллярной карциномы щитовидной железы

Папиллярная карцинома щитовидной железы (PTC) является наиболее распространенным эндокринным раком со значительно растущим уровнем заболеваемости в последнее время. Некоторые цитокины, такие как пероксидаза щитовидной железы (TPO), кластер дифференцировки 56 (CD56), Galectin-3, мезотелиальные клетки (MC), цитокератин 19 (CK19) и BRAF (протоонкоген B-raf), используются для иммуногистохимической диагностики с целью постановки окончательного диагноза, но все еще ограничены в клиническом применении из-за их относительно низкой чувствительности и специфичности. Однако о микроРНК в качестве новых молекулярных биомаркеров подобных данных пока не имеется.

Методы. Чтобы решить эту проблему, hsa-miR-200a-5p, микроРНК, была выбрана и обнаружена у пациентов с PTC путем гибридизации in situ с доброкачественной опухолью щитовидной железы с папиллярной гиперплазией в качестве контроля, а дифференциальная экспрессия hsa-miR-200a-5p между свежими тканями PTC и контрольными определялась с помощью метода полимеразной цепной реакции. Высокие уровни цитокинов TPO, CD56, Galectin-3, MC, CK19 и B-raf определялись с помощью иммуногистохимического анализа. Корреляция была проанализирована с помощью программного обеспечения SPSS с использованием методов Спирмана.

Результаты. Как и ожидалось, уровень экспрессии hsa-miR-200a-5p был значительно выше у пациентов с PTC по сравнению с контрольной группой и соответствовал показателям TPO, CD56, Galectin-3, MC, CK19 и B-raf. Кроме того, экспрессия hsa-miR-200a-5p показала отрицательную корреляцию с экспрессией TPO (r_s = -0,734; p<0,01) и CD56 (r_s =0,570; p<0,01), но положительную с Galectin-3 (r_s =0,508; p<0,01), CK19 (r_s =0,712; p<0,01) и B-raf (r_s = 0,378; p<0,01).

Выводы. PTC и папиллярную доброкачественную гиперплазию щитовидной железы трудно отличить морфологически, поэтому для дальнейшего дифференциального диагноза требуется иммуногистохимическое исследование, чувствительность и точность которого тем не менее все еще низкие. Поэтому существует настоятельная необходимость в применении легко выявляемого и чувствительного молекулярного маркера. Таким образом, miR-200a-5p может эффективно использоваться для диагностики PTC на молекулярном уровне и в качестве биомаркера для дифференцирования PTC и доброкачественной опухоли щитовидной железы с папиллярной гиперплазией.

Wang X. et al. A potential biomarker hsa-miR-200a-5p distinguishing between benign thyroid tumors with papillary hyperplasia and papillary thyroid carcinoma. PLoS One. 2018 Jul 13;13(7): e0200290. doi: 10.1371

Не существует доказательств повышенного риска дисфункции щитовидной железы у людей, живущих с ВИЧ, которые получают адекватное лечение

Возможное воздействие ВИЧ на функцию щитовидной железы в условиях современной комбинированной антиретровирусной терапии детально не изучено. В данном исследовании рассматривались распространенность дисфункции щитовидной железы, связанные с ней факторы риска у адекватно пролеченных людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), сопоставлялись показатели неинфицированных контрольных групп и давался ответ на вопрос, связан ли ВИЧ с дисфункцией щитовидной железы.

Методы. Тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин, общий тироксин и свободный трийодтиронин были измерены у 826 ЛЖВ из Копенгагенского исследования сопутствующей патологии при ВИЧ-инфекции (COCOMO) и у 2503 неинфицированных представителей контрольных групп, также было зарегистрировано лечение гипо- или гипертиреоза. Для оценки связи между ВИЧ и дисфункцией щитовидной железы использовалась логистическая регрессия с корректировкой для известного фактора риска, а для изучения связи между концентрацией ТТГ в сыворотке и ВИЧ была использована многовариантная линейная регрессия.

Результаты. ЛЖВ, как правило, получали адекватное лечение, причем у 95% отмечалась невыявляемая вирусная репликация. Среди ЛЖВ и контрольной группы 31 (3,8%) и 114 (4,6%) имели гипотиреоз, а 7 (0,8%) и 21 (0,8%) имели гипертиреоз соответственно. При скорректированном анализе не было обнаружено значимых ассоциаций между ВИЧ и гипотиреозом ОР 0,8 (0,6, 1,3); p=0,40 или между ВИЧ и гипертиреозом ОР 1,1 (0,5, 2,5); p=0,91. Кроме того, концентрация ТТГ в сыворотке не была связана с ВИЧ-статусом (p=0,6).

Выводы. Таким образом, не было различий в распространенности гипертиреоза или гипотиреоза у получающих адекватное лечение ЛЖВ по сравнению с неинфицированными из группы контроля. ВИЧ-статус не был связан с дисфункцией щитовидной железы или концентрацией ТТГ в сыворотке.

Harslof M. et al. No evidence of increased risk of thyroid dysfunction in well-treated people living with HIV. AIDS. 2018 Jul 12. doi: 10.1097/QAD.0000000000001954

Долгосрочное использование непрерывной подкожной гидрокортизоновой инфузионной терапии у пациентов с врожденной гиперплазией надпочечников

В течение II фазы краткосрочного (6 месяцев) исследования пациентов с врожденной гиперплазией надпочечников (ВГН) было установлено, что постоянная подкожная инфузия гидрокортизона (ППИГ) – это безопасная, эффективная и хорошо переносимая альтернатива кортизолу.

Целью исследования была оценка безопасности и эффективности долгосрочного применения ППИГ.

Методы. В одноцентровом открытом исследовании фазы II было отобрано пять взрослых с классической ВГН. Проводился качественный и количественный контроль биомаркеров заболевания, метаболических показателей и оценка качества жизни (HRQoL).

Результаты. В итоге 6 из 8 пациентов предпочли продолжить долгосрочную терапию ППИГ. По сравнению с исходным уровнем, применение ППИГ в течение 18 месяцев приводило к снижению утренних уровней (p=0,043) адренокортикотропного гормона, 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и прогестерона; увеличению массы тела в целом (p=0,024) и улучшению HRQoL, особенно хорошо коррегировались симптомы надпочечниковой недостаточности (p=0,003). Выводы через 6 и 18 месяцев после лечения не отличались, и улучшения, достигнутые в области контроля уровней андрогенов, скудной массы тела и HRQoL после 6 месяцев применения ППИГ, поддерживались в течение 18 месяцев. Доза гидрокортизона снижалась со временем (6 против 18 месяцев: 38,3±8,8 против 33,6±12,2 мг/сут (p=0,062), особенно у женщин, получающих оральные контрацептивы. Снижение объема эктопической ткани надпочечников в яичках и размера надпочечников, наблюдаемое через 6 месяцев, оставалось стабильным. У одного пациента наблюдалось постоянное уменьшение аденомы надпочечников. Сообщалось о субъективном уменьшении гирсутизма.

Выводы. Долгосрочное использование ППИГ продемонстрировало безопасный и хорошо переносимый вариант лечения в отобранной группе из взрослых с классическим ВГН. Улучшения, наблюдаемые в краткосрочной перспективе в отношении контроля заболевания и субъективного состояния пациента, продолжали оставаться долгосрочными.

Mallappa A. et al. Long-term Use of Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion Therapy in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Jul 13. doi: 10.1111/cen.13813

Перекусы – распространенное явление среди людей с СД 1 и 2 типа, получающих терапию инсулином, и не связаны с метаболическим контролем или качеством жизни

Цель этого обсервационного исследования состояла в том, чтобы проанализировать примеры перекусов (дополнительный прием пищи в небольшом объеме между основными приемами в течение дня) и удовлетворенность ими, а также проследить связь перекусов с метаболическим контролем и качеством жизни людей с СД 1 и 2 типа, получающих терапию инсулином.

Методы. В 2017 году в университетском амбулаторном отделении было опрошено 390 человек с диабетом: 132 с СД 1 типа (средний возраст – 56,1 года, продолжительность диабета – 24,2 года, HbA_{1c} 7,0%), 89 с СД 2 типа / на двухфазном инсулине (средний возраст – 72,8 года, продолжительность диабета – 22,0 года, HbA_{1c} 7,1%) и 169 с СД 2 типа / на прандиальном инсулине (средний возраст – 66,7 года, продолжительность диабета – 20,5 года, HbA_{1c} 7,0%). Стандартизированные опросники использовались для оценки моделей питания, чувства удовлетворенности после перекуса, удовлетворенности лечением и качеством жизни.

Результаты. Подавляющее большинство респондентов перекусывало независимо от типа СД и типа инсулинотерапии (70,5% 1 типа, 80,9% 2 типа / двухфазный инсулин, 74,6% 2 типа / прандиальный инсулин), а также предпочитали это делать или не возражали против (СД 1 типа 79,5%, СД 2 типа / двухфазный инсулин 84,8%, СД 2 типа / прандиальный инсулин 83,5%). Перекусы в связи с рекомендациями специалистов здравоохранения были редкими (10,8% – СД 1 типа, 8,2% – СД 2 типа / двухфазный инсулин, 9,4% – СД 2 типа / прандиальный инсулин). Перекусы не влияли на HbA_{1c}, качество жизни участников или удовлетворенность лечением.

Выводы. Перекусы, по-видимому, – обычная привычка у людей с СД, не связаны с лучшим или худшим метаболическим контролем или качеством жизни. Решение перекусить или не перекусить может быть предоставлено индивидууму и интегрировано в терапию без опасности для гликемического контроля.

Schubert H. et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2018 Jul 13. doi: 10.1055/a-0631-8813.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

J.P. Walsh

Лікування хвороб щитоподібної залози в загальній практиці

Хвороби щитоподібної залози (ЩЗ) можна розподілити на порушення функції (гіпо- та гіпертиреоз) і порушення структури (зоб, вузловий зоб, рак). Ведення таких пацієнтів зазвичай досить просте, але існують деякі типові помилки, що призводять до встановлення неправильного діагнозу, гіпердіагностики, невідповідного лікування.

У всьому світі провідною причиною хвороб ЩЗ є дефіцит йоду. Для боротьби із зазначеною проблемою в деяких країнах прийнято закон про обов'язкове застосування йодованої солі при виробництві хліба. Іншим поширеним фактором розвитку дисфункції ЩЗ є аутоімунні захворювання. Зокрема, в Австралії позитивні антитіла (АТ) до тканин ЩЗ виявляють у 10-15% населення. Зазвичай це АТ до тиреопероксидази (АТПО), які частіше є підвищеними в жінок, ніж у чоловіків. Еутиреоїдні пацієнти з позитивними АТ до тканин ЩЗ не потребують лікування, проте перебувають у групі підвищеного ризику розвитку дисфункції залози, особливо гіпотиреозу. У зв'язку з цим таким пацієнтам показане щорічне визначення сироваткового тиреотропного гормону (ТТГ), який є найбільш чутливим маркером порушень роботи ЩЗ. Прийнятими референтними значеннями норми ТТГ є 0,4-4,0 мОд/л. Концентрація ТТГ зростає з віком, тому деякі лабораторії застосовують вікові норми, в яких верхня межа становить до 7 мОд/л (для осіб старечого віку).

Гіпотиреоз

Класичними симптомами гіпотиреозу є втомлюваність, збільшення ваги, непереносимість холоду, болі в суглобах, закрепи, менорагія, сухість шкіри та волосся. Фізикальні ознаки включають блідість, загрубіння шкіри, брадикардію та зоб, які при помірному гіпотиреозі можуть бути відсутніми. Ці характеристики є неспецифічними та часто спостерігаються в осіб без хвороб ЩЗ, що зумовлює потребу в лабораторній діагностиці. Насамперед слід визначати сироватковий ТТГ. Якщо цей показник у межах норми, призначають додаткові тести: вільний тироксин (T_4), вільний трийодтиронін (T_3), рідше – антитіла до тканин ЩЗ. Визначення основного обміну та зворотного вільного T_3 не має діагностичної цінності.

Клінічно виражений гіпотиреоз (високий ТТГ, низький вільний T_4) зазвичай є симптоматичним, легко діагностується та потребує лікування. Проте частіше в загальній практиці спостерігається підвищений рівень ТТГ на тлі нормального T_4, що може свідчити про субклінічний гіпотиреоз, спричинений аутоімунними захворюваннями ЩЗ чи системними захворюваннями нетиреоїдного походження, особливо у фазі реконвалесценції. У >50% пацієнтів з помірно підвищеним ТТГ (до 10 мОд/л) рівень цього гормону нормалізується без жодних втручань, тому не варто негайно призначати лікування хворим з такими показниками. Передусім потрібно повторити аналіз на ТТГ через 6-8 тиж, визначивши одночасно вільний T_4 та АТПО, і рекомендувати лікування в разі повторного виявлення відхилень. За наявності гіпотиреозу візуалізаційні дослідження ЩЗ, у т. ч. ультразвукове дослідження (УЗД), не показані.

Важливість виявлення та лікування субклінічного гіпотиреозу досі залишається невизначеною. Рандомізовані контрольовані дослідження тироксину в таких осіб не виявили однозначного сприятливого впливу тиреоїдзамісної терапії на симптоми та якість життя, зокрема, у пацієнтів старшого віку та в разі помірного підвищення ТТГ (до 10 мОд/л). Однак показано, що нелікований субклінічний гіпотиреоз з рівнем ТТГ вище 10 мОд/л асоціюється з підвищеним ризиком розвитку кардіоваскулярних хвороб. Переваги лікування субклінічного гіпотиреозу є більш значущими для молодих осіб та в пацієнтів середнього віку в порівнянні з літніми людьми.

Таблиця 1. **Причини стійкого підвищення ТТГ, незважаючи на лікування тироксином**

Причина	Вирішення
Неадекватне дозування	Збільшити дозу
Неприхильність до лікування	Моніторувати та заохочувати пацієнта лікуватися, контролювати прийом препарату
Препарат, термін дії якого сплив; таблетки, що перебували під дією тепла чи вологи	Замінити таблетки
Абсорбція тироксину зменшена через прийом їжі	Приймати тироксин натще, запиваючи водою, за 60 хв до сніданку; або ввечері, через 3 год після вечері
Призначення з іншими засобами (кальцію карбонат, заліза сульфат, мультивітаміни, сукральфат, ралоксифен)	Приймати тироксин окремо від інших засобів (наприклад, тироксин – зранку, все інше – увечері)
Порушення всмоктування через хвороби кишечнику	Провести відповідні обстеження (діагностика целіакії, гастродуоденоскопія)

Замісна терапія гормонами ЩЗ показана при клінічно вираженому гіпотиреозі з рівнем ТТГ вище 10 мОд/л. Асимптоматичним чи малосимптоматичним пацієнтам зі стійким помірним субклінічним гіпотиреозом (ТТГ 4-10 Од/л) слід запропонувати вибір між лікуванням тироксином та спостереженням зі щорічним проведенням лабораторних аналізів.

Прогресування гіпотиреозу більш імовірне в АТПО-позитивних пацієнтів. Якщо незрозуміло, чи неспецифічні симптоми зумовлені субклінічним гіпотиреозом, чи просто співіснують з ним, доцільним є тримісячне пробне лікування тироксином. Замісна терапія гормонами ЩЗ не рекомендується, якщо наявні симптоми гіпофункції залози, але ТТГ перебуває в межах норми.

Стандартний засіб лікування гіпотиреозу – тироксин – зазвичай призначається в стартовій дозі 50-100 мг/добу з подальшою титрацією залежно від результату повторного аналізу функції ЩЗ, який необхідно провести через 6-8 тиж. У ослаблених хворих, осіб старшого віку та пацієнтів із симптоматичною ішемічною хворобою серця варто розпочинати лікування з менших доз (25 мг/добу). Тироксин слід приймати натще за 1 год до сніданку, але це може бути незручним для пацієнта та знижувати прихильність до лікування, тому достатньо регулярно вживати препарат.

Цілями лікування гіпотиреозу є зникнення вираженості симптомів і нормалізація ТТГ. У пацієнтів, які лікуються тироксином, сироватковий вільний T_4 може бути нормальним або підвищеним, що не є показанням до зниження дози, якщо ТТГ перебуває в межах норми. Визначення вільного T_3 для моніторування терапії тироксином не потрібне. У деяких хворих ТТГ залишається підвищеним, попри прийом адекватних доз тироксину. Основна причина цього – неприхильність до лікування; інші можливі фактори представлені в таблиці 1.

У певних пацієнтів симптоматика хвороби може утримуватися, незважаючи на прихильність до лікування та нормалізацію ТТГ. Зазначене можна пояснити 3 найбільш імовірними причинами. По-перше, симптоми можуть бути не пов'язані з дисфункцією ЩЗ. У таких випадках слід передусім виключити коморбідні стани, зокрема целіакію (часто асоційована з аутоімунними хворобами ЩЗ) та депресію. По-друге, для деяких стандартна тиреоїдзамісна терапія може бути недостатньою. Деякі пацієнти почуваються краще в разі підвищення дози тироксину до досягнення низьких цільових значень ТТГ (0,4-2,0 мОд/л) чи навіть показників нижче норми (0,1-0,4 мОд/л), хоча переваги такого підходу не були підтверджені в клінічних дослідженнях. Зазначена стратегія вважається безпечною, особливо в молодих пацієнтів без супутніх захворювань, у разі зниження ТТГ не нижче 0,1 мОд/л. По-третє, при аутоімунному тиреоїдиті підвищена продукція прозапальних цитокінів може бути причиною появи симптомів незалежно від функції ЩЗ. У деяких дослідженнях харчові добавки селену (100-200 мг/добу) знижували вміст маркерів запалення та поліпшували якість життя пацієнтів з хворобою Хашімото. Хоча селен не входить до стандартів лікування хвороб ЩЗ, слід розглянути можливість його призначення хворим зі стійкими симптомами.

Що стосується вторинного гіпотиреозу, у пацієнтів з хворобами гіпофіза сироватковий ТТГ є ненадійним показником діагностики хвороби та моніторингу лікування тироксином. Останній має включати визначення вільного T_4 та клінічну оцінку стану пацієнта.

Гіпертиреоз

Клінічно виражений гіпертиреоз

Гіпертиреоз спостерігається рідше, ніж гіпотиреоз. Клінічна картина цього стану є досить типовою; основні симптоми включають схуднення, непереносимість тепла, відчуття серцебиття, задишку, тривожність, діарею, тремор, слабкість проксимальних м'язів. При фізикальному обстеженні можна виявити тремор, тахікардію, офтальмопатію, зоб, труднощі при вставанні з положення навпочіпки. Діагноз підтверджується за допомогою лабораторних аналізів (зниження ТТГ (зазвичай не визначається) та підвищення вільного T_4 та/або вільного T_3).

Основні причини гіпертиреозу – хвороба Грейвса, тиреоїдит, токсичний вузловий зоб (табл. 2). Встановлення точної причини є передумовою успішного лікування. Часто в діагностиці гіпертиреозу доцільним є радіонуклідне сканування залози, при цьому УЗД здебільшого не показано, оскільки не дозволяє розрізнити хворобу Грейвса та тиреоїдит, а також нерідко виявляє вузли, наявність яких не пов'язана з гіпертиреозом. Останнє призводить до помилок у діагнозі та подальших недоцільних обстежень.

Тиреоїдит зазвичай характеризується трифазним перебігом з переходом гіпертиреозу в гіпотиреоз, надалі – в еутиреоз. При підгострому (вірусному) тиреоїдиті переважно спостерігається повне відновлення функції залози, при цьому в разі аутоімунного тиреоїдиту з позитивними АТПО може тривало зберігатися гіпотиреоз. Часто такі пацієнти не потребують лікування в тиреотоксичній фазі, хоча α-блокатори можуть забезпечити симптоматичне полегшення. Рівні ТТГ, вільних T_4 та T_3 необхідно перевіряти кожні 6-8 тиж до нормалізації функції залози. Якщо зберігається гіпотиреоз, показана терапія тироксином.

Лікування хвороби Грейвса слід розпочинати з карбімазолу (15-20 мг/добу при незначному чи помірному гіпертиреозі, 30-40 мг – при тяжкому). Пацієнти, які добре відповідають на лікування, можуть приймати карбімазол курсом 18 міс для досягнення довготривалої ремісії. Іншими варіантами терапії є призначення радіоактивного йоду та тиреоїдектомія.

Токсичний вузловий зоб лікується хірургічно або за допомогою радіоактивного йоду. Хоча антитиреоїдні засоби також можуть застосовуватися, не варто

Таблиця. 2. **Типові причини гіпертиреозу, їх діагностика та лікування**

Хвороба	Інші назви	Патогенез	Клінічні особливості	Ключові обстеження	Стартове лікування
Хвороба Грейвса	–	Стимуляція появи АТ до рецептора ТТГ, що спричиняє підвищену секрецію гормонів ЩЗ	Дифузний зоб, тиреоїдний шум, офтальмопатія	Радіонуклідне сканування, АТ до рецептора ТТГ	Антитиреоїдні препарати
Лімфоцитарний тиреоїдит	Гашітоксикоз, мовчазний тиреоїдит, безбольовий тиреоїдит, у т. ч. післяпологовий	Деструктивний аутоімунний тиреоїдит, який супроводжується вивільненням накопичених гормонів ЩЗ. Минущий гіпертиреоз, що може переходити в минущий або стійкий гіпертиреоз	Часто асимптоматичний	Радіонуклідне сканування, АТПО	Зазвичай не лікують (іноді симптоматичні β-блокатори)
Підгострий тиреоїдит	Тиреоїдит де Кервена, вірусний тиреоїдит	Деструктивний вірусний тиреоїдит, який супроводжується вивільненням накопичених гормонів ЩЗ. Минущий гіпертиреоз, що може переходити в минущий або стійкий гіпертиреоз	Попереднє вірусне захворювання; болюча, чутлива ЩЗ	Радіонуклідне сканування, С-реактивний білок	Зазвичай не лікують (іноді симптоматичні β-блокатори). При болю у ЩЗ – аналгезія, нестероїдні протизапальні препарати, рідко – преднізолон
Токсичний вузловий зоб	Токсична аденома	Одиночні чи множинні аденоми, що секретують тиреоїдні гормони	Асиметричний зоб неправильної форми	Радіонуклідне сканування	Не лікують або антитиреоїдні препарати

надавати перевагу такому лікуванню: ремісія гіпертиреозу при цій хворобі малоймовірна, їх слід приймати пожиттєво.

Субклінічний гіпертиреоз

Помірний субклінічний гіпертиреоз з рівнями ТТГ у межах 0,1-0,4 мОд/л може бути наслідком наявності автономних вузлів ЩЗ або виявлятися в здорових осіб. Часто такий стан минає без лікування, тому тактикою вибору є спостереження з повторними регулярними обстеженнями. Субклінічний гіпертиреоз зі стійкими показниками ТТГ нижче 0,1 мОд/л класифікується як незначний гіпертиреоз і має лікуватися згідно з наведеними вище рекомендаціями.

Вузли та рак ЩЗ

Вузли, що пальпуються

Вузли ЩЗ, які можна пропальпувати, наявні приблизно в 5% населення світу. Більшість з них є доброякісними (колоїдні вузли, кісти, вузловий тиреоїдит, доброякісні новоутворення), і лише 5% – злоякісні пухлини. Великі нодулярні зоби можуть бути симптоматичними й потребувати хірургічного втручання для полегшення симптомів тиску на навколишні органи, але більшість вузлів ЩЗ є асимптоматичними. Загалом кажучи, основним спрямуванням діагностичного пошуку в разі наявності вузлів є оцінка ризику раку ЩЗ. Тактика діагностики вузлів, що пальпуються, представлена на рисунку. Ключове дослідження при вузлах – тонкоголкова аспіраційна біопсія під контролем УЗД. Якщо клінічна картина, ультразвукові характеристики та цитологія свідчать про доброякісну патологію, подальше обстеження не потрібне. Якщо цитологія має ознаки раку або результат невизначений, слід скерувати пацієнта до хірурга-ендокринолога. Якщо рівень ТТГ знижений, радіонуклідне сканування може виявити один чи кілька автономних («гарячих») вузлів, які рідко є злоякісними і зазвичай не потребують біопсії. Якщо ТТГ нормальний чи підвищений, радіонуклідне сканування не показане.

Тиреоїдні вузли та рак: ризик гіпердіагностики

Як зазначалося, близько 5% людей мають вузли ЩЗ, що пальпуються. Частота виявлення вузлів за допомогою УЗД є ще більшою і зростає до 70% в осіб старечого віку. Клінічно діагностований рак ЩЗ малоймовірний;ціложиттєвий ризик такої пухлини становить <1%, хоча при автопсії невеликі ракові пухлини ЩЗ виявляють у приблизно 36% людей. Основна частина цих пухлин – папілярний рак <1 см в діаметрі.

У більшості країн поширеність раку ЩЗ різко зростає. Це пов'язано в основному зі збільшенням виявлення невеликих папілярних ракових пухлин за допомогою УЗД. Оскільки більшість з них ніколи не проявляється клінічно, це є прикладом гіпердіагностики. Вражає така ситуація в Кореї, де скринінгове УЗД ЩЗ призвело до збільшення поширеності раку ЩЗ у 15 разів без відповідного зниження смертності, яка і так є дуже низькою.

Епідемії раку ЩЗ можна уникнути, якщо УЗД ЩЗ застосовувати розважливо й за такими правилами:

1. УЗД ЩЗ слід проводити для оцінювання клінічно явних, видимих чи пальпованих вузлів ЩЗ чи зобу. Зазначене дослідження не рекомендується при гіпо- чи гіпертиреозі за відсутності зобу; у разі відчуття «комка» в горлі (globus hystericus), неспецифічних симптомів чи для скринінгу.

2. Тонкоголкову аспіраційну біопсію варто проводити для вузлів >1 см у діаметрі за сонографічними вимірами. Менші вузли не потребують рутинної біопсії.

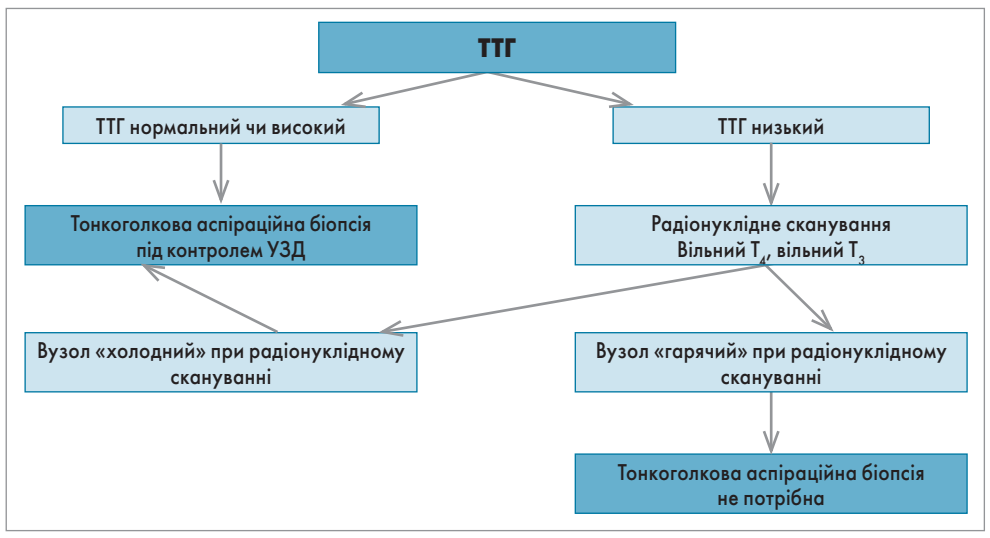


Рис. Алгоритм дослідження вузла ЩЗ, що пальпується

Хвороби ЩЗ у вагітних та в післяпологовому періоді

При вагітності секреція гормонів ЩЗ зростає на 30-50%. Це зумовлено стимулюючим впливом хоріонічного гонадотропіну на ЩЗ, підвищеним рівнем циркулюючого тироксинзв'язуючого глобуліну та руйнуванням гормонів ЩЗ у плаценті. Останні два фактори призводять до потреби у виділенні залозою більшої кількості гормонів. Материнський T_4 проходить крізь плацентарний бар'єр та відіграє важливу роль у розвитку мозку плода до 18-20 тиж гестації, коли повністю дозріває власна ЩЗ плода. Помірний дефіцит йоду під час вагітності може порушувати розвиток мозку плода, а надходження цього мікроелементу з продуктами харчування може бути недостатнім у зв'язку з підвищеними потребами організму вагітної. Отже, вагітним жінкам або жінкам, що планують вагітність, слід приймати добавки йоду в дозі 150 мг/добу.

Досі не встановлено, чи потрібен загальнообов'язковий скринінг вагітних жінок на порушення функції ЩЗ. Його основною діагностичною цінністю є, ймовірно, виявлення рідкісних випадків явного гіпо- та гіпертиреозу, при яких показане лікування, хоча частіше виявляються незначущі порушення.

Загальні референтні значення ТТГ та вільного T_4 для вагітних не підходять. Американська тиреоїдна асоціація рекомендує лабораторіям створити триместр-специфічні та метод-специфічні норми на основі показників місцевих популяцій. Однак більшість лабораторій користується стандартними значеннями: перший триместр – 0,1-2,5 мОд/л, другий триместр – 0,2-3,0 мОд/л, третій триместр – 0,3-3,0 мОд/л, хоча ці інтервали грунтуються на думках експертів та обмежених даних. Вивчення референтних значень, проведене в різних країнах, продемонструвало варіабельні результати. Здебільшого верхня межа ТТГ перевищує 2,5 чи 3,0 мОд/л, що свідчить про потребу в перегляді встановлених на сьогодні значень.

Гіпотиреоз

Явний гіпотиреоз під час вагітності асоційований з негативними наслідками, у т. ч. викиднями, прееклампсією, відшаруванням плаценти, передчасними пологами, низькою масою тіла при народженні, зниженим коефіцієнтом інтелекту в потомства. Вплив субклінічного гіпотиреозу точно не встановлений.

Існує мало клінічних досліджень застосування тироксину у вагітних. В одному з них така терапія в АТПО-позитивних еутиреоїдних жінок супроводжувалася зменшенням кількості викиднів і передчасних пологів. Недавнє випробування показало, що призначення тироксину вагітним жінкам (середній термін гестації – 12 тиж) з підвищеним ТТГ чи зниженим вільним T_4 не мало жодного впливу на акушерські наслідки чи когнітивні функції потомства.

На сьогодні рекомендований такий підхід: жінкам з гіпотиреозом, які планують вагітність, слід оптимізувати дозу тироксину, орієнтуючись на цільові показники ТТГ у межах 0,4-2,5 мОд/л. При підтвердженні вагітності потрібно підвищити дозу препарату приблизно на 30%. Такого збільшення легко досягти, подвоївши дозу 2 дні на тиждень (інші дні – без змін). Сироватковий ТТГ необхідно перевіряти кожні 4-6 тиж до 20-го тиж гестації, надалі – один раз у третьому триместрі. Після пологів дозу тироксину необхідно знизити до рівня, який був до вагітності, провести аналіз ТТГ через 6-8 тиж після пологів. У жінок з підвищеним ТТГ під час вагітності рекомендується визначити вільний T_4 та АТПО. Якщо ТТГ перевищує 4 мОд/л або виявляється зниження вільного T_4, необхідно розпочати лікування тироксином у стартовій дозі 75-100 мг/добу.

Хоча Американське товариство ендокринології радить призначати тироксин вагітним жінкам з рівнем ТТГ 2,5-4,0 мОд/л, переваги такого лікування точно не встановлені. Американська тиреоїдна асоціація радить лікувати вагітних жінок з ТТГ >2,5 мОд/л лише в разі позитивного результату аналізу на АТПО.

Гіпертиреоз у вагітних

Явний гіпертиреоз під час вагітності фіксується рідко. У першому триместрі може спостерігатися гестаційний гіпертиреоз унаслідок стимулюючого впливу хоріонічного гонадотропіну на ЩЗ, особливо в жінок з дуже високими рівнями цього гормону, блюванням вагітних чи багатоплідною вагітністю. Такий гіпертиреоз зазвичай швидко минає без жодних втручань. Причиною стійкого гіпертиреозу у вагітних в основному є хвороба Грейвса. Радіонуклідне сканування вагітним протипоказано, тому основним діагностичним обстеженням є визначення АТ до рецептора ТТГ. Разом з тим гіпертиреоз збільшує ризик переривання вагітності та інших небажаних явищ, отже, таких пацієнток необхідно негайно скерувати до ендокринолога.

Субклінічний гіпертиреоз при вагітності може бути і варіантом норми, і наслідком хвороб ЩЗ. Цей стан не асоціюється з негативними наслідками та часто не потребує лікування, однак слід ретельно моніторувати функцію ЩЗ у таких жінок.

Післяпологова дисфункція ЩЗ

Післяпологова дисфункція ЩЗ розвивається приблизно в 10% жінок протягом першого року після пологів. Гіпертиреоз може бути спричинений післяпологовим аутоімунним тиреоїдитом чи хворобою Грейвса, які можна розрізнити за допомогою визначення сироваткових АТПО чи радіонуклідного сканування (протипоказане жінкам, які годують груддю). Післяпологовий тиреоїдит може зумовлювати довготривалий гіпотиреоз у 10-20% жінок з цією патологією.

Walsh J.P. Managing thyroid disease in general practice. MJA 205 (4). – 2016. – P. 179-184.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Cefasel

Цефасель

Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні лікарський засіб, що містить селен у дозах 100 мкг та 300 мкг*

Відтепер у двох дозуваннях 300 мкг та 100 мкг

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0,333 мг натрію селеніт * 5H2O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС A12C E02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитовидної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: №UA/8891/01/02.

*Державний реєстр лікарських засобів України

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Тиреоїдити: питання діагностики та лікування

За матеріалами Школи ендокринолога, 13-14 вересня, Львів

У рамках освітнього проекту «Школа ендокринолога» 13-14 вересня у Львові провідні фахівці галузі представили доповіді з найактуальніших питань, що стосуються хвороб залоз внутрішньої секреції.

Доцент кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук Анатолій Васильович Паламарчук присвятив свій виступ діагностиці та лікуванню тиреоїдитів.

– Термін «тиреоїдити» охоплює захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), які відрізняються за етіологією та патогенезом, характеризуються різними змінами розмірів, структури і функції ЩЗ, але об'єднані таким патогенетичним компонентом, як запалення. Класифікація тиреоїдитів за Brawerman представлена в таблиці 1.

Таблиця 1. **Класифікація тиреоїдитів (Brawerman, 2000)**

Неаутоімунні	• Гострий гнійний тиреоїдит • Гострий негнійний тиреоїдит • Підгострий тиреоїдит (де Кервена)
Аутоімунні	• Аутоімунний тиреоїдит: ✓ гіпертрофічна форма: ▪ дифузна ▪ з утворенням псевдовузлів ✓ атрофічна форма • Післяпологовий • Медикаментозний • Безбольовий
Особливі форми	• Фіброзний тиреоїдит Ріделя • Променевий тиреоїдит • Тиреоїдити при гранулематозних захворюваннях (саркоїдоз, гістіоцитоз тощо) • Карциноматозний тиреоїдит

Підгострий гранулематозний тиреоїдит де Кервена

Підгострий гранулематозний тиреоїдит де Кервена (ПГТ) – негнійне запалення ЩЗ, описане в 1904 р. французьким патологоанатомом де Кервеном. Частка ПГТ в структурі захворювань ЩЗ дорівнює 1-2%. Жінки хворіють у 4-6 раз частіше за чоловіків, зазвичай хвороба розвивається у віковому періоді 30-50 років. Найімовірнішою причиною ПГТ вважається вірусна інфекція. Підтвердженням вірусної етіології захворювання можуть бути такі факти, як анамнестичний зв'язок з вірусною інфекцією, що передувала хворобі (грип, аденовірусна інфекція, кір тощо), збільшення кількості випадків хвороби на тлі спалахів вірусної інфекції в осінньо-зимовий період, наявність у хворих високих титрів антитіл (АТ) до вірусу Коксакі, аденовірусів, вірусів грипу, піковірусів. Утім, специфічних вірусів, що зумовлюють ПГТ, не виявлено.

У ролі фактора ризику розвитку ПГТ можуть розглядатися вогнища хронічної інфекції в ділянці носоглоткового лімфатичного кільця. Слід зазначити, що схильність до ПГТ генетично детермінована (в осіб, які перехворіли на ПГТ, виявляють антигени гістосумісності HLA BW35 та DR35).

Початок захворювання зазвичай є гострим: через 3-6 тиж після перенесеної вірусної інфекції з'являється біль у ділянці шиї, який іррадіює в нижню щелепу, вуха, потиличну поверхню шиї; посилюється при повертанні голови, ковтанні, кашлі. Іншими симптомами є слабкість, пітливість, головний біль, нервовість, підвищення температури тіла до 38-39 °С. Пальпаторно ЩЗ або одна з її часток збільшена, щільна та болюча; спостерігається міграція болю з однієї частки в іншу. Шкіра над ЩЗ або не змінена, або гіперемійована внаслідок рефлекторного розширення судин. Периферійні лімфатичні вузли здебільшого не змінені. Близько 50% пацієнтів з ПГТ мають початкову тиреотоксичну фазу через вивільнення тиреоїдних гормонів з ушкоджених фолікулярних клітин ЩЗ.

Клінічні форми ПГТ, за de Luca і співавт., включають фульмінантну (різко виражені прояви запалення, швидкий перебіг), пролонговану (повільний розвиток симптомів, субфебрилітет, відсутність симптомів інтоксикації, незначна болючість в ділянці шиї), псевдотиреотоксичну (ознаки підвищеної функції ЩЗ), псевдонеопластичну (виражене ущільнення, швидке збільшення ЩЗ).

Стадії зміни функції ЩЗ в разі ПГТ можна розподілити на:

- ранню тиреотоксичну – триває 2-3 тиж, супроводжується клінікою тиреотоксикозу при низьких цифрах захоплення залозою I^{131};
- перехідну – триває 2-3 тиж, перебіг на еутиреоїдному фоні;
- стадію тимчасового гіпотиреозу;
- стадію відновлення з нормалізацією функції ЩЗ – триває 2-4 тиж, характеризується загибеллю вірусів, поступовим зниженням титру АТ.

У 5-15% випадків формується стійкий гіпотиреоз, в 1-4% пацієнтів виникають рецидиви.

Лабораторна діагностика ПГТ передбачає загальний аналіз крові (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) до 30-60 мм/год при нормальному або незначному збільшенні лейкоцитів, можливий лімфоцитоз), біохімічний аналіз крові (підвищення вмісту α_2-глобулінів, фібриногену, сіалових кислот; зниження рівня альбумінів, позитивний якісний аналіз на С-реактивний білок, підвищення вмісту T_3 та T_4 на тлі зниження рівня тиреотропного гормона (ТТГ); АТ до тиреоглобуліну з'являються лише через 2-3 тиж від початку захворювання).

При ультразвуковому дослідженні (УЗД) у пацієнтів з ПГТ можна побачити хмароподібні зони зниженої ехогенності, нечіткість контурів збільшеної ЩЗ або однієї з її часток на тлі нормальної ехоструктури й ехогенності іншої (неураженої) частки. Біопсія ЩЗ при ПГТ не потрібна. Проте, якщо проводити біопсію через невизначеність діагнозу, її результат демонструє картину (гранулематозний інфільтрат, гігантські клітини), що відповідає вірусній інфекції.

Диференційну діагностику ПГТ слід проводити із захворюваннями, які супроводжуються болем у ділянці шиї: гострим тиреоїдитом, крововиливом у ЩЗ, медіастинітом, хондроперихондритом, ангіною, тонзилітом, фарингітом, ларингітом, патологічними станами хребта, шийним міозитом. Враховуючи стадійність захворювання, варто диференціювати ПГТ з неврозом і дифузним токсичним зобом (у тиреотоксичну фазу).

Діагноз ПГТ підтверджує позитивний тест Крайля: клінічна ремісія (зменшення больових відчуттів у ділянці шиї, зниження температури тіла і зниження ШОЕ в загальному аналізі крові) через 24-72 год від початку прийому преднізолону в дозі 30-40 мг/добу.

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (2016), пацієнтам з легкими симптомами ПГТ на етапі початкової терапії показано призначення β-блокаторів (для ліквідації тиреотоксикозу) та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Глюкокортикоїди слід застосовувати в ситуації недостатньої ефективності та збереження виражених больових відчуттів і симптомів тиреотоксикозу на тлі прийому НПЗП. Препаратом вибору є преднізолон, який приймають у дозі 30-40 мг/добу (за умов важкого перебігу – 40-60 мг/добу) до усунення болю в ділянці ЩЗ і нормалізації ШОЕ. Через 2-3 тиж дозу преднізолону поступово зменшують на 5 мг кожні 5-7 днів до повної відміни. При гіпотиреоїдній фазі призначають L-тироксин по 50-100 мкг/добу протягом 3-6 міс з повною відміною при відновленні функції ЩЗ.

Аутоімунний тиреоїдит

Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) – це хронічне органоспецифічне аутоімунне захворювання, морфологічним проявом якого є лімфоїдна та плазмоцитарна інфільтрація тканини ЩЗ з поступовим руйнуванням тиреоцитів і фолікулів та заміщенням їх сполучною тканиною під впливом імунних/цитотоксичних комплексів. Ця хвороба вперше була описана в 1912 р. японським хірургом Хашимото. АІТ зазвичай виникає у віковому періоді 25-35 років, хоча може з'являтися в будь-якому віці. Жінки хворіють частіше за чоловіків, що пояснюють можливим зв'язком між генами Х-хромосоми та розвитком аутоімунного процесу, а також впливом естрогенів на функцію Т-лімфоцитів.

В основі патогенезу АІТ лежить взаємодія генетичної схильності та несприятливих факторів навколишнього середовища. Генетична обумовленість виникнення АІТ підтверджується його асоціацією з антигенами системи HLA (гіпертрофічна форма поєднується з HLA DR5, атрофічна – з HLA DR3); сімейними формами хвороби та частим поєднанням з іншими хворобами з елементами аутоімунного патогенезу (аутоімунна офтальмопатія, гіпокортицизм, цукровий діабет 1 типу, ревматоїдний артрит, перніціозна анемія, вітіліго, вогнищева алопеція, системний червоний вовчак, гемолітична анемія, аутоімунні тромбоцитопатії, целіакія, синдром Шегрена тощо), обтяженим алергологічним анамнезом, наявністю АТ до тканини ЩЗ у родичів хворого.

Фактором зовнішнього середовища, який може запустити аутоімунний процес у ЩЗ в генетично схильних осіб, є тривалий прийом надлишкової кількості йоду. Йдеться про дуже високі дози йоду (десятки і сотні міліграмів), що містяться, зокрема, в рентгеноконтрастних препаратах і деяких антисептиках. Особливо активізується окисна дія йоду в умовах дефіциту селену. Забезпечення нормальної потреби в йоді (добова доза – 100-200 мкг) не збільшує частоту аутоімунної патології ЩЗ у здорових осіб.

Також причиною розвитку АІТ може бути рентгенівське опромінення голови, шиї та верхньої частини грудної клітки (з лікувальною метою) та/або низькоінтенсивне опромінення ЩЗ радіойодом і всього тіла радіоцезієм (унаслідок проживання з 1986 р. у регіонах, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС); вплив різноманітних бактерій і вірусів; прийом інтерферону та препаратів літію; дія відходів промислових підприємств, сільськогосподарських отрутохімікатів; стресові фактори.

Класифікація АІТ за нозологічною формою передбачає розподіл на АІТ як самостійне захворювання, АІТ у поєднанні з іншими захворюваннями ЩЗ (підгострий тиреоїдит, вузловий зоб, дифузний токсичний зоб), АІТ як компонент аутоімунного поліендокринного синдрому; за розмірами ЩЗ – на гіпертрофічну й атрофічну форми; за функціональним станом залози – на АІТ з гіпо- чи еутиреозом, тиреотоксикозом; за клінічним перебігом – на латентний і клінічно виражений.

Захворювання зазвичай розвивається поступово, протягом декількох років, без виражених клінічних проявів. Розрізняють дві основні форми АІТ: гіпертрофічна (власне тиреоїдит Хашимото), що проявляється дифузним або вогнищевим збільшенням ЩЗ з нерівномірним ущільненням її тканини, та атрофічна, для якої характерно зменшення розмірів ЩЗ і клінічно виражене зниження її функції. Основною ознакою гіпертрофічної форми на початковій стадії хвороби є наявність зоба, який випадково може виявити сам хворий або оточуючі. Інколи ще до виявлення збільшення ЩЗ можуть виникати скарги на слабкість, легку втому, невизначені відчуття в ділянці шиї (тиск, дискомфорт при застібанні комірця, утруднене дихання при нахилі тулуба, лежачи на спині).

Клінічним еквівалентом імуноморфологічних змін при АІТ є ущільнення ЩЗ, яке виявляється під час пальпації більш ніж у 80% випадків. Однак за невеликої давності патологічного процесу ЩЗ може мати м'яку консистенцію. Збільшення ЩЗ може бути як рівномірним, так і асиметричним, причому зазвичай асиметрія спостерігається за рахунок правої частки. Поверхня залози може бути гладенькою, проте частіше вона нерівна, горбиста. Іноді відзначається нерівномірна щільність в одній частці або (частіше) у верхніх полюсах обох часток, що створює хибне уявлення про вузлову або змішану форму зоба. В усіх випадках шкіра

Продовження на стор. 48.

Тиреоїдити: питання діагностики та лікування

За матеріалами Школи ендокринолога, 13-14 вересня, Львів

Продовження. Початок на стор. 47.

та лімфатичні вузли шиї є інтактними, а залоза – рухомою.

Перебіг захворювання тривалий час відбувається на еутиреоїдному фоні, рідко – з короткочасною клінікою тиреотоксикозу (так званий хашитоксикоз), який виникає внаслідок деструкції тканини ЩЗ через аутоагресію, вивільнення великої кількості раніше синтезованих гормонів у кров і наявність АТ, що стимулюють продукцію тиреоїдних гормонів. Тиреотоксикоз при АІТ характеризується відносно неважким перебігом, помірним підвищенням рівнів T_3, T_4, схильністю до спонтанної ремісії та швидкого переходу в гіпотиреоз. Іноді АІТ має хвилеподібний перебіг з чергуванням гіпо- та гіпертиреозу, причому гіпотиреоз може передувати гіпертиреозу. Варто відмітити, що тиреотоксикоз може бути також зумовлений дифузним токсичним зобом, оскільки зустрічаються випадки поєднання АІТ із цим станом. У разі загибелі більшої частини тканини ЩЗ внаслідок АІТ виникає спочатку субклінічний, а в подальшому явний гіпотиреоз, який розглядається як незворотний стан.

Атрофічна форма АІТ характеризується масивною деструкцією фолікулярного епітелію ЩЗ, різким розвитком лімфоїдної та фіброзної тканини. ЩЗ зменшується в об'ємі і пальпаторно не визначається. У більшості випадків розвивається субклінічний або явний гіпотиреоз, що і дозволяє діагностувати цю форму. Зустрічається ще атрофічна асимптоматична форма, що діагностується при комплексному вивченні ЩЗ (титр АТ, УЗД), яка, імовірно, є початковою формою гіпотиреозу.

Поруч із традиційними аутоімунними захворюваннями ЩЗ – дифузним токсичним зобом, АІТ – у клінічній практиці трапляються випадки синдрому аутоімунного перехресту (overlap-синдром), що характеризується комбінацією клінічних, біохімічних і серологічних проявів, властивих декільком захворюванням цієї залози. На сьогодні етіологія аутоімунних захворювань ЩЗ залишається недостатньо з'ясованою, тому неможливо однозначно вирішити, чи є overlap-синдром самостійним захворюванням або ж це варіант перебігу того чи іншого аутоімунного захворювання ЩЗ.

Діагностика АІТ ґрунтується на таких клінічних, лабораторних та інструментальних методах обстеження: клінічний огляд і пальпація ЩЗ; визначення рівня тиреоїдних гормонів та ТТГ; виявлення АТ до тиреоїдної пероксидази (АТ ТПО); УЗД ЩЗ; тонкоголкова біопсія ЩЗ (у випадку проведення диференційної діагностики з вузловим зобом).

Діагноз АІТ не може бути встановленим лише на підставі даних пальпації ЩЗ, а також збільшення або зменшення її об'єму. Великими діагностичними ознаками, поєднання яких дозволяє встановити діагноз АІТ, вважають первинний гіпотиреоз (маніфестний або стійкий субклінічний); наявність АТ ТПО у високих титрах (≥250 од/мл); ультразвукові ознаки аутоімунної патології (дифузна гетерогенність і на тлі дифузного зниження ехогенності – розмиті ізо- та гіперехогенні ділянки, неоднорідність структури). За відсутності принаймні однієї з великих діагностичних ознак АІТ носить лише імовірний характер. Останнє положення особливо важливе, оскільки досить часто виявлення АТ проти тканин ЩЗ або ж діагностика практично будь-яких змін ехогенності залози розглядається як патогномонічна ознака АІТ.

Пункційна біопсія ЩЗ для підтвердження діагнозу АІТ не показана. Вона здебільшого проводиться в рамках діагностичного пошуку при вузловому зобі, виступаючи невід'ємною частиною комплексного обстеження. Однак у разі її виконання можна виявити такі цитоморфологічні ознаки АІТ: облігатну ознаку (лімфоплазмоцитарна інфільтрація: незрілі лімфоїдні елементи аж до зародкових центрів, плазмоцити) і факультативні (сполучнотканинні елементи, войлокоподібні структури, онкоцитарна інфільтрація β-клітинами Ашкеназі-Гюртля). Варто зауважити, що цитологія АІТ і дифузного токсичного зоба не відрізняється.

Важливо наголосити, що дослідження динаміки рівня циркулюючих АТ до ЩЗ з метою оцінки розвитку та прогресування АІТ не має діагностичного і прогностичного значення. Це слід запам'ятати, оскільки в клінічній практиці трапляються хворі з досить тяжкими ятрогеніями, що розвинулися на тлі змін лікування після непотрібного дослідження показника, який не піддається корекції.

Специфічне лікування АІТ дотепер не розроблене, ефективні та безпечні методи впливу на аутоімунний процес у ЩЗ відсутні, тому ведення АІТ зводиться до терапії порушень функціонального стану ЩЗ. При гіпертиреоїдній фазі АІТ застосовують симптоматичне лікування (β-адреноблокатори – анаприлін 40-80-120 мг/добу, атенолол – 50-100 мг/добу; седативні препарати), у разі значних проявів – мерказоліл 20-30 мг/добу (оскільки не виключена можливість короткочасної продукції тиреостимулюючих АТ). При явному (підвищення рівня ТТГ та зниження рівня вільного T_4) і субклінічному гіпотиреозі (нормальні рівні вільного T_4 і підвищені рівні ТТГ, підтверджені дворазовим дослідженням) показана також терапія левотироксином (1,6-1,8 мкг/кг під контролем ТТГ), критерієм адекватності якої є досягнення нормального рівня ТТГ і стійке збереження його в оптимальних межах (0,5-2,0 мОД/л).

Настанови Американської тиреоїдної асоціації (2017) вказують, що у вагітних слід перевіряти титр АТ ТПО при рівні ТТГ >2,5 мОд/л. Застосування левотироксину передбачено при позитивних АТ ТПО і ТТГ >2,5 мОд/л; при негативних АТ ТПО і ТТГ понад триместрспецифічне референтне значення. Застосування левотироксину рекомендовано при позитивних АТ ТПО і ТТГ понад триместрспецифічне референтне значення; при негативних АТ ТПО і ТТГ >10,0 мОд/л. Терапія левотироксином не рекомендована при негативних АТ ТПО і ТТГ у межах триместрспецифічного референтного значення (або <4,0 мОд/л). За умов АІТ з еутиреозом слід спостерігати за хворими. Показаннями до оперативного лікування є великий зоб з об'єктивними ознаками стискання ним органів шиї, загрудинно розміщений зоб великих розмірів, поєднання АІТ з неопластичними процесами в ЩЗ.

Перспективним в комплексному лікуванні АІТ можна вважати використання препаратів селену (враховуючи роль його дефіциту в розвитку АІТ), а також кальцитріолу (активний метаболіт вітаміну D_3), який пригнічує проліферацію активованих Т-лімфоцитів, гальмує секрецію інтерлейкіну-2, фактора некрозу пухлини, інтерферону γ і регулює процес апоптозу.

Рис. Метаболізм органічних і неорганічних форм селену in vivo

Селен та ЩЗ

ЩЗ має особливо високу потребу в селені і належить до органів, у тканинах яких відзначається найвищий рівень вмісту цього мікроелемента. Селен необхідний для формування, активації і метаболізму гормонів ЩЗ, тому вирішальним фактором нормального функціонування залози є достатнє постачання селену. Фармакологічні властивості селену включають антиоксидантну й імуномодулюючу дію, профілактику пухлинних захворювань, гальмування метаболізму ракових клітин, стимулювання механізмів відновлення ДНК, активацію апоптозу, протизапальний вплив, кардіопротекторний та антигіпотиреоїдний ефекти, детоксикацію в разі впливу важких металів.

Селензалежні ферменти відіграють важливу роль у функціонуванні ЩЗ. До цих ферментів належать дейодинази та глутатіонпероксидази. Дейодинази (D1, D2, D3) – це група ферментів, що здійснюють метаболізм тиреоїдних гормонів і входять до складу йодтироніно-селено-дейодиназної системи. Ці ферменти відповідають за перетворення T_4 у більш активний T_3. Своєю чергою, група ферментів-глутатіонпероксидаз (GPx) захищає організм від окислювального ушкодження. Глутатіонпероксидази каталізують відновлення перекисів ліпідів у відповідні спирти і відновлення пероксиду водню до води.

Препарат Цефасель (компанія Cefak KG, Німеччина) є результатом ретельних науково-технічних пошуків, розпочатих у 1984 р. Цефасель містить селен у вигляді неорганічної солі – селеніту натрію. Завдяки високій біодоступності селеніт натрію демонструє явні терапевтичні переваги в порівнянні з органічними харчовими добавками селену (рис.).

Препарати, що містять селеніт натрію, характеризуються високим і точно визначеним вмістом селену. У зв'язку зі специфічними метаболічними механізмами засоби на основі селеніту натрію потужно активують біосинтез селенопротеїнів. Цефасель чудово підходить для компенсування станів гострого дефіциту селену, а також для специфічної терапії аутоімунних захворювань ЩЗ.

У разі застосування в ролі етіотропної терапії АІТ, як і при спільному застосуванні з гормонами ЩЗ (левотироксином), селен слід призначати в дозі 200 мкг/день (1 таблетка (100 мкг) препарату Цефасель 2 р/день). Тривалість етіотропного лікування має становити 3-9 міс. Важливо, що супутня терапія Цефаселем дозволяє приймати L-тироксин у мінімальній ефективній дозі.

Нещодавно в Україні з'явилося нове дозування препарату Цефасель – 300 мкг. Теоретично зрозуміло, що велика доза селену сприятиме підвищенню активності селенопротеїнів, тим самим запобігаючи накопиченню перекисних продуктів обміну речовин у ЩЗ. Велика доза селену також збільшить вміст дейодиназ, що активують тиреоїдні гормони. Водночас виникає запитання щодо безпеки більш високої дози. Цей аспект селенотерапії є добре дослідженим. У Великій Британії група зі 103 осіб отримувала селен у дозі 300 мкг/добу протягом 6 міс. Було зафіксовано підвищення рівня селену плазми з 92,0±20,0 до 233,0 ±54,0 мкг/л. У датському дослідженні (n=49) вивчалися рівні селену в плазмі крові при призначенні його в дозі 100, 200 та 300 мкг/добу протягом 2 років. Концентрація селену виявилася пропорційною загальній добовій дозі: за умов отримання дози 300 мкг/добу цей показник стійко відзначався на рівні 241,0±132 мкг/л. Таким чином, довготривалий прийом селену в стабільній дозі та застосування високодозових препаратів сприяють більш активному насиченню організму цим мікроелементом. Доза селену 300 мкг/добу навіть при значному (до 2 років) прийомі не є токсичною і не зумовлює побічних ефектів.

Нині багато експертів вважають, що для профілактики адекватною дозою є ≥100 мкг селену на добу, а безпечною лікувальною дозою для дорослих, у тому числі для жінок у період вагітності і лактації, є 300 мкг/добу (Європа) і навіть 400 мкг/добу (США).

Цефасель – єдиний таблетований препарат селену на фармацевтичному ринку України, доступний в дозуваннях 100 і 300 мкг.

Результати досліджень показують, що додатковий прийом селену при захворюваннях ЩЗ, особливо при імунних тиреопатіях, з погляду патофізіології може розцінюватися як перевірений і доцільний терапевтичний захід. Чинниками, що забезпечують більше насичення організму селеном, є адекватне добове дозування препарату і тривалість курсу лікування. Наприклад, 10-тижневий термін недостатній для забезпечення стійкого підвищення рівня селену в крові. У порівнянні зі щоденною дозою 100 і 200 мкг/добу дозування 300 мкг/добу забезпечує (за умов тривалого прийому) більше стійке насичення організму мікроелементом, що особливо актуально при лікуванні хронічної патології.

Післяпологовий тиреоїдит (ППТ)

ППТ є особливою формою АІТ (прихованою), що виникає після пологів. Основною причиною ППТ є надмірна реактивація імунної системи після природної гестаційної імуносупресії (феномен рикошету), яка в схильних осіб (носії АТ ТПО) призводить до появи деструктивного АІТ. Захворювання маніфестує через 8-12 тиж після пологів транзиторним тиреотоксикозом, який згодом переходить у гіпотиреоїдну фазу. Приблизно через 6-8 міс після початку гіпотиреоїдної фази у хворих знову відновлюється еутиреоїдний стан, але у 25-30% жінок спостерігається перехід у стійкий гіпотиреоз. При повторній вагітності ризик розвитку ППТ досягає 70%. Функціональні порушення ЩЗ у пацієнток з ППТ не завжди є клінічно вираженими.

Критерії діагностики ППТ включають зв'язок захворювання з пологами (поширеність ППТ – 5-9% всіх вагітностей); помірно збільшену щільну неболючу ЩЗ; транзиторний тиреотоксикоз, який носить деструктивний характер, з низькою швидкістю поглинання ізотопів I^{131} та технецію на фоні підвищення рівня вільного T_4 і/або T_3 в крові.

Для жінок, які годують груддю, препаратом вибору є технецій. Після введення звичайної дози технецію годування безпечне вже через 12 год.

Таблиця 2. **Рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (2017) щодо ведення жінок з ППТ**

Під час тиреотоксичної фази ППТ жінок із симптомами можна лікувати за допомогою β-блокаторів. β-Блокатори (пропранолол, метопролол) у низьких дозах є безпечними в період лактації і дозволяють полегшити симптоми. Таку терапію зазвичай потрібно проводити протягом декількох тижнів.
Антитиреоїдні препарати не рекомендовані для лікування тиреотоксичної фази ППТ.
Після виявлення тиреотоксичної фази ППТ слід провести визначення ТТГ приблизно через 4-8 тиж для скринінгу гіпотиреоїдної фази.
Жінкам із симптомами гіпотиреозу на тлі ППТ слід призначити L-тироксин. Якщо лікування не розпочато, аналіз на ТТГ повинен повторюватися кожні 4-8 тиж до нормалізації функції ЩЗ. L-тироксин також має бути призначений жінкам із гіпотиреозом, які намагаються завагітніти або годують груддю.
Якщо хворій призначено L-тироксин з метою лікування ППТ, терапію слід припинити через 12 міс. Зниження дози левотироксину слід уникати у вагітних та в разі активної підготовки до вагітності.
Жінки з ППТ в анамнезі повинні перевіряти рівень ТТГ щороку для виключення стійкого гіпотиреозу.
Лікування еутиреоїдних АТ-позитивних вагітних жінок левотироксином або йодом з метою запобігання ППТ є неефективним і не рекомендується.

Функція ЩЗ зазвичай міняється за схемою: тиреотоксикоз – гіпотиреоз – еутиреоз. У крові хворих на ППТ відсутній високий титр тиреостимулюючих АТ, що в комплексі з вищеназваними критеріями відрізняє транзиторний тиреотоксикоз на фоні ППТ від дифузного токсичного зоба, натомість наявний високий титр антимікросомальних антитіл (АТ ТПО, АТ до тиреоглобуліну). Під час УЗД ЩЗ виявляються дифузні або мультифокальні гіпоехогенні зміни, при гістологічному і цитологічному дослідженні – лімфоїдна інфільтрація. У період тиреотоксикозу внаслідок деструкції тканини залози виявляють збільшення екскреції йоду із сечею. Раннє підвищення в крові рівня тиреоглобуліну (індикатора тиреоїдної дисфункції) дає можливість виявити жінок з підвищеним ризиком розвитку ППТ.

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації (2016), якщо тиреотоксикоз уперше виявляється в жінки в післяпологовому періоді, необхідно обстеження з метою диференційної діагностики ППТ і післяпологової маніфестації хвороби Грейвса. Інші рекомендації з ведення пацієнток з ППТ представлені в таблиці 2.

Медикаментозний (цитокініндукований) тиреоїдит

Медикаментозний тиреоїдит (МТ) є ще одним варіантом АІТ. Цей варіант зустрічається в пацієнтів, які тривали час отримують терапію інтерфероном α, інтерлейкіном-2 з приводу хронічного гепатиту С, злоякісних захворювань, лейкемії. Хвороба має двофазний перебіг: коротка фаза транзиторного тиреотоксикозу змінюється фазою гіпотиреозу. МТ у 4,4 разу частіше розвивається в жінок. Попереднє носійство АТ ТПО також підвищує ризик МТ (у 3,9 разу). Час розвитку захворювання не залежить від початку і тривалості терапії інтерфероном α (від 4 тиж до 24 міс). При лабораторній діагностиці в крові виявляється високий титр АТ ТПО, однак слід пам'ятати, що 20% жінок є носіями антитиреоїдних АТ, тому виявлення АТ до ЩЗ в пацієнток, які отримують інтерферон α, ще не означає патогенетичного зв'язку цього феномена з призначеним лікуванням. За характером перебігу цитокініндукований тиреоїдит схожий з ППТ, тому лікування також є аналогічним. Еутиреоз відновлюється після відміни терапії цитокінами.

Пацієнтам, які приймають ліки, що спричиняють тиреотоксикоз, включно з інтерфероном α, інтерлейкіном-2, інгібіторами тирозинкінази та літію, слід раз на півроку клінічно та біохімічно контролювати функцію ЩЗ. Пацієнти, в яких розвивається тиреотоксикоз, мають підлягати подальшій оцінці для визначення етіології та призначення відповідного лікування.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***

АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»
Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України
Харківський національний медичний університет МОЗ України

Щорічна науково-практична конференція з міжнародною участю

Ендокринна патологія у віковому аспекті

22-23 листопада, м. Харків

Місце проведення: Харківський національний медичний університет МОЗ України
(просп. Науки, 4, корпус «Б»; ст. метро «Університет», «Держпром», «Наукова»).

Пріоритетні питання

- Вплив вікового фактора на формування та характер перебігу ендокринної патології
- Сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації пацієнтів з ендокринною патологією
- Удосконалення медичної допомоги населенню з ендокринною патологією з урахуванням вікових особливостей структури та перебігу ендокринопатій

Оргкомітет:
61002, м. Харків, вул. Алчевських, 10, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»
Тел.: +380 (57) 700-45-39,
тел./факс: +380 (57) 700-45-38;
e-mail: org@ipep.com.ua
Відповідальна особа: Козаков Олександр Вікторович;
тел.: +380 (67) 571-86-00.

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України • ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» • Департамент охорони здоров'я Дніпропетровської облдержадміністрації • Європейське товариство анестезіологів (ESA) • Комітет з європейської освіти в анестезіології (CEEA) • Асоціація анестезіологів України • Асоціація анестезіологів Дніпропетровської області • Громадська організація «АРМЕД»

Головні теми симпозіуму

- Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія періопераційного періоду
- Лікування гострого та хронічного болю
- Проблема безпеки в анестезіологічній практиці
- Сучасні принципи інтенсивної терапії критичних та термінальних станів
- Інтенсивна терапія сепсису та септичного шоку
- Інтенсивна терапія бойової травми
- Актуальні питання анестезії та інтенсивної терапії дитячого віку
- Сучасні проблеми інтенсивної терапії та анестезії в акушерстві
- Нове в анестезіології та інтенсивній терапії
- Медицина катастроф
- Питання дипломної та післядипломної освіти в анестезіології та інтенсивній терапії
- Питання освіти середнього медичного персоналу відділень анестезіології та інтенсивної терапії

Місце проведення: урочисте відкриття – культурно-діловий центр «Менора» (вул. Шолом-Алейхема, 4/26); наукова програма – навчальний корпус ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» № 3 (Соборна площа, 4).

У рамках заходу планується відкриття регіонального центру Європейської освіти з анестезіології (CEEA) в Дніпрі та проведення лекційного курсу № 5 «Неврологія, біль, регіональна анестезія» (потрібно реєструватися додатково).

Оргкомітет
Адреса: 49005, м. Дніпро, Соборна площа, 14. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії
тел./факс: +380(56)713-53-39, e-mail: meetanest@dma.dp.ua
О.В. Царьов, тел.: +380(97)550-04-52, +380(63)793-37-55, e-mail: resuscitation9@gmail.com
А.А. Кріштафор, тел.: +380(66)717-80-18, +380(98)565-00-15, e-mail: meetanest@dma.dp.ua
Г.М. Стадничук, тел.: +380(67)247-66-76, e-mail: head@armed.org.ua
М.Є. Громадська, тел.: +380(97)-367-98-76, e-mail: armed@armed.org.ua

Bionorica®

Запалення сечових шляхів?
Камені нирок?

Канефрон® Н

- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів[1-3]
- потенціювання протизапальної терапії[4]

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ2012

Розкриваючи силу рослин

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, 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, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. Краплі оральні: 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 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 неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. Умови відпуску. Без рецепту.

Канефрон® Н таблетки в/о Р.П. № UA/4708/02/01 від 22.12.2016, **Канефрон® Н** краплі оральні Р.П. № UA/4708/01/01 від 22.12.2016.

Джерело: 1 - Медведь В.И., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательствам. Мед. аспекты здоровья женщины, 3(20): 2-5. **2 -** Кравченко Н.Ф. Мурашко Л.Е. (2008) Использование препарата Канефрон® Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы. Репрод. здоровье женщины, 1 (35): 48-51. **3 -** Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. (2012) Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. Соврем, 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 із інфекцією сечової системи. Здоровье мужчины, 3(30): 85-90.

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

Трава золототисячнику

Корінь любистку

Листя розмарину

F.M. Wagenlehner, D. Abramov-Sommariva, M. Holler і співавт., Німеччина

Порівняння неантибактеріальної терапії лікарським засобом рослинного походження Канефрон® Н (BNO 1045) та антибактеріальної терапії (фосфоміцину трометамол) у лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження не меншої ефективності у паралельних групах фази III

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших інфекційних захворювань, що зустрічаються в загальній практиці [1, 2], причому у 80% випадків ІСШ класифікують як неускладнені [3]. Поточні настанови рекомендують використовувати антибактеріальні (АБ) засоби як терапію першого вибору для лікування гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів (нІНСШ) [4]. Проте часте застосування АБ може спричинити додаткове ушкодження мікрофлори кишечнику [5] та збільшити ризик розвитку антибіотикорезистентності [6].

Приблизно 80% випадків нІНСШ у здорових жінок зумовлені *Escherichia coli* [2]. Глобальні дані показують, що наразі при лікуванні госпітальних захворювань коефіцієнт резистентності *E. coli* для більшості звичайних АБ становить понад 25%, для ципрофлоксацину – до 45,5%, триметоприму/сульфаметоксазолу – 48,2%, амінопеніциліну – 50,4% [7].

Рослинні лікарські препарати є можливою альтернативою застосуванню АБ для лікування нІНСШ. Stange і співавт. [11] нещодавно представили результати клінічного дослідження, в якому порівнювали комбінований засіб рослинного походження, що містить корінь хрону та трави настурції, та АБ (триметоприм/сульфаметоксазол) для лікування гострих нІНСШ у чоловіків і жінок. Незважаючи на відсутність підтвердження переваги між двома методами лікування, результати дали змогу зрозуміти потенціал лікарських препаратів рослинного походження як альтернативи застосуванню АБ.

Канефрон® Н (BNO 1045) є зареєстрованим лікарським засобом рослинного походження у 28 країнах, зокрема в Німеччині та Україні. BNO 1045 – це таблетка, вкрита оболонкою, що містить порошок трави золототисячника (Centaurii herba), порошок кореня любистку (Levistici radix) та порошок листя розмарину (Rosmarini folium). Фармакологічні дані для BNO 1045 підтверджені документально в низці експериментальних моделей in vivo та in vitro, які вказують на те, що цей препарат поєднує в собі протизапальну [12, 13], спазмолітичну [14], антиадгезивну [12] та антиноцицептивну [15] дію з діуретичним ефектом [16]. На відміну від АБ, таких як фосфоміцин, який призводить до значних змін у складі мікрофлори кишечнику, було доведено, що BNO 1045 значною мірою зберігає її [17]. Це особливо помітно, зважаючи на наслідки останніх досліджень мікрофлори сечі, де безсимптомна бактеріурія відіграє важливу захисну роль проти ІСШ і може використовуватися як профілактична терапія при рецидивуючих інфекціях [18].

У попередньому нерандомізованому багатоцентровому відкритому пілотному дослідженні за участю пацієнтів із нІНСШ було доведено безпеку й ефективність BNO 1045 [19]. У пілотному дослідженні 71,2% пацієнтів мали клінічну відповідь на монотерапію препаратом BNO 1045, при цьому лікування загалом переносилося добре.

Метою цього клінічного випробування було продемонструвати не меншу ефективність терапії BNO 1045 в порівнянні з такою лікування АБ, що вимірювалася як частка пацієнток, які під час дослідження отримували додатково АБ для лікування гострих нІНСШ, а також оцінити безпеку та переносимість BNO 1045 у жінок з гострими нІНСШ. Фосфоміцин (у вигляді фосфоміцину трометамолу – ФТ) як препарат порівняння було обрано через те, що в сучасних рекомендаціях Європейської асоціації урологів (EAU) його позиціонують як препарат першої лінії (при однократній пероральній дозі 3 г) [4].

Методи

Дизайн дослідження

Це було рандомізоване багатоцентрове міжнародне подвійне сліпе контрольоване з двома плацебо, в паралельних групах, дослідження III фази, проведене в 51 центрі Європи: 16 – у Німеччині, 22 – в Україні та 13 – у Польщі (номер EudraCT 2013-004529-99, номер у реєстрі Clinicaltrials.gov: NCT02639520). Клінічне дослідження було затверджено всіма відповідними компетентними органами та комісіями з питань етики.

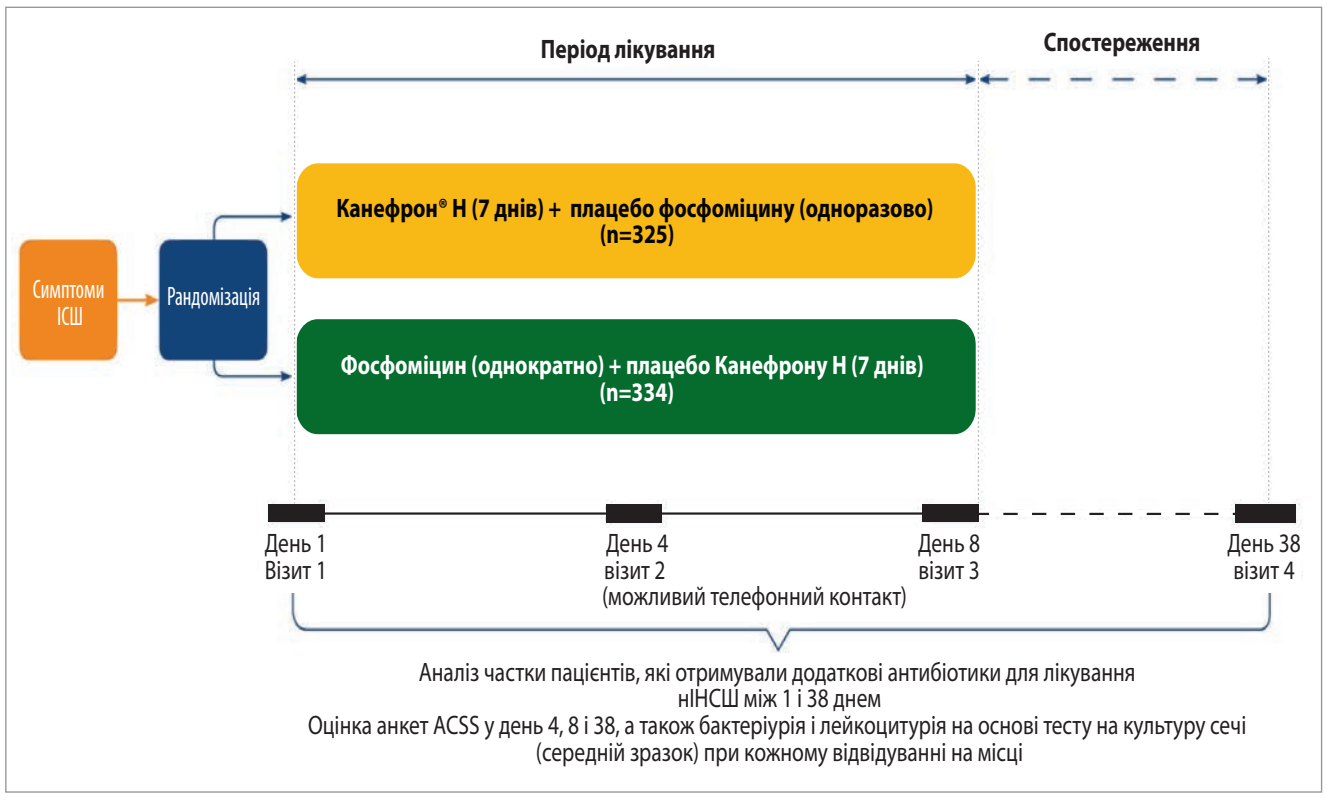


Рис. 1. Дизайн дослідження CanUti-7: міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване мультицентрове non inferiority дослідження III фази

Пацієнтки

Відповідно до критеріїв включення у дослідження включали жінок віком 18-70 років із сумою балів >6 для оцінки 3 основних симптомів нІНСШ (дизурія, полакіурія та невідкладний позив до сечовипускання), про які повідомлялося в стандартному домені гострого симптоматичного циститу (ACSS) в 1-й день, у поєднанні з позитивним результатом аналізу на лейкоцитарну естеразу, що підтверджує наявність лейкоцитурії. У пацієнток симптоми мали розвиватися протягом 6 днів на момент включення; учасниці повинні були виявити намір утримуватися від прийому супутніх лікарських засобів і продуктів, заборонених протоколом дослідження, бути хірургічно стерильними, перебувати в постменопаузі або використовувати високоефективні засоби контрацепції протягом клінічного дослідження. Пацієнтки не відповідали вимогам дослідження, якщо в них спостерігалися будь-які ознаки або симптоми ускладнення ІСШ, пієлонефрит та/або вульвовагініт у 1-й день; мали місце будь-які умови, що можуть призвести до ускладнення інфекцій, або рецидивуючі ІСШ.

У 1-й день пацієнтки в групі ФТ отримували 5,631 г ФТ (еквівалентно 3 г фосфоміцину) у вигляді гранул, розчинених у 100-200 мл води, і негайно ковтали препарат під наглядом персоналу дослідження. Учасниці групи BNO 1045 отримували таблетки, вкриті оболонкою, кожна з яких містила порошок трави золототисячника (Centaurii herba) 18 мг, коріння любистку (Levistici radix) 18 мг та листя розмарину (Rosmarini folium) 18 мг. BNO 1045 приймали перорально по 2 таблетки, вкриті оболонкою, 3 р/день до або після їди протягом 7 днів.

Лікування починалося з 1-го дня і тривало ще 7 днів до 8-го дня. Подальше спостереження проводили через 30 днів після останньої доби лікування (на 38-й день), щоб визначити наявність рецидиву нІНСШ.

Єдиним дозволеним супутнім засобом симптоматичної терапії був парацетамол.

Первинною кінцевою точкою оцінки ефективності була частота застосування АБ, визначена як частка пацієнток, які додатково отримували АБ для лікування гострих нІНСШ у період між 1-м та 38-м днем ± 3 дні. Вторинні кінцеві точки оцінки ефективності включали оцінку за допомогою анкети ACSS на 4-й, 8-й і 38-й день, а також наявність бактеріурії та лейкоцитурії, підтверджених бактеріальним посівом сечі (зразок середньої порції сечі) при кожному відвідуванні центру.

Результати

У період з 10 лютого 2016 р. по 5 травня 2017 р. було залучено загалом 668 пацієнток, 659 з них були рандомізовані: 325 – в групу BNO 1045 та ФТ-подібного плацебо, 334 – в групу ФТ та BNO 1045-подібного плацебо (рис. 1). Дев'ять пацієнток, які не відповідали всім критеріям включення або задовольняли принаймні одному критерію невключення, не були рандомізовані та не отримували лікування.

Більшість учасниць були представницями європеоїдної раси (98,6%) і не курили (82,3%). Середній вік жінок, включених у дослідження, становив 44,3 роки, середня маса тіла дорівнювала 68,6 кг, середній зріст – 165,0 см. Більшість пацієнток були в періоді пременопаузи (65,1%), дітородного віку (60,0%) та сексуально активними (65,5%). Приблизно 25% учасниць мали типові симптоми гострих нІНСШ та піурію, утім, у 1-й день результати посіву сечі становили $<10^3$ КУО мл.

Продовження на стор. 52.

F.M. Wagenlehner, D. Abramov-Sommariva, M. Holler і співавт., Німеччина

Порівняння неантибактеріальної терапії лікарським засобом рослинного походження Канефрон® Н (BNO 1045) та антибактеріальної терапії (фосфоміцину трометамол) у лікуванні гострих неускладнених інфекцій нижніх сечовивідних шляхів у жінок: подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження не меншої ефективності у паралельних групах фази III

Продовження. Початок на стор. 51.

Більшість пацієнток у групі BNO 1045 (n=238; 83,5%) та в групі ФТ (n=272; 89,8%) не застосовували додатково АБ у період між 1-м та 38-м днем (рис. 2). Розрахункові відмінності в PPS між групами лікування перебували в межах 15% (різниця в частоті випадків невикористання АБ: -6,26%; 95% ДІ від -11,99 до -0,53; двостороннє p=0,0014). Надійність результатів підтверджували аналізом не меншої ефективності BNO 1045 щодо ФТ у FAS (різниця в частоті випадків невикористання АБ: -8,25%; 95% ДІ від -13,82 до -2,68; двостороннє p=0,0088). Аналіз чутливості з використанням даних вибірки FAS не показав істотного впливу відсутніх значень у PPS, забезпечуючи подальшу підтримку статистичної значущості первинної кінцевої точки.

Подальший аналіз чутливості з використанням даних вибірки PPS, який здійснювали за допомогою регресійної логістичної моделі з урахуванням статусу пацієнток щодо застосування АБ (так/ні) як залежної змінної, віку як коваріати та типу лікування, статевої активності та лікування гормональними засобами, не виявив впливу цих факторів на первинну кінцеву точку (p>0,05).

Частоту застосування АБ порівнювали за різними причинами додаткового застосування АБ під час клінічного дослідження (збереження або погіршення симптомів: BNO 1045 – 66,0%, ФТ – 67,7%; симптоми рецидиву: BNO 1045 – 23,4%; ФТ – 25,8%; відсутність симптомів: BNO 1045 – 10,6%, ФТ – 6,5%).

Середні оцінки за типовим доменом анкети ACSS у вибірці FAS були зіставними між групами в 1-й день (BNO 1045 – 10,2; ФТ – 10,1) і значно знижувалися на 4-й день (BNO 1045 – 5,1, ФТ – 4,5) до кінця лікування (BNO 1045 – 2,1; ФТ – 2,1) та кінця спостереження (BNO 1045 – 0,8; ФТ – 0,9; рис. 3). Порівняння із застосуванням критерію Ходжеса-Лемана середніх оцінок за типовим доменом анкети ACSS між групами показало, що в групі ФТ зниження на 4-й день (p=0,0166) було трохи вищим, але зіставним у кінці лікування та наприкінці періоду подальшого спостереження (p>0,05).

У цілому результати оцінки анкет ACSS свідчать про тенденцію до зменшення інтенсивності симптомів нІНСШ із часом та покращення якості життя (QoL) відповідно до використання 4-бальної шкали Лікерта при застосуванні BNO 1045. Ці результати порівнювалися зі зменшенням симптомів нІНСШ та покращенням QoL у пацієнток, які отримували ФТ.

Частка пацієнтів у FAS без суттєвої бактеріурії ($<10^3$ КУО/мл) з 1-го дня до закінчення лікування в обох групах збільшилася: BNO 1045 – від 25,5% (n=83) до 31,1% (n=101); ФТ – від 21,4% (n=71) до 36,7% (n=122). Різниця між групами щодо бактеріурії наприкінці лікування свідчила на користь терапії ФТ (p=0,028). Як повідомлялося, лейкоцитурія з 1-го дня зменшилась приблизно в третини пацієнток у популяції FAS на 8-й день: BNO 1045 – від 100,0% (n=325) до 37,2% (n=121); ФТ – від 100,0% (n=332) до 34,9% (n=116). Суттєві відмінності між групами щодо частоти випадків лейкоцитурії на 8-й день не спостерігалися.

Понад 95% учасниць в обох групах лікування (FAS) не приймали парацетамол протягом 24 год до будь-якого візиту; різниця між групами відсутня (p>0,05).

Загалом під час клінічного дослідження в 92 (14,0%) пацієнток спостерігалося принаймні одне небажане явище (НЯ) на тлі отримуваного лікування. Кількість таких пацієнток у групах лікування була подібною: BNO 1045 – 49 (15,1%) учасниць, ФТ – 43 (12,9%) жінки.

Найчастішими НЯ були порушення з боку шлунково-кишкового тракту, про які повідомлялося з більшою частотою в групі ФТ (22 пацієнтки), ніж у групі BNO 1045 (13 пацієнток). Упродовж клінічного дослідження 2 учасниці повідомили про 3 серйозні НЯ; в однієї пацієнтки групи ФТ спостерігалося загострення хронічного панкреатиту та перелом шийки стегнової кістки, в однієї пацієнтки групи BNO 1045 – пієлонефрит середнього ступеня тяжкості. Жодне серйозне НЯ дослідник не вважав пов'язаним із прийомом досліджуваного лікарського засобу.

Загальна частота пієлонефриту була низькою; при цьому більша кількість пацієнток у групі BNO 1045 повідомила про пієлонефрит (n=5; 4 випадки легкого ступеня та 1 – середнього ступеня тяжкості), ніж у групі ФТ (n=1; легкого ступеня). У групі BNO 1045 три з 5 випадків пієлонефриту відбулися в той же день (1 явище) або через день після включення в дослідження (2 явища). Це вказує на те, що пієлонефрит може розвиватися без діагностичних ознак у 1-й день.

Жодна пацієнтка не припинила участі в клінічному дослідженні через виникнення НЯ, жодна учасниця не померла під час дослідження.

Обговорення

Це клінічне дослідження великої когорти жінок з гострими нІНСШ демонструє не меншу ефективність лікарського засобу рослинного походження в порівнянні з терапією АБ для лікування гострих нІНСШ. Симптоматична терапія за допомогою BNO 1045 була не менш ефективною, ніж АБТ за допомогою ФТ, з точки зору профілактики додаткового застосування АБ для лікування гострих нІНСШ у жінок. Ці дані забезпечують переконливі докази для заміни АБТ симптоматичною терапією за допомогою BNO 1045 (Канефрон® Н) у разі нІНСШ та сприяють проведенню подальших досліджень у сфері застосування лікарських засобів рослинного походження як альтернативи АБТ при лікуванні нІНСШ.

У поточних практичних настановах EAU [4] рекомендується використовувати АБ як терапію першої лінії для лікування ІСШ. Оскільки ІСШ є одними з найпоширеніших інфекційних захворювань у загальній клінічній практиці [1, 2], ці рекомендації можуть призвести до зростання глобальної проблеми антибіотикорезистентності.

Потенційні альтернативні стратегії вже визначені. Попередні дослідження показали, що загальне використання АБ можна суттєво зменшити за рахунок початкової симптоматичної терапії нІНСШ [9, 10], навіть якщо за ефективністю симптоматичне лікування за допомогою цих препаратів клінічно поступається АБТ. Незважаючи на це, отримані результати були достатньо обґрунтованими для Німецьких клінічних настанов [22], щоб заохотити застосування симптоматичного лікування, не пов'язаного з використанням АБ, у випадках гострих нІНСШ легкого та середнього ступеня тяжкості.

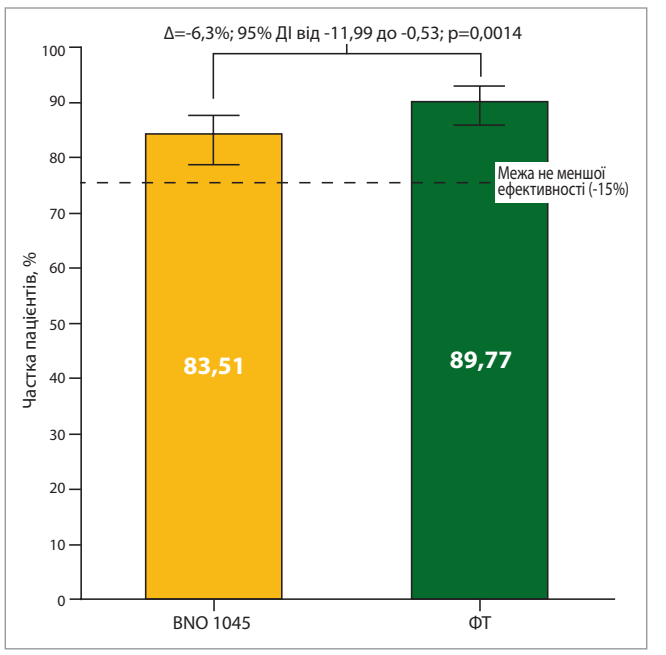


Рис. 2. Не менша ефективність BNO 1045 у порівнянні з такою ФТ (частота відсутності АБТ) в популяції PPS

Відсотки – це частка пацієнток у кожній відповідній групі лікування, які не приймали АБ з 1-го по 38-й день ± 3 дні. Поперечні смуги помилок являють собою 95% ДІ. Порівняння частоти відсутності АБТ між групами лікування проводилося за допомогою статистичного критерію Фаррінгтона та Меннінга з двостороннім 95% ДІ та двосторонніми значеннями p для різниці в частоті відсутності АБТ терапії між групами.
Примітка: АБТ – антибактеріальна терапія.

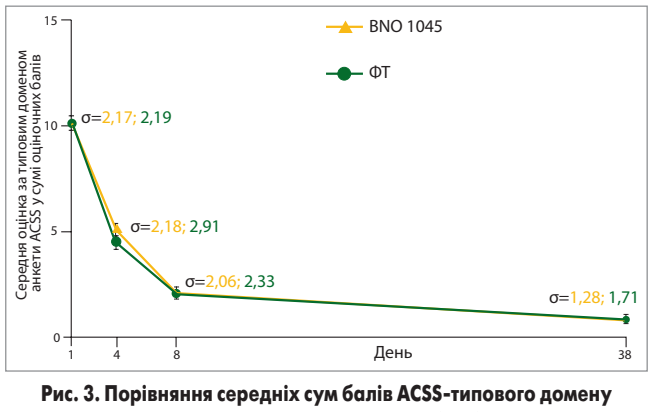


Рис. 3. Порівняння середніх сум балів ACSS-типового домену між 1-м та 38-м днем ± 3 дні (FAS)

Точка введення даних – це середні сума балів ACSS-типового домену для кожної відповідної групи лікування в кожну точку часу. Планки помилок – довірчі інтервали Ходжеса-Лемана. Цифри в дужках є стандартними відхиленнями (σ) для BNO 1045 та ФТ відповідно.

Дійсно, Kronenberg і співавт. [10] припустили, що комбінований підхід симптоматичного лікування з можливістю застосування відкладеної селективної АБТ може істотно знизити загальне використання АБ. Оскільки 83,5% пацієнток, які отримували BNO 1045 (Канефрон® Н), не потребували подальшого застосування АБ для лікування ІНСШ, використання таких альтернативних рослинних засобів може зменшити потребу амбулаторного застосування АБ для лікування нІНСШ більш ніж на 80%.

Результати первинної гіпотези, перевіреної в PPS, були підтверджені аналізом у FAS, підмножиною, яка також включала результати сценарію погіршення ситуації з припущеними значеннями для додаткового застосування АБ у період між 1-м та 38-м днем. Вік, статева активність пацієнток або застосування гормональної терапії не впливали на продемонстровану відсутність переваги між досліджуваними видами лікування.

Клінічна перевага обох методів лікування щодо зниження основних симптомів ACSS спостерігалася через 3 дні терапії (на 4-й день), хоча в пацієнток, які отримували ФТ, у порівнянні з жінками, які приймали BNO 1045, мало місце більше середнє зниження вираженості симптомів (p=0,0166). Ці результати підтверджують дані, отримані Kronenberg і співавт. [10], де при лікуванні нестероїдними протизапальними засобами знадобилося більше часу для усунення симптомів (4 дні), ніж при АБТ (2 дні). Незважаючи на це, в поточному клінічному дослідженні спостерігалася явна тенденція до значного зниження інтенсивності симптомів нІНСШ та покращення QoL у кінці 7-денного періоду лікування, що свідчить про зіставний загальний ефект BNO 1045 та ФТ у цій популяції.

BNO 1045 зазвичай добре переноситься. Помітних відмінностей у НЯ або сигналах безпеки між групами застосування BNO 1045 та ФТ не спостерігалося, окрім меншої кількості випадків порушень з боку шлунково-кишкового тракту в групі BNO 1045 (4,0%) порівняно з відповідним показником у групі ФТ (6,6%). У групі BNO 1045 (1,5%) у порівнянні з групою ФТ (0,3%) було зареєстроване не значно більше число випадків пієлонефриту. Більш висока частота пієлонефриту не є несподіваною, оскільки виявляється, що вихідний ризик нІНСШ становить від 1 до 2% у плацебо-контрольованих дослідженнях [23, 24]. Насправді, більша частота пієлонефриту була зареєстрована для ібупрофену (2,1%) порівняно з АБ (0,4%) [8] та для диклофенаку (4,5%) порівняно з АБ (0,0%) [10]. Тому було б доцільним зробити висновок, що лікування BNO 1045 у порівнянні з АБ не становить підвищеного ризику для пацієнтів, особливо з огляду на те, що симптоми, які вказують на наявність інфекцій верхніх сечовивідних шляхів, потребують АБТ.

У цілому проведене клінічне дослідження додатково підтверджує необхідність застосування засобів для симптоматичного лікування гострих нІНСШ, альтернативних АБ, і робить це у великій популяції пацієнток, демонструючи не меншу ефективність альтернативного лікарського засобу рослинного походження, який мав меншу кількість побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, діарея та біль у животі) порівняно з АБ. Поряд з результатами попередніх випробувань [8-10] поточне дослідження може інформувати про вибір видів лікування та заохочувати більш широке застосування засобів, альтернативних АБ, наприклад BNO 1045 (Канефрон® Н), для лікування нІНСШ у звичайній клінічній практиці.

Стаття друкується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

Wagenlehner F.M., et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. Urol Int. 2018 Sep 19:1-10.

С.П. Пасечников, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Национального медицинского университета им. Богомольца,
Ю.Г. Виленский, к.м.н., г. Киев

Александр Федорович Возианов: завершающий полет

К 80-летию со дня рождения

А.Ф. Возианов

Феномен Александра Возианова – видного хирурга-уролога, талантливого организатора медицинской науки, государственного и общественного деятеля, академика НАН и НАМН Украины – воспринимается как удивительная притча XX века. Здесь нет преувеличений, а есть обстоятельства и факты...

Саша Возианов родился 2 октября 1938 года на Мелитопольщине. Он – эллин, потомок Понта, этнических греков, издавна проживавших в южных жемчужинах Украины. Но жизнь с первых его дней обернулась драмой, так как в эпоху репрессий был невинно арестован, осужден, а затем канул в Лету его отец, труженик и знаток аграрного искусства и технологий Федор Возианов. Ведь греков в сталинское безвременье стали преследовать.

Мама с двумя сыновьями переехала в Дымер под Киевом. После окончания здесь средней школы Александр избрал Киевский медицинский институт (КМИ)... Уже полностью реализовалась лицемерная присказка, что, мол, сын за отца не отвечает, но и каких-то особых преференций обычному выпускнику провинциальной школы бытие не открывало.

Нас всех оберегает случай. Сдавая вступительный экзамен по физике, абитуриент несколько затруднился с ответом на какой-то вопрос. Все находилось, как говорится, на волоске. Но тут неожиданно на помощь пришел доблестный фронтовик, доцент-биохимик Кузьма Никитович Веременко. Он намекнул экзаменатору, интуитивно, что у юноши, мол, совершенно незнакомая фамилия. И спасительный балл был выставлен...

Примерно с третьего курса Возианов стал интересоваться хирургией, и не в последнюю очередь урологией. Тут можно предположить две причины: Александр формировался жизнью как прагматик, понимая, что это достаточно востребованная стезя. Но были и этические мотивации. Работая медбратом в урологическом отделении нынешней Александровской больницы, он навсегда проникся сочувствием к таким нелегким больным, к тому же чаще преклонного возраста. Понимая теперь: их спасет искусство врачей и вера в жизнь.

Это была великолепная по хирургическим начинаниям и мастерству, хотя по размещению весьма скромная, клиника корифея отечественной и украинской урологии и хирургии Андроника Архиповича Чайки. Шел 1968-й, последний год его жизненного пути. Сам Чайка уже редко появлялся в палатах и операционных, но здесь торжествовал его дух и стиль.

Речитатив, посвященный А. Чайке, заслуживает в наших размышлениях особого внимания. Авторы не раз обращались к этой фигуре, посвятив ей и особые исследования вместе с М.П. Бойчеком, генерал-майором медицинской службы, автором фундаментального исследования «История Киевского военного госпиталя», где есть раздел, посвященный становлению урологии в этих стенах и замечательные сведения о Чайке.

Талантливый юноша из села Ручки на Полтавщине, козак, как сам он пишет в автобиографии, А. Чайка, прошедший службу военный фельдшер, был принят в Военно-медицинскую академию в Петербурге, окончив ее в 1911 году. Непосредственный ученик С.П. Федорова, крупнейшего хирурга и уролога, Андроник Чайка в 1914 году обрел степень доктора медицины по теме «К технике нефротомии». Далее должен был совершенствоваться за рубежом, но с началом Первой мировой войны стал одним из ведущих госпитальных хирургов на Юго-Западном фронте. Проявил незаурядное мужество на передовой, за что был отмечен высокими боевыми наградами.

В переломные дни УНР А. Чайка был назначен заведующим хирургического, а затем и урологического отделений военного госпиталя в Киеве. Эти ответственные должности, учитывая его абсолютную незаменимость, сохранялись за доктором медицины А. Чайкой при всех переменах власти в городе. Под его руководством была создана отдельная образцовая приемная урологического профиля, где оказывалась специализированная помощь и гражданскому населению.

Андроник Чайка внес ряд инновационных идей и приемов при восстановительных операциях на мочевом пузыре и уретре, став родоначальником военно-полевой медицины хирургической нефроурологии.

20-летний Александр Возианов, под влиянием прямых воспитанников А. Чайки, В. Скляра, Л. Штанько и других урологов воспринял образ Андроника Архиповича как символический знак к действию и был выпущен из КМИ как врач-уролог.

Предстоял армейский марафон. Новоиспеченный выпускник был направлен на вакансию военного врача в гарнизон Северно-морского флота (1962 г.). В отдаленном Североморске проявил себя как высококвалифицированный безотказный хирург и клиницист при всех видах урологической патологии. Вместе с ним профессиональную школу Севера, в период 1966-1968 гг., прошла и его спутница жизни Ж.И. Возианова (Алексеенко), врач-инфекционист, в будущем академик АМН, создатель трехтомника, не имеющего аналогов руководства «Инфекционные болезни», читающегося, словно роман.

Киев. Рядовая клиника в одноэтажном здании. Здесь с 1968 года А. Возианов продолжает свой научный путь. Через некоторое время на базе Александровской больницы он организовывает специализированный урологический центр, один из первых такого образца в городе. Отделение вполне заслуженно получило и достойное помещение. Совершенствуется во всех видах урологических вмешательств, в том числе по удалению коралловидных камней из почек, без повреждения паренхимы, с помощью изобретенных им инструментов.

В 1977 году А. Возианов защищает полуофициальную докторскую диссертацию «Функции почек у урологических больных». Научному росту в определенной мере способствовало и взаимодействие с профессором С.Д. Голигорским, воспитанником западной школы, руководившим кафедрой до 1979 года.

Но главное заключалось в профессиональном мастерстве Александра Федоровича, в его глубокой эрудиции, неустанной страсти к избранному предмету. Здесь нельзя особо не отметить, что урология, как и гинекология, относятся к профилям, имеющим и интимный оттенок. Именно А. Возианов был нередко востребован как специалист высшего класса и в эшелонах власти...

И вот в 1990 году А.Ф. Возианову, доктору наук с 1978-го и профессору с 1980-го, вручают ответственную во многих ракурсах государственную должность начальника лечебно-оздоровительного управления при Кабинете министров УССР, а с 2000 года – начальника Государственного лечебно-оздоровительного управления при президенте Украины. Не приходится дополнительно комментировать сложность этой миссии и работы: отвечать за жизнь и здоровье высокопоставленных лиц. Но в этой связи стоит подчеркнуть: А. Возианов, академик НАН Украины с 1991 года, как раз и преобразовал структурно и кадрово эти управления в клиники высокого уровня с мощными стационарами, современной поликлиникой, опытным персоналом.

Дни в этой, по сути, бессонной миссии были загружены до предела. Но принцип А. Возианова – оставаться верным прежде всего урологии! В 1987 г. он избирается директором НИИ урологии и нефрологии, по тогдашней улице Ю. Коцюбинского, а ныне В. Винниченко.

«С кем протекли его боренья? С самим собой, с самим собой...» Около семи утра Киев только просыпается. А Александр Федорович приступает в операционной, где все уже готово к его появлению, к очередной сложной операции. Ведь нужно как бы расширить рамки дня, еще в ночной тиши выехав на работу.

Операции завершаются где-то к 10-11 утра. Утомленный, в сменном белоснежном халате профессор Возианов входит в свой кабинет на первом этаже, чтобы, чуть передохнув, приступить к непосредственным обязанностям директора Института.

Отличаясь хирургической виртуозностью, А. Возианов предложил ряд совершенно оригинальных операций и инструментов при самых различных урологических патологиях, включая онкопоражения. Как никто иной в минимально короткое время удалял предстательную железу при ее критической гипертрофии. В этом плане его можно назвать спасителем тысяч и тысяч мужчин. Александр Федорович является автором более 600 научных трудов, в том числе свыше 50 монографий.

При содействии профессора Возианова, в связи со 100-летием со дня рождения своего учителя и вдохновителя А.А. Чайки, клинике кафедры урологии, в структуре нынешней Александровской больницы, присваивается имя Андроника Архиповича. Официальные документы Кабмина Украины еще только предстоит обнародовать, но само это нравственное начинание бесценно.

Касаясь научных прорывов Александра Возианова (а он – автор 15 изобретений и одного открытия), укажем на создание первой в Украине лабораторной радионуклидной (1978 г.) и термографической (1983 г.) диагностики, а также клиники экстракорпоральной литотрипсии (1996 г.).

Авария на ЧАЭС побудила А. Возианова к новому взгляду на патологию почек в связи с экспансивным воздействием радионуклидов, в первую очередь стронция. Он выделил новую диагностическую градацию: пострадионуклидный склероз уретры, предстательной железы, мочевого пузыря. Эта работа была высоко оценена Американской ассоциацией урологов (в ее конференц-зале выделен персональный ряд имени А.Ф. Возианова) и признана открытием.

Тем не менее в календаре истории А.Ф. Возианов будет значиться как один из инициаторов создания и первый президент Академии медицинских наук. Украина, в зеркале истории, дала плеяду виднейших ученых, но своей самостоятельной и самодостаточной единицы она не имела. В советские годы ее определенные научные структуры координировались АМН СССР, и когда наметилось отделение Украины как независимого государства, президент АМН Н.Н. Блохин выступил с предложением организовать в Киеве филиал союзной Академии. Идея не встретила поддержки со стороны президента НАН Украины Б.Е. Патона. Было создано весьма мощное отделение теоретической медицины в составе НАН. И все же нужен был следующий шаг.

Ряд ведущих украинских ученых-медиков (Н. Амосов, А. Возианов, А. Шалимов, Е. Лукьянова, В. Фролькис) при поддержке Бориса Евгеньевича обратились к президенту Украины Леониду Кравчуку с предложением учредить АМН Украины как средоточия ряда НИИ и центров в области медицины и долговременной научной доктрины.

Так, в 1993 году возникла не имеющая аналогов НАМН Украины, прошедшая уже путь в четверть века. Александр Возианов был избран ее первым президентом, и цикл ее первых сессий прошел под его руководством, с основными программными докладами. 1993-2011 гг. – вот исторические сроки работы Александра Федоровича по созданию и укреплению АМН.

До своего 80-летия титан хирургии и урологии, зодчий новой медицинской науки в Украине не дожил, и в этом смысле о последних его годах можно было сказать – прерванный полет.

И все же жизненный путь А. Возианова мы вправе назвать блестящим! И не только в силу научных достижений, которые их свершитель, Герой Украины, дважды лауреат государственной премии Украины, никогда не любил подчеркивать. Ведь состоялась урологическая династия Возиановых – в лице Сергея Возианова, многопрофильного ученого-уролога, одного из создателей направлений эндоскопической урологии и экстракорпоральной терапии при уролитиазисе. Ныне член-корреспондент НАМН Украины С.А. Возианов возглавляет Институт урологии НАМН Украины.

По научной стезе урологии пошел и Александр Возианов-младший, избравший ее со студенческой поры и прошедший по конкурсу в аспирантуру при Институте урологии. Зарекомендовал себя как инициативный врач, хирург и исследователь. Жанна Возианова всегда отзывается о внуке с утешением и гордостью. Ведь генерация предстает достойной. Когда в Институте шла церемония прощания с Александром Федоровичем, ушедшим не так давно, Сергей и Александр стояли рядом.

И, наконец, несколько слов о соавторстве в составлении этого мемориального очерка. Один из нас (С.П. Пасечников) принадлежит к числу непосредственных воспитанников А.Ф. Возианова. Еще в 1971 году, будучи студентом КМН, вошел в состав научного студенческого кружка при кафедре, и к началу четвертого курса выступил под его руководством со своими первыми рациональными предложениями, а также выпустил первые научные публикации.

В 1990 году защитил при научном консультировании А.Ф. Возианова докторскую диссертацию «Термографическая диагностика урологических заболеваний». В 1993 году избран профессором кафедры урологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, в настоящее время ее возглавляя. Одно из доминантных научно-клинических направлений, наряду с ургентной урологией, – диагностика и лечение воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей. Таким образом, ученый испытывал с Александром Федоровичем взаимные симпатии и научное тяготение в течение около пятидесяти лет.

Кем же он был и стал, Александр Возианов, труженик, ученый, мыслитель? Почему его научный путь входит в научные фрески XX и XXI веков? Наверное, о нем будет правомерно сказать словами Вальтера Скотта: «Просто удивительно, какая целеустремленность, отвага и сила пробуждаются от уверенности в том, что мы выполняем свой долг!» Свой долг перед обществом А. Возианов выполнял умудренно и достойно. И звезда его остается призывной и немеркнущей. Память – это история, а история – это память...

А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Биохимические аспекты новых лекарственных препаратов от ожирения

Ожирение – это хроническое, рецидивирующее, многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и ее биомеханическому воздействию на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья [1].

Всемирная организация здравоохранения признала ожирение как новую неинфекционную эпидемию XX и XXI столетий. [2]. Ожирение является глобальной проблемой общественного здравоохранения. Сейчас на Земле проживает 1,5 млрд человек с избыточным весом и 500 млн – с ожирением (из них 200 млн мужчин и 300 млн женщин) [3]. Распространенность данного заболевания за последние несколько лет в мире повысилась с 4,8 до 9,8% у мужчин и с 7,9 до 13,8% у женщин. От ожирения страдает каждый десятый ребенок, около 30% населения в экономически развитых странах имеет массу тела, которая превышает норму. Из-за указанной патологии продолжительность жизни уменьшается в среднем от 3 до 5 лет. С каждым годом число людей с ожирением прогрессирует и каждые 10 лет увеличивается на 10%. В июне 2013 г. AMA (American Medical Association) официально признала ожирение болезнью [4].

Основные причины этого заболевания: генетическая предрасположенность (генетические синдромы Прадера-Вилли, Барде-Бидля, Кохена, Альстрема, Фрелиха), неврологические (черепно-мозговая травма, опухоль головного мозга), эндокринная патология, факторы окружающей среды, отсутствие физической активности, сидячий образ жизни, стресс, депрессия, неправильное питание, влияние некоторых лекарственных препаратов, аденовирусная инфекция, курение, алкоголь. Считается, что модель формирования и сохранения ожирения следует рассматривать как аналогичную таким хроническим заболеваниям, как алкоголизм или наркомания.

Ожирение является не только косметической проблемой. При данном заболевании повышается риск развития различных патологических состояний (рис. 1) [5].

Индекс массы тела как метод оценки ожирения

Определить ожирение используя только массу тела человека невозможно, поскольку низкорослые люди имеют меньший вес, чем высокие. Поэтому для стандартизации был выбран параметр индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле. ИМТ – это простой и надежный скрининговый критерий оценки нормальной, избыточной массы тела и ожирения. Идеальное значение ИМТ составляет 18,5-24,9 кг/м^2. Показатель ИМТ, равный 25 кг/м^2, является пограничным значением для излишнего веса у взрослого человека, а 30 кг/м^2 – пограничным значением для ожирения.

Классификация массы тела с использованием ИМТ представлена в таблице 1.

Из недостатков метода определения ИМТ следует отметить, что он не является надежной оценкой наличия жировой ткани и может как переоценивать, так и недооценивать ее содержание. У некоторых лиц ИМТ плохо коррелирует с метаболическими заболеваниями и патологиями, связанными с ожирением. Данный метод не способен дифференцировать жир от мышечной массы, не учитывает этнические и расовые особенности.

В современной клинической практике используются такие методы лечения ожирения: психо-, дието-, фармако-, физиотерапия, лечебная физкультура, хирургическое лечение. Так, при модификации образа жизни (диета + физические упражнения) вес снижается на 3-10%, при сочетании модификации образа жизни с фармакологическими лекарственными препаратами – на 5-12%, в случае хирургического лечения – на 15-30% (рис. 2) [6].

При разных ИМТ используются различные подходы к лечению ожирения (табл. 2) [7].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ожирение

Рис. 1. Заболевания и состояния, обусловленные ожирением

Таблица 1. **Классификация статуса нормального веса, повышенного веса и ожирения у взрослых согласно ИМТ**

Антропометрические данные (ИМТ, кг/м^2)	Класс массы тела	Риск сопутствующих заболеваний
<18,5	Дефицит массы тела	Низкий (повышен риск других заболеваний)
18,5-24,9	Нормальная масса тела	Средний для популяции
25,0-29,9	Избыточная масса тела (предожирение)	Повышенный
30,0-34,5	Ожирение 1 степени	Высокий
35,0-39,9	Ожирение 2 степени	Очень высокий
≥40,0	Ожирение 3 степени (тяжелое ожирение)	Крайне высокий

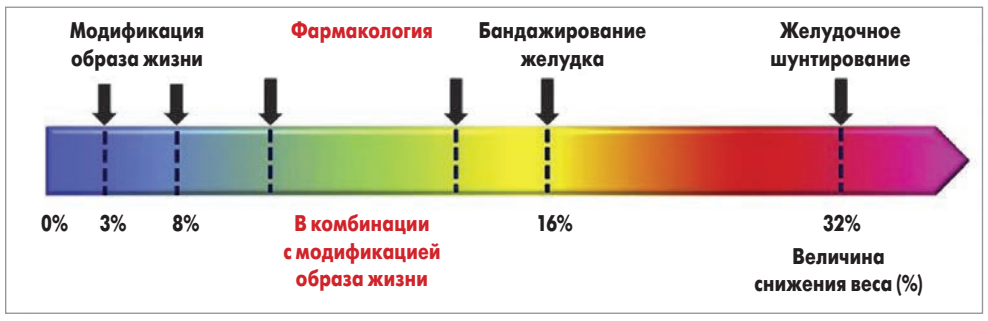


Рис. 2. Эффекты лечения ожирения (снижения веса), связанные с модификацией образа жизни в сочетании с фармацевтическими препаратами и применением различных форм бариатрической хирургии

Таблица 2. **Различные подходы к лечению ожирения с учетом ИМТ**

Лечение	Индекс массы тела (кг/м^2)				
	25-26,9	27-29,9	30-34,9	35-39,9	≥ 40
Модификация образа жизни (диета, физическая активность)	+	+	+	+	+
Фармакотерапия	–	С коморбидностью	+	+	+
Хирургия	–	–	–	С коморбидностью	+

Таблица 3. **Краткая история лечения ожирения. Непредвиденные и нежелательные эффекты медикаментозного лечения ожирения**

FDA одобрен/отозван, годы	Лекарственное средство	Основные побочные эффекты
II век от Рождества Христова	Эликсиры из слабительных и очищающих средств (данный подход существовал до 30-х гг. XX века)	
1893	Экстракт щитовидной железы [8]	Нарушение сна, беспокойство, аритмии и переломы костей [9]
1933/1938	Динитрофенол	Катаракта, нейропатия, сердечная недостаточность, развитие жизнеугрожающей гипертермии, гепатотоксичность [10]
1939/1973	Амфетамин	Лекарственная зависимость, нервное возбуждение, депрессия, бессонница, запоры, повышение артериального давления, тахикардия
1947/1987	Фенилпропаноламин	Гипертензия, интракраниальные кровоизлияния, аритмия, инфаркт миокарда, остановка сердца [11]
1959/1975	Диэтилпропион (амфепрамон)	Психозы, сухость во рту, нервозность, запор, бессонница, транзиторные ишемические атаки, головокружение [12]
1959/2000	Фентермин	Гипертензия, тахикардия, нервозность, эйфория, бессонница [13]
1962/1972	Аминорекс	Легочная гипертензия [14]
1973/1997	Фенфлурамин	Нейропсихические синдромы, депрессия, приобретенные пороки сердца, легочная гипертензия [15]
1973/1999	Мазиндол	Нервозность, фибрилляция предсердий
1985/1997	Дексфенфлурамин	Депрессия, случаи психоза
1992/1997	Фен-фен (смесь фенфлурамина и фентермина)	Поражения клапанов сердца, легочная гипертензия
1997/2010	Сибутрамин	Нарушение сердечного ритма, тахикардия, инсульт [16]
1998	Орлистат	Лекарственный препарат, разрешенный для длительного лечения ожирения
2006/2008	Римонабант	Депрессия, суицидальные мысли, судороги, тревожность, агрессивность, бессонница [17]

и избыточный вес являются факторами, связанными с повышенным риском смерти. Даже умеренное снижение массы тела (от 5 до 10%) приводит к уменьшению связанных с ожирением метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска. Фармакотерапия может быть рассмотрена для пациентов с избыточным весом и ожирением, которые не добились успеха после многочисленных попыток похудеть с применением диеты и физических упражнений и которым нельзя рекомендовать изменение образа жизни из-за тяжелых хронических заболеваний.

Историю фармакотерапии ожирения можно назвать «историей изъятия из обращения» (табл. 3).

Лекарственным препаратом, который одобрен для лечения ожирения и применяется в клинической практике, является орлистат, который был разработан в Швейцарии. Орлистат зарегистрирован и используется более чем в 140 странах мира: с 1998 г. >38 млн пациентов с ожирением прошли курс терапии данным средством. Препарат имеет доказанную в масштабных международных клинических исследованиях эффективность, хорошо переносится.

Механизм действия орлистата (Xenical)

Орлистат – это синтетическое производное липстатина, продукта жизнедеятельности плесневого гриба *Streptomyces toxytricini*, который ингибирует желудочную и панкреатическую липазы. Желудочно-кишечные липазы – ключевые ферменты, участвующие в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов, которые затем всасываются через слизистую оболочку кишечника. Благодаря структурному сходству с триглицеридами орлистат взаимодействует с активным участком фермента, ковалентно связываясь с его сериновым остатком. Связывание имеет обратимый характер, но в физиологических условиях подавляющий эффект препарата в ходе пассажа через желудочно-кишечный тракт остается неизменным. Вследствие этого около трети триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только диеты. При этом орлистат не влияет на обмен углеводов, белков и фосфолипидов. Таким образом, указанное средство обладает местным механизмом действия, которое ограничено желудочно-кишечным трактом.

До недавнего времени орлистат был единственным препаратом для похудения, однако за последние 6 лет Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (FDA, США) утвердило 4 новых препарата для лечения ожирения: Qsymia, Belviq (2012), Contrave и Saxenda (2014).

Общим в показаниях к применению данных средств при лечении ожирения у взрослых является ИМТ:

• ≥30 кг/м² (для пациентов без сопутствующих заболеваний);

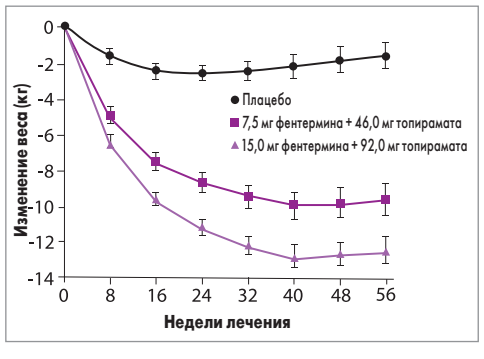


Рис. 4. Эффект снижения веса у пациентов, принимающих Qsymia® (фентермин + топирамат) в течение 56 нед

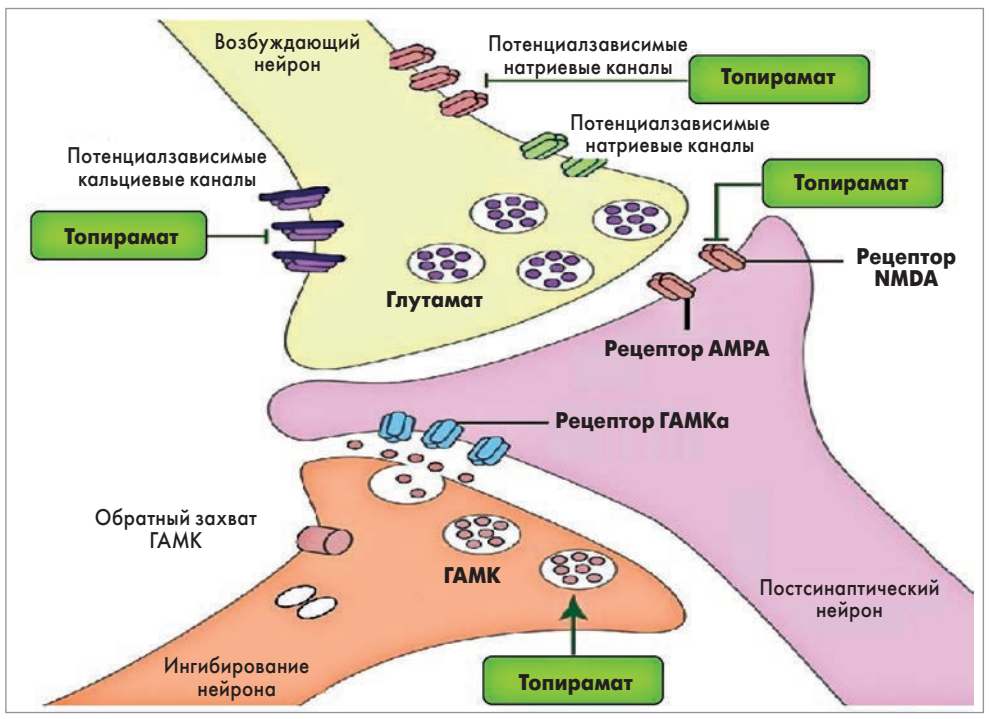


Рис. 3. Топирамат способен блокировать потенциалзависимые каналы в возбуждающем нейроне, выступает антагонистом AMPA/NMDA глутаматных рецепторов в постсинаптических нейронах и усиливает ингибирование нейронов ГАМК

• не меньше 27 кг/м² (для пациентов, имеющих хотя бы одно сопутствующее заболевание, например артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию).

Qsymia® (фентермин/топирамат)

Лекарственный препарат Qsymia® (комбинация фентермина и топирамата) – разработка фармацевтической компании Vivus Inc. (США), одобрен FDA 17 июля 2012 г. [18].

Фентермин является аналогом амфетамина и применялся в США с 1959 г. в качестве супрессанта аппетита (краткосрочный курс ≤12 нед), однако препарат был изъят из-за побочных эффектов в 2000 г. Топирамат был утвержден в 1996 г. как лекарственное средство для лечения судорог (до 400 мг/день) и профилактики мигрени (до 100 мг/день). Разработанная новая комбинация фентермин/топирамат способствует уменьшению массы тела и улучшению течения сопутствующих заболеваний, связанных с избыточным весом. Низкая доза фентермина легко абсорбируется и немедленно высвобождается (пик концентрации – через 6 ч, время полувыведения – 20 ч), чтобы обеспечить эффект в начале дня, тогда как высвобождение топирамата оказывает влияние в более поздний период времени (пик концентрации – через 10 ч, время полувыведения – 65 ч). Лекарственное средство Qsymia® имеет 4 разнодозовые комбинации, состоящие из фентермина/топирамата в соотношении 3,75 мг/23 мг, 7,5 мг/46 мг, 11,25 мг/69 мг и 15 мг/92 мг [19, 20].

Механизм действия Qsymia®

Фентермин (α, α-диметилфениламин-HCl) является центральным симпатомиметиком, который приводит к увеличению норэпинефрина (НЭ) в центральной нервной системе (ЦНС), высвобождая НЭ из нейронов гипоталамуса, что снижает аппетит и потребление пищи. Что касается топирамата (2,3:4,5-ди-О-изопропилиден-β-D-фруктопиранозы сульфамат), то его механизм влияния, связанный с потерей веса, не совсем понятен. Исследования на животных показывают, что топирамат является антагонистом действия глутамата на рецепторы α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) / каинатные рецепторы и приводит к увеличению рецепторопосредованной γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) (рис. 3) [21, 22]. Топирамат также ингибирует потенциалзависимые натриевые и кальциевые каналы, изоферменты карбоксиангидразы II и IV. Он может снизить потребление пищи через воздействие на карбоангидразу путем изменения вкуса или при действии на передачу ГАМК, поскольку активация рецептора ГАМК и взаимодействие между ГАМК и лептином оказывают влияние на аппетит и метаболизм веществ [23].

В одно из международных клинических исследований фазы III [24], которое длилось 56 нед, были включены пациенты с избыточным весом и ожирением в возрасте 18-70 лет с ИМТ 27-45 кг/м² и двумя или более сопутствующими заболеваниями (гипертония, дислипидемия, диабет, абдоминальное ожирение). Участники были разделены на следующие группы: плацебо, 1-я группа (1 р/день перорально 7,5 мг фентермина + 46,0 мг топирамата), 2-я группа (1 р/день перорально 15,0 мг фентермина + 92,0 мг топирамата). Результаты исследований представлены на рисунке 4.

Побочные эффекты Qsymia®: бессонница, сухость во рту, головокружение, запор, парестезия.

Belviq® (Lorcaserin)

Лекарственный препарат Belviq® (Lorcaserin hydrochloride) разработан биофармацевтической компанией Arena Pharmaceuticals, Inc. (США) для лечения ожирения; был утвержден FDA 27 июня 2012 г. Однако Arena Pharmaceuticals, Inc. в январе 2017 года объявила о том, что продает Belviq® компании Eisai Co., Ltd. (Япония).

Лоркасерин представляет собой агонист серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ) с химической формулой (R)-8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепина гидрохлорида полугидрат. Гидрохлорид лоркасерина предназначен для перорального применения. Стандартная дозировка препарата составляет 10 мг, которые вводятся 2 р/сут.

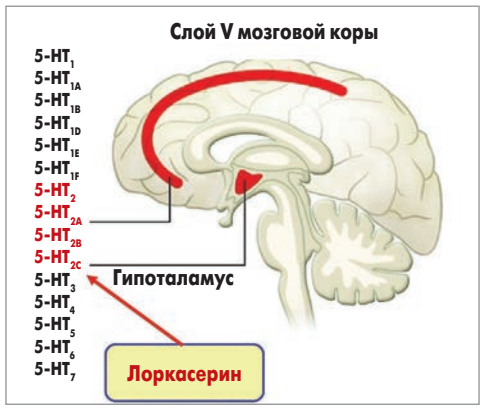


Рис. 5. Действие лоркасерина на рецепторы 5-HT$_{2C}$ гипоталамуса для подавления аппетита

Если масса тела пациента на протяжении первых 12 нед терапии лоркасерином гидрохлоридом уменьшилась менее чем на 5%, то его использование прекращается ввиду слабой результативности.

Механизм действия Belviq®

Лоркасерина гидрохлорид влияет на рецепторы 5-HT$_{2C}$ в ЦНС, в частности в гипоталамусе, чтобы уменьшить аппетит. Препарат стимулирует рецепторы 5-HT$_{2C}$ в проопиомеланокортиновых нейронах и дугообразном ядре. Это обусловливает высвобождение альфа-меланокортинстимулирующего гормона (α-MSH), который действует на рецепторы меланокортина 4 в паравентрикулярных ядрах и приводит к подавлению аппетита [26, 27]. Существует 14 подтипов 5-НТ-рецепторов, каждый из которых имеет различную активность. 5-HT$_{2C}$ тесно связан с рецепторами 5-HT$_{2A}$ и 5-HT$_{2B}$ (рис. 5) [28]. Сродство лоркасерина гидрохлорида к рецептору 5-HT$_{2C}$ примерно в 15 раз больше его сродства к 5-HT$_{2A}$ и в 100 раз больше – к 5-HT$_{2B}$ [29]. Аффинность связывания зависит от дозы препарата. При максимальной дозировке (20 мг/сут) связывание становится менее селективным для 5-HT$_{2C}$, то есть больше препарата связывается с другими серотониновыми рецепторами, такими, например, как 5-HT$_{2A}$ [30].

Побочные эффекты Belviq®: тревожные или депрессивные состояния, нарушение зрения, суставные и мышечные боли, ознобы, утомляемость, нарушение сознания, боли в области малого таза, затруднения дыхания.

Contrave® (Naltrexon/Bupropion)

Препарат Contrave® (Naltrexon/Bupropion), утвержденный FDA в сентябре 2014 года, является разработкой биофармацевтической компании Orexigen Therapeutics, Inc. (США) и компании Takeda Pharmaceuticals America. Он представляет собой комбинацию опиоидного антагониста налтрексона с химической формулой (5α)-17-(циклопропилметил)- -4,5-эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-он и аминокетонового антидепрессанта бупропиона с химической формулой (±)-2-(трет-Бутиламин)-1-(3-хлорфенил) пропан-1-он.

Налтрексон – антагонист опиоидных рецепторов, который был синтезирован в 1965 г., а затем одобрен FDA в качестве монотерапии при лечении опиоидной зависимости (1984). Бупропион – ингибитор обратного захвата дофамина и НЭ, который использовался в основном при терапии депрессии и в качестве вспомогательного средства для прекращения курения.

Каждая таблетка содержит 8 мг налтрексона и 90 мг бупропиона. Дозировка заключается в титровании препарата в течение 4 нед.

Механизм действия Contrave®

Точный нейрохимический механизм влияния комбинации налтрексона/бупропиона, которая приводит к потере веса, полностью не установлен [31]. Однако данные доклинических исследований показали, что указанное соединение работает синергически [32, 33]. Проопиомеланокортин (POMC), находящийся в дугообразном ядре гипоталамуса, продуцирует эндогенные опиоиды, такие как α-MSH и β-эндорфин [34, 35]. α-MSH активирует рецепторы меланокортина 4, что приводит к снижению потребления пищи, увеличению расхода энергии и потере веса [36, 37]. β-эндорфин снижает клеточную активность POMC при связывании с μ-опиоидным рецептором (MOP-R) [38].

Продолжение на стр. 56.

А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

Биохимические аспекты новых лекарственных препаратов от ожирения

Продолжение. Начало на стр. 54.

Бупропион способствует образованию клеточного POMC и высвобождению β-эндорфина [39]. Налтрексон, опиоидный антагонист, блокирует MOP-R и нарушает β-эндорфиновое ингибирование обратной связи клетками POMC (рис. 6). Комбинация налтрексон/бупропион усиливает сигнальный эффект POMC значительно больше, чем при использовании их в отдельности. Доклинические исследования, проведенные на мышах, подверженных голоданию, показали, что прямое введение налтрексона и бупропиона в вентральную область мезолимбического тракта способствует уменьшению потребления пищи. Это выражалось сильнее при использовании комбинации препаратов. Предполагается, что налтрексон и бупропион имеют независимые, но синергичные механизмы действия [40].

Побочные эффекты Contrave®: тошнота, запор, диарея, головная боль.

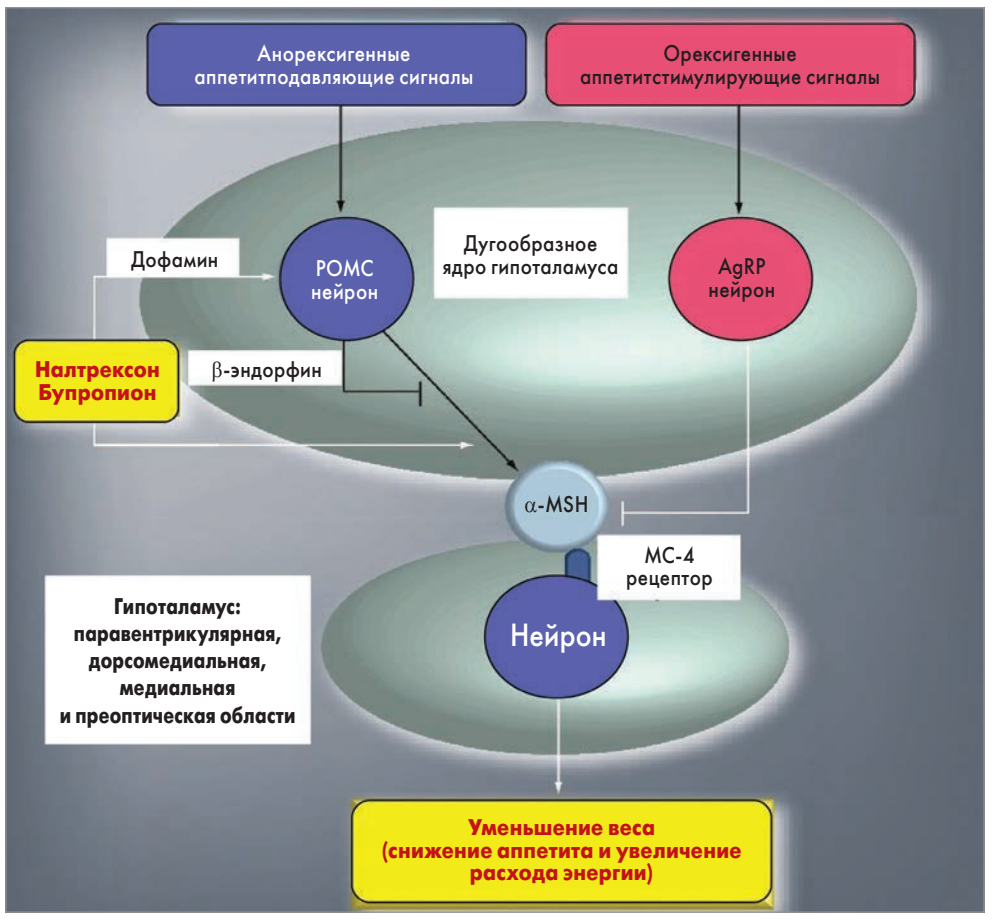


Рис. 6. Схема действия Contrave® (налтрексон/бупропион) для снижения веса. Центральный нервный путь, регулирующий потребление и расход энергии, расположен в дугообразном ядре гипоталамуса

Saxenda® (лираглутид)

Saxenda® (лираглутид) разработан компанией Novo Nordisk (Дания) и утвержден FDA 23 декабря 2014 года. Лекарственное средство содержит лираглутид, аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), и действует как агонист рецептора GLP-1. Способ получения заключается во внедрении рекомбинантной ДНК в штамм дрожжей Saccharomyces cerevisiae. Гомологичность составляет 97% с природным человеческим GLP-1. Отличие лираглутида от нативного GLP-1 состоит в замене аминокислоты лизина на аргинин в положении 34 и присоединении С-16 жирной кислоты (пальмитиновой) с «прокладкой» в виде глутаминовой кислоты на оставшемся остатке лизина в положении 26 пептидного предшественника (рис. 7). Связываясь с рецепторами GLP-1, лираглутид стимулирует секрецию инсулина, подавляет выработку глюкагона, тормозит моторику желудка и стимулирует центр насыщения гипоталамуса.

Препарат Saxenda® представляет собой шприц-ручку с регулируемой концентрацией лираглутида от 0,6 до 3,0 мг для подкожных инъекций. Предварительно заполненная ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентного 18 мг лираглутида. Терапевтическая доза для лечения ожирения составляет 3,0 мг/день. Увеличивать ее рекомендуется постепенно (стартовая – 0,6 мг/сут, еженедельно на 0,6 мг). Лечение Saxenda® следует прекратить через 12 нед при дозе 3,0 мг/день, если пациент не уменьшил свой вес по крайней мере на 5% от первоначального.

Клинические испытания Saxenda® показали, что прием препарата в дозе 3 мг/сут способствует снижению веса на 5% у 50% пациентов и на 10% – у 22% больных.

Механизм действия Saxenda®

GLP-1 образуется в результате синтеза препроглюкагона и последующего его расщепления на биологически активные формы – GLP-1 (1-36), который составляет приблизительно 80% циркулирующего GLP-1, и GLP-1 (1-37) [41, 42]. Эндогенный GLP-1 секретируется из эндокринных L-клеток слизистой оболочки кишечника в ответ на присутствие питательных веществ в просвете кишечника и действует через связанный с G-белком мембранный рецептор (GLP-1R). В циркуляторном русле период полураспада GLP-1 составляет менее 2 мин из-за его быстрого расщепления ферментом дипептидилпептидазой-IV и нейтральными эндопептидазами [43, 44]. В отличие от человеческого GLP-1, лираглутид устойчив к метаболической деградации под воздействием обеих пептидаз и имеет период полураспада в плазме 13 ч после подкожного введения.

GLP-1 классифицируется как инкретиновый гормон (INCRETIN – INestinal seCRETion of INsulin), поскольку он стимулирует снижение уровня глюкозы в крови за счет увеличения количества инсулина, выделяемого β-клетками поджелудочной железы. Механизм, посредством которого GLP-1 регулирует аппетит, опосредуется как через периферическую нервную систему, так и через ЦНС. Важным эффектом GLP-1 является замедление опорожнения желудка: таким образом усиливается чувство его наполнения и, следовательно, насыщения. В исследованиях на животных GLP-1 напрямую стимулировал POMK/CART-нейроны и косвенно ингибировал экспрессию нейропептида Y и агути-подобного белка через ГАМК-зависимую сигнализацию (рис. 8). Эти данные могут свидетельствовать о том, что рецепторы GLP-1 на POMK/CART-нейронах опосредуют снижение массы тела, индуцируемое лираглутидом. Несмотря на то что на животных моделях действие лираглутида изучено хорошо, в гипоталамусе человека вышеуказанные процессы продемонстрировать сложнее. Поэтому вопрос о том, как именно лираглутид модулирует нейрональную активность гипоталамуса, продолжает оставаться предметом научных исследований. Применение Saxenda® на базе активного ингредиента лираглутида помогает снизить вес благодаря уменьшению темпов всасывания пищи в желудке (подавление аппетита на 15-20%).

Побочные эффекты Saxenda®: тошнота, рвотные позывы, боли в эпигастрии, нарушение ритма дефекации, быстрая утомляемость.

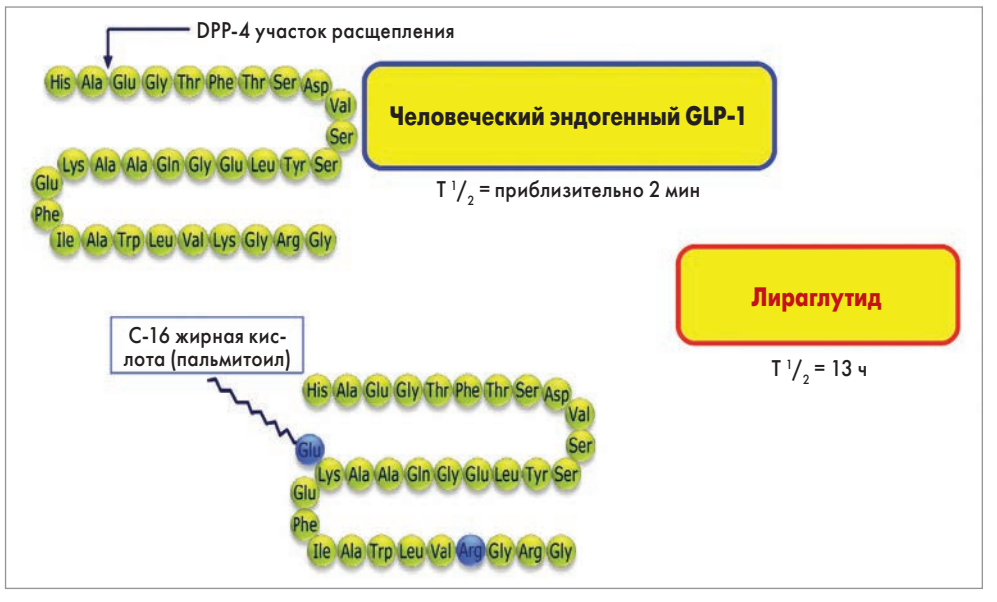


Рис. 7. Структурная формула человеческого эндогенного GLP-1 и лираглутида

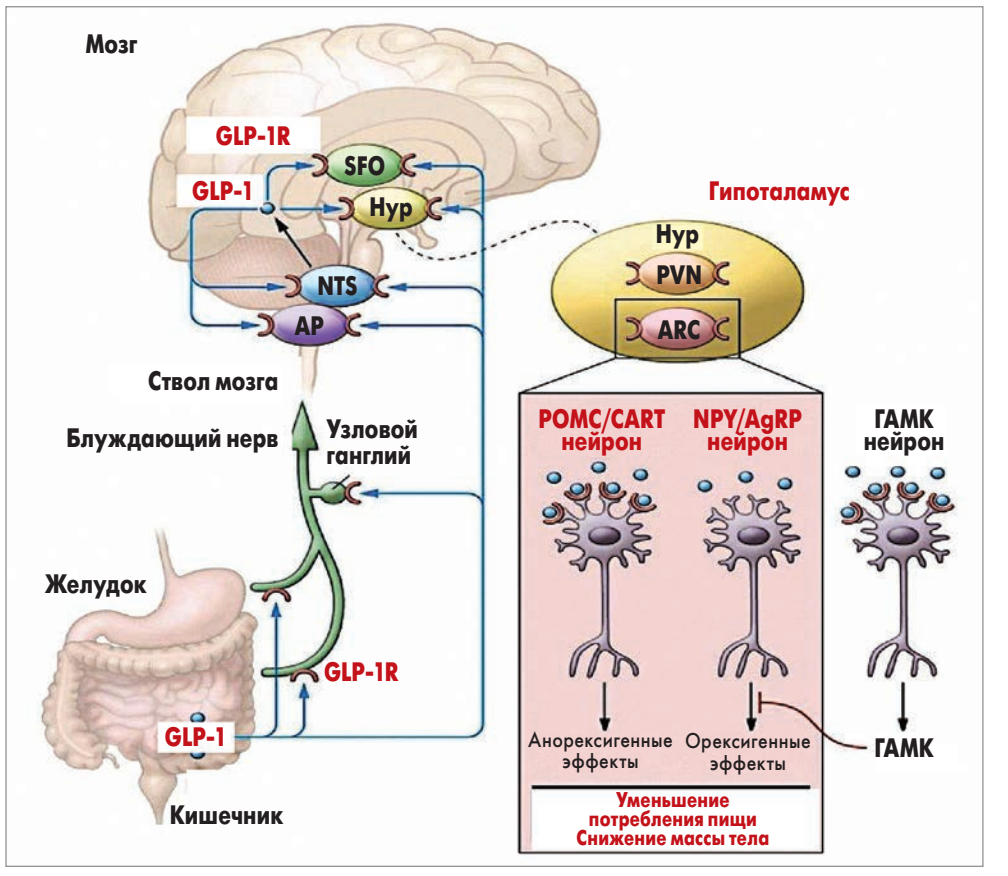


Рис. 8. Механизм действия Saxenda® (лираглутид)

Выводы

1. В настоящее время лекарственными средствами для лечения ожирения, одобренными FDA, являются: Xenical® (Roche Pharmaceuticals, Швейцария), Qsymia® (Vivus Inc., США), Belviq® (Eisai Co. Ltd., Япония), Contrave® (Takeda Pharmaceuticals America), Saxenda® (Novo Nordisk, Дания).
2. Согласно требованиям FDA, новые препараты должны способствовать уменьшению массы тела в среднем на 5%.
3. Медикаментозная терапия назначается в том случае, если в течение 6 мес на фоне коррекции веса с помощью диеты и физических нагрузок масса тела не снижается на 5-10%.
4. Хорошим целевым эффектом препаратов от ожирения считается уменьшение массы тела на 3-10% в течение 6 мес и последующее ее удержание на этом уровне.
5. Перед пациентом врачу-клиницисту необходимо ставить реалистичные цели:
   • потеря веса до 10% от исходного;
   • снижение массы тела на 3-5% от исходной при наличии у больного факторов риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия и гипергликемия).

Нереалистичные цели способствуют нарушению диеты, отказу от выполняемых рекомендаций, возвращению к привычному образу жизни и последующему увеличению веса.

Список литературы находится в редакции.

Фитотерапия острого неосложненного цистита: мифы и факты

Несмотря на длительную историю использования фитопрепаратов в лечении острого неосложненного цистита (ОНЦ), продолжается дискуссия о целесообразности их применения с точки зрения доказательной медицины. Однако порой участники обсуждения начинают оперировать не фактами, а домыслами и мифами. Данная публикация призвана развенчать и опровергнуть некоторые из них.

Миф № 1. Фитотерапию при ОНЦ можно назначать только на этапе затухания воспалительного процесса, а также использовать в качестве поддерживающего лечения.

Факт. Незыблемый постулат о безотлагательном назначении антибиотика при инфекционном генезе любого заболевания стал одной из причин появления данного мифа. Безусловно, своевременно назначенная и правильно проведенная антибиотикотерапия способствует быстрому улучшению общего состояния, несколько оттесняя фитотерапию. Однако в эру растущей антибиотикорезистентности к назначению антибиотиков при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей (ИМП) относятся все более взвешенно, максимально стараясь избежать повсеместного и бездумного использования антибактериальных средств. В таких ситуациях на помощь приходит фитотерапия. Оказывается, есть лекарственные растения, например золотарник обыкновенный, которые обладают выраженным (и научно доказанным!) противомикробным действием, сравнимым с антибактериальными свойствами нитрофуранов (Савустьяненко А.В., 2014). Поэтому фитопрепарат, содержащий золотарник обыкновенный (ЦИСТО-АУРИН), можно использовать в качестве не только поддерживающей, но и основной терапии ОНЦ (Шостак М.В. и соавт., 2018), тем более что ЦИСТО-АУРИН поможет быстрее снять боль и спазм, а также эффективно санировать мочевыводящие пути.

Миф № 2. ОНЦ, как правило, вызывают штаммы *Escherichia coli*, тогда как при часто рецидивирующем цистите появление заболевания провоцируют несколько различных возбудителей. Не существует фитопрепаратов, способных одновременно подавлять активность и жизнедеятельность нескольких уропатогенов.

Факт. Данное утверждение абсолютно неправомочно в отношении золотарника обыкновенного. В различных экспериментальных и клинических исследованиях, выполненных как зарубежными, так и отечественными специалистами, убедительно продемонстрированы антибактериальные свойства золотарника в отношении нескольких наиболее распространенных уропатогенов, вызывающих ОНЦ. B. Thiem и соавт. (2002) зафиксировали антибактериальную активность золотарника в отношении *E. coli*, *Proteus mirabilis*. B. Kolodziej и соавт. (2011) отметили его активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, пополнив перечень чувствительных возбудителей штаммами *Klebsiella pneumoniae*. Несколько позже L. Laurencon и соавт. (2013) констатировали наличие у золотарника антимикотической активности в отношении *Candida albicans*. Все вышеперечисленные свойства нашли подтверждение в недавно опубликованной работе отечественных специалистов под руководством М.В. Шостак (2018): исследователи зафиксировали антибактериальные свойства золотарника обыкновенного (препарата ЦИСТО-АУРИН) в отношении нескольких основных уропатогенов (*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*), а также штаммов *C. albicans*.

Миф № 3. Для того чтобы добиться выраженного спазмолитического и противовоспалительного действия у больных ОНЦ, необходимо использовать несколько лекарственных трав, а лучше – многокомпонентные фитосборы.

Факт. Золотарник обыкновенный обладает уникальными свойствами: ему присущи не только противовоспалительные и спазмолитические свойства, но и обезболивающий эффект. Оказывается, активные компоненты, входящие в состав золотарника, стимулируют выработку веществ с мощным противовоспалительным действием, а также тормозят процессы перекисного окисления липидов, способствуя завершению воспалительного процесса (EMA, 2008). Спазмолитическая активность золотарника доказана в экспериментальных исследованиях, причем способность золотарника расслаблять гладкую мускулатуру сравнивалась с таковой папаверина: установлено, что этому растению присущ мягкий спазмолитический эффект. Доказано, что компоненты золотарника купируют болевые ощущения за счет торможения передачи болевых (ноцицептивных) импульсов (Sampson J.H. et al., 2000). Различные активные составляющие, содержащиеся в золотарнике, оказывают противовоспалительное, спазмолитическое и обезболивающее действие, заменяя собой эффекты многокомпонентных фитопрепаратов.

Миф № 4. При ОНЦ необходимо применять фитопрепараты, обладающие мягким мочегонным действием, но длительность их использования должна быть ограничена несколькими днями.

Факт. Легкое мочегонное действие, присущее различным лекарственным травам, способствует санации мочевыводящих путей при ОНЦ за счет вымывания патогенных бактерий. Однако, в отличие от многих других фитопрепаратов, золотарник увеличивает объем отделяемой мочи, не влияя на экскрецию ионов натрия, калия, хлора. Такое акваретическое действие золотарника является залогом безопасного проведения мочегонной терапии без значимого риска возникновения электролитных нарушений. Поэтому золотарник обыкновенный (ЦИСТО-АУРИН) может не только использоваться для лечения ОНЦ, но и применяться в длительных курсах противорецидивной терапии.

Миф № 5. Все фитопрепараты, имеющие в своем составе экстракт золотарника, содержат его в очень малом количестве, недостаточном для развития разностороннего действия, или же содержат еще и дополнительные фитокомпоненты, не имеющие убедительной доказательной базы.

Факт. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке зарегистрирован монокомпонентный препарат под торговым названием ЦИСТО-АУРИН (производитель – компания esparma GmbH, Германия), который содержит стандартизованный экстракт золотарника обыкновенного в максимальной дозе – 300 мг. Результаты многочисленных клинических исследований, проведенных в различных странах, свидетельствуют, что именно этой дозировки (по 300 мг 4 раза/сут) достаточно для быстрого (в течение нескольких часов) улучшения самочувствия больных ОНЦ за счет значительного уменьшения боли и спазма. Уникальное сочетание антибиотической активности в совокупности с противовоспалительным, спазмолитическим, обезболивающим и мягким акваретическим действием делает ЦИСТО-АУРИН максимально эффективным растительным препаратом для лечения ОНЦ.

Миф № 6. Фитопрепараты, содержащие золотарник в высоких дозах, плохо переносятся.

Факт. Результаты клинических исследований предоставили убедительные данные, подтверждающие высокую безопасность терапии золотарником (препаратом ЦИСТО-АУРИН). Побочные эффекты при приеме этого препарата возникали чрезвычайно редко (в крупных исследованиях их частота не превышала 0,3%), носили легкий характер и проявлялись в основном незначительно выраженным желудочно-кишечным дискомфортом (EMA, 2008). ЦИСТО-АУРИН не рекомендуется назначать детям, не достигшим 12-летнего возраста, а также беременным. Данная рекомендация объясняется тем, что в указанных популяциях рандомизированные клинические исследования не проводились.

Миф № 7. Способность золотарника предупреждать появление рецидивов цистита не изучалась.

Факт. Противорецидивные свойства золотарника в отношении возникновения рекуррентных ИМП тщательно изучались в клиническом исследовании, проведенном под руководством E. Frumenzio (2013). Пациенток с частыми рецидивами ИМП (n=164) рандомизировали для проведения антибиотикопрофилактики (фосфомицин 1 саше/нед или прулифлоксацин 600 мг/нед) либо сочетанного приема одного из вышеуказанных антибиотиков с фитопрепаратом, основным компонентом которого был золотарник обыкновенный. По истечении 3 мес терапии частота рецидивов ИМП достоверно не отличалась между группами (10,5% в группе антибиотикопрофилактики и 11,2% в группе комбинированной терапии; p=0,854). Однако спустя 12 мес после окончания лечения женщины, дополнительно принимавшие золотарник, в 2,5 раза реже страдали рецидивами ИМП, чем участницы из группы монотерапии антибиотиком (p<0,0001). Данный факт исследователи объяснили длительным последействием золотарника, а также связали с этим свойством препарата значительное удлинение временного промежутка до развития рецидива заболевания.

Миф № 8. Лечение ОНЦ с помощью фитопрепаратов требует достаточно много времени, на один курс необходимо приобретать несколько упаковок препарата.

Факт. Как правило, минимальный курс лечения ОНЦ составляет 5 дней. Схема назначения однокомпонентного растительного препарата ЦИСТО-АУРИН при этом заболевании предусматривает применение 4 таблеток в сутки. При необходимости лечение можно продолжить до 10-15 дней. При обнаружении факторов риска возобновления заболевания может быть рекомендован противорецидивный курс: прием препарата ЦИСТО-АУРИН по 15 дней каждого месяца на протяжении 6 мес.

ЦИСТО-АУРИН – это естественная, эффективная, высококачественная и экономически доступная альтернатива в лечении острого неосложненного цистита. ЦИСТО-АУРИН может использоваться как средство монотерапии при легком течении ОНЦ или применяться в комбинации с другими стандартными медикаментозными препаратами (чаще всего с фосфомицином) в схемах лечения и профилактики неосложненного цистита.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила ***Лада Матвеева***

M. Navarra, C. Mannucci, M. Delbo, G. Calapai

Ефірна олія бергамоту: від досліджень до клінічного застосування

Бергамот (Citrus bergamia) належить до родини Рутових (Rutaceae). Дерево бергамоту має велике темно-зелене овальне листя, схоже на листя лимона, білі квітки зірчастої форми та округлі жовті плоди. Біологічне та географічне походження цієї рослини точно не встановлене (Rapisarda, Germano, 2013).

Згідно з різними теоріями бергамот може походити з італійського регіону Калабрія, Греції, Антильських чи Канарських островів, а його назва – від топоніма Берга (іспанське місто, з якого цю рослину перевезли на південь Італії). Більше 90% сировини бергамоту у світі – з південного узбережжя Калабрії, однак невелика кількість цих дерев росте в Греції, Марокко, Ірані, Кот-д'Івуарі, Аргентині, Бразилії.

Бергамот вважається гібридом помаранча (Citrus aurantium L.) та лимона (Citrus limon L. Burm. f.) або мутацією останнього. Деякі автори називають його гібридом помаранча та лайма (Citrus aurantifolia; Rapisarda and Germano, 2013). Ця рослина застосовується переважно для отримання ефірної олії бергамоту (ЕОБ). Завдяки сильному свіжому аромату ЕОБ широко використовують у парфумерії, косметології, кулінарії та кондитерській справі.

ЕОБ є зеленкуватою чи коричнювато-жовтою леткою олією (на початку та в кінці сезону плодоносіння відповідно) з гірким присмаком і характерним приємним запахом; її внесено до офіційних фармакопей багатьох країн. Сік плодів бергамоту, що отримують з ендокарпію плода після екстракції ефірних олій, упродовж тривалого часу розглядався як вторинний побічний продукт через його гіркий смак. Однак нещодавно він привернув увагу наукової спільноти у зв'язку з гіполіпідемічними, гіпоглікемічними, протизапальними та протипухлинними властивостями (Mollace et al., 2011; Impellizzeri et al., 2014; Risitano et al., 2014; Delle Monache et al., 2013; Navarra et al., 2014; Visalli et al., 2014).

Хімічний склад ЕОБ

Склад ЕОБ широко досліджувався та є достатньо відомим (Costa et al., 2010; Dugo and Bonaccorsi, 2013). Ця олія містить кілька біоактивних молекул, що мають потенційний сприятливий вплив на стан здоров'я.

ЕОБ складається з леткої (93-96%) та нелеткої (4-7%) фракцій, перша з яких включає моно- та сесквітерпенові вуглеводні, їх окислені похідні, аліфатичні альдегіди, спирти та ефіри (Dugo and Bonaccorsi, 2013). Головними речовинами ЕОБ є монотерпен лімонен (25-53%), а також окиснені сполуки: ліналоол (2-20%), ліналілацетат (15-40%), γ-терпінен, β-пінен (Mondello et al., 1998). Компонентами нелеткої фракції є пігменти, воски, кумарини та псоралени (наприклад, 5-метоксипсорален, відомий також як бергаптен чи 5-МОП – 0,2%) (Dugo et al., 2000). Через фототоксичність 5-МОП у парфумерії та косметології застосовується ЕОБ, очищена від фурокумаринів. Вакуумна дистиляція шкірки плодів бергамоту забезпечує продукцію високоякісної ЕОБ, повністю вільної від 5-МОП (Belsito et al., 2007).

Ліналоол, цитраль та ліналілацетат забезпечують характерний аромат олії рослин родини цитрусових (Fang et al., 2004), при цьому лімонен та пінен не дають запаху і є нестабільними компонентами, що руйнуються при контакті з теплом та світлом. Таким чином, їх також слід видаляти зі складу олії з метою подовження терміну зберігання (Reverchon and Iacuzio, 1997; Fang et al., 2004).

Промислове та медичне застосування ЕОБ

ЕОБ є однією з основних складників у парфумерії завдяки своїм властивостям фіксувати букет запахів та гармонізувати всі компоненти, посилюючи аромат. У фармацевтичній промисловості вона використовується для знищення неприємного запаху медичних засобів і у зв'язку з антисептичними та антибактеріальними властивостями; у кулінарії та кондитерській справі – як ароматизатор.

В італійській народній медицині ЕОБ застосовується як засіб від лихоманки та паразитарних захворювань; інфекційних процесів ротової порожнини, шкіри, дихальної та сечовидільної системи; гонококової інфекції; вагінального свербіння; тонзиліту та болю в горлі (Pendino, 1998). Як антисептичний та антибактеріальний агент ЕОБ сприяє загоюванню ран та застосовується в лікуванні гіпергідрозу.

ЕОБ широко використовується в ароматерапії, де отримала популярність як засіб для покращення настрою та зменшення помірних симптомів при стресіндукованих розладах (Halcon, 2002), а також для покращення сну (Wiebe, 2000). Ароматерапевтичний масаж із застосуванням ЕОБ здатен знижувати вираженість симптомів тривожності в пацієнтів з раком (Wilkinson et al., 2007).

Біологічна дія ЕОБ

Антимікробна дія

Відомо, що ЕОБ характеризується антибактеріальною та протигрибковою дією на цілу низку патогенів (*Campylobacter jejuni, Escherichia coli O157, Listeria monocytogenes, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus,* дерматофіти) (Karaca et al., 2007). Протикандидозний ефект ЕОБ, виявлений in vitro, свідчить про потенційну роль цієї субстанції в місцевому лікуванні таких інфекцій (Romano et al., 2005). Хітозанові плівки, що містили ЕОБ у концентраціях 0,5, 1, 2 та 3%, показали достовірний дозозалежний інгібіторний ефект на ріст *Penicillium italicum* (Sanchez-Gonzalez et al., 2010). Ефективність олії бергамоту та окремих її компонентів вивчалась in vitro у протидії звичним харчовим патогенам. Найбільш дієвим антибактеріальним складником виявився ліналоол (Fisher and Phillips, 2006).

Протизапальна дія

Протизапальна дія ЕОБ була продемонстрована в дослідах на щурах з набряком, індукованим карагенаном. Оптимальний ефект було отримано при дозуванні 0,10 мл/кг (Karaca et al., 2007).

Антипроліферативна дія

ЕОБ також знижує виживаність та гальмує проліферацію клітин нейробластоми через активацію багатьох біохімічних шляхів, що призводять до некротичної та апоптотичної клітинної смерті (Celia et al., 2013; Ursino et al., 2010). Russo та співавт. (2013) виявили, що сполучення лімонену та ліналілацетату демонструвало цитотоксичні властивості, що пояснює роль цих монотерпенів у загибелі пухлинних клітин під дією ЕОБ.

Нейропсихофармакологічні та нейропротекторні ефекти

Анксіолітична дія ЕОБ вивчалася шляхом призначення цієї олії щурам з подальшим вимірюванням рівнів кортикостерону плазми в порівнянні з дією діазепаму. ЕОБ (2,5%) та діазепам демонстрували подібні анксіолітичні ефекти та знижували рівень кортикостерону в плазмі при гострому стресі (Saiyudthong, Marsden, 2010).

В іншому експерименті ЕОБ викликала дозозалежне збільшення позаклітинних концентрацій аспартату, гліцину, таурину, γ-аміномасляної кислоти та глутамату (Morrone et al., 2007). ЕОБ у дозі 0,5 мл/кг при інтраперитонеальному введенні за 1 год до експериментальної оклюзії середньої мозкової артерії достовірно зменшувала розмір інфаркту при вимірюванні через 24 год, особливо в медіальній частині смугастого тіла та моторній корі, що було підтверджено дослідженням зрізів кори, зафарбованих 2,3,5-трифеніл-2H-тетразолію хлоридом (Amantea et al., 2009).

Результати, отримані при дослідженні впливу певних фракцій ЕОБ на клітинні лінії, свідчать, що монотерпени цієї олії можуть бути нейропротекторними агентами (Corasaniti et al., 2007).

Аналгетична дія

Індукована капсаїцином ноцицептивна відповідь істотно знижується в разі введення ЕОБ у ділянку нанесення капсаїцину. Існує кілька досліджень на тему важливості ліналоолу в антиноцицепції під дією ЕОБ (Sakurada et al., 2009). В іншому випробуванні ін'єкція в задню лапу лабораторної тварини ліналоолу та ліналілацетату призводила до значного зниження ноцицептивної відповіді та була більш потужною, ніж аналогічна дія самої ЕОБ (Sakurada et al., 2011). Аналгетичний ефект ін'єкцій ЕОБ та ліналоолу також досліджувався на мишах з невропатичною гіперчутливістю внаслідок часткової перев'язки сідничного нерва. Результати показали, що і ЕОБ, і ліналоол знижували рівень механічної алодинії дозозалежним шляхом (Kuwahata et al., 2013).

Кардіотропна дія

Ще один фурокумарин ЕОБ бергамотин істотно зменшує вираженість електрокардіографічних змін, типових для спазмів вінцевих артерій, та частоту експериментальних серцевих аритмій, зумовлених вазопресином у морських свинок. При цьому бергамотин збільшує дозу серцевого глікозиду уабаїну, необхідну в експерименті для розвитку шлуночкових екстрасистолій, шлуночкових тахіаритмій та смерті. Ці результати свідчать, що бергамотин характеризується антиангінальними та антиаритмічними властивостями (Occhiuto and Circosta, 1996).

Відомо, що лектиноподібний рецептор окислених ліпопротеїнів низької щільності 1 (LOX-1) задіяний у проліферації лейоміоцитів і формуванні т. зв. неоінтими в ушкоджених кровоносних судинах. В експериментальній моделі ангіопластики на щурах застосування до операції нелеткої фракції ЕОБ знизило проліферацію неоінтими, а також утворення вільних радикалів та експресію LOX-1 (Mollace et al., 2008). Існують дані, що ЕОБ індукує дилатацію аорти в мишей шляхом активації калієвих каналів та пригнічення притоку Ca^{2+} (Kang et al., 2013). Це свідчить про те, що ЕОБ має потенціал вазодилататорного агента при серцево-судинних хворобах.

Клінічні дослідження

Наукове обґрунтування застосування ефірних олій в ароматерапевтичному лікуванні розладів настрою та стресів, у т. ч. тривожності, депресії та хронічного болю, полягає у фізіологічних та психологічних ефектах, які виникають при вдиханні летких компонентів олій. Вважається, що ці компоненти діють на структури лімбічної системи, а саме гіпокамп, гіпоталамус та грушоподібну область кори. Кілька клінічних та експериментальних досліджень продемонстрували, що ароматерапія здатна покращити настрій, пильність та когнітивні властивості. У деяких випробуваннях навіть були зафіксовані відповідні зміни електроенцефалограми. Ці ефекти пов'язують з дією летких компонентів олій, зокрема ЕОБ (Bagetta et al., 2010). Хоча механізми впливу ЕОБ на центральну нервову систему повністю не встановлені, існує думка, що вони можуть бути опосередковані вивільненням амінокислот, що взаємодіють з механізмами модуляції синаптичної пластичності.

Клінічні дослідження концентрувалися переважно на застосуванні ЕОБ в ароматерапії (інгаляція чи мануальний аромамасаж) при лікуванні тривожності та стресових станів. Автори проаналізували дані 10 клінічних досліджень на цю тему, у 2 із них повідомлено про незадовільний результат. У 4 дослідженнях оцінювали дію комбінацій ефірних олій на основі ЕОБ, а також олій лаванди (Lavandula angustifolia), кедра (Cedrus atlantica), іланг-ілангу (Cananga odorata) чи ладану (Boswellia carteri; Graham et al., 2003; Hwang, 2006; Chang, 2008; Hongratanaworakit, 2011). Інші 6 випробувань вивчали лише ЕОБ; 5 із них повідомили про сприятливу дію цієї олії, зокрема зниження частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та вираженості стресової відповіді (Peng et al., 2009; Seo, 2009; Chang, Shen, 2011; Liu et al., 2013; Ni et al., 2013). Дослідження, присвячене ролі ароматерапії ЕОБ при лікуванні болю й нудоти в дітей та підлітків, що потребували трансплантації стовбурових клітин, переваг цього

терапевтичного методу не виявило. На жаль, більшість досліджень не повідомило про параметри якості використовуваних ефірних олій.

Преклінічні дослідження безпечності ЕОБ

ЕОБ є широко застосовуваним ароматичним інгредієнтом косметичних засобів, котрі можуть наноситися на ділянки шкіри, що зазнають сонячного опромінення. Разом з тим такі компоненти, як бергаптен, цитроптен, бергамотен та інші фурокумарини, можуть спричиняти фототоксичну дію (Chouchi et al., 1996; Kejlova et al., 2007). Зокрема, псорален здатен індукувати рак шкіри через утворення ковалентних спайок ДНК при контакті із сонячним світлом чи опроміненням ультрафіолетовими променями типу А (Bakkali et al., 2008). На противагу цьому було повідомлено про фотопротекторну дію бергаптену на ушкодження ДНК під дією ультрафіолету (Chadwick et al., 1994). Через наявність псораленів засоби на основі ЕОБ мають фототоксичний, генотоксичний та канцерогенний ризик. Однак шар олії на поверхні шкіри не має сенсибілізуючих властивостей, якщо цю олію не втирати. Крім того, було показано, що ЕОБ не подразнює шкіру (Oppenheim, 1947).

Trombetta та співавт. (2010) вивчали генотоксичну дію спиртових екстрактів бергамоту. Автори встановили, що такі екстракти не мають генотоксичних властивостей навіть після метаболічного перетворення. Однак з метою гарантії безпеки слід очищати ЕОБ від бергаптену та інших фототоксичних складників, отримуючи таким чином вільну від фурокумаринів олію. Застосування останньої в місцевих засобах можна вважати безпечним (Belsito et al., 2007). Слід зазначити, що проблема безпеки є невіддільною від питань якості та чистоти олії, а також наявності домішок. Відповідність стандартам ЕОБ може визначатися за допомогою енантіоселективної газової хроматографії (Schipilliti et al., 2011).

Побічні ефекти

Незважаючи на широке застосування ЕОБ, існує мало повідомлень про фототоксичні реакції, викликані ароматерапією за допомогою цієї олії. У 1916 р. Freund вперше описав серію з 4 випадків виникнення інтенсивної пігментації в місці нанесення одеколону перед сонячним опроміненням. Він спостерігав аналогічний феномен після експериментального нанесення ЕОБ – одного зі складників тогочасного одеколону (Oppenheim, 1947). Гіперпігментація шиї, обличчя, рук чи тулуба після контакту із сонячним світлом пов'язується з дією псораленів, тому після впровадження очистки ЕОБ від цих речовин кількість таких випадків значно зменшилася.

ЕОБ, багата на 5-МОП, застосовувалася як продукт для посилення засмаги впродовж багатьох років. У 1995 р. подібне використання було заборонено. Токсичні реакції під дією ЕОБ можуть виникати через наявність псораленів чи надмірне опромінення ультрафіолетовими променями типу А. Нашкірне нанесення псораленів здатне збільшувати ймовірність реакцій фоточутливості. Для уникнення фототоксичної та фотоканцерогенної дії Міжнародна парфумерна асоціація (IFRA) рекомендує лімітувати вміст ЕОБ у засобах, що наносяться на відкриті ділянки шкіри, до 0,4% (Herr et al., 2007).

Описані 2 випадки розвитку бульозних фототоксичних шкірних реакцій (локалізованої та генералізованої) через 48-72 год після контакту з ультрафіолетом в осіб, що піддавалися ароматерапії з використанням ЕОБ. У 1-му випадку жінка застосовувала ЕОБ для ароматерапії за 3 дні до сеансу засмаги тривалістю кілька годин. У 2-му – жінка відвідувала сауну з процедурами ароматерапії ЕОБ за 2 дні до опромінення ультрафіолетовими променями типу А. Шкірні ураження розвивалися поступово впродовж 48-72 год. Обидві пацієнтки не використовували будь-яких інших засобів чи кремів, що могли б викликати таку реакцію (Kaddu et al., 2001).

Інший цікавий випадок стосується 44-річного чоловіка, що випивав до 4 л чорного чаю щодня протягом 25 років. У зв'язку з болем у шлунку пацієнт змінив звичну марку чаю на інший, що містив ЕОБ у тій самій кількості. Через тиждень він відзначив м'язові судоми, які тривали упродовж 5 тиж. Крім того, у чоловіка виникли тики, дистальна парестезія та відчуття підвищеного тиску в очах, яке асоціювалося з порушенням зору. Неврологічне обстеження підтвердило зниження гостроти зору та наявність тиків. Через 5 міс пацієнт запідозрив зв'язок між симптомами та вживанням чаю і повернувся до звичної марки без бергамоту. Протягом 1 тиж симптоми повністю зникли. Надалі чоловік встановив, що симптоми повертаються при вживанні більше 1 л чаю на добу. Побічні ефекти цього напою можна пояснити потенційними властивостями бергаптену як селективного блокатора калієвих каналів аксолеми, що може провокувати надмірну збудливість мембрани аксонів та фазові зміни калієвих потоків. Ці патофізіологічні зміни є основою розвитку тиків та судом. Тривале відкриття потенціалзалежних натрієвих каналів під дією бергаптену також може посилювати гіперзбудливість нейронів (Finsterer, 2002).

Висновки

ЕОБ традиційно застосовується в італійській народній медицині для виготовлення місцевих антисептичних засобів чи препаратів для загоєння невеликих ран та ушкоджень. ЕОБ зазвичай добре переноситься, хоча вона має певні фотосенсибілізуючі властивості через наявність у складі фурокумаринів, зокрема 5-МОП. У зв'язку з цим упродовж останніх декад для виготовлення топічних засобів використовується ЕОБ, очищена від псораленів. При цьому існує тільки кілька повідомлень про фототоксичні реакції ароматерапії з використанням ЕОБ.

Було продемонстровано кілька біологічних ефектів ЕОБ, серед яких антимікробний, протизапальний, антипроліферативний та аналгетичний, а також сприятливий вплив на центральну нервову та кардіоваскулярну системи. Хоча зазначені ефекти свідчать про потенційну можливість клінічного застосування ЕОБ у майбутньому, на сьогодні опубліковано лише дослідження, які показали, що ароматерапія з використанням ЕОБ здатна знижувати тривожність та рівень стресу.

Navarra M., Mannucci C., Delbo M., Calapai G. Citrus bergamia essential oil: from basic research to clinical application. Front Pharmacol. 2015; 6: 36

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Media.med

ПЛАН РЕЄСТРОВИХ КОНФЕРЕНЦІЙ НА ІІ ПІВРІЧЧЯ 2018 РОКУ

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Подільські дні онкології. З нагоди 70-річчя заснування онкологічної служби хмельницької області»
7-8 вересня **м. Кам'янець-Подільський**
Хмельницька обласна державна адміністрація
Управління охорони здоров'я Хмельницької області
Хмельницький обласний онкологічний диспансер
Українське науково-медичне товариство онкологів
Національний інститут раку
Куратор - Мороз В'ячеслав Анатолійович
Головний лікар Хмельницького обласного онкологічного диспансеру, к.м.н.

Міжнародна науково-практична конференція «Досягнення та перспективи клінічної неврології»
27-28 вересня **м. Київ**
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Академія практикуючих неврологів
Куратор - Соколова Лариса Іванівна
Завідувач кафедри неврології НМУ імені О.О. Богомольця, професор

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина»
18 жовтня **м. Київ**
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України
Куратор - Голубовська Ольга Анатоліївна
Завідувач кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Конгрес «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи»
1-2 листопада **м. Київ**
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України,
Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини
Куратори:
Чабан Олег Созонович
Завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор
Хаустова Олена Олександрівна
Професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання загальної та невідкладної хірургії»
15 листопада **м. Київ**
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України
Куратор - Крижевський Вадим Віталійович
Завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук, доцент, Заслужений лікар України

Усі заходи внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2018 році МОЗ і НАМН України»
Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Шукайте нас в соціальній мережі @mediamedconferences
ВІДВІДУВАННЯ КОНФЕРЕНЦІЙ БЕЗКОШТОВНЕ
+38 044 374 50 65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua

III НАУКОВИЙ КОНГРЕС З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДИТЯЧОЇ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ
29-30/11/2018
КОНФЕРЕНЦ-ХОЛ «ДЕПО»
УКРАЇНА, КИЇВ, ВУЛ.АНТОНОВИЧА, 50
ДЕТАЛЬНУ ІНФОРМАЦІЮ МОЖНА ОТРИМАТИ ЗА ТЕЛЕФОНОМ +38 (044) 4691140 АБО ЗА ЕЛЕКТРОННОЮ АДРЕСОЮ ORG@GASTROKIDS.COM.UA

АНОНС

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини

Перший конгрес Всеукраїнської асоціації психосоматичної медицини

Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи

1-2 листопада, м. Київ

Місце проведення: Концертна зала ДП «Український дім» (м. Київ, вул. Хрещатик, 2).

Програмні питання

- Соціально-економічні аспекти в психосоматичній медицині
- Наукові засади психосоматичної медицини
- Проблеми психічного здоров'я в первинній медичній допомозі (перший рівень) та в соматичних стаціонарах (другий рівень)
- Психосоматичні аспекти в різних клінічних галузях
- Втручання в психосоматичній медицині
- Навчання в психосоматичній медицині
- Спеціальні теми в психосоматичній медицині

Додаткова інформація

E-mail: nmu.psychotherapy@gmail.com
Телефони: +380 (63) 801-88-38 (кафедра); +380 (93) 950-34-03 (професор О.О. Хаустова); +380 (66) 744-67-32 (асистент І.О. Франкова); +380 (50) 590-91-10 (асистент А.Е. Асанова); +380 (93) 712-09-74 (асистент Л.Є. Трачук).
Докладніше на офіційному сайті співорганізатора конгресу ТОВ «МЕДІАМЕД» www.mediamed.com.ua

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГО «Наукове товариство хірургів м. Києва і Київської області»
ВГО «Асоціація колопроктологів України»

Науково-практична конференція з міжнародною участю

Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології

22-23 листопада, м. Київ

Місце проведення: готель «Братислава» (вул. Малишка, 1; метро «Дарниця»).

Програмні питання

- Історія і сьогодення наукових хірургічних товариств регіонів України
- Бойова травма органів черевної, грудної порожнин і малого таза
- Малоінвазивні хірургічні втручання
- Проблеми шлунково-кишкових кровотеч
- Перитоніт: сучасні стандарти діагностики і новітні технології лікування
- Хронічні запальні захворювання кишечнику: стан проблеми
- Передракові захворювання товстої кишки і колоректальний рак
- Ургентна та амбулаторна колопроктологія
- Дитяча хірургія і колопроктологія
- Медична та соціальна реабілітація хворих хірургічного і колопроктологічного профілю

Телефони для довідок: +380 (44) 235-31-16; +380 (93) 330-70-22.

Каверноми: фокус на покращення якості життя пацієнтів

За матеріалами Нейросимпозіуму, 11-13 вересня, м. Одеса

Учасники щорічної науково-практичної конференції обговорювали досягнення і здобутки галузі, а також шляхи вирішення актуальних проблем вітчизняної неврології.

У рамках заходу **ректор ДВНЗ «Ужгородський національний університет», доктор медичних наук, професор Володимир Іванович Смоланка** представив доповідь «Каверноми головного мозку».

– Біль є своєрідним захисним станом організму, який виникає внаслідок сильних подразнень нервової системи. Але людина не відчуває болю головного мозку, адже там відсутні больові рецептори. Головний біль є наслідком патологічних процесів, що проходять у судинах чи оболонках головного мозку. Так, гострий головний біль, що наростає, може бути наслідком невідкладних станів (наприклад, крововилив у головний мозок), які потребують негайного обстеження та лікування. Хронічний біль, який повторюється, являє собою як медичну, так і соціальну проблему: спричиняє страждання хворого, впливає на якість життя, знижує розумову, фізичну та соціальну активність.

Згідно з даними багатьох неврологічних досліджень, майже у 80% працездатного населення спостерігається головний біль та у 16% діагностується мігрень. Мігрень – це хронічний розлад, що характеризується нападами пульсуючого головного болю, переважно однобічної локалізації, та супроводжується такими проявами, як нудота, блювота, світлочутливість та гіперакузія. Головний біль може бути симптомом різних уражень головного мозку: пухлин, різних судинних мальформацій, скроневого артеріїту і субарахноїдальних крововиливів, кластерного головного болю, менінгіту, глаукоми. За інтенсивністю та характером вони схожі на мігренозні. Особливу увагу треба приділити судинним мальформаціям головного мозку – каверномам. Перший огляд каверном у літературі опублікував Уолтер Денді, який у 1928 році описав 5 власних та 44 попередньо опублікованих у літературі випадків. Можливі локалізація та клінічні прояви каверном наведені у таблиці.

Кавернома головного мозку (кавернозна ангіома) – це проліферуюча судинна мальформація, яка складається з численних каверн, вкритих ендотелієм та наповнених кров'ю, які оточені ділянкою гліозу, та відкладеннями гемосидерину. Каверноми головного мозку – рідкісні судинні порушення головного мозку. Патогномонічною ознакою каверном є мікрогеморагії в оточуючу паренхіму головного мозку, що спричиняє процес гліозу та імунологічну відповідь. Нестабільність стінок синусоїдних судин, мікрогеморагії, що повторюються, виникнення перифокального гемосидерозу і гліозу у поєднанні з генетичними та іншими факторами (запалення, імунна відповідь) можуть провокувати процеси неоангіогенезу і проліферації синусоїдних судин. Вищевказані процеси призводять до збільшення епілептогенної активності мозку (при супратенторіальній локалізації каверноми в 50-70% випадків), неврологічного дефіциту, мігреноподібних болей. Близько 1% каверном на рік (4% при локалізації у стовбурі мозку) ускладнюється кровотечею. Розрізняють крововиливи всередину каверноми та поза її межі.

Крововиливи у поверхнево розташованих каверномах супроводжуються вираженим головним болем та появою судом, а в глибоко розташованих – менш вираженим больовим синдромом та більш вираженим неврологічним дефіцитом. Хірургічні методи лікування каверном застосовують при поверхневих локалізаціях утворень та виражених неврологічних порушеннях.

Консервативна терапія є тактикою вибору для каверном глибинних локалізацій із мінімальними неврологічними порушеннями, враховуючи відношення користь / негативні наслідки хірургічного лікування. **Больовий синдром (мігреноподібні болі)**, що супроводжує клініку кавернозних ангіом, значно погіршує якість життя пацієнта та є одним із показань до проведення консервативної терапії. Головний біль може бути схожим на приступ мігрені. Оскільки для купірування гострої мігренозної атаки важливо в якомога коротші терміни перервати патологічну больову імпульсацію (ще до моменту масованого викиду кінінів і простагландинів, до розширення і набряку судин у головному мозку та у твердій мозковій оболонці) при мігрені буде ефективним швидкодіючий нестероїдний протизапальний препарат (НПЗЗ) етодолак – Етол Форт, який знеболює вже через 30 хвилин. **Етол Форт** купірує приступ мігрені, тому що це ліпогідрофільний НПЗЗ, який долає гематоенцефалічний бар'єр і перериває патологічну больову імпульсацію. Висока ефективність етодолаку при мігрені (**Етол Форт**) продемонстрована в перехресному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, проведеному на базі 21 неврологічного науково-дослідного центру Туреччини. Дизайн випробування передбачав три режими лікування: 1000 мг парацетамолу; 400 мг етодолаку; 800 мг етодолаку. Упродовж дослідження пацієнти дали визначення 1604 нападам мігрені. Серед лікарських засобів, використаних при терапії мігрені, як рятувальний засіб став препарат **Етол Форт** (Etol Fort). 69,5% учасників високо оцінили ефективність лікування етодолаком нападів мігрені. Для купірування мігренозної атаки достатньо 1 таблетки лікарського засобу Етол Форт 400 мг або його пролонгованої форми – **Етол SR** 600 мг, **яка знеболює упродовж 24 годин**.

Таблиця. **Відсоток пацієнтів в залежності від локалізації та клінічних проявів каверном**

Локалізація каверном	
Головний мозок	80%
Стовбур мозку	15%
Спинний мозок	5%
Клінічні прояви	
Судоми	46-80%
Крововилив, що супроводжується вогнищевим неврологічним дефіцитом	35-50%
Крововилив, що супроводжується головним болем	25-30%
Асимптомні	30-50%

Отже, консервативна терапія кавернозних ангіом повинна бути спрямована на профілактику неврологічних порушень, больового синдрому, покращення якості життя пацієнта. Для купірування мігренозного нападу добре себе зарекомендував препарат Етол Форт (Nobel). Цей ЦОГ-2 помірно-селективний НПЗЗ швидко усуває напад мігрені – знеболює вже через 30 хвилин.

Підготував ***Сергій Панчев***

Высокая распространенность паркинсонизма у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями или умеренно выраженной болезнью Альцгеймера

Целью этого исследования было изучить распространенность одновременного существования паркинсонизма у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) или умеренно выраженной болезнью Альцгеймера (БА).

Методы. Амбулаторные больные оценивались по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), шкале оценки клинической деменции, критериям NIA-AA, МРТ и КТ. Паркинсонизм у пациентов с диагнозом УКН (оценка по MMSE ≥24; n=63) или умеренно выраженной БА (оценка по MMSE 20-23; n=43) определялся с использованием шкалы оценки болезни Unified Parkinson-III (UPDRS-III), транспорта допамина и данных ОФЭКТ.

Результаты. В исследовании принимали участие 106 пациентов в возрасте 60-97 лет. У 56 (52,8%) участников был диагностирован сопутствующий паркинсонизм с ригидностью и тремором в покое, а также уменьшением транспорта допамина в базальных ганглиях. Средний возраст (n=56) составил 80,6 (6,1) года, что значительно больше возраста пациентов без паркинсонизма (77,6 (7,0) года; n=50; p <0,05). Средний показатель UPDRS-III составлял 5,8 (2,4).

Выводы. Частота распространенности паркинсонизма при УКН или умеренной БА может быть выше, чем предполагалось ранее.

Sasaki S. High prevalence of parkinsonism in patients with MCI or mild Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2018 Sep 14. pii: S1552-5260(18)33243-6.

Низкая концентрация свободного трийодтиронина в сыворотке связана с повышенным риском развития болезни Альцгеймера

В эпидемиологических исследованиях тиреоидные гормоны (ТГ) часто связывают с риском развития деменции. Однако мало что известно о связи между ТГ и риском развития БА или сосудистой деменции (СД) среди пациентов с когнитивными нарушениями.

Методы. В одноцентровом исследовании сывороточные концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (T_4) и свободного трийодтиронина (T_3) оценивались у 302 пациентов. У всех участников наблюдались субъективные или объективные умеренные когнитивные нарушения, и ни один из них не получал лечения ТГ. Для определения связи исходных уровней ТГ с риском развития деменции, БА или СД во всех случаях использовался регрессионный анализ.

Результаты. В период наблюдения (в среднем 2,8 года) у 82 (28%) пациентов наблюдалось развитие деменции (БА, n=55 (18%); СД, n=17 (6%). Концентрация ТТГ, T_4 и T_3 не во всех случаях была связана с возникновением СД или деменции. Более высокая сывороточная концентрация T_3 ассоциировалась с более низким риском развития БА (отношение рисков (ОР) 54; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,32-0,92 на 1 пкмоль/л). Кроме того, у пациентов с самым низким уровнем T_3 фиксировался вдвое повышенный риск развития БА по сравнению с участниками с наиболее высоким уровнем (ОР 2,63; 95% ДИ 1,06-6,47). Эти ассоциации оставались стабильными после корректировки на множественные ковариаты.

Выводы. В популяции наблюдалась обратная линейная связь между уровнем свободного T_3 и риском развития БА, тогда как связь ТГ с деменцией или СД прослеживалась не во всех случаях. Дальнейшие исследования необходимы для определения основных механизмов и оценки клинического значения этих результатов.

Quinlan P et al. Low serum concentration of free triiodothyronine (FT3) is associated with increased risk of Alzheimer's disease. Psychoneuroendocrinology. 2018 Sep 5;99:112-119

Танцевально-двигательная терапия как одно из психотерапевтических направлений в лечении болезни Паркинсона

Во многих исследованиях, посвященных болезни Паркинсона (БП), описывались преимущества танца для улучшения результатов лечения, связанных и не связанных с двигательными функциями. Однако лишь в немногих из них танцевально-двигательная терапия (ТДТ) конкретно рассматривается как специфичная психотерапевтическая модель для лечения БП. ТДТ – использование движений с психотерапевтической целью для улучшения физической, эмоциональной, когнитивной и социальной интеграции пациентов.

Целью данного исследования было изучить безопасность и обоснованность 10-недельной программы ТДТ при БП и собрать пилотные данные об эффективности ТДТ.

Методы. В проспективном рандомизированном исследовании взяли участие 13 пациентов с БП, которых рандомизировали в пропорции 2:1 в группу ТДТ (n=9) и контрольную группу (n=4). Оценивание проводилось за 1-2 недели до первой сессии, после заключительной сессии и включало в себя посещаемость, оценку по шкале Хена-Яра (H & Y), унифицированной оценочной шкале БП (MDS-UPDRS), Монреальской шкале оценки когнитивных функций, тесту с вставанием со стула и ходьбой с отсчетом времени, шкале равновесия Берга, шкале оценки астении, анкете PDQ-39 и опросу по удовлетворенности результатами лечения.

Результаты. Все участники завершили исследование. Пациенты контрольной группы были старше и имели более высокую среднюю оценку по MDS-UPDRS III (27,56 в группе ТДТ против 40,75 в контрольной группе) и по H & Y (2,11 в группе ТДТ против 2,50 в контрольной группе). 7 из 9 в группе ТДТ и все субъекты из контрольной группы посещали не менее 70% занятий. Все участники в группе ТДТ наслаждались занятиями, и большинство считало, что они были полезны. Наибольшее улучшение моторных показателей было отмечено по MDS-UPDRS III (-4,12 (группа ТДТ) против -1,75 (контрольная группа). Были изучены также результаты, не связанные с двигательными функциями.

Выводы. ТДТ применяется в качестве приятной психотерапевтической и физиотерапевтической методики при БП. Необходимы дальнейшие исследования, рассчитанные на анализ эффективности в группах с разной тяжестью заболевания.

Michels K. et al. «Dance Therapy» as a psychotherapeutic movement intervention in Parkinson's disease. Complement Ther Med. 2018 Oct;40:248-252.

Оценка нейропатического компонента хронической боли в пояснице

В настоящее время не существует золотого стандарта для диагностики нейропатической боли при синдроме хронической боли в спине. Целью этого наблюдательного кросс-секционного исследования было оценить нейропатический компонент при различных хронических болевых синдромах поясничной области с использованием ряда диагностических тестов.

Методы. В исследовании принимали участие 63 пациента с хронической болью в нижней части спины при аксиальной нагрузке (ALBP), 48 – с хроническими корешковыми синдромами (CRS), 23 – с дискогенным остеохондрозом (CDRS), 25 – с поясничным спинальным стенозом (LSS) и 74 пациента контрольной группы. Для оценивания нейропатического компонента боли были использованы PainDETECT (PD-Q), количественное сенсорное тестирование (QST) и биопсия кожи с оценкой плотности внутриэпидермального нервного волокна (IENFD).

Результаты. Положительный PD-Q (≥19) чаще наблюдался у пациентов с CDRS и LSS (26,1 и 12,0% соответственно) по сравнению с участниками с ALBP (1,6%; p <0,001). Доля пациентов с потерей чувствительности, подтвержденной QST, была самой низкой в подгруппе ALBP (23,8%) по сравнению с CDRS (47,8%) и LSS (68,0%; p <0,001). Снижение IENFD было выявлено в 52,0% пораженных корешков у пациентов с CRS.

Выводы. Нейропатическая боль довольно часто встречается при хронических корешковых синдромах, а QST определяет потерю чувствительности как частое явление у пациентов с CRS. С помощью PD-Q нейропатический компонент был идентифицирован у относительно небольшой доли пациентов с CRS. CRS может быть связано со снижением IENFD.

Andrasinova T. et al. Evaluation of the Neuropathic Component of Chronic Low Back Pain. Clin J Pain. 2018 Sep 15.

Эффективность метода нервных блокад в лечении затылочной невралгии

Существует множество методов лечения затылочной невралгии, но в настоящее время среди практикующих неврологов отсутствует консенсус относительно оптимального подхода к терапии этого состояния. Одной из терапевтических опций является блокада затылочного нерва (БЗН), однако эта методика недостаточно изучена.

Методы: В проспективном исследовании, проведенном в период с марта 2014 по февраль 2018 года, взяли участие 44 пациента в возрасте от 28 до 84 лет (средний возраст 56,30±14,71), 79,55% из них – женщины (n=35). Участники имели диагностированную затылочную невралгию (ЗН), получали в связи с этим комбинированные инъекции местных анестетиков и кортикостероидов в большой или же большой (n=29) и малый (n=15) затылочные нервы. Анализ результатов этих пациентов проводился путем сравнения показателей визуальной аналоговой шкалы (VAS) и шкалы интенсивности боли неврологического института Барроу (BNIPIS) до лечения, через 24 ч после блокады, а также через 6 мес после лечения. Регистрировалось применение аналгетиков до и через 6 мес. Было проведено сравнение эффективности процедуры в группах лидокаина и бупивакаина. Также оценивалась результативность блокад при острых и хронических болях. Критериями успеха считались удовлетворенность пациента собственным состоянием на протяжении не менее 6 мес, отсутствие потребности в повторных блокадах.

Результаты. Из 44 пациентов 42 (95,45%), которые подверглись блокаде затылочного нерва, продемонстрировали удовлетворительные результаты в течение как минимум 6 мес. Средние значения по VAS снизились с 7,23±0,93 (премедикация) до 1,95±1,59 (через 24 ч; p <0,0001) и увеличились до 2,21±1,73 при последующем наблюдении через 6 мес, что не показало статистически значимой разницы между постинтервенционной и 6-месячной оценкой (p=0,07). У всех участников потребность в лечении болевого синдрома уменьшилась до 16,67% (n=7) по результатам через 6 мес. Не было статистически значимого различия в эффективности БЗН в зависимости от местной анестезии или типа боли. Аналогичные результаты были получены при сравнении пациентов, перенесших более 1 БЗН.

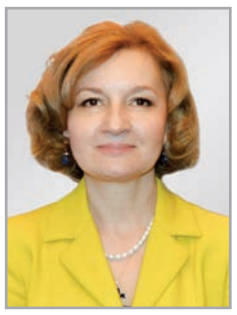
Выводы: БЗН с применением местного анестетика и кортикостероидов – безопасный, простой и эффективный метод лечения для пациентов с медикаментозно-рефрактерной ЗН.

Ju kys R. et al. Effectiveness of treatment of occipital neuralgia using the nerve block technique: a prospective analysis of 44 patients. Acta Med Litu. 2018; 25 (2): 53-60.

Подготовила ***Дарья Мазепина***

Дифференцированное лечение когнитивных нарушений

Во всем мире насчитывается около 50 млн людей с деменцией – синдромом, при котором происходит деградация когнитивной функции. По оценкам, ежегодно возникает около 10 млн новых случаев заболевания (ВОЗ, 2017).



Дифференцированному лечению нарушений интеллектуальных функций был посвящен доклад, который представила в ходе научно-практического семинара «Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с цереброваскулярной патологией и менеджмент боли» **профессор кафедры неврологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Татьяна Николаевна Слободин**.

Пациент с когнитивным дефицитом: причины

Когда на прием приходит человек, который начал испытывать сложности в выполнении повседневных задач (покупки, коммунальные платежи, прием лекарств) и стал зависимым от окружающих, можно предположить, что когнитивные нарушения у него достигли степени деменции. Однако первое, что нужно исключить в таком случае, это депрессия. Кроме того, следует подумать о том, что когнитивный дефицит может быть связан с хроническим психическим расстройством либо обусловлен потенциально обратимыми деменциями (вызванными алкогольно-наркотической зависимостью, хроническими инфекциями, воспалительными заболеваниями мозга, нормотензивной гидроцефалией, лимбическим или герпетическим энцефалитом, энцефалопатией Вернике, эндокринными расстройствами, приемом снотворных или седативных препаратов и др.)

В свою очередь, среди хронических заболеваний с прогрессирующими до степени деменции когнитивными нарушениями выделяют первично корковые, первично подкорковые, корково-подкорковые (болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Хантингтона, паркинсонизм с деменцией, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию и др.). К быстропрогрессирующим деменциям относят болезнь Крейтцфельдта-Якоба (67%), а также неприонные заболевания (33%) – злокачественный нейролептический синдром, аутоиммунную патологию (энцефалит Хашимото, лимбический энцефалит), инфекции, опухоли. Докладчик отметила, что при быстропрогрессирующей деменции неясной этиологии целесообразно назначение кортикостероидов.

Наиболее частыми причинами деменции являются болезнь Альцгеймера, которая приводит к развитию около 50% случаев от общего количества всех деменций, сосудистая деменция, их сочетание, деменция с тельцами Леви. На долю восстановимых деменций приходится 5%.

Причины развития деменции на фоне цереброваскулярных заболеваний могут быть связаны с поражением сосудистой стенки (атеросклероз, артериосклероз, амилоидная ангиопатия, васкулиты, сосудистые аномалии), с кардиальными причинами (фибрилляция предсердий, эндокардиты, кардиомиопатия), а также с заболеваниями крови (гемоглобинопатии, коагулопатии).

Сосудистые деменции: на что обратить внимание

Профессор Т.Н. Слободин остановилась на двух вариантах сосудистой деменции: атеросклеротической энцефалопатии и церебральной амилоидной ангиопатии, которые клинически проявляются сходными когнитивными нарушениями подкоркового типа в сочетании с нарушениями походки и равновесия, мочеиспускания по центральному типу и эмоционально-мотивационными расстройствами.

При прогрессирующей подкорковой энцефалопатии пациент без проблем справляется с так называемым тестом 3 слов (повтор 3 названных слов сразу и через 10 мин), тогда как тест на рабочую память (в течение 1 минуты назвать как можно больше животных или слов на определенную букву (норма – 12) вызывает затруднения. Причины нарушения внимания и рабочей памяти зачастую кроются и в других патологических состояниях (например, тревожное расстройство, нарушения сна, синдром обструктивного апноэ сна).

Профилактикой цереброваскулярной патологии атеросклеротического генеза, которая могла бы предотвратить или отсрочить наступление конитивных нарушений, является гипотензивная, антитромбоцитарная, антикоагулянтная (при необходимости), ангиопротекторная терапия, а также лечение заболеваний сердца.

При церебральной амилоидной ангиопатии на МРТ-снимках можно увидеть маленькие черные очаги гемосидероза – следы мелких кровоизлияний. Фактором риска развития крупных геморрагических очагов при амилоидной ангиопатии, кроме артериальной гипертензии, черепно-мозговых травм, является как раз тромболитическая, антикоагулянтная, антитромбоцитарная терапия (Rosand et al., 2000). Поэтому, используя методы нейровизуализации, необходимо обязательно дифференцировать атеросклеротическую энцефалопатию от амилоидной ангиопатии.

Критерии, которые подвергают сомнению диагноз сосудистых когнитивных нарушений, – это раннее и неуклонно прогрессирующее нарушение памяти, отсутствие других неврологических симптомов, отсутствие цереброваскулярных очагов по данным МРТ. При этом наличие атрофии гиппокампа и коры, семейный анамнез деменции позволяют предположить болезнь Альцгеймера.

Наличие сосудистых изменений по данным МРТ, нарушений равновесия и мочеиспускания у пациентов с выраженными нарушениями памяти свидетельствует о том, что скорее всего к сосудистой энцефалопатии присоединилась БА.

Лечение БА подразумевает пожизненный прием антихолинэстеразных препаратов (галантамина, донепезила или ривастигмина), ингибиторов NMDA-рецепторов (мемантина). Терапевтический эффект начинает отмечаться на протяжении 2-6 нед от начала курса (лучше наблюдать пациента в течение нескольких месяцев). Продолжать лечение следует, учитывая прогрессирование заболевания, при этом целесообразно ограничивать назначение седативных препаратов; параллельно следует проводить коррекцию других расстройств (например, воспалительных процессов в мочевыводящей системе, метаболических нарушений).

Ортостатическая гипотензия как фактор риска деменции

Связь ортостатической гипотензии и когнитивных нарушений у пожилых пациентов крайне актуальна сегодня, поскольку ортостатическая гипотензия является фактором риска деменции в возрасте старше 65 лет (Mahrabian S., 2010; Ashton Q., 2012). Это обусловлено тем, что у пожилых пациентов развивается кардиоваскулярная нестабильность. Проявляется ортостатическая гипотензия такими симптомами, как утомляемость, головокружение, нарушение концентрации внимания и памяти, падения, предсинкопальные и синкопальные состояния в ситуациях, когда пациент долго стоит, либо при переходе из горизонтального положения в вертикальное.

Если пожилой пациент жалуется на головокружение, обязательно следует уточнить, при каких обстоятельствах оно появляется и как проявляется. Также следует измерить артериальное давление (АД) у пациента в положении лежа и стоя (через 5 мин). Падение систолического АД на 30 мм рт. ст. и диастолического АД на 20 мм рт. ст. свидетельствует об ортостатической гипотензии, которая может присоединяться к любому виду когнитивных нарушений, усугубляет их и постепенно приводит к деменции. К лекарственным средствам, которые могут усиливать это состояние, относятся бета-блокаторы, неконтролируемый прием других гипотензивных препаратов, а также антихолинэстеразные препараты, которые пациент принимает в рамках терапии болезни Альцгеймера.

Ингибиторы холинэстеразы, улучшая когнитивные функции у пациентов с БА и деменцией с тельцами Леви и другими вариантами паркинсонизма, могут увеличивать риск и усугублять проявления ортостатической гипотензии, поэтому должны назначаться после тщательного обследования пациента (Masuda Y., 2011).

Холин в реабилитации пациентов с когнитивными нарушениями

Профессор Т.Н. Слободин отметила, что у всех пожилых пациентов, в том числе у лиц с цереброваскулярными нарушениями и БА, обнаруживается дефицит холина. Последний является источником для синтеза ацетилхолина и пластическим материалом для оболочки нейрона.

Результаты исследования ASCOMALVA, проведенного в Италии с участием 210 пациентов в возрасте от 56 до 91 года, показали, что назначение холина альфосцерата (Глиатилин) в дозе 1200 мг/сут совместно с донепезилом (ингибитором холинэстеразы) в дозе 10 мг/сут у лиц с БА и ишемическими поражениями головного мозга способствовало замедлению прогрессирования когнитивного угасания по оценке нейропсихологического тестирования, восстановлению социальной активности и способности к самообслуживанию (Amenta F., 2012; Amenta F., 2014). Глиатилин в сочетании с донепезилом в исследовании ASCOMALVA продемонстрировал достоверное улучшение когнитивных функций в сравнении с изолированно принимаемым донепезилом в той же дозе. Сочетание глиатилина с антихолинэстеразными препаратами позволяет, не увеличивая дозу последних, добиться благоприятного эффекта в отношении когнитивных функций, при этом снижая риск побочных эффектов у пациентов, склонных к ортостатической гипотензии или уже имеющих ее проявления.

Было отмечено, что Глиатилин является эффективным и наиболее изученным предшественником холина в лечении когнитивных нарушений: европейская доказательная база основывается на результатах терапии более чем 4300 пациентов. (Amenta F., 2010; Amenta F., 2014). Он обладает пробуждающим эффектом у пациентов с нарушенным сознанием (внутривенно до 4 г/сут за 2-4 инъекции), а также способствует восстановительному лечению после инсульта, черепно-мозговой травмы (3-6 мес, 400 мг 2-3 р/сут).

Подготовила ***Александра Демецкая***

Век просвещенности

К 100-летию со дня основания Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

От волнующих гуманистических истоков врачебного совершенствования, возникших в Украине, к широкому международному признанию этих эпохальных национальных начинаний и перемен в знаках времени – так в универсальных чертах воспринимается и выглядит это удивительное по эволюции и медико-социальным, научным сдвигам неразделимое единение дней и месяцев. Оно целостно охватывает десять легендарных десятилетий плодотворного развития Академии.

Важно отметить, что на фоне нынешних стремительных интеллектуальных и творческих ускорений в мире Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика закономерно входит в число наиболее авторитетных учебных заведений, предстающих как двигатели и аккумуляторы научного и образовательного прогресса на самом престижном межпланетарном уровне. Так, компания EFQM признала соответствие процессов деятельности Академии Модели совершенства Европейского фонда управления качеством «5 звезд» (Recognised for Excellence 5 stars, 2018). В Украине это единственное высшее учебное заведение последипломного образования, которое имеет такой уровень международного признания. В 2016 году НМАПО сертифицирована в аналогичном ключе и в рейтинге немецкой компании DQS-UL по новой версии международного стандарта ISO 9001:2015 «Система менеджмента качества». Получен также сертификат IQNet, подтверждающий, что Академия включена в международную систему качества.

НМАПО избрана коллективным членом Большой хартии университетов, Международной кадровой академии, Европейской академии естественных наук, Европейской ассоциации медицинского образования и интегрирована в юридическую систему НАТО.

Такие фундаментальные качественные сдвиги не случайны. В Академии в течение последних десятилетий запрограммированы и обеспечены радикальные структурные, кадровые и научно-организационные позитивные перемены. Учебное заведение целеустремленно, в современно кадровом потенциале, трудится над разработкой и внедрением новых интеллектуальных продуктов и решений, которые она предлагает и гарантирует врачам и провизорам – потребителям образовательных услуг как в части новых учебных курсов, так и в аспекте внедрения новых методов преподавания.

В практике Академии освоены и укрепляются новые подходы к менеджменту, в частности процессный менеджмент и менеджмент рисков. Созданы три инновационных подразделения: Институт стоматологии (2003), Украинский государственный институт репродуктологии, учрежденный в 2006 году (кстати, при помощи новейших репродуктивных технологий уже родилось 134 ребенка!), и Институт семейной медицины (2009).

Возникли и развиваются новые функциональные подразделения: центр симуляционных методов обучения, отделы маркетинга и мониторинга качества деятельности, клиника репродуктивных технологий УГИР, отдел докторантуры и организации научной деятельности, научный учебно-методический центр дистанционного образования и др.

Количество кафедр возросло до 81, и это действительно современные кафедры (из них 71 – клиническая), отражающие в своем статусе кардинальные тенденции в мировом здравоохранении: детской неврологии и медико-социальной реабилитации; комбустиологии и пластической хирургии; лучевой диагностики; радиологии; клинической иммунологии и аллергологии; детской кардиологии и кардиохирургии; паллиативной и хосписной медицины; акушерства, гинекологии и медицины плода; медицины труда, психофизиологии и медицинской экологии; педагогики, психологии, медицинского и фармацевтического права; кардиохирургии, рентгенэндоваскулярных и экстракорпоральных технологий; функциональной диагностики; кардиологии и др. В сущности, это реальные грани панорамы современной мировой медицины.

Но какие научные и педагогические силы в личностной персонификации обеспечивают в фарватерах приоритетов все указанные вертикали? Впервые созданы наукометрические портреты научно-педагогических сотрудников НМАПО. Средний индекс Хирша академии по Google Scholar составляет 79. В рейтинге проекта «Библиометрика украинской науки» Академия занимает восьмое место среди отечественных университетов и научно-исследовательских институтов и первое – среди медицинских вузов.

Здесь функционирует академический репозитарий, постоянно пополняющийся научными трудами ученых. Впервые в государственном учреждении последипломного образования Украины введено студенческое самоуправление, что существенно демократизирует разностороннюю деятельность факультетов, институтов и кафедр НМАПО.

Коренным образом видоизменился и укрепился кадровый потенциал. Так, число докторов наук в педагогическом коллективе НМАПО возросло со 152 в 2003-м до 246 в 2018 году. В течение 2003-2017 гг. увеличилась в количественном отношении масштабность присвоения почетных званий в педагогическом коллективе Академии: 14 ее сотрудников удостоены звания заслуженного деятеля науки и техники Украины, 51 преподаватель – заслуженного врача Украины, 22 исследователя стали лауреатами Государственной премии Украины в области науки и техники.

Все эти предопределяющие положения и взлеты зиждутся на абсолютно современном надежном управленческом базисе. Академию возглавляет яркая команда лидеров, которая сумела в сложных условиях и вызовах времени, на перекрестках XX-XXI столетий, обеспечить устойчивое развитие вуза, демонстрируя на личном примере и достижениях ответственный творческий подход к выполнению конкретных заданий и реализации стратегических планов.

Благодаря постоянным усилиям современных креативных лидеров в Академии успешно формируется и входит в инструментарий развития коллектива корпоративная культура, поощряющая сотрудников НМАПО к усовершенствованию деятельности, расширению творческих исканий, достижению высокой результативности на каждом участке.

В целом в Академии ныне работают, входя в ее кадровый состав, 6 академиков и 16 членов-корреспондентов НАМН Украины, 2 члена-корреспондента НАН Украины, 37 лауреатов Государственной премии Украины в области науки и техники, 33 заслуженных деятеля науки и техники Украины, 97 заслуженных врачей, работников здравоохранения, образования.

Практически полностью обновлена и модернизирована учебно-методическая база НМАПО. За период с 2003 по 2017 год изданы более 100 учебников и свыше 450 учебных пособий. По инициативе Академии в Украине впервые внедрена система обеспечения качества непрерывного профессионального развития врачей на основе учебных кредитов (2009).

НМАПО – наиболее мощная в Украине колыбель врачебных и фармацевтических кадров. В 2003-2017 гг. разными видами и формами обучения было охвачено около 330 тыс. специалистов. В последнее время существенно возросли годовые объемы подготовки – до 27-28 тыс. специалистов, в том числе иностранцев, среди них более 240 аспирантов. Иначе говоря, НМАПО известна и популярна на всех континентах.

Высокий авторитет Академии позволил сплотить вокруг нее значительную сеть партнеров из числа ведущих лечебных и научных учреждений межрегионального и международного представительства. К сотрудничеству привлечены ключевые лидеры отрасли. Учебная и научная деятельность Академии базируется на мощной практической составляющей: широкой градации клинических баз, что обеспечивает исследователям возможности для практической апробации научных разработок, а слушателям и интернам – для овладения современными практическими знаниями, навыками и методами.

К примеру, осуществляется тесное взаимодействие с научными учреждениями системы НАН и НАМН Украины, на основе чего в учебный процесс внедряются наиболее современные медицинские научно-технические разработки. Кафедры НМАПО действуют практически на научно-организационной базе во всех клинических институтах НАМН Украины в Киеве. Если в 2003 г. у Академии была 81 клиническая база, то к 2018-му их уже более 200.

В 40 периодических изданиях НМАПО выступает в качестве основателя или соучредителя. Созданы электронный портал «Единое образовательное пространство» и кафедральные электронные порталы для индивидуальной дистанционной работы с врачами (семейные врачи, кардиологи, нефрологи, организаторы здравоохранения), насчитывающие за последние два года около 2 млн посещений.

Совместно со специалистами Европейского союза создана полуторагодичная программа обучения менеджеров здравоохранения, подготовлено около 50 современных руководителей для медицинских учреждений третичного и вторичного уровней.

Академия активно сотрудничает с Верховной Радой и Министерством здравоохранения Украины в вопросах подготовки и экспертизы проектов законов и подзаконных нормативных актов в проблематике медицинского образования и науки, реформирования системы здравоохранения, общественного самоуправления, трансфузиологии, общественного здоровья, стоматологии, семейной медицины, реабилитации и т. д.

Учеными НМАПО в течение 2003-2017 гг. получено 700 патентов на полезную модель и 28 – на изобретение. Проведено трансъевропейское исследование сердечно-сосудистых заболеваний Евроэспайр IV и V. Кафедра диабетологии получила статус мирового обучающего центра по вопросам диабета (2017). Действует 11 специализированных ученых советов по защите докторских диссертаций. В 2002 г., напомним, их было всего 6.

Осуществляется и интенсифицируется сотрудничество с Агентством США по международному развитию, правительствами Швейцарии и Германии в вопросах охраны материнства и детства, Иллинойским и Гарвардским университетами по вопросам менеджмента в здравоохранении, Каролинским институтом (Швеция), Университетом Людвига Максимилиана (Германия) и др.

Выполнен ряд проектов ЕС: по управлению и финансированию здравоохранения; по поддержке развития медицинских стандартов в Украине. Проведены капитальные и текущие ремонты лекционных аудиторий, актового зала, библиотеки, учебных корпусов

Академии, обновлена компьютерная техника, которой целиком обеспечены все подразделения.

Таков, в тенденциях и показателях, в решении современных инновационных задач и проектов облик и образ НМАПО в начале XXI столетия. Но как и почему возник этот высший аккредитив в постдипломном медицинском образовании? Как выглядят и воспринимаются сегодня черты и побуждения его фундаторов?

Еще в конце 80-х годов XIX века, в рамках развития Харьковского медицинского общества, профессор В. Крылов организовал на базе Пастеровской станции «повторяющиеся и демонстративные курсы» по бактериологии (1889). Спустя почти десятилетие, в 1897-м, профессор В. Высокович в лабораториях Бактериологического института в Киеве также открыл аналогичные курсы, дополнив их к 1901 г. первыми в Российской империи курсами по патанатомии.

Эти начинания воистину многозначительны. И вот в эпохальных событиях 1917-1918 гг. создается Украинская Народная Республика, декларирующая свою независимость и выдвигающая на национальную авансцену первого президента М. Грушевского. Затем гетманом Украинской державы становится П. Скоропадский. Учреждаются Украинский государственный народный университет, Украинский Красный Крест, Украинская академия наук, Министерство народного здоровья и опеки.

В круге этих важнейших социальных решений в ноябре 1918 года основывается и первый в Украине (и второй после подобного начинания в Петербурге) принципиально новый тип учебного заведения – Клинический институт для усовершенствования врачей. У его истоков стоят передовые ученые, выпускники медицинского факультета Университета св. Владимира М. Левитский, А. Лазарев, Е. Скловский, Г. Быховский, И. Фрумин и др. В первом уставе заведения указывается, что «Клинический институт Киевского союза врачей является учебно-научным учреждением, цель которого – специализация врачей в области практической и теоретической медицины, прохождение общего медицинского стажа молодыми врачами, периодическая организация повторительных курсов для пополнения и освежения знаний врачей и, наконец, научная работа врачей в избранных ими областях».

Вскоре следует также незабываемый кардинальный организационный шаг. Как свидетельствуют архивные материалы, в декабре 1918 года на общем собрании Союза киевских врачей врач Н. Киселевич от имени мецената Н. Уваровой предлагает «передать Союзу киевских врачей здание ликвидированного Сводного лазарета Красного Креста имени Ф.А. Терещенко на углу Бибиковского бульвара и Терещенковской улицы, 13/7, вместе с частью медицинского снабжения и хозяйственного оборудования в целях учреждения Клинического института». Ныне это здание ректората НМУ им. А.А. Богомольца. И факт открытия здесь Клинического Института, думается, достоин мемориального знака.

В новом корпусе открываются показательная клиническая амбулатория по всем специальностям, а также дневная и ночная поликлиники для выезда к больным на дом. Первым председателем правления института был избран М. Левитский (1918-1942).

В 1919-м, еще в годы гражданской войны, Клинический институт переходит в ведение Наркомздрава, переживая затем, до бесповоротного утверждения советской власти, определенные притеснения деникинскими войсками. Создаются первые кафедры: офтальмологии (М. Левитский), акушерства и гинекологии (Г. Писемский), педиатрии (Е. Скловский, А. Лазарев) и параллельно высший специальный институт рентгенологии, а также кабинет светолечения. Первыми слушателями института стали 117 врачей.

В 1921-1922 гг. во взаимодействии с Киевским губздравотделом открываются курсы охраны материнства и детства, а также подготовки санитарно-гигиенических врачей и специалистов по дерматовенерологии. Существенно расширились базы института (тубсанаторий, рентгенинститут, клиника детских болезней, дерматовенерологическая поликлиника).

В рамках реформы управления вузами (1922) профессор М. Левитский утверждается в должности ректора, Е. Скловский – проректора, А. Бернштейн назначен деканом. К концу 1920-х годов, в дополнение к обозначенным кафедрам, учреждаются кафедры оториноларингологии, дерматовенерологии, терапии, микробиологии и лабораторной диагностики, хирургии, нервных болезней, урологии и др. В составе института трудятся профессора С. Ставраки, А. Лурье, М. Беньяш, Б. Маньковский, И. Фрумин, А. Чайка и другие эрудиты науки. Это, без преувеличения, первоклассный преподавательский состав!

Начало 1930-х годов, в соответствии со всесоюзными инвективами, характеризуется коренной реорганизацией высших медицинских учебных заведений Украины, которые переходят в ведение Наркомздрава Украины. Это непосредственно касается и Клинического института, который разделяют на два сектора: административно-организационный и научно-учебный с рядом отделов как основ будущих факультетов. Акцентируется и усиливается сотрудничество института с отраслевыми и медико-санитарными учреждениями. Создаются новые кафедры: челюстно-лицевой хирургии, онкологии, микробиологии, инфекционных болезней, социальной гигиены и организации здравоохранения, фтизиатрии, эпидемиологии, акушерства и гинекологии, рентгенологии, хирургии, судебной медицины, гигиены питания (профессора С. Вайсблат, Г. Быховский, М. Беньяш, А. Зюков, К. Дупленко, Н. Морозовский, С. Ручковский, В. Лозинский, М. Шор, М. Коломийченко, А. Гамбург и доцент Б. Бородин). Каждый из этих научных титанов заслуживает отдельного исследования и труда. Воистину впечатляющий кафедральный потенциал!

К началу войны в Клиническом институте насчитывалось 25 кафедр. Но грянули события 1941-го... В годы Второй мировой войны и временной оккупации Киева институт прекращает деятельность. Укажем и особо подчеркнем, однако, что ряд его ученых в данном и последующих периодах возглавляют как главные специалисты военно-госпитальные объединения ряда фронтов (В. Василенко, А. Чайка, Д. Панченко, А. Арутюнов и др.).

18 ноября 1943 года, сразу же после освобождения Киева, институт возобновляет учебно-лечебную деятельность в составе кафедр хирургии, нейрохирургии, ортопедии и травматологии на базе военного госпиталя № 408 и некоторых других лечебных учреждений города. Теперь это уже Киевский институт усовершенствования врачей. В разное время его возглавляли Д. Охрименко (1943-1944), В. Комисаренко (1944), И. Кальченко (1944-1957), В. Братусь (1957-1959), М. Умовист (1959-1984), В. Гирин (1984-2002).

В Киевском институте усовершенствования врачей на протяжении 1960-1984 гг. плодотворно трудятся в своих направлениях профессора и академики И. Федорив, П. Перфилов, Н. Липкан, А. Трещинский, Д. Калюжный, М. Говорова, Л. Медведь, Г. Сарницкий, Д. Чеботарев, Л. Пелех, С. Катонина, Е. Коханевич, Д. Дроздов, Ж. Гудзенко, Д. Кривченя, Е. Евдощенко, П. Коваленко, В. Левенец, О. Авилова, И. Щуцкий, доценты М. Кодола, М. Давигора и др.

Перед горизонтами развития, в сущности, программируются и развиваются современные анналы медицинской науки: от клинической и лабораторной диагностики, радиационной гигиены, гематологии и трансфузиологии до детской психоневрологии, геронтологии и гериатрии, клиники отравлений пестицидами, организации и экономики фармации, детской дерматовенерологии и дифференциации профильных кафедр. Одно перечисление профессуры Института не может не вдохновлять, ибо лишь отдельные вузовские вершины – от Сорбонны до Гарварда и Оксфорда – могут характеризоваться такими именами, такими высшими научными силами!

В связи с этим нельзя хотя бы в общих чертах не указать: у штурвала Академии находились и находятся крупные научные величины: видный эндокринолог В. Комисаренко, выдающиеся хирурги И. Кальченко и В. Братусь, один из основоположников оперативной хирургии и топографической анатомии М. Умовист, крупнейший ученый-вирусолог В. Гирин, результативный исследователь и реформатор в области социальной гигиены и управления здравоохранением академик НАМН Украины Ю. Вороненко, возглавляющий Академию с 2002 года.

К началу 1990-х годов институт становится одним из крупнейших в Советском Союзе и самым мощным в Украине учебным заведением специализированного типа. Если в 1945 г. там числилось всего 64 преподавателя (19 профессоров, 20 доцентов, 299 ассистентов), то в юбилейном 2018-м – 1550 сотрудников, среди которых 246 докторов и 454 кандидата наук, из них 174 профессора и 279 доцентов.

На протяжении 1985-1991 гг. в институте, в те годы союзной значимости, но в перспективе именно для независимой Украины, возникают кафедры вирусологии (В. Гирин), медицинской информатики и вычислительной техники (О. Минцер), неотложной медицинской помощи (Я. Гоер), медико-социальных проблем охраны материнства и детства (З. Шкиряк), детской анестезиологии и реаниматологии (Г. Белебезьев), медицинской генетики (Т. Бужиевская), детской отоларингологии (А. Лайко), гастроэнтерологии и лечебного питания (И. Дегтярова). И опять-таки, это не детализация и подробности, а лишь общий обзор.

В условиях независимости МЗ Украины возлагает на Киевский институт усовершенствования врачей новые приоритетные задачи по формированию национальных учебных планов и программ. Только в течение 1992-1994 гг. кафедры составляют такие планы по 87 специальностям, причем две трети из них – впервые. По ним в Украине разрабатываются аттестационные компьютерные тесты.

Возникают новые кафедры: сердечно-сосудистой хирургии; спортивной медицины и санологии; эндокринологии; детских инфекционных болезней; нефрологии; педагогики и психологии (профессора и академики Г. Кнышов, Г. Апанасенко, А. Ефимов, Л. Чернышова, Л. Пыриг, М. Черпинский).

В мае 1996 года в соответствии с постановлением Кабинета Министров Украины Киевский институт усовершенствования врачей качественно преображается в Киевскую медицинскую академию последипломного образования. Двадцать лет назад ей присваивается имя Платона Шупика, дважды министра здравоохранения Украины, на протяжении 14 лет возглавлявшего кафедру управления здравоохранением. Затем Указом Президента Украины в 2006-м Академия получает статус национальной.

Разумеется, мы воссоздали лишь фрагментарные штрихи исторического полотна становления НМАПО. Примеров немало, когда само время говорит с нами. Например, еще в 1936 г., для развития хирургических наук в институте под руководством профессора М. Коломийченко возникла кафедра хирургии реконструктивной направленности. В дальнейшем в ее составе трудились профессора В. Братусь, В. Акимов и другие крупные хирурги. Длительный период деканом кафедры был А. Радзиховский (ныне профессор кафедры), сегодня на базе многопрофильной больницы № 6 кафедру возглавляет профессор В. Крижевский.

И снова ускорение «машины времени». В начале XXI века Академия пополнилась кафедрами медицинской статистики (2006, М. Голубчиков), стоматологии (2001, А. Павленко), детской неврологии и медико-социальной реабилитации (2003, В. Мартынюк).

В 2006-м на основе функционального объединения четырех кафедр акушерско-гинекологического профиля и кафедры медицинской и лабораторной генетики создан Украинский государственный институт репродуктологии (директор – В. Каминский). В 2009 году учрежден Институт семейной медицины (Г. Лысенко), в 2006-м – центр дистанционного обучения (О. Минцер).

В 2007-2017 гг. созданы кафедры комбустиологии и пластической хирургии (Г. Козинец), паллиативной и хосписной медицины (Ю. Губский), диабетологии (Б. Маньковский), акушерства, гинекологии и медицины плода (С. Жук), кардиохирургии, рентгенэндоваскулярных и экстракорпоральных технологий (Б. Тодуров), общественного здоровья (И. Хоменко).

Имена, традиции, школы, озарения... В преподавательском составе Академии пребывали М. Даль, Н. Амосов, М. Коломийченко, А. Трещинский, А. Шалимов, О. Авилова, Д. Панченко, Д. Сигалов, А. Коломийченко, Е. Скловский, Г. Педаченко, Н. Морозовский, Б. Ященко, другие личности непреходящей славы. Упомянем и плеяду проректоров (Л. Пелех, В. Левенец, Д. Мясоедов, Л. Бабынина, В. Мясников, А. Косаковский, И. Зозуля, Н. Гойда и др.).

Немногое о многом – так, очевидно, можно обозначить данные строки. Подчеркнем вновь, это как бы избранные места из многотомной летописи НМАПО им. П.Л. Шупика. И наконец, укажем, что наши страницы инициированы и генерированы на основе фундаментального исследования истории и развития Академии с первозданной детализацией и периодизацией, любезно предоставленного нам академиком Ю. Вороненко, за что выражаем ему глубокую признательность. Эти данные, несомненно, возникнут и в других публикациях о НМАПО.

Итак, перед медицинским читателем – лишь сигнальный обзор векового пути Академии. Пути воистину легендарного и просвещенного...

Подготовили ***Юрий Виленский, Виктория Яснопольская***

Доступность кардиометаболической терапии как фактор успеха в контроле над стенокардией

Несмотря на достижения фармакологии и малоинвазивной хирургии, хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается актуальной проблемой современной кардиологии. Антиангинальная фармакотерапия является основным компонентом лечения пациентов со стабильной стенокардией. Современная концепция лечения отводит главную роль препаратам, снижающим потребность миокарда в кислороде посредством изменения гемодинамических условий его функционирования. Результаты клинических исследований показывают, что каждый 3-й пациент испытывает симптомы стенокардии даже на фоне оптимального лечения нитратами, β-адреноблокаторами и антагонистами кальция (Boden W.E. et al., 2007). В связи с этим не ослабевает интерес врачей и исследователей к так называемой кардиометаболической терапии ИБС. В предлагаемом обзоре рассмотрены возможности данного подхода с точки зрения современных клинических рекомендаций и фармакоэкономики лечения стенокардии в реалиях отечественного здравоохранения.

Под метаболической терапией в кардиологии следует понимать улучшение энергетического метаболизма кардиомиоцитов путем фармакологического управления внутриклеточными процессами образования и переноса энергии без влияния на коронарный кровоток и гемодинамические условия функционирования миокарда (Воронков Л.Г., 2007).

Принцип метаболической терапии и ее клинические эффекты

Первой молекулой метаболического действия, которая была включена в европейские рекомендации по лечению пациентов с ИБС, стала молекула триметазидина. Механизм ее действия – переключение кардиомиоцитов на более эффективный путь получения энергии в условиях гипоксии. Триметазидин селективно ингибирует 3-кетоацил КоА-тиолазу (ключевой фермент окисления свободных жирных кислот) и повышает активность пируватдегидрогеназы – ключевого фермента окисления глюкозы. В результате подавляется окисление липидных субстратов в пользу более интенсивной утилизации глюкозы, что дает большее количество молекул аденозинтрифосфата (АТФ) на единицу потребленного в реакциях кислорода. Это переключение энергетического метаболизма приводит к увеличению синтеза АТФ в кардиомиоцитах, уменьшает тканевой ацидоз, возникающий при ишемии, и поддерживает сократительную функцию миокарда (Chrusciel P., 2014). При этом триметазидин не влияет на частоту сердечных сокращений и артериальное давление.

Клинические эффекты триметазидина у пациентов со стабильной стенокардией заключаются в уменьшении частоты приступов и приема нитратов для их купирования, увеличении толерантности к нагрузкам, сохранении сократительной функции миокарда.

Согласно отчету Европейского агентства по лекарственным средствам, в котором оценивались препараты триметазидина (EMA, 2012), эти эффекты терапии были подтверждены в клинических исследованиях длительностью от 2 нед до 3 мес. Триметазидин проявлял антиишемические свойства и улучшал результаты лечения стабильной стенокардии как в режиме монотерапии, так и в различных комбинациях с препаратами гемодинамического действия (β-блокатором или антагонистом кальция).

Место триметазидина в современных рекомендациях по лечению стабильной ИБС

Согласно действующим рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению пациентов с ИБС (Montalescot G. et al., 2013), первую линию симптоматической антиангинальной терапии составляют препараты гемодинамического действия: нитраты, β-адреноблокаторы и антагонисты кальция. Ко второй линии отнесены препараты с метаболическими эффектами и другими механизмами действия, в том числе триметазидин.

В унифицированном клиническом протоколе оказания медицинской помощи пациентам с ИБС, утвержденном Министерством здравоохранения Украины в 2015 г., алгоритм выбора препаратов для купирования и профилактики приступов стенокардии полностью соответствует положениям европейских рекомендаций.

На сегодня позиции триметазидина в европейских рекомендациях и отечественном протоколе лечения ИБС не ограничиваются дополнительным назначением при недостаточной эффективности препаратов первой линии. Вторая линия терапии становится первой у пациентов с непереносимыми побочными эффектами или противопоказаниями к приему β-блокаторов и антагонистов кальция. Триметазидин является альтернативой для назначения в качестве стартовой терапии, например, в случаях хронической ИБС на фоне артериальной гипотензии или синусовой брадикардии (частота сердечных сокращений <60 уд./мин), а также у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом.

Следует отметить, что сроки антиангинальной терапии ИБС не определены ни в европейских рекомендациях, ни в отечественном протоколе. Имеется в виду, что базисная терапия хронической ИБС является долгосрочной, то есть неопределенно длительной. Кроме приема короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии, все остальные компоненты терапии направлены на предотвращение ишемии миокарда и приступов. Только при условии регулярного приема препаратов (как первой, так и второй линии) достигается максимально возможный контроль над симптомами стенокардии.

Стоимость лечения – фактор риска или залог успеха?

В необходимости неопределенно долго принимать препараты кроется причина низкой приверженности пациентов к назначенному лечению. Значимую роль играют также особенности национального менталитета – отрицание постоянного приема препаратов в пользу намного более популярного среди украинцев курсового лечения, однако главным препятствием для большинства пациентов служит сегодня экономическая составляющая терапии. В условиях отсутствия системы страховой медицины в Украине расходы на лечение тяжелым бременем ложатся на плечи больного и его семьи. Потенциал базисной антиангинальной терапии ИБС используется недостаточно в связи с ростом ее стоимости. Это касается как гемодинамического, так и метаболического компонента. Типичные ситуации – недостаточная доза β-блокатора, злоупотребление дешевыми нитратами короткого действия и препаратами, содержащими валерьяну и барбитураты; курсовое лечение метаболитами без доказанной эффективности (АТФ, рибоксин) при игнорировании метаболических препаратов, входящих в протокол лечения ИБС. К сожалению, стоимость лекарства действительно становится дополнительным фактором риска для многих украинцев. И именно цена является основным критерием выбора препарата из представленных в аптеке. Наиболее доступным по цене среди триметазидинов модифицированного высвобождения является препарат ТРИДУКТАН МВ производства фармацевтического предприятия «Фарма Старт».

Завод ООО «Фарма Старт» был спроектирован специалистами чешской инжиниринговой компании Lab&Pharma, spol. s. r.o. и построен в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (GMP). Все производственные участки предприятия успешно прошли инспекции американских (FDA), швейцарских и европейских регуляторных органов. С 1 октября 2015 г. завод ООО «Фарма Старт» стал частью швейцарской фармацевтической группы Acino Pharma AG, которая уже более 170 лет специализируется на разработке и производстве высококачественных генерических и инновационных лекарственных средств, представленных в 80 странах мира (EMA).

Ежегодно фармацевтическое предприятие «Фарма Старт» вкладывает значительные средства в научно-исследовательскую деятельность, расширяя возможности в области создания новых высокоэффективных лекарственных средств. Так, благодаря собственному научно-исследовательскому центру по разработке лекарственных средств по технологиям замедленного высвобождения украинские пациенты имеют возможность принимать таблетку не 3, а 2 раза в день, что упрощает схему лечения, тем самым улучшая качество жизни больных.

ТРИДУКТАН МВ – триметазидин продленного действия. Особенностью ТРИДУКТАНА МВ являются оригинальная, не имеющая аналогов восковая матрица. **Пролонгированная форма позволяет сократить прием препарата до 2 раз в сутки. Это удобно для пациента и повышает его приверженность к терапии. (Genissel P., 2004).**

Предприятие «Фарма Старт» не ограничилось выведением на украинский рынок доступного по цене препарата триметазидина. Расширение охвата пациентов с ИБС и артериальной гипертензией (АГ) необходимой терапией стало возможным благодаря социальной программе «С заботой о соотечественнике». Ее суть состоит в том, что, приобретая в аптеке упаковку определенного препарата, покупатель дополнительно получает так называемую социальную упаковку. Для этого он должен взять у своего лечащего врача социальную карточку, где указаны аптеки города, принимающие участие в данной программе. Национальная программа «С заботой о соотечественнике» действует на всей территории Украины уже 9 лет и, в отличие от множества разовых акций других фармацевтических компаний, является бессрочной. Таким образом ООО «Фарма Старт» реализует принцип делать качественное лечение доступным. Из кардиологической группы продуктов в программу входят ТРИДУКТАН МВ (триметазидин), КЛИВАС 10, КЛИВАС 20 (розувастатин), комбинированный препарат для лечения АГ ДИОКОР СОЛО (валсартан), ДИОКОР (валсартан + гидрохлортиазид), ДИФОРС (валсартан + амлодипин). Подробнее о программе можно узнать на официальном сайте предприятия «Фарма Старт» (http://www.acino.ua/).

Выводы

- Несмотря на заслуженные позиции гемодинамических препаратов первой линии и бурное развитие технологий реваскуляризации миокарда, в современной практике лечения ИБС остается еще много места для применения метаболической антиангинальной терапии с целью улучшения контроля симптомов и повышения качества жизни пациентов.
- Триметазидин является наиболее изученной молекулой метаболического действия с доказанными свойствами уменьшать частоту и выраженность симптомов стенокардии без влияния на параметры гемодинамики.
- Назначение триметазидина дополнительно к препаратам гемодинамического действия (β-блокаторам и антагонистам кальция) или в качестве альтернативной терапии при непереносимости препаратов первой линии полностью соответствует европейской стратегии ведения пациентов с хронической ИБС, а также отечественному клиническому протоколу.
- ТРИДУКТАН МВ (триметазидин) соответствует европейским стандартам качества. Благодаря социальной инициативе производителя ТРИДУКТАН МВ остается самым доступным триметазидином модифицированного высвобождения на рынке Украины, что для многих пациентов имеет решающее значение в улучшении контроля над стенокардией.

TRID-PUB-062016-004

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***

Тридуктан МВ

Триметазидин МВ 35 мг

acino Switzerland

Энергия для сердца

- **лидер продаж в 2017 г.[1]**
- **снижает частоту приступов стенокардии[2]**
- **доступнее благодаря социальной программе[3]**

1. По количеству проданных упаковок среди препаратов триметазидина, ATC3-CO1E, 2017 г. Согласно данным PharmXplorer 2017 г.
2. Makolkin VI, Osadchiy KK. Trimetazidine Modified Release in the Treatment of Stable Angina: TRIUMPH Study TRImetazidine MR in Patients with Stable Angina: Unique Metabolic PatH. Clin Drug Investig. 2004;24(12):731-8.
3. Социальная программа — возможность приобретения упаковок №10 и №20 по специальной цене в рамках акций, проводимых совместно с дистрибьюторами ООО «Фарма Старт».

ТРИДУКТАН МВ. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с модифицированным высвобождением по 35 мг № 60 (20х3) в блистерах в пачке. **Состав:** 1 таблетка содержит триметазидина дигидрохлорида 35 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Кардиологические препараты. Триметазидин. Код АТС С01Е В15. **Фармакологическое действие.** Триметазидин предупреждает уменьшение внутриклеточного уровня АТФ, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранного натриево-калиевого потока при сохранении клеточного гомеостаза. Триметазидин тормозит β-окисление жирных кислот, блокируя длинноцепочную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-КАТ), что повышает окисление глюкозы. Усиление процесса окисления глюкозы оптимизирует энергетические процессы в клетках и поддерживает метаболизм энергии в условиях ишемии. **Показания.** Для симптоматического лечения взрослых пациентов со стабильной стенокардией при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии. **Побочные эффекты.** Головная боль, головокружения, абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота и рвота, сыпь, астения. **Условия отпуска.** По рецепту. Р.с. МЗ Украины № UA/5030/01/01. **Производитель:** ООО «Фарма Старт» Украина, 03124, г. Киев, бульвар И.Лепсе, 8. ООО «Фарма Старт» входит в группу компаний ACINO (Швейцария). Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

ООО «Фарма Старт» | бульвар Ивана Лепсе, 8 | Киев | 03124 | Украина
Компания Acino Group, Швейцария | Телефон: +38 044 281 2333
www.acino-pharma.com

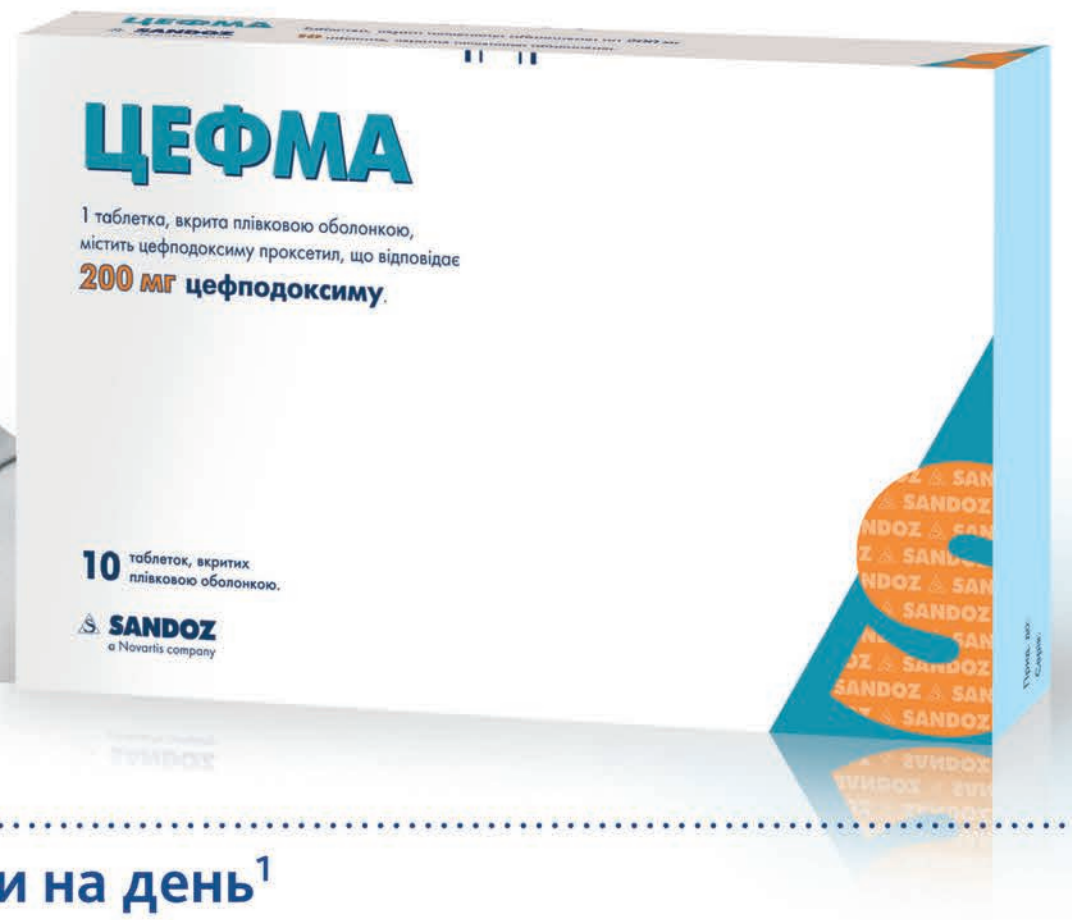
TRID-PIM-072017-011

ЦЕФМА

цефподоксиму
проксетил

ЄДИНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ЦЕФПОДОКСИМ В УКРАЇНІ![2]

ЄВРОПЕЙСЬКА ЯКІСТЬ[1]



- Доступний за ціною[2]
- Приймається: 200 мг 2 рази на день[1]
- Виробляється в Австрії згідно сучасних європейських стандартів[1]

ПРЕПАРАТ ВИБОРУ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЯМИ ЛОР ОРГАНІВ[3]

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТУ

Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить цефподоксиму проксетил, що відповідає200 мг цефподоксиму; допоміжні речовини: натрію лаурилсульфат, лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Код АТХ J01D D13. **Показання:** лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками: інфекції ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт); інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, пароніхія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. **Спосіб застосування та дози.** Синусит: 200 мг 2 рази на добу. **Діти:** Таблетки призначають дітям віком від 12 років по 100 мг 2 рази на добу.

Список літератури.
1. Інфструкція для медичного застосування препарату
2. Державний реєстр лікарських засобів України http://www.drlz.com.ua/ за станом на 30.01.2017 року.
3. Наказ МОЗ України №181 від 24.03.2009 р., «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія»
4. http://pharmbase.com.ua/poisk1/ - для порів-няння використовувалися середньозважені аптечні ціни за січень 2017

Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш докладної інформації див.інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску. За рецептом.
РП UA/14864/01/02, видане МОЗ України.
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
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

SANDOZ A Novartis Division

3-02-ЦФА-АИГ-0117