1 (30) 2014

Издательский дом «Здоров'я України. Медичні видання»

Рациональная фармакотерапия

Раціональна фармакотерапія

Научно-практический журнал для врачей

Основан в октябре 2006 г.

Периодичность – 4 раза в год.

СОДЕРЖАНИЕ

Взгляд специалиста

Сучасні підходи до стратифікації ризику та лікування артеріальної гіпертензії
О.Я. Королюк, Ю.М. Панчишин, З.О. Гук-Лешневська 5

Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких и проблема тактики антибиотикотерапии у госпитализированных больных
О.А. Яковлева, Н.В. Щербенюк, С.А. Иванова 10

Застосування діуретиків за умов порушеного вуглеводного метаболізму
О.М. Радченко, О.Я. Королюк 14

Экспертный центр информирует

Фармаконагляд: головні результати 2013 року
О.В. Матвєєва, В.П. Яйченя, О.І. Євко, І.О. Логвіна 18

Здоров'я через щеплення
О.О. Нагорна, О.В. Матвєєва, В.А. Васильєва та ін 23

События

Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку.. 25

Знаходити правильні складові для управлінських рішень в охороні здоров'я
О.М. Заліська, К.Л. Косяченко та ін. 32

Обзор

Саркоидоз органов дыхания в клинической практике
Д.В. Сергиенко 37

Автозапальні синдроми: клініка, діагностика, лікування
Я.Є. Бойко 44

Аллохол – эффективность и безопасность, доказанная временем
О.Я. Бабак 53

Ивабрадин и β-адреноблокаторы: клинико-фармакологический и учебно-методический аспекты
Л.И. Казак, А.М. Дорошенко 56

Клинические исследования

Оценка эффективности применения препарата Синупрет в комплексной терапии острого и хронического синусита
А.А. Блоцкий, М.Ю. Цепляев 61

Рекомендации

Гострий бактеріальний риносинусит у дітей і дорослих
Рекомендації Американського товариства інфекційних захворювань (квітень 2012 р.) 66

Медичні журнали для лікаря-практика

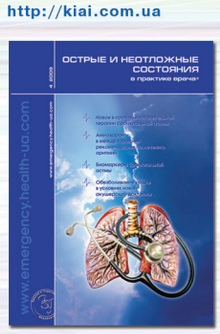
Рациональная фармакотерапия
96488
http://rpht.com.ua

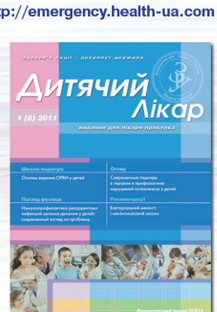
Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия
96489
http://neuro.health-ua.com

Практична ангіологія
94976
http://angio.health-ua.com

Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія
94977
http://kiai.com.ua

Острые и неотложные состояния в практике врача
95403
http://emergency.health-ua.com





Дитячий лікар
37812
http://d-l.com.ua

Медицинские аспекты здоровья женщины
95404
http://mazg.com.ua

Медицинские аспекты здоровья мужчины
89519
www.mazm.com.ua

Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40

Учредитель
Игорь Иванченко

Издатель
ООО «Инфомедиа ЛТД»

Генеральный директор
Татьяна Артюнина

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Шеф-редактор
Наталия Ткаченко
natalia_tkachenko@yahoo.com
Tkachenko@id-zu.com

Медицинский редактор
Наталия Купко

Литературные редакторы, корректоры
Алина Яцко, Галина Занько

Верстка/дизайн
Александр Ждан

Начальник отдела рекламы
Анастасия Чаплыженко

Менеджер по рекламе
Екатерина Панасевич
(044) 391-31-42
panasevich@id-zu.com

Отдел подписки и распространения
(044) 391-31-40
Parubec@id-zu.com

Журнал издается 4 раза в год.
Тираж 10 000 экз.
Подписной индекс – 96488.

Регистрационное свидетельство
КВ № 11388-261Р от 23.06.2006 г.

Подписано в печать 25.03.2014 г.
Напечатано ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим»,
ул. Сурикова, 3, г. Киев, 03035

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы.
Материалы с пометкой «Р» публикуются на правах рекламы. Пометка «Р» используется для публикаций рекламного характера, которые содержат информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, а также лекарственных средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию.
Публикации с пометкой «I» содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников.
Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 № 123/96-ВР «О лекарственных средствах».
Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие указанные материалы для их размещения в издании.
Полное или частичное воспроизведение или размножение любым способом материалов, опубликованных в этом издании, допускается только с письменного разрешения редакции и с ссылкой на источник.
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции
ул. Светлицкого, 35а,
г. Киев, 04123
Тел.: (044) 391-31-46, 391-31-40

научно-практический журнал для врачей

рациональная фармакотерапия

Идея журнала принадлежит профессору Алексею Павловичу Викторову (03.05.1945-28.04.2011) и профессору Владимиру Ивановичу Мальцеву (09.06.1948-23.05.2008)

Научные консультанты

Матвеева Елена Валерьевна
Морозов Анатолий Николаевич

Редакционная коллегия

Голопыхо Лариса Ивановна
Дзяк Георгий Викторович
Думенко Татьяна Михайловна
Евко Ольга Ивановна
Казимирко Виталий Казимирович
Ковтун Людмила Ивановна
Коняева Елена Ивановна
Крамарев Сергей Александрович
Логвина Ирина Александровна
Лукьянчук Виктор Дмитриевич
Посохова Екатерина Антоновна

Редакционный совет

Бабак Олег Яковлевич (Харьков)
Белоусов Юрий Борисович (Москва)
Биловол Александр Николаевич (Харьков)
Войтенко Юрий Николаевич (Киев)
Горовенко Наталья Григорьевна (Киев)
Горчакова Надежда Александровна (Киев)
Дмитриев Виктор Александрович (Москва)
Дранник Георгий Николаевич (Киев)
Дроговоз Светлана Мефодиевна (Харьков)
Зименковский Андрей Борисович (Львов)
Зупанец Игорь Альбертович (Харьков)
Ишмухаметов Айдар Аратович (Москва)
Коваленко Владимир Николаевич (Киев)
Колесник Николай Алексеевич (Киев)
Корпачев Вадим Валерьевич (Киев)
Кравчун Нонна Александровна (Харьков)
Лепахин Владимир Константинович (Москва)
Напреенко Александр Константинович (Киев)
Пиняжко Олег Романович (Львов)
Поворознюк Владислав Владимирович (Киев)
Пухлик Борис Михайлович (Винница)
Рудык Юрий Степанович (Харьков)
Трахтенберг Исаак Михайлович (Киев)
Чекман Иван Сергеевич (Киев)
Черных Валентин Петрович (Харьков)

Сучасні підходи до стратифікації ризику та лікування артеріальної гіпертензії

О.Я. Королюк, к.мед.н., асистент,
Ю.М. Панчишин, к.мед.н., доцент,
З.О. Гук-Лешневська, к.мед.н., доцент,
кафедра внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

У 2013 році з'явилися нові рекомендації Європейської асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (АГ) [1]. У порівнянні з попередніми рекомендаціями 2007 року [2] дещо змінилися підходи до стратифікації ризику **(рис. 1)**. Зокрема, вилучено групу з нормальними показниками артеріального тиску (систолічного [САТ] в межах 120-129 мм рт. ст. та діастолічного [ДАТ] в межах 80-84 мм рт. ст.). Розмежовано осіб із трьома і більше факторами ризику та пацієнтів із безсимптомним пошкодженням органів, хронічним захворюванням нирок (ХЗН) 3-ї стадії та цукровим діабетом (ЦД). При однаковому рівні артеріального тиску (АТ) пацієнти з багатьма факторами ризику мають нижчий ризик серцево-судинних ускладнень, ніж хворі з безсимптомним пошкодженням органів, ХЗН 3-ї стадії та ЦД. Це вказує на важливість ранньої діагностики пошкоджень органів-мішеней та ЦД, розрахунку швидкості клубочкової фільтрації усім хворим на АГ.

Ознаками *безсимптомного пошкодження органів* є:

- гіпертрофія лівого шлуночка за даними електрокардіографії (критерій Корнелла > 244 мВ × мс або R_{aVL} > 1,1 мВ, або індекс Соколова – Лайона > 3,5 мВ) чи ехокардіографії (індекс маси міокарда лівого шлуночка > 115 г/м^2 у чоловіків, > 95 г/м^2 у жінок);
- гіпертензивна ретинопатія II ступеня за N. Keith et al. (1939) за даними дослідження очного дна (звуження артеріол сітківки, розширення вен, компресія вен у ділянках артеріо-венозних перехресть);
- пошкодження судин:
  - пульсовий тиск ≥ 60 мм рт. ст. в осіб віком понад 60 років;
  - товщина комплексу інтима-медіа сонних артерій > 0,9 мм або виявлення атеросклеротичних бляшок при ультрасонографії;
  - швидкість поширення каротидно-феморальної пульсової хвилі > 10 м/с за даними допплерівського ультразвукового чи магнітно-резонансного досліджень або апланаційної тонометрії;
  - індекс АТ гомілка/плечова артерія < 0,9;
- пошкодження нирок:
  - мікроальбумінурія 30-300 мг/добу;
  - розрахована швидкість клубочкової фільтрації 30-59 мл/хв/1,73 м^2, що відповідає ХЗН 3-ї стадії.

ЦД надалі вважається вагомим чинником серцево-судинного ризику, тоді як метаболічний синдром, наявність якого враховували у 2007 році, у теперішній стратифікації ризику не фігурує як окремий показник. Критеріями ЦД є рівні глікемії в плазмі крові: ≥ 7 ммоль/л натще і/або ≥ 11,1 ммоль/л на 120-й хвилині після перорального вживання 75 г глюкози, розчиненої у воді. У 2011 році ВООЗ було затверджено ще один неглікемічний критерій ЦД – рівень глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} ≥7 % [3].

До категорії дуже високого ризику належать особи із встановленим серцево-судинним захворюванням **(табл. 1)**, ХЗН 4-5-ї стадії (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м^2, протеїнурія > 300 мг/добу) або хворі на ЦД з іншими факторами ризику чи безсимптомним пошкодженням органів, ***незалежно від рівня АТ***. В осіб із АГ 3 ступеня, безсимптомним пошкодженням органів, ХЗН 3-ї стадії чи ЦД ризик визначено як високий – дуже високий [1].

Таблиця 1. Серцево-судинні захворювання

Захворювання мозкових судин	Геморагічний чи ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака
Ішемічна хвороба серця	Інфаркт міокарда, стенокардія, реваскуляризація міокарда шляхом черезшкірного коронарного втручання чи аорто-коронарного шунтування
Серцева недостатність	Серцева недостатність зі зниженою/збереженою фракцією викиду лівого шлуночка
Інші	Симптомне ураження артерій нижніх кінцівок (переміжна кульгавість), ретинопатія III-IV ступенів за N. Keith et al. (крововиливи, ексудати, набряк диску зорового нерва)

RFT_1(30).indb 5 27.03.2014 12:40:37

Фактори ризику, субклінічне пошкодження органів чи захворювання	2007 Рівень артеріального тиску (мм рт. ст.)				
	Нормальний (САТ 120-129/ ДАТ 80-84)	Високий нормальний (САТ 130-139/ДАТ 85-89)	АГ 1 ступеня (САТ 140-159/ ДАТ 90-99)	АГ 2 ступеня (САТ 160-179/ ДАТ 100-109)	АГ 3 ступеня (САТ ≥ 180/ДАТ ≥ 110)
Немає інших факторів ризику	Середньопопуляційний ризик		Додатковий ризик низький	Додатковий ризик середній	Додатковий ризик високий
1-2 фактори ризику	Додатковий ризик низький	Додатковий ризик низький	Додатковий ризик середній	Додатковий ризик середній	Додатковий ризик дуже високий
≥ 3 факторів ризику, субклінічне пошкодження органів, метаболічний синдром чи ЦД	Додатковий ризик середній	Додатковий ризик високий	Додатковий ризик високий	Додатковий ризик високий	Додатковий ризик дуже високий
Установлене серцево-судинне чи ниркове захворювання	Додатковий ризик дуже високий	Додатковий ризик дуже високий	Додатковий ризик дуже високий	Додатковий ризик дуже високий	Додатковий ризик дуже високий

Фактори ризику, БПО чи захворювання	2013 Рівень артеріального тиску (мм рт. ст.)			
	Високий нормальний (САТ 130-139 чи ДАТ 85-89)	АГ 1 ступеня (САТ 140-159 чи ДАТ 90-99)	АГ 2 ступеня (САТ 160-179 чи ДАТ 100-109)	АГ 3 ступеня (САТ ≥ 180 чи ДАТ ≥ 110)
Немає факторів ризику		Ризик низький	Ризик середній	Ризик високий
1-2 фактори ризику	Ризик низький	Ризик середній	Ризик середній-високий	Ризик високий
≥ 3 факторів ризику	Ризик низький-середній	Ризик середній-високий	Ризик високий	Ризик високий
БПО, ХЗН 3-ї стадії, ЦД	Ризик середній-високий	Ризик високий	Ризик високий	Ризик середній-високий-дуже високий
Симптомне серцево-судинне захворювання, ХЗН ≥ 4-ї стадії чи ЦД + фактори ризику/БПО	Ризик дуже високий	Ризик дуже високий	Ризик дуже високий	Ризик дуже високий

Примітки: БПО – безсимптомне пошкодження органів; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; САТ – систолічний артеріальний тиск; ХЗН – хронічне захворювання нирок; ЦД – цукровий діабет.

Рисунок 1. Порівняння рекомендацій щодо стратифікації ризику у 2007 та 2013 рр.

До *основних факторів ризику* належать такі:

- чоловіча стать;
- вік > 55 років у чоловіків та > 65 років у жінок;
- куріння;
- дисліпідемія (вміст загального холестерину > 4,9 ммоль/л і/або холестерину ліпопротеїнів низької щільності [ЛПНЩ] > 3,0 ммоль/л і/або холестерину ліпопротеїнів високої щільності < 1,0 ммоль/л у чоловіків та < 1,2 ммоль/л у жінок і/або тригліцеридів > 1,7 ммоль/л);
- рівень глюкози у плазмі крові 5,6-6,9 ммоль/л натще і/або 7,8-11,0 ммоль/л на 120-й хвилині після перорального вживання 75 г глюкози, розчиненої у воді;
- ожиріння (індекс маси тіла [ІМТ] > 30 кг/м^2), абдомінальний тип (окружність талії ≥ 102 см у чоловіків і ≥ 88 см у жінок);
- ранній початок серцево-судинних захворювань у членів родини (до 55 років у чоловіків; до 65 років у жінок) [1].

Підходи до лікування

Рішення щодо стратегії лікування рекомендується приймати залежно від початкового рівня серцево-судинного ризику (клас I, рівень доказовості B). На сьогодні немає переконливих доказів необхідності медикаментозної терапії у пацієнтів із АГ 1 ступеня та низьким чи середнім ризиком, а також у пацієнтів з високим нормальним АТ [1].

Модифікація способу життя є основою первинної профілактики АГ та важливою складовою лікування **(рис. 2)**. Рекомендовано:

- зменшити вживання кухонної солі до 5-6 г/добу;
- підвищити споживання овочів, фруктів та нежирних молочних продуктів;
- вживати алкоголь у дозах, що відповідають < 20-30 г етанолу на день для чоловіків та < 10-20 г для жінок;
- припинити курити;
- зменшити масу тіла (ІМТ ≤ 25 кг/м^2);
- виконувати динамічні вправи помірної інтенсивності протягом ≥ 30 хв щодня.

Цільових рівнів САТ < 140 мм рт. ст. рекомендується досягнути хворим таких категорій:

- низький та середній ризик;
- цукровий діабет;
- ішемічна хвороба серця;
- хронічне захворювання нирок;
- інсульт чи транзиторна ішемічна атака в анамнезі.

RFT_1(30).indb 6 27.03.2014 12:40:37

Фактори ризику, БПО чи захворювання	2013 Рівень артеріального тиску (мм рт. ст.)			
	Високий нормальний (САТ 130-139 чи ДАТ 85-89)	АГ 1 ступеня (САТ 140-159 чи ДАТ 90-99)	АГ 2 ступеня (САТ 160-179 чи ДАТ 100-109)	АГ 3 ступеня (САТ ≥ 180 чи ДАТ ≥ 110)
Немає факторів ризику	Заходи не вживаються	МСЖ кілька місяців → АГЗ, досягнення АТ < 140/90	МСЖ кілька тижнів → АГЗ, досягнення АТ < 140/90	МСЖ, негайно АГЗ, досягнення АТ < 140/90
1-2 фактори ризику	МСЖ	МСЖ кілька тижнів → АГЗ, досягнення АТ < 140/90	МСЖ кілька тижнів → АГЗ, досягнення АТ < 140/90	МСЖ, негайно АГЗ, досягнення АТ < 140/90
≥ 3 факторів ризику	МСЖ	МСЖ кілька тижнів → АГЗ, досягнення АТ < 140/90	МСЖ + АГЗ, досягнення АТ < 140/90	МСЖ, негайно АГЗ, досягнення АТ < 140/90
БПО, ХЗН 3-ї стадії, ЦД	МСЖ	МСЖ + АГЗ, досягнення АТ < 140/90	МСЖ + АГЗ, досягнення АТ < 140/90	МСЖ, негайно АГЗ, досягнення АТ < 140/90
Симптомне серцево-судинне захворювання, ХЗН ≥ 4-ї стадії чи ЦД + фактори ризику/БПО	МСЖ	МСЖ + АГЗ, досягнення АТ < 140/90	МСЖ + АГЗ, досягнення АТ < 140/90	МСЖ, негайно АГЗ, досягнення АТ < 140/90

Примітки: АГЗ – антигіпертензивні засоби; АТ – артеріальний тиск; БПО – безсимптомне пошкодження органів; ДАТ – діастолічний АТ; МСЖ – модифікація способу життя; САТ – систолічний АТ; ХЗН – хронічне захворювання нирок; ЦД – цукровий діабет.

Рисунок 2. Тактика щодо контролю артеріального тиску у різних категорій хворих

Особам віком до 80 років із САТ ≥ 160 мм рт. ст. рекомендовано знижувати його до значення в межах від 150 до 140 мм рт. ст. (клас I, рівень доказовості A) [4]. Пацієнтам віком понад 80 років рекомендовано знижувати САТ до значення в межах 150-140 мм рт. ст., якщо це забезпечує добрий фізичний і психічний стан (клас I, рівень доказовості B) [1]. Цільовий рівень ДАТ < 90 мм рт. ст. рекомендується усім категоріям, за винятком хворих на ЦД, яким слід знижувати ДАТ до < 85 мм рт. ст. (клас I, рівень доказовості A) [1].

Антигіпертензивними препаратами першої лінії є засоби, які при застосуванні в еквівалентних дозах забезпечують зниження АТ і суттєве зменшення ризику серцево-судинних ускладнень. Як початкову монотерапію рекомендують (клас I, рівень доказовості A):

- діуретики (тіазидні, хлорталідон та індапамід);
- β-блокатори (ББ);
- блокатори кальцієвих каналів (БКК);
- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ);
- блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II).

Призначаючи лікування, слід обов'язково враховувати протипоказання **(табл. 2)** [1].

У деяких клінічних ситуаціях слід віддавати перевагу певним антигіпертензивним засобам **(табл. 3)** [1].

Після початку терапії слід проводити повторні огляди пацієнтів кожні 2-4 тижні з метою оцінки ефективності лікування (досягнення цільових рівнів тиску) та виявлення можливих побічних ефектів. У разі досягнення цільових рівнів тиску інтервали між оглядами можна збільшити до кількох місяців [1].

Комбіновану антигіпертензивну терапію можна відразу призначати особам із високим і дуже високим ризиком за умови значно підвищеного рівня АТ. Інтенсифікація терапевтичних режимів здійснюється при неможливості досягнення цільових рівнів тиску, переважно шляхом комбінації 2 або 3 засобів **(рис. 3)** [1].

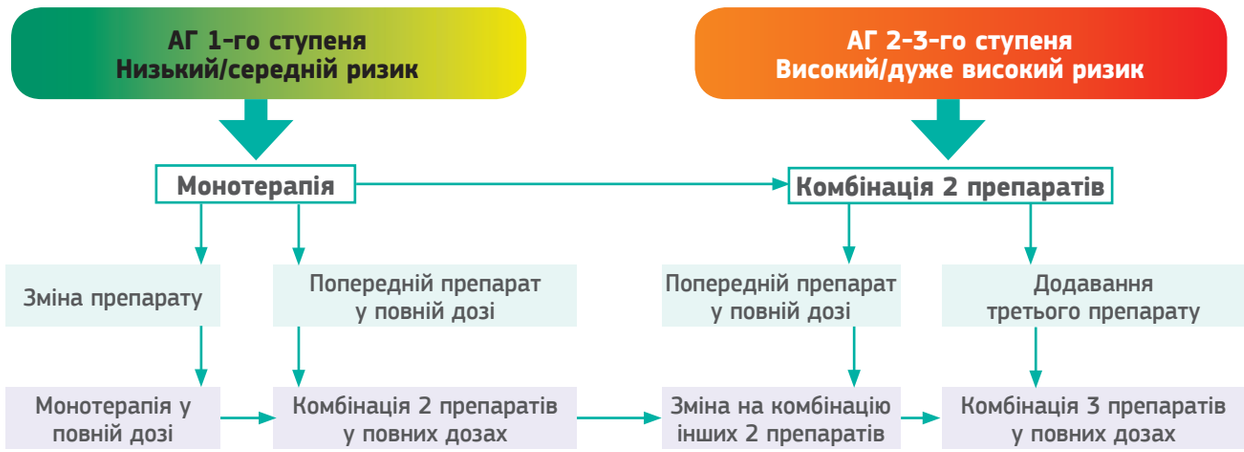
Серед великої кількості досліджень можна виокремити лише кілька, присвячених вивченню дії комбінації препаратів. У дослідженні ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation trial) порівнювали ефективність поєднання «іАПФ + діуретик» і плацебо у хворих на ЦД. Було виявлено зменшення частоти мікро- і макросудинних ускладнень на 9% (p = 0,04) [5]. У дослідженні HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) порівнювали дію аналогічної комбінації і плацебо у хворих літнього віку. Виявлено зменшення серцево-судинних ускладнень на 34% (p < 0,001) [6]. У дослідженні LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction) було виявлено зменшення частоти інсультів на 26% (p = 0,04) у хворих на АГ з гіпертрофією лівого шлуночка, які лікувалися комбінацією «БРА II + діуретик» у порівнянні з групою, що приймала «ББ + діуретик» [7]. Дослідження SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) підтвердило ефективність такої комбінації у зменшенні частоти нефатальних інсультів на 28% (p = 0,04) у хворих віком ≥ 70 років у порівнянні з групою, що приймала «плацебо + діуретик» [8]. У дослідженні FEVER (The Felodipine Event Reduction) порівнювали ефективність поєднання «БКК + діуретик» та «плацебо + діуретик»; виявлено зменшення серцево-судинних подій на 27% (p < 0,001) [9]. У дослідженні ASCOT-BPLA (Blood Pressure-Lowering Arm of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) при порівнянні дії комбінацій «іАПФ + БКК» та «ББ + діуретик» у гіпертоніків із факторами ризику показано, що ризик серцево-судинних подій був на 16% менший у групі «іАПФ + БКК» (p < 0,001) [10]. Перевагу цієї комбінації над комбінацією «іАПФ + діуретик» підтверджує дослідження ACCOMPLISH (The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapyin Patients Living with Systolic Hypertension), яке проводилося у такій самій когорті хворих та продемонструвало зменшення частоти серцево-судинних подій на 21% (p < 0,001) [11]. Рекомендації щодо комбінації антигіпертензивних препаратів показано на **рисунку 4** [1].

RFT_1(30).indb 7 27.03.2014 12:40:37

Таблиця 2. Протипоказання до застосування антигіпертензивних препаратів

Препарати	Протипоказання
Тіазидні діуретики	**Абсолютні:** Подагра **Можливі:** Метаболічний синдром, порушення толерантності до глюкози, вагітність, гіперкальціємія, гіпокаліємія
ББ	**Абсолютні:** Бронхіальна астма, АВ-блокада 2-3-го ступеня **Можливі:** Метаболічний синдром, порушення толерантності до глюкози, спортсмени і фізично активні особи, ХОЗЛ (за винятком ББ із вазодилатуючим ефектом)
БКК (дигідропіридини)	**Можливі:** Тахікардія, серцева недостатність
БКК (верапаміл, дилтіазем)	**Абсолютні:** АВ-блокада 2-3-го ступеня, трифасцикулярна блокада, тяжка дисфункція лівого шлуночка, серцева недостатність
іАПФ	**Абсолютні:** Вагітність, ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, двобічний стеноз ниркових артерій **Можливі:** Жінки фертильного віку
БРА II	**Абсолютні:** Вагітність, гіперкаліємія, двобічний стеноз ниркових артерій **Можливі:** Жінки фертильного віку
Антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів	**Абсолютні:** Гостра чи тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв), гіперкаліємія

Примітки: АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада; ББ – β-блокатори; БКК – блокатори кальцієвих каналів; БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II; іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.



Перехід до більш інтенсивного режиму лікування повинен здійснюватися, якщо не досягається цільовий рівень тиску

Рисунок 3. Схеми антигіпертензивної терапії для досягнення цільових рівнів тиску

За результатами останніх досліджень, єдиною небажаною комбінацією є поєднання кількох блокаторів ренін-ангіотензинової системи. Зокрема, одночасне застосування іАПФ та БРА II у дослідженні ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) супроводжувалося суттєвим збільшенням частоти випадків термінальної стадії ХЗН [12, 13]. Аналогічні результати спостерігали в дослідженні ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using CardioRenal Disease Endpoints), яке проводилося за участю хворих на ЦД і було достроково припинено через значно вищу кількість випадків інсульту і термінальної стадії ХЗН у групі хворих, які вживали інгібітор реніну (аліскірен) у комбінації з іАПФ чи БРА II [14].

Лікування за наявності супутніх факторів ризику. Пацієнтам із АГ та середнім і високим ризиком рекомендовано призначати статини до досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ < 3,0 ммоль/л. Хворим на АГ із проявами ішемічної хвороби серця рекомендують досягнути рівня ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л. Гіпертонікам із попередніми серцево-судинними ускладненнями, зниженою функцією нирок та особам із високим ризиком рекомендовано вживати аспірин у малих дозах. Аспірин не показаний хворим на АГ із низьким і середнім ризиком, оскільки абсолютна користь і шкода від застосування є однаковими. Хворим на АГ з цукровим діабетом рекомендована антидіабетична терапія з метою досягнення цільових рівнів HbA_{1c} < 7,0%. Для осіб старшого віку з довшою тривалістю ЦД, більшою кількістю супутніх захворювань і високим ризиком цільовим є вміст HbA_{1c} < 7,5-8,0% [1].

Повторну оцінку факторів ризику та діагностику безсимптомного пошкодження органів слід проводити не рідше, ніж раз на два роки [1]. Таким чином, рекомендації 2013 року наголошують на:

RFT_1(30).indb 8 27.03.2014 12:40:37

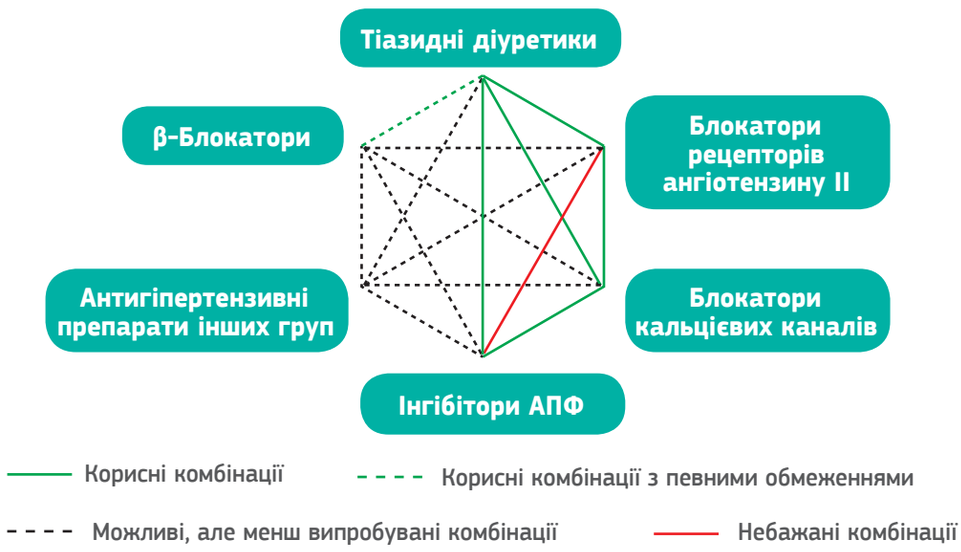


Рисунок 4. Комбінації антигіпертензивних препаратів

Таблиця 3. Вибір препаратів у певних клінічних ситуаціях

Клінічні стани	Рекомендовані антигіпертензивні засоби
Безсимптомне пошкодження органів	
Гіпертрофія лівого шлуночка	іАПФ, БКК, БРА II
Безсимптомний атеросклероз	БКК, іАПФ
Мікроальбумінурія	іАПФ, БРА II
Порушення функції нирок (ХЗН 1-3-ї стадії)	іАПФ, БРА II
Клінічні серцево-судинні ускладнення	
Інсульт в анамнезі	Будь-який засіб, що ефективно знижує АТ
Інфаркт міокарда в анамнезі	ББ, іАПФ, БРА II
Стенокардія	ББ, БКК
Серцева недостатність	Діуретики, ББ, іАПФ, БРА II, АРМ
Аневризма аорти	ББ
Фібриляція передсердь, попередження	БРА II, іАПФ, ББ, АРМ
Фібриляція передсердь, контроль частоти шлуночкових скорочень	ББ, недигідропіридинові БКК
Термінальна стадія ХЗН/ протеїнурія	іАПФ, БРА II
Захворювання периферійних артерій	іАПФ, БКК
Інші	
ІХС (у людей старшого віку)	Діуретики, БКК
Метаболічний синдром	іАПФ, БРА II, БКК
Цукровий діабет	іАПФ, БРА II
Вагітність	Метилдопа, ББ, БКК

Примітки: АРМ – антагоністи рецепторів мінералокортикоїдів; іАПФ – інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту; ББ – β-блокатори; БКК – блокатори кальцієвих каналів; БРА II – блокатори рецепторів ангіотензину II; ІХС – ішемічна хвороба серця; ХЗН – хронічне захворювання нирок.

- особливій потребі в постійному медичному контролі хворих на АГ;
- важливості постійного вимірювання артеріального тиску в домашніх умовах;
- необхідності освіти пацієнтів щодо ризику серцево-судинних ускладнень.

Лікування артеріальної гіпертензії є надзвичайно важливим і водночас непростим завданням, оскільки воно є тривалим, передбачає практично постійний прийом медикаментів, що тягне за собою неабиякі економічні витрати пацієнта. Ще однією причиною неадекватного лікування таких пацієнтів та виникнення у них тяжких ускладнень, які зрештою призводять до ще більших фінансових витрат та втрати працездатності, є необізнаність щодо вибору, комбінації та дозування препаратів у різних категорій пацієнтів.

Література

1. Mancia G., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2013; 34: 2159-2219.
2. Mancia G., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2007; 28: 1462-1536.
3. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus / Abbreviated Report of a WHO Consultation. – Geneva, 2011. – 25 p.
4. Zanchetti A., et al. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical re-appraisal // J. Hypertens. 2009; 27: 923-934.
5. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / ADVANCE Collaborative Group // Lancet. 2007; 370: 829-840.
6. Beckett N.S., et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1887-1898.
7. Dahlof B., et al. LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // Lancet. 2002; 359: 995-1003.
8. Lithell H., et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // J. Hypertens. 2003; 21: 875-886.
9. Liu L., et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients // J. Hypertens. 2005; 23: 2157-2172.
10. Dalhof B., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs. atenolol adding bendroflumethiazide as required in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2005; 366: 895-906.
11. Jamerson K., et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N. Engl. J. Med. 2008; 359: 2417-2428.
12. Mann J.F., et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial // Lancet. 2008; 372: 547-553.
13. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1547-1559.
14. Parving H.H., et al. Cardiorenal endpoints in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2012; 367: 2204-2213.

RFT_1(30).indb 9 27.03.2014 12:40:38

Инфекционное обострение хронической обструктивной болезни легких и проблема тактики антибиотикотерапии у госпитализированных больных

О.А. Яковлева, д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой[1],
Н.В. Щербенюк, ассистент[1],
С.А. Иванова, д.мед.н., доцент[2],
[1]кафедра клинической фармации и клинической фармакологии,
[2]кафедра микробиологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Реальная частота использования антибиотиков (АБ) как врачами, так и при самолечении в Украине мало известна, хотя показания к ним сохраняются практически во всех отраслях медицины [6]. Изменчивость микроорганизмов и их адаптация к действию АБ настолько совершенна и разнообразна, что при появлении любых новых групп АБ вскоре появляется информация о развитии возрастающей резистентности к ним. Со времени первых сообщений о резистентности в 1940-х годах эта проблема становится все более актуальной во всем мире. Так, резистентные к метициллину штаммы золотистого стафилококка (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus,* MRSA) были описаны в 1961 году, уже через 2 года применения этого АБ [7].

Опасность этой ситуации побудила к созданию ряда организационных форм ее контроля и прогноза. В 2001 году ВОЗ разработала Рекомендации по наблюдению за антибиотикорезистентностью, что требовало внедрения методов эпидемиологического контроля на локальном, региональном и национальном уровнях. Так, Европейская система контроля (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS) постоянно анализирует тенденции развития этого процесса, включая 31 страну, 917 лабораторий и 1400 больниц (данные до 2008 года) [9, 7], работающих по единому протоколу и имеющих возможность обмениваться информацией в системе EARSS-ibis. В Германии закон о контроле нозокомиальных инфекций (Krankenhaus Infection Surveillance System [KISS], январь 2001 г.) обязует регистрировать опасные мультирезистентные штаммы микроорганизмов, также как и аналогичные программы в США. Актуальность проблемы подчеркивает и та ситуация, что с 1970-х годов смертность от инфекционных болезней в развитых странах не уменьшается [7].

Следует, безусловно, повторить за профессором А.П. Викторовым и соавторами (2006): «Часто, рассматривая различные вопросы эффективного и безопасного применения лекарственных средств, мы обращаемся к зарубежному опыту, широко цитируя и интерпретируя данные, полученные нашими коллегами в различных странах, подчас забывая о том, что располагаем огромным и нуждающимся в преломлении к нашим условиям жизни информационным полем» [1]. Однако, к сожалению, и сегодня в Украине «продолжающееся необузданное, нередко неадекватное применение, включая самолечение» [1], бесконтрольное применение АБ сохраняется, несмотря на попытки его ограничения рецептурной продажей. И если относительно стационаров хирургического профиля и интенсивной терапии настороженность к развитию антибиотикорезистентности присутствует в отдельных публикациях [7], то ситуация в терапевтических стационарах остается неконтролируемой из-за отсутствия четких программ и критериев контроля. Задачам оценки ситуации может служить клиническая фармакоэпидемиология, однако она недостаточно представлена в научных проблемах Украины.

С этими предпосылками нами впервые в Украине проведен *сравнительный фармакоэпидемиологический анализ применения АБ при инфекционном обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в 2007 и 2011 годах.* Проблема инфекционного обострения ХОБЛ остается одной из ведущих в пульмонологии, с учетом прогнозируемого увеличения заболеваемости ею в следующих десятилетиях. Частота ХОБЛ, как напоминает «Европейская белая книга легких» в новой редакции (European Lung White Book, 2013), будет возрастать, сопровождаясь увеличением смертности к 2030 году. По данным Доклада рабочей группы Глобальной инициативы по ХОБЛ (**G**lobal Initiative for Chronic **O**bstructive **L**ung **D**esease, GOLD), количество больных ХОБЛ II-IV стадий старше 40 лет достигает 260 млн, частота госпитализаций – до 1,1 млн в год, смертность – до 150 000 в 28 странах Европы.

RFT_1(30).indb 10 27.03.2014 12:40:38

Еще 17 млн составляют пациенты с ХОБЛ I стадии [10]. Неуклонное прогрессирование болезни, неблагоприятные прогнозы уже во II стадии [5, 12] требуют пристального внимания к оптимальной химиотерапии ее обострений для исключения ошибочной тактики и неоправданных назначений [8].

Целью исследования была оценка реальной ситуации с применением антибактериальной терапии при инфекционном обострении ХОБЛ в стационарах города Винницы в 2011 году.

Материалы и методы

По материалам архивных данных проведен ретроспективный анализ данных о назначении антибактериальных препаратов 268 больным с верифицированным диагнозом ХОБЛ, лечившихся в стационарах города в 2011 году. Полученные результаты сопоставлены с результатами аналогичного анализа, сделанного в 2007 году (у 321 пациента). Результаты копировались в разработанный нами детальный протокол, что позволило оценить количественные (структуру назначений) и качественные (по отдельным лекарственным препаратам) особенности предпочтений при выборе АБ врачами. В анализ вошли также клинико-лабораторные и инструментальные данные, что было необходимо для трактовки течения болезни и оценки соответствия фармакотерапии.

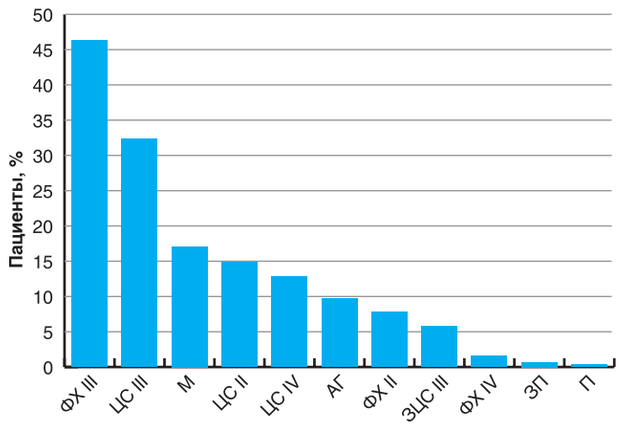
Результаты

При обострении ХОБЛ в стационаре больные получали от 2 до 22 (в среднем 10,7 ± 0,22) лекарственных препаратов. Качественный анализ назначаемых лекарственных средств группы «J» (в соответствии с международной АТС-классификацией – противомикробные средства для системного применения) свидетельствует о следующих особенностях. Их получали 257 пациентов (95,9%), что уже является отклонением от стандартов, т. к. не достигается 100%-й охват больных при инфекционном обострении, причем назначалось от 1 до 5 препаратов (1,49 ± 0,05). Все эти антибактериальные препараты системного действия составляли подгруппу кода J01. Не получали антибиотики 4,1% больных.

Для полной характеристики группы «J» следует добавить, что противогрибковые препараты (J02) были использованы у 6 пациентов (2,2%), противовирусные (J05) – у 4 (1,5%), лечебные сыворотки и вакцины (J06, J07) – у 4 больных (1,5%).

Большинство пациентов (58,2%) за период лечения в стационаре получали один АБ, в то время как 2 препарата назначались 29,9% больных, три АБ – 6,7%, четыре – 0,4% и пять – 0,7% больных. При оценке ассоциативных связей было обнаружено, что *количество назначенных 1 больному антибиотиков* положительно коррелирует с:

- количеством курсов терапии АБ ($r = +0,70$, $p < 0,05$);
- длительностью терапии АБ ($r = +0,49$, $p < 0,05$);
- применением:
  - фторхинолонов III поколения ($r = +0,51$, $p < 0,05$);
  - аминогликозидов ($r = +0,44$, $p < 0,05$);
  - цефалоспоринов II поколения ($r = +0,36$, $p < 0,05$).



Примечание: АГ – аминогликозиды, ЗП – защищенные аминопенициллины, ЗЦС – защищенные цефалоспорины, М – макролиды, П – пенициллины, ФХ – фторхинолоны, ЦС – цефалоспорины; римскими цифрами обозначены поколения препаратов.

Рисунок 1. Частота назначения групп антибиотиков (выраженная в долях больных, их получавших)

Группой-лидером назначений в 2011 году стали фторхинолоны III поколения (46,3%), на второй позиции – цефалоспорины III поколения (32,3%), далее макролиды (17,1%) и цефалоспорины II поколения (14,8%), цефалоспорины IV поколения (12,8%), аминогликозиды (9,7%), фторхинолоны II поколения (7,8%) **(рис. 1)**.

Высокая частота назначений фторхинолонов III поколения соответствовала национальным стандартам [3], действительным на период 2011 г. (хотя, согласно рекомендациям GOLD, 2007, они являлись препаратами альтернативной терапии). Невысокая частота назначений макролидов может быть связана с недостаточной их активностью в отношении гемофильной палочки, частого возбудителя обострений ХОБЛ. Что касается цефалоспоринов III поколения, то они не могут применяться для стартовой терапии, поскольку рекомендованы международными стандартами (GOLD) в качестве альтернативной терапии. Цефалоспорины II поколения показаны как стартовые препараты выбора [3]. Незначительная частота использования фторхинолонов II поколения (ципрофлоксацина) оправдана, так как, обладая антисинегнойной активностью, они показаны в случае риска этой инфекции у более тяжелых больных.

Сохраняется противоречие в отношении рекомендаций [3, 4, 11], где аминопенициллины остаются препаратами первого ряда при обострении ХОБЛ I-III стадий. Однако аминопенициллины получал всего 1 больной (0,4%), защищенные аминопенициллины – 0,7% пациентов.

Особую настороженность вызывает применение препаратов резерва: цефалоспоринов IV поколения (у 12,8%) и защищенных цефалоспоринов III поколения (у 5,8%), аминогликозидов III поколения (у 9,7%), т. е. почти у трети больных.

Пятерку лидеров (по международным непатентованным наименованиям) среди названных групп антибиотиков представляли:

RFT_1(30).indb 11 27.03.2014 12:40:38

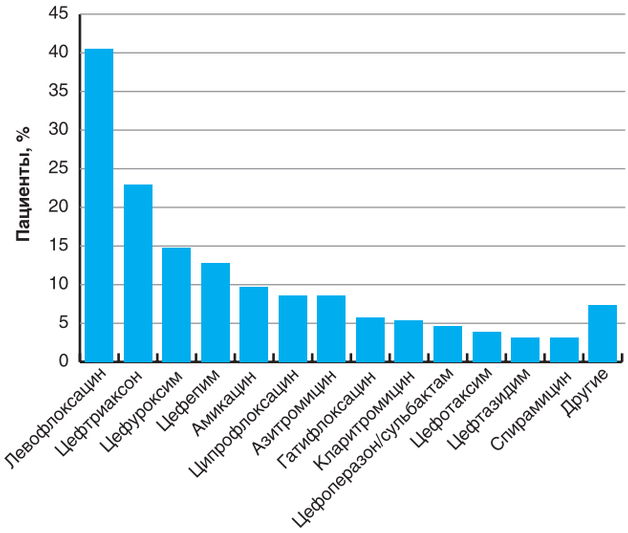


Рисунок 2. Частота назначения антибиотиков (выраженная в долях больных, их получавших)

- левофлоксацин (40,5% больных);
- цефтриаксон (23,0%);
- цефуроксим (14,8%);
- цефепим (12,8%);
- амикацин (9,7%).

Также назначались ципрофлоксацин (8,6%), гатифлоксацин (5,8%), цефотаксим (3,9%), цефоперазон (1,6%) или цефоперазон/сульбактам (4,7%), цефтазидим (3,1%), что свидетельствует о выборе врачами препаратов широкого спектра. Рекомендованные макролиды назначались с минимальной частотой: азитромицин (8,6%), кларитромицин (5,4%), спирамицин (3,1%) **(рис. 2)**.

Вызывают недоумение произвольные комбинации АБ, которых в 2011 году было использовано 19 вариантов у 30,35% больных **(таблица)**: наиболее частыми были комбинации фторхинолонов III поколения с цефалоспоринами II поколения (почти у каждого десятого пациента) или с цефалоспоринами III поколения (у 7,4%), фторхинолоны III поколения с аминогликозидами (2,3%). Эти сочетания следует считать нерациональными с точки зрения фармакодинамики, поскольку добавление макролида к АБ широкого спектра цефалоспорину IV поколения вряд ли усилит существенное влияние на возбудителей. То же касается комбинации фторхинолонов III поколения с цефалоспоринами III поколения, подобных по спектру. Более того, с позиций фармакокинетики совместное назначение АБ, которые выводятся почками (фторхинолоны с аминогликозидами или цефалоспоринами), увеличивает риск поражения этих органов [2].

Эти данные, несомненно, необходимо сопоставить с клиническим течением болезни, чтобы объяснить выбор АБ в зависимости от тяжести инфекционного обострения. Средняя температура тела как при поступлении, так и при выписке из стационара составляла соответственно 36,89 ± 0,03 °С и 36,61 ± 0,01 °С (при поступлении она была нормальной у 70,5% больных), частота дыхания колебалась от 22,82 ± 0,14 в мин, при выписке – 19,33 ± 0,14 в мин. Так же не была выражена тахикардия (динамика частоты сердечных сокращений от 84,42 ± 0,85 до 74,58 ± 0,51 в мин), показатель содержания кислорода в артериальной крови (SaO_2) не указывал на дыхательную недостаточность (в пределах 93,04 ± 0,73%). В анализах крови количество лейкоцитов было ниже 10×10^9/л (6,67 ± 0,13 × 10^9/л – 6,4 ± 0,19 × 10^9/л), скорость оседания эритроцитов, биохимические показатели функции почек и печени не отклонялись от физиологических норм. Следовательно, эти клинические данные, при их правильной трактовке, должны были бы ограничить выбор препаратов суперширокого антимикробного спектра.

В соответствии со стандартами диагностики ХОБЛ, оценка гнойности мокроты обязательна, но была выполнена только у трети больных (причем гнойная мокрота выявлена у 50% из них при поступлении и у 55,2% при выписке). Микробиологическое исследование мокроты, которое должно проводиться при наличии в ней гноя, было выполнено только у 10,1% больных, причем в среднем на 2,66 ± 0,35 сутки (от 1-х до 10-х): у 66,7% мокрота была стерильной, у остальных количество выявленных микроорганизмов не достигало диагностических значений (> 10^6 колониеобразующих единиц/мл).

В соответствии с Приказом МЗ Украины № 555 от 27.06.2013 г., диагноз ХОБЛ должен быть подтвержден данными спирографии в стадии ремиссии. Определение объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) в стационаре при обострении малоинформативно. Тем не менее, средний $ОФВ_1$ при поступлении в стационар составил всего 52,21 ± 1,79 % от должных. Нежелательные лекарственные реакции были отмечены врачами при внутривенном введении левофлоксацина (у 0,4% больных). Результаты лечения были такими: «с улучшением» выписаны 99,2% больных, «без динамики» – 1 пациент (0,4%), 1 случай смерти – на второй день госпитализации у больного с IV стадией ХОБЛ (0,4%).

Таким образом, наблюдается значительная (подкрепленная еще и лечением сопутствующих заболеваний, но это задача составляет отдельный вариант анализа) фармакологическая нагрузка (около 10 лекарственных средств на пациента), которая, к сожалению, не уменьшилась по сравнению с данными 2007 года. К негативным моментам проведения антибактериальной терапии следует отнести низкую частоту применения в качестве стартовой терапии защищенных аминопенициллинов, рекомендованных для ХОБЛ I-III стадий.

Но еще более настораживает увеличение частоты применения АБ резерва, что не оправдано сравнением с приведенной динамикой лабораторных показателей обострения. В то же время, осмыслить и доказать по историям болезней адекватность такой тактики выбора невозможно, так как в анамнезах отсутствуют данные о частоте, сроках и тяжести предшествующих обострений, которые расцениваются как основные критерии для понимания прогноза ХОБЛ. Поэтому проанализированные результаты позволяют считать такую ситуацию с применением препаратов резерва

RFT_1(30).indb 12 27.03.2014 12:40:38

Таблица. Динамика частоты назначений разных комбинаций антибиотиков, которые применялись для лечения пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких в 2007 и 2011 годах

Комбинации антибиотиков	2007 г. (n = 300)	2011 г. (n = 257)	P
	Абсолютное количество (%)		
ФХ III + М	6 (2,0%)	2 (0,8%)	> 0,05
ЦС IV + М	0 (0)	4 (1,6%)	< 0,05
ФХ III + ЦС II	1 (0,3%)	24 (9,3%)	< 0,05
ФХ III + ЦС III	6 (2,0%)	19 (7,4%)	< 0,05
ЦС III + М	25 (8,3%)	11 (4,3%)	< 0,05
ЦС IV + ФХ III	0 (0)	4 (1,6%)	< 0,05
ФХ III + АГ	1 (0,3%)	6 (2,3%)	< 0,05
ФХ II + АГ	5 (1,7%)	2 (0,8%)	> 0,05
ЦС III + ФХ II	9 (3,0%)	2 (0,8%)	> 0,05
ЦС III + АГ	3 (1,0%)	3 (1,2%)	> 0,05
ФХ II + метрогил (метронидазол)	4 (1,3%)	0 (0)	> 0,05
ЦС III + метрогил (метронидазол)	4 (1,3%)	0 (0)	> 0,05
ФХ II + М	5 (1,7%)	0 (0)	< 0,05
Другие	15 (5,0%)	11 (4,3%)	> 0,05

Примечание: АГ – аминогликозиды, ЗП – защищенные аминопенициллины, ЗЦС – защищенные цефалоспорины, М – макролиды, ФХ – фторхинолоны, ЦС – цефалоспорины; римскими цифрами обозначены поколения препаратов. Другие – комбинации АБ с частотой назначения 1% больных и меньше в обеих группах.

неоправданной, несущей риск развития резистентности к АБ в популяции. Нежелательно также широко использовать респираторные фторхинолоны [4], так как риск резистентности к ним будет ограничивать их применение при мультирезистентном туберкулезе, в схеме лечения которого они обязательны. Поэтому их также следует относить к препаратам резерва при обострении ХОБЛ.

Еще одной сложной проблемой остается оценка эффективности лечения относительно длительности ремиссии, что и составляет главную цель терапии при этом неуклонно прогрессирующем процессе. Однако ни клинические критерии, ни доступные методы диагностики не позволяют гарантировать высокое качество фармакотерапии, что и предопределяет стремление врачей вслепую наращивать максимально возможный объем помощи. Рекомендуемые для оценки состояния больных международные тесты и интегративные шкалы не используются на практике. Фактически это отражает отсутствие глубокого клинического мышления и недостаточное стремление врачей оградить пациента от избыточного фармакологического вмешательства.

Литература

1. Викторов А.П., Логвина И.А., Матвеева Е.В., Посохова К.А. Антибиотикотерапия: проблемы безопасности // Семейная медицина. – 2006. – № 3. – С. 13-16.
2. Гук-Лешневська З.О., Осіїк І.М. Небажані ефекти антибіотикотерапії // Рациональная фармакотерапия. – 2013. – № 3 (28). – С. 53-55.
3. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» – Київ: Велес, 2007. – 148 с.
4. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень» [електрон. ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html
5. Перцева Т.О., Конопкіна Л.І., Басіна Б.О. Хронічне обструктивне захворювання легень: особливості прогнозування подальшого перебігу // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 51-56.
6. Рациональная антимикробная фармакотерапия / В.П. Яковлев, С.В. Яковлев. – М.: Литера, 2003. – 667 с.
7. Салманов А.Г., Марієвський В.Ф., Бойко В.В., Іоффе І.В., Тарабан І.А. Антибіотикорезистентність в хірургії: Монографія . – Х.: НТМТ. – 2012. – 456 с.
8. Юдина Л.В. Современный взгляд на клиническое применение цефалоспоринов II поколения при острых инфекциях дыхательных путей // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 1. – С. 43-48.
9. EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). Annual Report 2005. Available from: http: // www.rivm.nl.earss (accessed 25 February 2009).
10. Gibson G.J., Loddenkemper R., Lundback B., Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book // Eur. Respir. J. – 2013. – Vol. 42, № 3. – P. 559-563.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy of the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2007 [Электронный ресурс] / Режим доступа: http://www.goldcopd.com
12. Hurst J.R., Vestibo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. L. Med. – 2010. – Vol. 363 (12). – P. 1128-1138.

АНОНС

Науково-практична конференція

«Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб», присвячена 80-річчю кафедри внутрішньої медицини №1

17-18 квітня 2014 року, м. Вінниця

Метою конференції є поширення сучасних наукових досягнень та практичного досвіду серед лікарів-терапевтів та сімейних лікарів для покращення якості надання допомоги пацієнтам.

Програма охоплює пленарні засідання, під час яких буде обговорено актуальні аспекти кардіології, ревматології, гастроентерології, пульмонології та нефрології. Передбачається близько 300 учасників та гостей.

Місце проведення:

Вінницька обласна філармонія («Плеяда»), вул. Хмельницьке шосе, 7.

Організатори:

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України. 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56. Тел.: (0432) 57-05-72; 50-94-91. Тел./факс: (0432) 35-45-49.

RFT_1(30).indb 13 27.03.2014 12:40:38

Застосування діуретиків за умов порушеного вуглеводного метаболізму

(огляд літератури та власні дослідження)

О.М. Радченко, д.мед.н., професор, завідувач кафедри,
О.Я. Королюк, к.мед.н, асистент,
кафедра внутрішньої медицини № 2
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Діуретики, дія яких полягає у збільшенні об'єму виділеної сечі, посиленні екскреції натрію, впливі на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, належать до найчастіше вживаних груп медикаментів. За даними доказової медицини, вони рекомендовані для постійного застосування пацієнтам із цілим рядом хвороб, насамперед із артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю. Проте, впродовж останнього десятиліття проблемі оптимізації діуретичної терапії не приділялося належної уваги [1], більшість вітчизняних публікацій стосуються дії лише одного препарату. Оскільки діуретики не є однорідною групою, їхній вплив має певні особливості. Незважаючи на те, що сімейні лікарі, терапевти та кардіологи призначають ці препарати майже щодня, обговорення питань їх раціонального застосування залишається актуальним [1, 2], на що вказує і власна клінічна практика.

Першими препаратами, діуретичну активність яких помітили лікарі, були токсичні похідні ртуті, що застосовувалися для лікування сифілісу, та перші антибактеріальні сульфаніламіди, сечогінна дія яких була зумовлена пригніченням активності ферменту карбоангідрази. Це стало підставою для синтезу в 1951 р. діуретика *ацетазоламіду*. Широке клінічне використання сечогінних засобів почалося з середини минулого століття, коли у 1956 р. був синтезований та призначений перший ***тіазидний діуретик*** – *хлоротіазид*, подібний за будовою до ацетазоламіду та сульфаніламідів. Спостереження клініцистів показали, що у хворих, які отримували сульфаніламіди, розвивався метаболічний алкалоз та олужнення сечі внаслідок активації діурезу з виділенням бікарбонату натрію. У 1958 р. був створений більш потужний тіазидний діуретик – *гідрохлоротіазид*, а у 1959 р. – *хлорталідон* [3]. Наприкінці 60-х років синтезовані *фуросемід* у Німеччині та *етакринова кислота* у США, які отримали свою назву – ***петлеві діуретики*** – за місцем їх дії (у петлі Генле ниркових канальців). Унаслідок цілеспрямованого вивчення антикалійуретичної активності 25 тис. хімічних сполук у 1966 р. був виділений амілорид.

Аналіз асортименту ***некомбінованих антигіпертензивних препаратів*** на фармацевтичному ринку України у 2009 та 2010 роках [6] показав, що:

- за кількістю міжнародних непатентованих назв діуретики поступалися тільки інгібіторам ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), β-блокаторам та антагоністам кальцію тривалої дії (7 і 8 відповідно);
- кількість торгових найменувань сечогінних препаратів у різних формах випуску становила 44 та 48 відповідно;
- співвідношення іноземних та вітчизняних фірмових найменувань таких препаратів становило 29/15 та 33/15 відповідно;
- діапазон середніх оптових цін за одну упаковку препарату у гривнях становив 0,49-613,81 та 0,03-674,47 відповідно.

Крім того, комбінація тіазидних діуретиків із іАПФ є найбільш вживаною та ефективною серед комбінованих антигіпертензивних препаратів [4, 6].

Діуретики «втручаються» у більшість метаболічних процесів, діють системно; змінюють обмін вуглеводів, сприяючи маніфестації субклінічних порушень метаболізму глюкози, виникненню чи прогресуванню цукрового діабету (ЦД) та підвищенню потреби в інсуліні в інсулінозалежних пацієнтів. Однак відмовитися від їх застосування у таких пацієнтів неможливо, з огляду на потребу в лікуванні артеріальної гіпертензії, діабетичної нефропатії з нефротичним синдромом, хронічної серцевої недостатності. Особливої гостроти проблема використання діуретиків набуває за умов тривалого застосування препаратів.

Не всі діуретики негативно впливають на метаболізм вуглеводів [12]. Результати дворічного спостереження показали, що *індапамід* не порушує толерантність до глюкози [18]. Доведено, що застосування найбільш вживаних тіазидів – гідрохлоротіазиду [7] та хлорталідону [15] – пов'язано з підвищеним ризиком розвитку ЦД **(таблиця)**.

RFT_1(30).indb 14 27.03.2014 12:40:38

Таблиця. Дослідження, що виявили вплив діуретиків на вуглеводний обмін у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями

Дослідження	Результат	Джерело
SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program), 1989, США	Зниження вмісту калію на 0,5 ммоль/л впродовж першого року лікування асоціюється із збільшенням ризику ЦД на 45%	[10]
	Через 14,3 років ЦД асоціювався з серцево-судинною смертністю, хоча пацієнти не були рандомізовні для застосування діуретиків	[23]
ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial), 2000, США, 40 000 хворих	Після 4-річної терапії хлорталідоном відзначено розвиток ЦД 2 типу в 11,8% випадків проти 8,1% у групі лізиноприлу та 9,6% у групі амлодипіну. Хлорталідон мав переваги над іншими препаратами щодо запобігання хронічній серцевій недостатності у пацієнтів із метаболічним синдромом та ЦД. Не було зв'язку між змінами рівня глюкози натще впродовж 2 років та ІХС, інсультом, серцево-судинними хворобами, загальною смертністю, термінальною стадією хвороби нирок. Не було асоціації між ЦД та клінічними наслідками, крім ІХС, однак ризик у групі хлорталідону був нижчим (відношення ризиків 1,46; p = 0,14 проти 1,64; p = 0,006)	[8, 9, 15, 24]
ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), США, розпочато у 1987-1989 рр.	Оцінка нових випадків ЦД через 3 та 6 років у 12 550 осіб без діабету. Пацієнти, що отримували тіазиди, мали не вищий ризик ЦД, ніж ті, хто не отримував гіпотензивної терапії. Ризик зростав під впливом β-блокаторів	[16]
INSIGHT (International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment), 2000	Тіазиди (гідрохлоротіазид) підвищують рівень глюкози в комбінації з β-блокатором, який сам є метаболічно активним	[20]
ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm), 2005	Тіазиди (гідрохлоротіазид) підвищують рівень глюкози в комбінації з β-блокатором, який сам є метаболічно активним	[22]

Примітки: ЦД – цукровий діабет; ІХС – ішемічна хвороба серця.

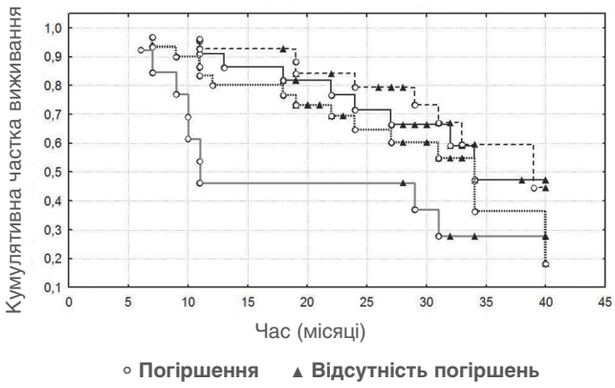
Несприятливий вплив діуретиків на гомеостаз глюкози пояснюють гіпокаліємією [10, 12, 13], оскільки внутрішньоклітинний калій необхідний для утворення інсуліну. На думку інших дослідників, тіазидам не слід приписувати прямий діабетогенний ефект, оскільки погіршення переважно спостерігаються в осіб із порушеним метаболізмом вуглеводів: метаболічним синдромом, інсулінорезистентністю, а також у тих, що паралельно застосовують метаболічно несприятливі неселективні β-блокатори [5]. Крім того, систематизований огляд 59 клінічних досліджень показав, що ризик тіазид-індукованої гіпокаліємії та розвитку ЦД особливо помітний при вживанні дуже високих доз, що перевищують звичайні терапевтичні дози: 100 мг/добу хлорталідону та 400 мг/добу гідрохлоротіазиду [26].

При комбінації з іАПФ негативна дія на метаболізм глюкози була менш вираженою [12, 25]. Так, у хворих на ішемічну хворобу серця, які також страждали на артеріальну гіпертензію, трандолаприл мав захисний ефект при використанні разом з гідрохлоротіазидом і верапамілом, але не мав такої протективної дії при поєднанні з гідрохлоротіазидом та атенололом [21]. Протективний вплив притаманний також препаратам калію та калійзберігаючим діуретикам, що призначаються разом з тіазидами [19]. Крім того, комбінація тіазидних діуретиків з антагоністом альдостерону може не тільки запобігати розвитку ЦД, а й поліпшувати контроль артеріального тиску [14]. Тому найбільш перспективним є застосування цих препаратів у складі фіксованих комбінацій у низьких дозах.

Погіршення вуглеводного балансу на фоні застосування діуретиків може погіршувати контроль артеріального тиску [11] та значно збільшувати серцево-судинний ризик, сприяючи розвитку хронічної серцевої недостатності та виникненню фібриляції передсердь [7, 26]. У хворих на артеріальну гіпертензію, у яких за період спостереження (16 років) розвинувся ЦД (54 % приймали діуретики), ризик збільшився втричі, однак асоціацій між застосуванням діуретиків та кардіоваскулярними подіями встановлено не було [7]. У хворих із порушеннями вуглеводного обміну та ожирінням діуретики також можуть підвищувати рівні холестерину, тригліцеридів у сироватці крові, викликати гіперурикемію та подагру [17].

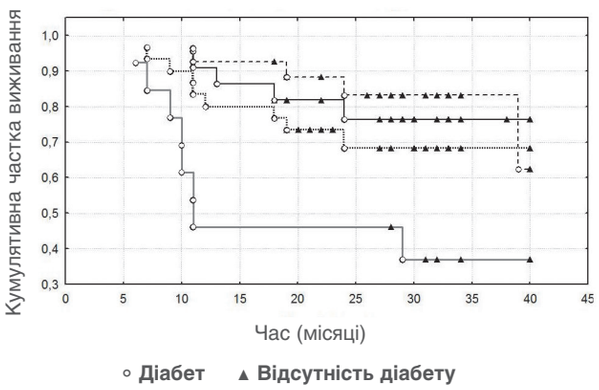
Отже, дані щодо впливу діуретиків на серцево-судинний ризик, ускладнення та метаболічний фон дотепер залишаються фрагментарними та дискусійними, що стало підставою для оцінки їх впливу на стан регуляції обміну глюкози та виникнення ЦД у хворих на ішемічну хворобу серця у тривалому ***проспективному дослідженні***, проведеному співробітником кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького О.Я. Королюк. Під її спостереженням упродовж 40 місяців після стаціонарного лікування з приводу стабільної стенокардії чи гострого коронарного синдрому перебувало 92 пацієнти (39 жінок та 53 чоловіки) віком від 37 до 84 років (медіана 63 роки). Стан вуглеводного обміну оцінювали за результатами стандартного перорального тесту на толерантність до глюкози згідно з критеріями ВООЗ (1999). Порушення виявлено у 58,61% пацієнтів: у 23 – ізольоване порушення глікемії натще, у 21 – ізольоване порушення толерантності до глюкози, у 24 – поєднання порушення глікемії натще і толерантності до глюкози. Хворі отримували стандартну терапію, яка обов'язково включала нітрати, аспірин, іАПФ. Крім

RFT_1(30).indb 15 27.03.2014 12:40:38



Група I – пацієнти, що не приймали діуретиків
Група II – пацієнти, що приймали індапамід
Група III – пацієнти, що приймали інший діуретик
Група IV – пацієнти, що приймали 2-3 діуретики

Рисунок 1. Вплив діуретиків на погіршення стану регуляції обміну глюкози у хворих на ішемічну хворобу серця



Група I – пацієнти, що не приймали діуретиків
Група II – пацієнти, що приймали індапамід
Група III – пацієнти, що приймали інший діуретик
Група IV – пацієнти, що приймали 2-3 діуретики

Рисунок 2. Вплив діуретиків на виникнення діабету у хворих на ішемічну хворобу серця

того, 61,2% хворих застосовували метаболічно нейтральний β-блокатор (небіволол, бісопролол чи карведілол), 28,4% – амлодипін, 51,7% – аторвастатин. Для досягнення цільових рівнів артеріального тиску та компенсації хронічної серцевої недостатності 88 пацієнтів (75,9%) постійно приймали діуретики.

Залежно від застосування діуретиків хворі поділені на *4 групи*:

група I – 22 пацієнти, які не приймали діуретиків;

група II – 27 хворих, що приймали індапамід (1,25-2,5 мг на добу);

група III – 30 пацієнтів, що приймали інший діуретик (фуросемід 40 мг або гідрохлоротіазид 12,5-25 мг);

група IV – 13 пацієнтів, що приймали одночасно 2-3 сечогінні препарати.

Кінцевими точками були погіршення стану регуляції глюкози (перехід порушення глікемії натще у порушення толерантності до глюкози чи ізольованих порушень – у комбіновані) та виникнення ЦД. Аналіз виживання проводили за методом Каплана – Мейєра, оцінюючи кумулятивну частку виживання пацієнтів у різні терміни спостереження; різницю між групами визначали за критеріями Кокса (F) та Гехана – Вілкоксона.

Встановлено, що частота погіршення стану регуляції обміну глюкози виявилася мінімальною серед пацієнтів, які взагалі не приймали сечогінних препаратів. Погіршення виникло у 9 хворих (40,9%) групи I, 9 хворих (33,3%) групи II, 14 хворих (46,7%) групи III та 9 хворих (69,2%) групи IV. Кумулятивні частки виживання становили відповідно 48,2; 43,5; 39,9 та 25,6% (тест Кокса: $p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{1-4} = 0,021$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{2-4} = 0,005$, $p_{3-4} = 0,049$; тест Гехана-Вілкоксона: $p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{1-4} = 0,020$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{2-4} = 0,003$, $p_{3-4} = 0,066$) **(рис. 1)**. Тобто погіршення стану регуляції обміну глюкози було істотно частішим за умов використання кількох діуретиків, ніж індапаміду, фуросеміду/гідрохлоротіазиду в монотерапії чи у хворих, які не застосовували діуретичної терапії.

Виникнення ЦД було зафіксовано у 5 пацієнтів (22,7%) групи I, 5 осіб (18,5%) групи II, 9 (30%) групи III та 8 хворих (61,5%) групи IV. На завершення періоду спостереження кумулятивні частки виживання у вказаних групах становили відповідно 75,9; 62,7; 68,6 та 34,6% (тест Кокса: $p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{1-4} = 0,006$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{2-4} = 0,002$, $p_{3-4} = 0,022$; тест Гехана – Вілкоксона: $p_{1-2} > 0,05$, $p_{1-3} > 0,05$, $p_{1-4} = 0,009$, $p_{2-3} > 0,05$, $p_{2-4} = 0,001$, $p_{3-4} = 0,043$) **(рис. 2)**.

Тобто діабет значно частіше виникав серед пацієнтів, яким призначали комбінацію діуретиків у порівнянні з монотерапією (індапамід, фуросемід, гідрохлоротіазид) або відсутністю в лікуванні сечогінного засобу.

Слід відзначити відсутність істотної різниці між групами з монотерапією, хоча, за даними літератури, тіазидоподібний діуретик індапамід позитивно впливає на метаболізм [27].

Таким чином, у пацієнтів, що приймали сечогінні препарати, частіше спостерігали погіршення стану регуляції обміну глюкози та виникнення цукрового діабету. Найкращі результати виявлені у хворих, які приймали індапамід, проте різниця була неістотною в порівнянні з пацієнтами, що вживали фуросемід чи гідрохлоротіазид. Застосування 2-3 діуретиків є найбільш несприятливим для вуглеводного метаболізму, що слід враховувати у клінічній практиці, особливо у пацієнтів із метаболічним синдромом, ожирінням, надмірною масою тіла, порушеннями ліпідного спектра крові та тих, які приймають інші препарати з негативним впливом на вуглеводний обмін.

Література

1. Багрий А.Э., Щукина Е.В., Хоменко М.В. Диуретики в современной клинической практике. – Донецк, 2012. – 44 с.
2. Багрий А.Э., Щукина Е.В. Применение диуретиков в кардиологии // Здоров'я України. – 2012. – № 19. – С. 16-17.
3. Шилов А.М., Чубаров М.В., Князева С.А., Мельник М.В. Диуретики в лечении сердечно-сосудистой патологии // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 10. / [электронный ресурс]: http://www.rmj.ru/articles_997.htm

RFT_1(30).indb 16 27.03.2014 12:40:39

4. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – Четверте видання, виправлене і доповнене. – К., 2008. – 55 с.
5. Фомин В.В. Диуретики как антигипертензивные препараты: действительно ли необходимы поиски лучшего в классе? // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 5 (356). – С. 3-4.
6. Яковлєва Л.В., Герасимова О.О., Алейникова І.С. Результати інтегрованого аналізу продажу антигіпертензивних препаратів в аптеці // Раціональна фармакотерапія. – 2011. – № 3. – С. 33-37.
7. Verdecchia P., Reboldi G., Angeli F., et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects // Hypertension. 2004; 43: 963-969.
8. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs. chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. 2000; 283: 1967-1975.
9. Wright J.T. Jr., Probstfield J.L., Cushman W.C., et al. ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and meta-analyses // Arch. Intern. Med. 2009; 169: 832-842.
10. Shafi T., Appel L.J., Miller E.R., et al. Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes // Hypertension. 2008; 52: 1022-1029.
11. Cutler J.A. Thiazide-associated glucose abnormalities: prognosis, etiology, and prevention: is potassium balance the key? // Hypertension. 2006; 48: 198-200.
12. Grossman E., Verdecchia P., Shamiss A., et al. Diuretic treatment of hypertension // Diabetes Care. 2011; 34 (Suppl. 2): S313-S319.
13. Reungjui S., Pratipanavatr T., Johnson R.J., et al. Do thiazides worsen metabolic syndrome and renal diseases? The pivotal roles for hyperuricemia and hypokaliemia // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2008; 17 (5): 470-479.
14. Sharabi Y., Adler E., Shamis A., et al. Efficacy of add-on aldosterone receptor blocker in uncontrolled hypertension // Am. J. Hypertens. 2006; 19: 750-755.
15. Barzilay J., Davis B., Cutler J., et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // Arch Intern Med. 2006; 166: 2191-2201.
16. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E., et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study // N. Engl. J. Med. 2000; 342: 905-912.
17. Cooper-DeHoff R.M., Wen S., Beitelshees A.L., et al. Impact of abdominal obesity on incidence of adverse metabolic effects associated with antihypertensive medications // Hypertension. 2010; 55: 61-68.
18. Leonetti G., Rappelli A., Salvetti A., Scapellato L. Long-term effects of indapamide: final results of a two-year Italian multicenter study in systemic hypertension // Am. J. Cardiol. 1990; 65: 67H-71H.
19. Jeunemaitre X., Charru A., Chatellier G., et al. Long-term metabolic effects of spironolactone and thiazides combined with potassium-sparing agents for treatment of essential hypertension // Am. J. Cardiol. 1988; 62: 1072-1077.
20. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A., et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) // Lancet. 2000; 356: 366-372.
21. Cooper-Dehoff R., Cohen J.D., Bakris G.L., et al. Predictors of development of diabetes mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the INternational VErapamil SR-Trandolapril STudy [INVEST]) // Am. J. Cardiol. 2006; 98: 890-894.
22. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2005; 366: 895-906.
23. Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S., et al. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes // Am. J. Cardiol. 2005; 95: 29-35.
24. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group // JAMA. 2002; 288: 2981-2997.
25. Shamiss A., Carroll J., Peleg E., et al. The effect of enalapril with and without hydrochlorothiazide on insulin sensitivity and other metabolic abnormalities of hypertensive patients with NIDDM // Am. J. Hypertens. 1995; 8: 276-281.
26. Zillich A., Garg J., Basu S., et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review // Hypertension. 2006; 48: 219-224.
27. Waeber B., Rotaru C., Feihl F. Position of indapamide, a diuretic with vasorelaxant activities, in antihypertensive therapy // Expert Opin. Pharmacother. 2012; 13: 1515-1526.

АНОНС

Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю
«Актуальні питання профілактики, діагностики та лікування в практиці сімейного лікаря»
16-17 квітня 2014 року, м. Харків

Вельмишановні колеги!

До участі в конференції запрошуються вчені та спеціалісти різних спеціальностей: сімейні лікарі, терапевти, педіатри, кардіологи, нефрологи, ендокринологи, неврологи, ревматологи, урологи, клінічні фармакологи, лікарі іншого фаху.

Наукова програма передбачає науково-практичні доповіді та обговорення широкого кола питань з профілактики, діагностики та лікування в практиці лікаря загальної практики.

Основні тематичні напрямки конференції:

- Сучасні досягнення медичної науки і клінічної практики.
- Питання профілактичної діяльності сімейного лікаря в сучасних умовах.
- Питання сучасної діагностики та лікування основних неінфекційних та інфекційних захворювань у дорослих і дітей в практиці сімейного лікаря.
- Актуальні питання фармакотерапії основних неінфекційних та інфекційних захворювань у дорослих і дітей з позицій доказової медицини в практиці сімейного лікаря.
- Мультидисциплінарний підхід до ведення пацієнтів з поліморбідною патологією.

Під час конференції відбудеться виставка лікарських препаратів та медичного обладнання.

Всі учасники конференції отримають сертифікат.

Місце проведення конференції: Конференц-зал Харківської медичної академії післядипломної освіти. Початок конференції о 9.30.

Телефони для довідок та спілкування:

Кочуєв Геннадій Іванович (із питань публікації тез, участі у фармацевтичній виставці, з питань заявок доповідей): 050-303-06-11.

Корж Олексій Миколайович (із загальних питань участі в роботі конференції): 050-615-71-95.

З більш детальною інформацією можна ознайомитися на сайті журналу «Дитячий лікар» (http://d-l.com.ua)

RFT_1(30).indb 17 27.03.2014 12:40:39

Фармаконагляд: головні результати 2013 року

О.В. Матвєєва, к.мед.н., директор департаменту,
В.П. Яйченя, начальник відділу інформаційно-аналітичної роботи,
О.І. Євко, відділ організації роботи регіональних відділень фармаконагляду,
І.О. Логвіна, заступник директора, Департамент післяреєстраційного нагляду
ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

Етимологічними коренями слова pharmacovigilance, яке в українській адаптації звучить як «фармаконагляд», є грецьке слово pharmakon – лікарський засіб та латинське vigilare – спостерігати. Отже, насправді фармаконагляд (ФН) – це синонім словосполучення «безпека застосування лікарських засобів».

Згідно з дефініцією, викладеною в наказі МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених для медичного застосування» зі змінами, внесеними наказом МОЗ України від 29.12.2011 р. № 1005 (далі – наказ МОЗ № 898), ***фармаконагляд*** **– вид діяльності, пов'язаний зі збором, визначенням, оцінкою, вивченням та запобіганням виникненню побічних реакцій (ПР) чи проблем, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів (ЛЗ).**

Нагляд за безпекою застосування лікарських засобів в Україні за дорученням МОЗ України здійснює ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (далі – Центр). Департамент післяреєстраційного нагляду (далі – Департамент) – структурний підрозділ Центру, є центральною ланкою системи ФН України і безпосередньо задіяний у його здійсненні в Україні. Нижче наводимо основні результати спостереження за безпекою застосування ЛЗ в Україні за минулий рік.

Вітчизняна система ФН ще у 2011 р. досягла оптимального рівня інформування лікарями про випадки побічних реакцій на лікарські засоби (ПР ЛЗ), рекомендованого ВООЗ: понад 200 повідомлень на 1 млн населення. А у 2013 р. показник інформування вже сягнув 365 повідомлень на 1 млн населення. Станом на 01.01.2014 р. база даних Департаменту щодо безпеки містить понад 80 тис. повідомлень про ПР ЛЗ, отриманих від вітчизняних лікарів, а починаючи з 2007 р. спостерігається стійка динаміка їх зростання **(рисунок)**.

Проте не всі надіслані карти-повідомлення (КП) вводяться до бази даних. Протягом останніх трьох років близько 2 тис. КП щороку відсіюються, що найчастіше зумовлено такими причинами:

- надходження дублюючої інформації;
- неможливість уточнення важливих даних щодо випадку ПР ЛЗ;
- відсутність причинно-наслідкового зв'язку між ПР і підозрюваним ЛЗ.

Серед загальної кількості повідомлень, отриманих у минулому році, у 10 сповіщалося про відсутність ефективності (ВЕ) ЛЗ, а у 16 – про летальні наслідки ПР ЛЗ.

Аналіз отриманих у 2013 році даних свідчить про зростання на 13%, як порівняти з 2012 роком, кількості закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), що долучилися до процесу інформування про випадки ПР ЛЗ. Загальна частка ЗОЗ України, лікарі яких повідомляють про ПР ЛЗ, становила 57%. Отже, як ми бачимо, не всі ЗОЗ інформують про ПР ЛЗ, що потребує реакції з боку керівної ланки системи охорони здоров'я, увагу яких звертаємо на наказ МОЗ України від 31.10.2012 р. № 857 «Про своєчасне надання інформації про випадки побічних реакцій та/або відсутності ефективності лікарських засобів працівниками закладів охорони здоров'я».

Залучення ЗОЗ у процес інформування про несприятливі наслідки застосування ЛЗ відрізняється у регіонах. Результати проведеного аналізу за цим показником дають змогу розділити регіони на чотири групи **(табл. 1)**.

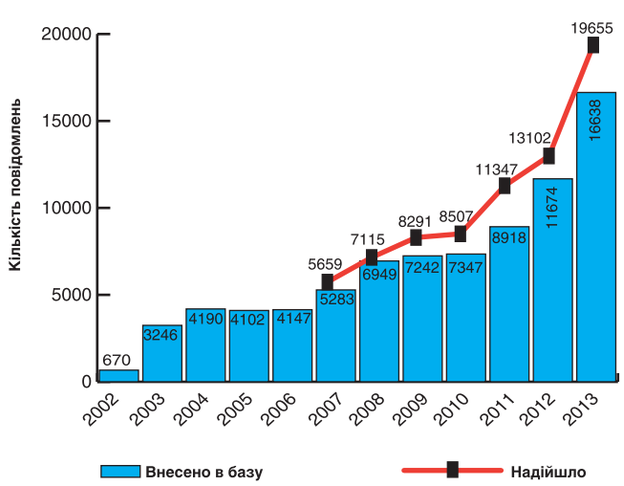


Рисунок. Динаміка надходження повідомлень про випадки ПР ЛЗ від лікарів України

RFT_1(30).indb 18 27.03.2014 12:40:39

Таблиця 1. Частка ЗОЗ у регіонах України, що надавали повідомлення про ПР ЛЗ у 2013 р.

Частка ЗОЗ, звідки надходили повідомлення про випадки ПР ЛЗ	Регіони
> 50%	АР Крим, м. Севастополь, м. Київ, Луганська, Харківська, Хмельницька, Вінницька, Тернопільська, Херсонська, Івано-Франківська, Запорізька області
40-50%	Закарпатська, Київська, Миколаївська, Донецька, Чернігівська, Полтавська, Черкаська, Сумська області
30-40%	Волинська, Кіровоградська, Дніпропетровська, Чернівецька області
< 30%	Житомирська, Львівська, Одеська, Рівненська області

При цьому 45,8% ЗОЗ надають від однієї до трьох КП про випадки ПР ЛЗ; 34,9% – 4-10 КП; 18,1% – 11-50 КП і лише 1,07% – 51-100 КП на рік. Це значно знижує об'єктивність оцінки безпеки застосування ліків загалом та, зокрема, у самому ЗОЗ, як і виявлення проблем, пов'язаних із застосуванням ліків.

Слід зауважити, що зміни, внесені наказом МОЗ України від 29.12.2011 р. № 1005 до наказу МОЗ № 898, значно розширили коло репортерів, які повідомляють про випадки ПР та/або ВЕ ЛЗ. З моменту набуття чинності цього наказу не лише лікарі та заявники, а й медсестри, фельдшери, акушери, провізори, фармацевти та споживачі ЛЗ можуть повідомляти про випадки ПР та/або ВЕ ЛЗ. Поняття *«споживач ЛЗ»* включає пацієнтів та їхніх представників. У 2013 р. основна кількість КП, як і в попередні роки, надійшла від лікарів, проте почали надходити повідомлення про ПР та ВЕ також від пацієнтів і їхніх представників та медичних сестер. Кілька повідомлень надійшло від клінічного провізора.

Активний фармаконагляд

Повідомлення, що надходять до Департаменту Центру, отримані методом спонтанних повідомлень за здійсненням пасивного ФН. У такий спосіб можна вирішити багато нагальних проблем, що стосуються безпеки та ефективності ЛЗ, знайти відповіді на гострі питання, швидко прийняти регуляторні рішення. Сьогодні галузь охорони здоров'я, особливо державні програми, потребує відповідей на питання, які можна отримати за допомогою активних методів здійснення ФН.

Згідно з Настановою E2E «Планування фармаконагляду» (E2E: Pharmacovigilance Planning), виданою конференцією ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), *активний ФН*, на противагу пасивному, використовується для визначення частоти побічних явищ шляхом здійснення безперервного, заздалегідь запланованого процесу.

Завдяки активному фармаконагляду стають можливими:

- оцінка та підтвердження сигналів (принципово нової інформації про ЛЗ), виявлених у процесі здійснення пасивного ФН;
- отримання більш повної інформації шляхом тривалого спостереження за результатами лікування;
- вивчення безпеки застосування ЛЗ, особливо нових та препаратів-сиріт;
- оцінка частоти ПР;
- виявлення нових ПР, зокрема тих, що є результатом взаємодії ЛЗ;
- визначення ступеня і факторів ризику, зокрема при використанні різних схем терапії чи окремих препаратів;
- оцінка безпеки застосування ЛЗ в особливих групах пацієнтів;
- використання отриманих даних при складанні й оновленні медико-технологічних документів усіх рівнів надання медичної допомоги, створенні рекомендацій з мінімізації ризиків.

Однак активний ФН не повинен і не може бути повсякденною практикою. Його необхідно використовувати в разі виявлення проблеми, що потребує дослідження та вирішення. При цьому слід розуміти, що активний ФН не є альтернативою пасивному, це – взаємодоповнюючі методи, які підтверджуються й нижченаведеним вітчизняним досвідом.

Минулого року до Департаменту Центру почали надходити повідомлення про випадки ВЕ при застосуванні лікарського засобу Креазим для лікування муковісцидозу у дітей. До речі, перші повідомлення надійшли саме від споживачів ЛЗ. Вони були підтверджені лікарями та обґрунтовані даними лабораторних досліджень. Чотири КП про відсутність ефективності Креазиму, отримані методом спонтанних повідомлень, стали підставою для наступних кроків при застосуванні активних методів ФН при зборі інформації. Було проведено активний збір усієї інформації щодо ефективності та безпеки застосування лікарських засобів, діючою речовиною яких є панкреатин, а також заміни панкреатиновмісних препаратів у зв'язку з виникненням несприятливих наслідків лікування у дітей, хворих на муковісцидоз.

Аналіз отриманої інформації виявив, що у зв'язку з виникненням ПР та/або ВЕ під час лікування у 19,3% пацієнтів відбулася повна або часткова заміна Креазиму на Креон. У зв'язку з цим було створено тимчасову робочу групу МОЗ України, яка провела експертну оцінку фармацевтичної, хімічної, біологічної та клінічної частин реєстраційного досьє ЛЗ Креазим, капсули тверді, кишковорозчинні № 20 (10 × 2) у блістерах (заявник – ПрАТ «Технолог», Україна); проконтролювала якість відповідних серій лікарського засобу Креазим, при застосуванні яких виникли випадки ВЕ; перевірила дані, отримані від лікарів та споживачів ЛЗ щодо випадків ВЕ при застосуванні препарату Креазим за показанням «муковіс-

RFT_1(30).indb 19 27.03.2014 12:40:39

цидоз». За результатами проведеного аналізу тимчасова робоча група МОЗ запропонувала заявнику Креазиму:

- провести післяреєстраційне дослідження ефективності та безпеки ЛЗ Креазим у дітей з муковісцидозом та надати звіт цього дослідження до Центру не пізніше 2016 р.;
- до моменту отримання результатів зазначеного вище дослідження переглянути чинну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу Креазим, вилучити з показань до його застосування «муковісцидоз»;
- до 15.08.2013 р. надати заяву про внесення змін згідно з порядком, визначеним законодавством.

Також було прийнято рішення про те, що у разі відмови заявником вносити зміни МОЗ України тимчасово припинити дію реєстраційного посвідчення на ЛЗ Креазим.

Проте заявник вчасно і в повному обсязі виконав усі рекомендації. Наказом МОЗ України від 23.09.2013 р. № 826 було затверджено зміни до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креазим 10 000, Креазим 20 000: вилучено з показань для його застосування «муковісцидоз».

У 2013 р. в Україні було реалізовано два проекти з активного ФН. За сприяння ВООЗ було проведено ретроспективне дослідження впливу тенофовіровмісних схем антиретровірусної терапії на функцію нирок у хворих на ВІЛ-інфекцію. Отримані результати, зокрема, дали змогу розробити рекомендації, що сприяють убезпеченню подальшого застосування тенофовіру та зменшенню виникнення несприятливих наслідків при застосуванні тенофовіровмісних схем лікування.

Ще одним прикладом здійснення активного ФН є епідеміологічне дослідження «Вивчення стану імунітету проти кашлюка у дітей, щеплених вакциною для профілактики дифтерії, правця та кашлюка, і встановлення епідеміологічної ефективності вакцинації» (за сприяння МОЗ України), спрямоване на вивчення факторів, які впливають на результативність застосування вакцини для профілактики дифтерії, правця та кашлюка.

Хто може ефективно координувати процеси пасивного та активного фармаконагляду у ЗОЗ?

Відповіддю на це питання може бути точка зору фахівців, згідно з якою діяльність клінічних фармацевтів у складі медичної команди дає змогу підвищити безпеку та ефективність лікування, зокрема у стаціонарах ЗОЗ в рамках діяльності служби клінічної фармації.

Потенціал спеціаліста клінічного провізора використовується і в нашій країні, проте далеко не на повну потужність. З одного боку, це зумовлено положеннями законодавства, а з другого, тим, що лише на етапі формування знаходиться процес розуміння значущості цих спеціалістів у системі охорони здоров'я. Сприяти цьому можуть результати аналізу діяльності клінічного провізора у ЗОЗ м. Львова, проведеного д.мед.н., професором Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Андрієм Зіменковським. Як зазначає професор А.Б. Зіменковський, **клінічний провізор може здійснювати:**

- експертну діяльність: проведення оцінки листків лікарських призначень, ідентифікацію лікопов'язаних проблем, визначення частки ЛЗ, які не входять до формуляра у листках лікарських призначень тощо;
- інформаційну та клінічну діяльність: вивчення ліко-пов'язаних проблем, розробку заходів для їх мінімізації, здійснення фармацевтичної опіки, інформування медичної громадськості ЗОЗ із питань раціональної фармакотерапії тощо;
- моніторинг безпеки та ефективності ЛЗ у стаціонарах ЗОЗ (згідно з Наказом МОЗ України від 24.07.2009 р. № 531);
- клініко-економічну діяльність: проведення ABC/VEN-аналізу (згідно з наказом МОЗ України від 22.07.2009 р. № 529), розрахунок вартості нераціональної фармакотерапії на основі результатів оцінки застосування ЛЗ тощо;
- діяльність, пов'язану з формулярною системою: реалізацію завдань фармакотерапевтичної комісії ЗОЗ, участь у розробці, перегляді та оновленні локального формуляра ЛЗ ЗОЗ.

Щодо наявності ставок клінічного провізора та їх зайнятості в Україні, то в **таблиці 2** наведено дані, отримані від МОЗ АР Крим, департаментів охорони здоров'я обласних державних адміністрацій та міських державних адміністрацій міст Києва та Севастополя.

Про результати здійснення фармаконагляду

Одним із основних результатів здійснення ФН є виявлення ризиків застосування ЛЗ, управління цими ризиками, зокрема убезпечення від застосування ЛЗ шляхом заборони або обмеження їх використання. Так, у 2013 р. обмежено медичне застосування толперизону; рекомендовано обмежити застосування ГЕК (гідроксиетилкрохмалю) та препаратів, що містять метоклопрамід; заборонено застосування кетоконазолу в таблетованих лікарських формах. Для збереження здоров'я пацієнтів, зокрема з метою управління ризиками, вносяться відповідні зміни та доповнення в інструкції для медичного застосування. Так, у 2011 р. було оновлено інформацію щодо безпеки 1976 ЛЗ, у 2012 р. – 1597 ЛЗ, а у 2013 р. – 1506 ЛЗ. Така динаміка є, зокрема, результатом роботи над приведенням інструкцій генеричних ЛЗ відповідно до оригінальних чи референтних препаратів. Серед інших, у 2013 р. була змінена інструкція для застосування лікарського засобу Креазим: на підставі повідомлень про випадки ВЕ вилучено показання «муковісцидоз».

Чинними інструкції для медичного застосування стають після їх затвердження наказами МОЗ України, і їх можна переглядати на сайті Державного реєстру лікарських засобів України http://www.drlz.kiev.ua/. Важливі повідомлення щодо безпеки застосування ЛЗ можна прочитати на сторінці Центру у розділі

RFT_1(30).indb 20 27.03.2014 12:40:39

Таблиця 2. Інформація про наявність ставок клінічних провізорів у ЗОЗ за даними МОЗ АР Крим, департаментів охорони здоров'я обласних державних адміністрацій та міських державних адміністрацій міст Києва та Севастополя

Регіон	Кількість ставок/зайнятих
АР Крим	20/3
Вінницька	9,5/9,25
Волинська	3/3
Дніпропетровська	11,75/7,75
Донецька	0/0 (54/54)*
Житомирська	4/4
Закарпатська	0/0 (14,25/13)*
Запорізька	1/1
Івано-Франківська	0/0 (24/14)*
Київська	4,5/0,5
Кіровоградська	0/0
Луганська	5,75
Львівська	0/0 (34/34)*
м. Київ	0/0 (70/45)*
м. Севастополь	3/2
Миколаївська	0/0
Одеська	16,5/12
Полтавська	0/0
Рівненська	3/3
Сумська	1/1
Тернопільська	16/15,25
Харківська	14,25/11
Херсонська	3,25/3
Хмельницька	0/0 (20,75/19)*
Черкаська	0/0
Чернівецька	0/0 (10/9,75)*
Чернігівська	0/0

* Без уточнення «клінічний»

«Фармаконагляд», підрозділі «До уваги медичних та фармацевтичних працівників».

Зважаючи на те, що питання безпеки ЛЗ завжди є актуальними та гострими для суспільства, здійснення ФН перебуває у центрі уваги державних і міжнародних контролюючих організацій та незалежних аудиторів.

Аудит системи ФН України двічі проводився ВООЗ. За результатами аудиту, що відбувся у 2002 р., система ФН була оцінена як чинна, тому Україна стала дійсним членом всесвітньої Програми ВООЗ із моніторингу безпеки ЛЗ. Аудит ВООЗ у 2008 р. визнав, що система ФН України є найкращою серед країн СНД.

Утретє аудит системи ФН проводився в 2011-2012 рр. у рамках реалізації проекту SPS (Strengthening Pharmaceutical Systems – Програми зміцнення фармацевтичних систем) в Україні, фінансованого Агенцією США з міжнародного розвитку (USAID). Результати цього аудиту були надані до МОЗ України у 2013 р. Оцінка системи ФН відбувалася із застосуванням інструменту IPAT (Indicator-Based Pharmacovigilance Assessment Tool – Інструмент для оцінки фармаконагляду на основі індикаторів). Цей інструмент являє собою комплексну систему індикаторів ефективності для моніторингу та оцінки системи ФН у країнах, що розвиваються. IPAT дає змогу оцінювати динаміку процесу, визначаючи показники певних видів діяльності в різні моменти часу. IPAT має 43 індикатори – 26 базових та 17 додаткових, які дають змогу оцінювати 5 компонентів ФН, а саме:

- політику, законодавство та регулювання;
- систему, структуру та координацію зацікавлених сторін;
- генерування сигналу та управління даними;
- аналіз та оцінку ризиків;
- управління ризиками та повідомлення про ризики.

За результатами проведеного аудиту було розроблено рекомендації та висновки.

Рекомендації:

- МОЗ включити в Закон України «Про лікарські засоби» статтю «Фармаконагляд».
- МОЗ спільно з Держлікслужбою розробити і впровадити законодавчі акти, пов'язані з післяреєстраційним наглядом за безпекою виробів медичного призначення.
- Центру посилювати впровадження нових положень законодавства про ФН, зокрема тих, що стосуються виробників.
- МОЗ та Центру розглянути можливість створення підрозділу з оцінки ризиків у Департаменті післяреєстраційного нагляду.
- МОЗ та Центру розробити національну настанову з ФН.
- Уряду України розглянути можливість бюджетного фінансування здійснення ФН у напрямку створення та забезпечення проведення тренінгових курсів для медичних працівників.
- Фармацевтичній галузі розробити політику, систему і структуру, необхідні для чіткого виконання положень законодавства з ФН.
- Держлікслужбі розробити інструменти для звітування медичним персоналом і споживачами щодо невідповідної якості ЛЗ та виробів медичного призначення.
- МОЗ та Центру розробити систему інформування та оцінки інформації про потенційні й існуючі медичні помилки медичним персоналом та споживачами ЛЗ.
- Розвивати напрямок управління ризиками для безпечного використання ЛЗ та запобігання ПР.
- Центру і Держлікслужбі розглянути можливості для поліпшення обміну інформацією та інформування широкого загалу медичної громадськості та споживачів ліків щодо питань безпеки і якості медичної продукції.
- Фармацевтичній галузі розвивати діяльність із управління ризиками у співробітництві з Центром із метою поліпшення інформування про безпеку ЛЗ і виробів медичного призначення медичних працівників та споживачів.

Висновки:

Проведена оцінка системи ФН в Україні виявила значні досягнення МОЗ України та Центру у встановленні базових структур, систем та процесів для

RFT_1(30).indb 21 27.03.2014 12:40:39

поліпшення безпеки ЛЗ та медичних імунобіологічних препаратів.

Під час оцінювання Україна показала найкращий результат серед 40 країн, у яких також проводилося дослідження ФН та системи безпеки ЛЗ із використанням інструменту IPAT. Втім, у системах і процесах існують недоліки, особливо це стосується нагляду за безпекою виробів медичного призначення, активного ФН та здійснення ФН на локальному рівні.

Проведена оцінка й аналіз системи ФН виявили недоліки та дали змогу надати рекомендації щодо їх усунення і вдосконалення здійснення ФН. Відповідно, потрібні подальші зусилля для інтеграції рекомендованих заходів із метою розбудови існуючої системи ФН та збільшення її потужності.

Використання активних методів з одночасним посиленням системи пасивного ФН, впровадження методик управління ризиками медичної продукції, координація діяльності всіх зацікавлених сторін, створення законодавчої бази та впровадження нагляду за безпекою виробів медичного призначення сприятимуть поліпшенню якості медичної допомоги та безпеці пацієнтів. Можливості всіх зацікавлених сторін потрібно використовувати для впровадження рекомендацій, викладених у звіті аудиту.

Про подальші напрямки розвитку фармаконагляду в Україні

З описаного вище можна зробити висновок, що ФН в Україні динамічно розвивається. Напрямами його подальшого розвитку є:

- спрямування зусиль щодо:
  - збору інформації про випадки серйозних ПР;
  - управління ризиками;
  - застосування активних методів збору інформації;
- посилення виконавчої дисципліни та умотивованості лікарів (зміни до акредитації ЗОЗ) щодо виконання наказів МОЗ України з питань здійснення ФН;
- поліпшення рівня інформування лікарів із питань безпеки ЛЗ;
- вирішення кадрових та технічних проблем;
- внесення змін та доповнень до законодавчої бази України у розрізі здійснення ФН:
  - внесення статті «Фармаконагляд» до Закону України «Про лікарські засоби»;
  - розробка національної настанови з ФН;
  - уніфікація Порядку здійснення нагляду за ПР ЛЗ та розробка єдиного документа, що регламентуватиме здійснення ФН в Україні;
- створення клініко-фармацевтичної служби.

У наступних публікаціях будуть наведені результати подальшого здійснення пасивного і активного фармаконагляду та більш докладно висвітлена інформація про відсутність ефективності лікарських заходів, діяльність клінічного провізора тощо.

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Щорічні терапевтичні читання: рання діагностика, первинна та вторинна профілактика захворювань внутрішніх органів»,

присвячена 95-річчю з дня народження академіка Л.Т. Малої

24-25 квітня 2014 року, м. Харків

До участі в конференції запрошуються вчені та висококваліфіковані спеціалісти різних спеціальностей (терапевти, кардіологи, гастроентерологи, пульмонологи, нефрологи, епідеміологи, ендокринологи, клінічні фармакологи, лікарі-лаборанти), а також лікарі загальної практики – сімейної медицини.

Тематичні напрямки конференції:

- рання діагностика терапевтичних захворювань;
- первинна та вторинна профілактика в клініці внутрішніх хвороб;
- новітні технології в клініці внутрішніх хвороб;
- сучасні підходи до індивідуалізації терапії;
- міждисциплінарні питання з точки зору спеціаліста:
  - в кардіології
  - в гастроентерології та гепатології
  - в пульмонології
  - в нефрології
  - в фармакотерапії.

Наукова програма передбачає пленарні доповіді та постерну сесію з обговоренням широкого кола питань.

Місце проведення: конференц-зал ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».
Початок о 10.00 год.

Телефони для довідок та спілкування: факс/тел.: (057) 370-28-18 – науковий відділ, **(057) 370-61-79**, (057) 373-90-28.

З більш детальною інформацією можна ознайомитися на сайті журналу «Рациональная фармакотерапия» (http://rpht.com.ua/)

RFT_1(30).indb 22 27.03.2014 12:40:39

Здоров'я через щеплення

О.О. Нагорна, генеральний директор,
О.В. Матвєєва, к.мед.н., директор Департаменту післяреєстраційного нагляду,
В.А. Васильєва, начальник відділу клінічних випробувань та моніторингу медичних імунобіологічних та вакцинних препаратів Департаменту післяреєстраційного нагляду,
ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ

Світовий досвід доводить, що як тільки припиняють проведення щеплень, хвороба повертається та забирає здоров'я і життя людей незалежно від їхнього соціального статусу. Прикладом може слугувати відмова від щеплень проти кашлюка через поширення інформації щодо небезпеки щеплень у Великобританії та Японії у 70-х роках минулого століття. Внаслідок цього у Великобританії захворіли понад 100 000 малюків, 36 з яких померли, а в Японії, де охоплення щепленнями знизилося до 30%, захворіли 13 000 дітей, з яких 41 дитина померла. В Україні спалах дифтерії у 90-х роках минулого століття стався внаслідок того, що вакцинація від цього інфекційного захворювання фактично не проводилася, а лише фіксувалася на папері. Наслідком цього було те, що 13 951 особа захворіла на дифтерію, з яких 2 804 – діти. Померла 511 особа, з них 141 дитина.

Крім того, перенесені інфекційні хвороби здебільшого можуть спричинювати розвиток соматичних захворювань, іноді у віддалені терміни, – наприклад, патології з боку нервової системи (енцефаліти, неврити, затримка розумового розвитку тощо), цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, порушень опорно-рухового апарату та ін. Так, за даними літератури, частота ускладнень з боку нервової системи внаслідок перенесеного інфекційного захворювання у тисячі разів перевищує частоту такої передбаченої побічної реакції (ПР), як енцефалопатія, після застосування окремих типів вакцин.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у світі кожен рік для запобігання виникненню інфекційних захворювань та смертей від них використовують понад 550 млн доз вакцин для дитячого населення. Ризик тяжкого перебігу інфекційних захворювань та розвитку ускладнень у нещеплених дітей у десятки разів вищий, ніж у щеплених.

Таким чином, користь від застосування вакцин полягає у захисті від інфекційних захворювань та їх ускладнень, поліпшення якості життя не лише щеплених осіб, а й населення загалом. Однак застосування вакцини, залежно від її типу, може спричинити виникнення ПР, що зумовлені її властивостями, про що ми писали й раніше.

Для вакцин різних типів характерні певні строки клінічних проявів ПР, які, як правило, наявні в окремих щеплених осіб. Виникнення деяких ПР є своєрідним індикатором імунної відповіді організму на введення вакцинного антигену, що надалі супроводжується виробленням захисних антитіл до відповідного інфекційного збудника.

Крім того, протягом 30 днів після вакцинації (так званий післявакцинальний період) можуть спостерігатися порушення стану здоров'я і навіть летальні випадки, зумовлені не введенням вакцини, а іншими причинами. Найбільш частими причинами цього є вірусні чи бактеріальні інфекційні захворювання, нещасні випадки, синдром раптової дитячої смерті, гостра хірургічна патологія, спадкові захворювання, вроджені вади, що несумісні з життям, особливо коли перелічені стани невчасно діагностовані та/або неадекватно лікуються.

Слід зазначити, що в Україні проводиться контроль якості усіх серій вакцин, які згодом використовуються, незалежно від наявності сертифікату стандарту GMP («Good Manufacturing Practice», належна виробнича практика), що є гарантією якості цих лікарських засобів (ЛЗ). Однак на етапі використання може відбуватися недотримання умов «холодового ланцюга» при транспортуванні та зберіганні вакцин, порушуватися техніка введення, вводитися подвійна доза вакцини. Зареєстровано навіть випадок використання розчиненої живої вакцини на наступну добу після відкриття флакону. Усе це є найбільш значущими технічними причинами ускладнень вакцинації, які потребують постійного виявлення, вивчення та впровадження заходів із перешкоджання їх виникненню.

Ми впевнені, що прозоре інформування медичної спільноти про «плюси» та «мінуси» вакцинації сприятиме формуванню її об'єктивного бачення та позитивного погляду щодо імунопрофілактики.

Статті про те, якими можуть бути несприятливі події після імунізації, включаючи ПР та летальні випадки, і чим вони зумовлені, а також про доцільність і переваги вакцинації вже публікувалися в журналах «Раціональна фармакотерапія» (№ 3 2013 р., с. 5-13) і «Управління закладом охорони здоров'я» (№ 9 2013 р., с. 42-59; № 10, жовтень 2013 р., с. 18-28) та газетах «Ваше здоров'я» минулого року (№ 21-22 2013 р., с.23; № 23-24 2013 р., с. 22-23; № 27-28 2013 р., с.23) і «Новини медицини та фармації» (№ 13 2013 р., с. 12-16).

У цій статті увазі читачів представлені коментарі щодо інформації, оприлюдненої на офіційному сайті Державної служби України з лікарських засобів *diklz.gov.ua* про розпорядження щодо тимчасової заборони до реалізації (торгівлі) та застосування серій медичних імунобіологічних препаратів: серія J2210-1 ПЕНТАКСИМ. Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюка (ацелюлярний компонент), поліомієліту та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae*

RFT_1(30).indb 23 27.03.2014 12:40:40

типу b, виробництва ТОВ «Фармекс Груп» (фасування з форми «in bulk» фірми-виробника Sanofi Pasteur S.A., Франція) (далі – Пентаксим); серія С 28 ВАКЦИНА ТУБЕРКУЛЬОЗНА (БЦЖ), ліофілізат для виготовлення суспензії для внутрішньошкірного введення, 50 мкг/дозу по 0,5 мг (10 доз) або 1,0 мг (20 доз) в ампулах № 5 у комплекті з розчинником (натрію хлориду 0,9%) по 1 мл або 2 мл відповідно в ампулах № 5, виробництва ФДУП (Федеральне державне унітарне підприємство) «Науково-виробниче об'єднання по медичним імунобіологічним препаратам "Мікроген"» Міністерства охорони здоров'я та соціального розвитку Російської Федерації (далі – вакцина БЦЖ); рекомбінантна вакцина ЕУВАКС в серії UFA 13016 для профілактики гепатиту В для ін'єкцій у флаконах виробництва корейської фірми LG Life Sciences, Ltd (далі – Еувакс В) на підставі повідомлень про летальні випадки.

В Україні здійснюється нагляд за застосуванням усіх ЛЗ, зокрема і за вакцинами. Будь-яка подія (включно з летальними випадками), що трапляється протягом 30 днів після імунізації, реєструється та розслідується для встановлення її причини.

Такий підхід забезпечує постійне відстеження та аналіз усіх ПР й частоти їх розвитку по кожній серії кожного виробника. Так, наприклад, в Україні у 2013 р. дітям було введено 363 180 доз рекомбінантної вакцини Еувакс В (для профілактики гепатиту В). При цьому частота ПР становила 0,1%. Стосовно вакцини Пентаксим для профілактики дифтерії, кашлюка (ацелюлярний компонент), правця, поліомієліту (інактивований) та захворювань, спричинених *Haemophilus influenzae* типу b, то в минулому році було використано 794 032 її доз, частота реєстрації ПР при цьому становила 0,6%. Вакцини туберкульозної БЦЖ було використано 482 951 доз, а частота ПР була 0,008%. Слід зазначити, що всі ПР були передбаченими, причиною їх розвитку були властивості кожного типу вакцин, тому про ймовірність їх виникнення вказано в інструкціях для медичного застосування.

Про летальні випадки, що сталися у післявакцинальному періоді в Україні у попередні роки, ми писали у зазначених вище публікаціях. Такі випадки виникають не лише в Україні, а й в інших країнах світу. Так, наприклад, протягом 2013 року до Департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України» надійшло 9 повідомлень про летальні випадки, що сталися у Німеччині після проведення щеплень. У 4 із них причиною смерті був синдром раптової смерті немовляти (СРСН). Також було отримано 8 повідомлень про летальні випадки, що сталися у післявакцинальному періоді в Японії, з яких у чотирьох випадках причиною смерті був також СРСН.

В Україні, як і в усьому світі, для того, щоб розібратися, з яких причин дитина померла у післявакцинальному періоді, проводиться ретельне та всебічне розслідування такого випадку групою оперативного реагування. До складу цієї групи входять фахівці з профільних спеціальностей, патологоанатом та судово-медичний експерт. На період розслідування підозрювана серія вакцини розміщується у карантин і не використовується. Заключний висновок групи оперативного реагування є вирішальним щодо подальшого використання вакцини. У разі наявності причинно-наслідкового зв'язку між ПР та вакциною проводиться контроль якості вакцин.

Регіональною групою оперативного реагування було проведено розслідування летального випадку після застосування вакцини туберкульозної (БЦЖ), що стався у 2014 р. За результатами розслідування було зроблено заключний висновок, згідно з яким випадок збігся за часом із проведеним щепленням у дитини, яка належала до групи ризику СРСН. Причинно-наслідковий зв'язок між смертю дитини та проведеним щепленням вакциною БЦЖ відсутній. Слід зазначити, що підозрювана серія вакцини застосовується в Україні з початку 2014 р. За цей період часу повідомлень про випадки ПР не надходило.

На сьогодні триває розслідування летального випадку, що трапився у 2014 р. після щеплення вакцинами Еувакс В та Пентаксим. Попередньо, за даними судмедекспертизи, у дитини встановлено діагноз «двобічна пневмонія». Також із результатів розслідування відомо, що догляд за восьмимісячною дитиною був недостатнім та здійснювався бабусею, а не матір'ю, яка на момент смерті дитини була відсутня.

Про кінцеві результати цього розслідування, як і про інші летальні випадки цього року, що сталися у післявакцинальному періоді, Ви зможете прочитати у наших подальших публікаціях.

Смерть людини, тим більше дитини, завжди є шокуючим фактом. Важко прийняти будь-які пояснення. Ця публікація призначена, передусім, для лікарів, і в ній представлено об'єктивну інформацію. Навіть трагічні події, що можуть виникати після вакцинації, не повинні принципово впливати на точку зору лікаря щодо необхідності проведення імунопрофілактики, адже йдеться про здоров'я суспільства. На нашу думку, безпідставні гіпотези та нефахові коментарі неприпустимі, оскільки вони зводять нанівець суть та значущість профілактичної медицини, тому звертаємо увагу читачів на інтерв'ю головного дитячого імунолога м. Києва, доцента кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика, к.мед.н. Ф.І. Лапія (стаття «Примусом довіру до вакцинації не відновити», опублікована в газеті «Ваше здоров'я», № 05-06 від 07.02.2014 р.). У цій публікації йдеться про те, що, на жаль, часто лікарі через брак знань із питань імунопрофілактики поширюють міфи, які породжують паніку та сумніви суспільства щодо необхідності проведення профілактичних щеплень.

Формування прихильності до вакцинації у населення можливе за умови, якщо у необхідності імунопрофілактики переконаний передусім лікар. Адже відомо, що лікар є найголовнішим, найоб'єктивнішим і найавторитетнішим джерелом інформації з цих питань, і саме він може донести до пацієнта думку про значущість, необхідність та користь від проведення профілактичних щеплень.

Закінчуємо статтю словами відомого вітчизняного епідеміолога Льва Громашевського, який сказав: «Якщо лікар врятував одне життя, йому дякують, якщо він врятував сотні або тисячі життів – на нього моляться, а якщо рятує сотні тисяч життів шляхом профілактики захворювань – це найбільш невдячна справа. Бо той, хто не захворів, не відчуває того, чого він уник. Успіхи вакцинації також "непомітні"».

RFT_1(30).indb 24 27.03.2014 12:40:40

Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку

Під такою назвою 22 листопада 2013 року на базі Національного фармацевтичного університету (НФаУ) в м. Харкові пройшла VI науково-практична конференція, організована кафедрою фармакоекономіки НФаУ (завідувач кафедри – доктор фармацевтичних наук, професор Л.В. Яковлєва).

Цілі конференції:

- **поширення знань з фармакоекономічного аналізу і використання його результатів з метою обґрунтування вибору препаратів для раціональної фармакотерапії;**
- **визначення перспектив розвитку фармакоекономічних досліджень;**
- **впровадження стандартів лікування і формулярної системи в Україні.**

Конференцію відвідали понад 150 учасників: організатори системи охорони здоров'я, практичні лікарі, провізори, науковці, співробітники хіміко-фармацевтичних підприємств, фармацевтичних фірм, інформаційних та видавничих підприємств у галузях фармації та медицини, викладачі вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів. Спонсорами та інформаційними партнерами заходу виступили хімфармзавод «Червона зірка», компанія «BC Pharma BV», видання «Раціональна фармакотерапія».

Відкрив конференцію проректор з наукової роботи НФаУ, доктор хімічних наук, завідувач кафедри управління якістю НФаУ, професор **Сергій Коваленко**. У зверненні до аудиторії він зокрема відзначив актуальність і необхідність впровадження фармакоекономічних підходів у медицині. На його думку, це дасть змогу аналізувати та оптимізувати ефективність витрат у системі охорони здоров'я як на рівні окремого пацієнта, так і держави в цілому. «Фармакоекономіка як наука, що перебуває у точці перетину медицини, фармації, клінічної фармакології та економіки охорони здоров'я, демонструє нагальність проблем, які належать до її компетенції, та необхідність їх вирішення. Ці форуми, що вже стали традиційними, завжди збирають надзвичайно фахову аудиторію, яка, обмінюючись досвідом, знаходить шляхи розв'язання актуальних питань та окреслює вектори подальшого руху» – зазначив доповідач. За дорученням ректора НФаУ, члена-кореспондента НАН України, професора В.П. Черних, С.М. Коваленко передав вітання учасникам конференції та побажав усім плідної роботи. Від медичної спільноти Харкова учасників конференції привітав голова Департаменту охорони здоров'я Харківської міської ради, к.м.н. Сороколат Юрій Володимирович.

Оперуючи результатами спільного проекту ВООЗ, організації «Міжнародні дії в галузі охорони здоров'я» (Health Action International, HAI) та МОЗ України, тему доступності основних лікарських засобів в Україні розглянула у доповіді директор департаменту раціональної фармакотерапії та супроводу державної формулярної системи ДП «Державний експертний центр МОЗ України», заступник голови Центрального формулярного комітету МОЗ України **Тетяна Думенко**.

Доповідач відзначила, що наша держава стала 70-ю країною, в якій ВООЗ ініціювала проведення подібного дослідження. Проект, здійснений у березні 2012 р. Державним експертним центром МОЗ за підтримки Бюро ВООЗ в Україні та Регіонального Бюро ВООЗ у Європі, передбачав аналіз цін на лікарські засоби, їх наявності та економічної доступності з використанням стандартної методології, розробленої Всесвітньою організацією охорони здоров'я та HAI.

У проекті досліджувалися 50 основних лікарських засобів, 14 з яких належать до світового переліку ВООЗ/HAI. Дані збирали у 35 аптеках державного сектора та 35 аптеках приватного сектора у 7 регіонах країни: місті Києві, Вінницькій, Дніпропетровській, Житомирській, Львівській, Полтавській, Харківській та Дніпропетровській областях. Ціни та наявність визначали в кожній аптеці окремо для:

- оригінального лікарського засобу;
- генеричного засобу, що найкраще продається;
- генеричного засобу з найнижчою ціною.

RFT_1(30).indb 25 27.03.2014 12:40:41

У процесі аналізу цін використовували *еталонну міжнародну ціну* – ціну, рекомендовану ВООЗ неурядовим організаціям для закупівлі оригінальних лікарських засобів.

У ході дослідження виявлено, що загальна наявність генеричних лікарських засобів у державних та приватних аптеках є практично однаковою – 77 та 81% відповідно, що можна оцінити як достатньо хороший показник.

Згідно з методикою ВООЗ, *доступність лікарських препаратів* розраховували як кількість денних заробітних плат, необхідних некваліфікованому працівнику з найнижчою заробітною платою в Україні для оплати 30-денного курсу лікування гострих станів. Лікування вважається недоступним у випадках, коли для покриття вартості місячного курсу лікування необхідно витрачати більше одноденного заробітку. За результатами дослідження встановлено, що доступність основних лікарських засобів була однаковою у державних та приватних аптеках. Для лікування багатьох захворювань (цукровий діабет [ЦД] 2 типу, артеріальна гіпертензія, бронхіальна астма, артрит, пептична виразка, гіперхолестеринемія, шизофренія, депресія, інфекційні стани) пацієнти з найнижчою заробітною платою потребують не більше одноденного заробітку для придбання найдешевших генериків. Однак лікування оригінальними лікарськими засобами було менш доступним. Для порівняння: оплата 30-денного курсу лікування оригінальним диклофенаком (при артриті) потребує 5 денних зарплат, а його генеричними аналогами – менше половини денної зарплати.

Дослідження встановило, що економічна доступність основних найдешевших генеричних лікарських засобів, що використовуються для лікування ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії, бронхіальної астми (лише сальбутамол), інфекційних станів, є задовільною. Лікування артриту, пептичної виразки, гіперхолестеринемії, шизофренії, депресії основними лікарськими засобами категорії «найдешевші генерики» для працівника бюджетної сфери з найменшою заробітною платнею малодоступне. Також малодоступним є лікування зазначених станів та хвороб оригінальними лікарськими засобами.

Продовження розгляду питань розвитку та впровадження формулярної системи в Україні відбулося при слуханні доповіді начальника відділу методологічного супроводу та моніторингу формулярної системи департаменту раціональної фармакотерапії та супроводу державної формулярної системи **Наталії Кицюк** «Моніторинг формулярної системи на локальному рівні». В доповіді було детально розглянуто нормативно-правову базу моніторингу формулярної системи, індикатори моніторингу формулярної системи, критерії оцінки якості впровадження формулярної системи на галузевому, регіональному та локальному рівнях.

Результати моніторингу шести регіонів України показали наступне. Регіональний формуляр лікарських засобів створений у всіх регіонах, що досліджувалися. Локальні формуляри лікарських засобів наявні у 9 із 11 (81,8%) закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), в яких здійснювався моніторинг. Спостерігаються низькі показники кількості призначень лікарських засобів із Локального формуляра в порівнянні з кількістю призначень з Державного формуляра та Регіонального формуляра, що свідчить про менш ефективне впровадження формулярної системи на локальному рівні.

Державний формуляр на цей час є доступним:
- лише керівництву ЗОЗ – у 54,6% випадків;
- лише завідувачу відділення – у 27,4%;
- лікарям – у 18%.

Регіональний формуляр:
- немає у 27,3% ЗОЗ;
- у 27,3% ЗОЗ доступний лише керівництву;
- у 27,4% доступний лише завідувачу відділення;
- у 18% ЗОЗ доступний лікарям.

Локальний формуляр:
- відсутній у 18,1% ЗОЗ;
- у 18,1% доступний лише керівництву ЗОЗ;
- у 36,4% доступний лише завідувачу відділення;
- у 27,4% доступний лікарям.

Середня кількість лікарських засобів, що призначаються одному хворому на курс фармакотерапії, в амбулаторному секторі коливається в межах 4,4-5,0, на етапі стаціонарної допомоги – від 6,9 до 13,0 призначень на 1 одного хворого (ознаки поліпрагмазії).

Тож, незважаючи на досягнуті певні успіхи щодо впровадження формулярної системи на регіональному рівні, роботи над вдосконаленням та подальшим розвитком цього напрямку ще багато.

У контексті становлення, сучасного стану та подальшого розвитку формулярного процесу в світі всіх присутніх на конференції зацікавила доповідь радника Міністра охорони здоров'я Латвії, експерта ВООЗ із формулярної системи **Ilze Aizsilniece**. Доповідач взяла участь у роботі форуму дистанційно, включення відбулося за допомогою мережі Інтернет.

RFT_1(30).indb 26 27.03.2014 12:40:41

Директор департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України», кандидат медичних наук **Олена Матвєєва** зробила огляд нинішньої ситуації в системі фармаконагляду та озвучила стратегію її подальшого розвитку. Доповідач відзначила, що на сьогодні підходи до здійснення фармаконагляду дещо змінилися. Якщо раніше основним напрямом роботи системи фармаконагляду був збір інформації про побічні реакції на лікарські препарати (ЛП) із подальшим аналізом, то на цей час найголовнішим завданням стає розробка системи заходів, які б допомагали мінімізувати вірогідний несприятливий вплив ЛП на організм пацієнта, а при можливості – усувати ризики його прояву. Усунення наслідків несприятливих впливів завжди менш ефективне та більш витратне, ніж запобігання їхнім проявам – превентивні заходи завжди дають кращий результат.

Окрему увагу О. Матвєєва приділила економічним аспектам усунення несприятливих наслідків нераціонального використання ліків. Згідно з даними ВООЗ, 5% госпіталізацій відбуваються внаслідок проявів побічних реакцій, 5% госпіталізованих страждають через побічні реакції, серед причин летальних випадків у госпіталізованих пацієнтів наслідки побічних реакцій посідають 5 місце. Вказані проблеми потребують суттєвих додаткових фінансових витрат. За статистикою, в ЄС приблизно 79 млрд євро витрачається щорічно на купірування наслідків побічних реакцій на ЛП.

Доповідач також зупинилася на окремих положеннях нормативно-правової бази здійснення фармаконагляду, що, на її думку, потребують певного вдосконалення. Зокрема, раціональним може бути внесення змін до Закону України про лікарські засоби, а саме: впровадження схеми, за якої препарат реєструється, а потім проходить процедуру одноразової безстрокової перереєстрації реєстраційного свідоцтва за умови постійного підтвердження його безпеки. Стосовно регулювання діяльності фармаконагляду, на думку О. Матвєєвої, доцільне впровадження однієї Директиви, яка б регламентувала цей вид діяльності в системі охорони здоров'я. Зміни, що відбуваються з часом, доцільно було б вносити саме в цю єдину Директиву, замість створення окремих додаткових розпоряджень, постанов тощо, які самі по собі є окремими документами.

О. Матвєєва підкреслила, що результативна робота з фармаконагляду забезпечується через координацію діяльності всіх зацікавлених сторін: *пацієнта, лікаря, провізора.*

Важливими аспектами діяльності фармаконагляду є:

- взаємодія з організаціями з захисту прав пацієнтів;
- активне залучення споживачів до фармаконагляду;
- організація та забезпечення результативності процесу збору інформації про побічну дію ліків безпосередньо від споживачів.

Особлива роль в системі фармаконагляду належить клінічному провізору, як сполучній ланці між лікарем та пацієнтом, як фахівцю найбільш обізнаному щодо широкого кола питань, які стосуються раціонального використання ЛП. Має проводитися цілеспрямована робота з формування культури використання ліків через ЗМІ, пошук інформаційних партнерів, на яких зокрема покладаються функції з поширення знань про фармаконагляд, базових знань про безпеку застосування ліків, популяризацію інформації про раціональне використання лікарських засобів. Тільки комплекс цих заходів дасть змогу досягти бажаних результатів.

Необхідним є створення *клініко-фармацевтичної служби* в закладах охорони здоров'я для:

- виявлення й аналізу проблем, пов'язаних із ліками;
- розробки заходів для мінімізації цих проблем;
- проведення ABC/VEN аналізу;
- збору та оцінки інформації про побічну дію ліків.

Окреме питання – використання в рамках такої служби потенціалу фахівців – клінічних провізорів, що дотепер все ще залишається недостатнім.

«Нові аспекти розвитку клінічної фармації в Україні» – такою була тема доповіді завідувача кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктора медичних наук, професора **Андрія Зіменковського.** В ній він розвинув тему щодо потенціалу використання професійних знань та навичок клінічного провізора. Доцільність введення посади клінічного провізора в структуру практичної діяльності лікувально-профілактичного закладу А. Зіменковський підтвердив даними, що стосуються історії становлення цієї спеціальності в інших країнах світу. Так, шпитальна фармація була започаткована понад два століття тому, у 1776 році, у США. У 1937 році вперше була розроблена та впроваджена в практику програма підготовки шпитального фармацевта; п'ятьма роками пізніше відбулося заснування Американського товариства шпитальних фармацевтів, а ще через два роки у Вашингтонському університеті L.W. Rising розпочав експеримент, що врешті окреслився поняттям *«клінічна фармація»*. «На жаль, в Україні впровадження спе-

RFT_1(30).indb 27 27.03.2014 12:40:43

ціальності в медичну практику відбувається не так інтенсивно, як можна було б сподіватися з огляду на надзвичайну актуальність цього фаху», – підсумував доповідач.

Доповідь завідувача кафедри організації та економіки фармації НФаУ, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора фармацевтичних наук, професора **Алли Немченко** «Належна медична рецептура як основа надання безпечної і ефективної фармацевтичної допомоги» висвітлила основні напрями вдосконалення рецептурного відпуску ЛП. Найголовнішими з них є:

- удосконалення нормативно-правової бази, що регулює рецептурний відпуск та самолікування;
- впровадження системи обов'язкового медичного страхування та механізму реімбурсації ліків;
- впровадження в медичну та фармацевтичну практику інформаційних технологій електронної рецептури;
- удосконалення стандартів медичної та фармацевтичної допомоги.

Директор з розвитку бізнесу ТОВ «Фарма Старт», кандидат фармацевтичних наук **Юрій Федорчук** у доповіді «Тенденції розвитку фармацевтичного ринку» висвітлив найбільш актуальні напрями створення ЛП у світі.

Доповідь президента російського відділення Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes research, ISPOR), завідувача кафедри гематології та геріатрії Першого Московського державного медичного університету імені І.М. Сеченова, доктора медичних наук, професора **Павла Воробйова** мала назву «Економіка хмарних технологій». Вона була присвячена новим можливостям використання в охороні здоров'я сучасних інформаційних технологій, зокрема так званих «хмар» (cloud technologies).

Відповідно до *класичної моделі* реалізації регіональних проектів у галузі охорони здоров'я, кожний ЗОЗ окремо закуповує і встановлює у себе все необхідне обладнання (сервери, системи зберігання даних і т. д.) та ліцензійне програмне забезпечення (загальносистемні ПК і медичну інформаційну систему). Найчастіше ці витрати доповнюються послугами з інсталяції медичних інформаційних систем у кожному ЗОЗ, їх налаштування, навчання користувачів та ін. Потім у місті, області, районі створюється внутрішня мережа (інтранет або захищене використання відкритих каналів Інтернет), за допомогою якої окремі інсталяції об'єднуються в загальний інформаційний простір. Завершальним третім етапом стає установка централізованого рішення, за допомогою якого здійснюється збір і обробка зведеної аналітичної інформації від різних ЗОЗ, використання загальних інформаційних ресурсів, наприклад, єдиного реєстру пацієнтів або єдиної бази даних нормативно-довідкової інформації.

Хмарні технології є новим альтернативним способом суттєво спростити і підвищити ефективність управління та обслуговування таких проектів. Регіональний проект автоматизації ЗОЗ на базі «хмари» реалізується за такою схемою. Спочатку створюється єдиний центр обробки даних для розгортання «приватної хмари». Потім у кожному лікувально-профілактичному закладі створюється своя мінімально необхідна інфраструктура, що включає тільки внутрішню мережу і комп'ютерну техніку робочих місць користувачів. Сервери, системи зберігання даних, системи резервного копіювання, обладнання серверних кімнат – все це в ЗОЗ не передбачено, тому що все це буде розміщено в «хмарі». Від кожного ЗОЗ до «хмари» створюється виділений високошвидкісний канал зв'язку або використовується захищене з'єднання через відкриті мережі, зокрема Інтернет. У «хмарі» здійснюється необхідне загальносистемне програмне забезпечення, працює медична інформаційна система, здатна обслуговувати всі ЗОЗ регіону.

Сьогодні хмарні технології в практиці ЗОЗ здаються фантастикою. Але слід згадати, що зовсім недавно такою ж фантастикою здавалося використання в роботі звичайних лікарень і поліклінік комп'ютерів, а сьогодні це рутинна практика. «Хмарні технології» у світі інтенсивно розвиваються. Безсумнівно, в найближчому майбутньому вони увійдуть в реальну практику охорони здоров'я.

Старший науковий дослідник російського відділення ISPOR, кандидат медичних наук **Любов Краснова** доповіла про можливості використання методів клініко-економічного аналізу для оцінки профілактичних технологій в галузі медицини.

Результатам клініко-економічного аналізу фармакотерапії дітей з кашлюком, менінгококовою інфекцією та скарлатиною була присвячена доповідь кандидата фармацевтичних наук, доцента кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету **Ірини Федяк**. Доповідач відзначила, що в Україні спостерігається у 2-6 разів вища поширеність дитячих інфекцій бактерійного походження у порівнянні з країнами ЄС. Щороку реєструється 3-4 тис. випадків кашлюка серед дітей, переважно віком до 1 року. Середня летальність менінгококової інфекції в Україні становить 11-17%. Доповідач повідомила, що робота, результати якої стали за основу доповіді, проводилася з метою комплексної оцінки реальних фінансових витрат на фармакотерапію, що призначалася пацієнтам дитячого віку з кашлюком, менінгококовою інфекцією та скарлатиною. Проаналізовано 197 медичних карток стаціонарних хворих Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні за період 2011-2013 років. Серед хворих переважала вікова категорія від 1 до 6 років, значущі гендерні розбіжності за патологіями не виявлені. Комплексна оцінка проводилася за допомогою

RFT_1(30).indb 28 27.03.2014 12:40:43

аналізу частоти призначень лікарських засобів, ранжування витрат на фармакотерапію, ранжування призначених лікарських засобів за ступенем важливості. Для визначення вартості препаратів, які призначалися, використовували добуток середньозваженої оптово-відпускної ціни і коефіцієнта націнки 1,1 з урахуванням межі ціни за Реєстром оптово-відпускних цін України. За результатами дослідження виявлено, що лікарі призначали велику кількість різних препаратів, а частка рекомендованих була низькою. Найбільшу частку всіх найменувань становила група засобів, які впливають на травну систему і метаболізм: 37% у фармакотерапії дітей зі скарлатиною, 30% – у хворих на менінгококову інфекцію. Препарати, що діють на респіраторну систему, посіли 2-е місце за кількістю найменувань у схемах лікування дітей зі скарлатиною (24%) і 1-е – з кашлюком (31%). Найпоширенішими препаратами, використаними в схемах лікування дітей з бактерійними інфекціями, стали: мікстура з аміназином, но-шпа (дротаверин), тавегіл (клемастин), магнію сульфат, новокаїн (прокаїну гідрохлорид), ентерожерміна (спори *Bacillus clausii*), магне B_6 (магнію лактат дигідрат, магнію підолят, піридоксину гідрохлорид), дексон (дексаметазону фосфат), вода для ін'єкцій, лораксон (цефтриаксон). Згідно з наказом МОЗ України № 354, для етіотропної терапії хворих на скарлатину з антибіотиків необхідно призначати:

- при легкій формі – пеніциліни або макроліди;
- при середній – пеніциліни;
- при тяжкій – цефалоспорини I-II покоління, кліндаміцин, ванкоміцин.

Для дітей з *кашлюком* – еритроміцин або інші антибіотики групи макролідів; при їх непереносимості – триметоприм-сульфаметоксазол, ампіцилін. Для лікування дітей з *менінгококовою інфекцією* рекомендовано бензилпеніцилін, резерв – цефтриаксон, цефотаксим.

Однак, як свідчать результати дослідження, на практиці для лікування усіх проаналізованих інфекцій найчастіше призначають препарат Лораксон (цефтриаксон виробництва фірми Ексір Фармасьютикал Ко., Іран), який за витратами є лідером серед засобів, призначених хворим на скарлатину. У фармакотерапії хворих на кашлюк найбільш витратним є також представник цефалоспоринів – цефтазидим, а у лікуванні менінгококової інфекції – препарати карбапенемів, які так само, як і попередні два препарати, не увійшли до клінічних протоколів, затверджених 10 років тому. У ході дослідження за допомогою ABC-аналізу розподілено лікарські засоби за їх внеском у загальні витрати. В середньому для лікування одної дитини вони становили у разі:

- кашлюка – 683, 62 грн;
- менінгококової інфекції – 1 506, 02 грн;
- скарлатини – 582,12 грн (за цінами госпітальних закупок).

Встановлено, що фінансові витрати на терапію були подекуди економічно необґрунтованими через велику частку (50-86,2%) препаратів з індексом N (неважливі). Найбільш відповідала протоколам терапія дітей з менінгококовою інфекцією.

Окремо доповідач підкреслила, що оцінка доцільності лікарських призначень шляхом використання «формального» VEN-аналізу не може претендувати на об'єктивність без перегляду Клінічних протоколів діагностики та лікування, які потребують оновлення.

Фармакоекономічний аналіз комбінованих схем терапії цукрового діабету II типу розглянула у своїй доповіді доктор медичних наук, професор кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова **Тамара Германюк**.

Як відзначила доповідач, в Україні ЦД зареєстровано у 2,4% населення, причому фактично ця цифра в 3-4 рази вища. Частота ЦД серед дорослого населення становить 1-2% серед осіб віком до 50 років і понад 10% – у осіб старше 65 років. Кількість хворих на ЦД кожні 12-15 років подвоюється, що свідчить про епідемію цього захворювання.

У ході фармакоекономічного дослідження використовували ретроспективний аналіз 314 історій хвороб і листів призначень хворих на ЦД 2 типу, які перебували на лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні в період 2011-2012 років, частотний аналіз схем фармакотерапії, ATC/DDD-аналіз, аналіз «витрати-ефективність», інкрементальний аналіз.

У фармакоекономічні дослідження були включені три домінуючі комбіновані схеми фармакотерапії: перша група хворих чисельністю 31 пацієнт отримувала комбінацію метформін + гліклазид; друга (152 пацієнти) – комбінацію метформін + глімепірид; третя (37 пацієнтів) – метформін + глібенкламід.

При порівнянні груп хворих, які отримували різну фармакотерапію, виявлено, що 1, 2 та 3-я групи достовірно відрізнялися за тривалістю лікування в стаціонарі та за кількістю хворих, у яких лікування було ефективним. За результатами проведеного фармакоекономічного аналізу, з огляду як на мінімальну, так і максимальну вартість пероральних цукрознижувальних лікарських засобів, встановлено, що найбільш фармакоекономічно обґрунтованою є комбінація метформін + гліклазид.

Як продовження попередньої теми прозвучала доповідь «Фармакоекономічна оцінка різних схем гіполіпідемічної терапії у пацієнтів, що страждають на ішемічну хворобу серця з атерогенними гіперліпідеміями», представлена завідувачем кафедри фармакології Курського державного медичного університету, доктором медичних наук, професором **Галиною Маль** та аспірантом цієї ж кафедри **Тетяною Корогодіною**. Метою представленого дослідження було визначення ефективності гіполіпідемічної терапії (монотерапії статинами та комбінацій статинів з інгібіторами абсорбції холестерину) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з ізольованою та поєднаною гіперліпідемією, а також проведення фармакоекономічного аналізу «витрати-ефективність» фармакотерапії зазначених станів. Результати фармакоекономічного аналізу показали, що використання монотерапії статинами (розувастатин 10 мг/на добу, симвастатин 40 мг/на добу) більш виправдане при лікуванні пацієнтів з легким та помірним ступенем вираженості гіперліпіде-

RFT_1(30).indb 29 27.03.2014 12:40:43

мії. Як стартову терапію при лікуванні пацієнтів з високим ступенем гіперліпідемії, які страждають на ІХС, доцільно вибирати комбіновану терапію (розувастатин – 10 мг/на добу, езетиміб – 10 мг/на добу).

Наступна доповідь, підготовлена завідувачем кафедри фармакоекономіки НФаУ, заслуженим діячем науки і техніки України, доктором фармацевтичних наук, професором **Ларисою Яковлєвою** та магістрантом кафедри **Анастасією Васильєвою**, була присвячена аналізу фармакоепідеміологічних аспектів позалікарняної пневмонії.

Позалікарняна пневмонія сьогодні є однією із поширених хвороб бронхолегеневої системи. Оскільки частота захворювання продовжує стрімко зростати, збільшується смертність, незважаючи на наявність широкого асортименту антибактеріальних препаратів. Дослідження було проведено з метою аналізу основних епідеміологічних характеристик позалікарняної пневмонії, для чого застосовувалися бібліографічний, структурно-логічний та аналітичний методи дослідження.

Показано, що захворюваність на позалікарняну пневмонію становить в середньому 10-12%. Протягом року загальна кількість дорослих віком від 18 років, що захворіли на пневмонію, у Великобританії, Франції, Італії, Німеччині, Іспанії перевищує 3 млн осіб. У загальній структурі хвороб органів дихання в Україні протягом 2007-2011 років частка позалікарняної пневмонії становить понад 3%. Щорічно в світі реєструється близько 155 млн випадків захворювань на дитячу пневмонію, приблизно 1,8 млн дітей віком до 5 років гинуть. В Європі та Північній Америці захворюваність на пневмонію дітей віком до 5 років становить 34-46 випадків на 1000 дітей щорічно. Цей показник є вищим, ніж в інших вікових групах, за винятком дорослих осіб, старших 75 років. У структурі загальних причин смерті, за даними ВООЗ за 2011 рік, пневмонія в світі посідає 3-є місце, кількість летальних випадків – 3,2 млн. Летальність при позалікарняній пневмонії є найнижчою (1-3%) серед осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. Позалікарняна пневмонія є причиною 18% усіх випадків смерті дітей віком до 5 років у всьому світі. Незважаючи на високі показники летальності, дані ВООЗ свідчать, що за останні 10 років спостерігається незначна тенденція зниження смертності при пневмонії. Так, в 2000 році кількість смертельних випадків від пневмонії становила 3,5 млн, а в 2011 році – 3,2 млн. В Україні смертність від пневмонії також мала тенденцію до зниження: в 2007 році вона становила 14,1 випадку на 100 тис. дорослого населення, а в 2011 році – 10,5 випадку на 100 тис. дорослого населення (-25%). Щорічні витрати, пов'язані з лікуванням позалікарняної пневмонії, у США становлять 8,4-10 млрд доларів США, з них 92% припадає на госпіталізованих хворих. Лікування одного пацієнта в умовах стаціонара коштує 2 430-8 970 доларів США, а вдома – 300 доларів США. Вартість лікування антибіотиками всіх дітей, хворих на пневмонію, в 42 найбідніших країнах світу становить близько 600 млн доларів США.

Таким чином, позалікарняна пневмонія посідає одне з чільних місць у загальній структурі захворювань, тому є гостра необхідність глибокого вивчення цього захворювання, оскільки пошук раціональних, економічно обґрунтованих лікувально-діагностичних та профілактичних заходів дасть змогу знизити рівень не тільки захворюваності, а й летальності як серед дитячого, так і серед дорослого населення.

Ще в одній доповіді, що була представлена завідувачем кафедри фармакоекономіки НФаУ, заслуженим діячем науки і техніки України, доктором фармацевтичних наук, професором **Ларисою Яковлєвою** та магістрантом кафедри **Аліною Рибкою**, розглянуто питання споживання *ноотропних препаратів*. Матеріалом для дослідження стали дані про споживання цих ЛП в аптеці та лікарні м. Харкова. Використовувався ABC-, VEN-, частотний аналіз та ATC/DDD методологія. Результати дослідження показали, що амбулаторне споживання ноотропних препаратів є дуже значним (230 259,62 грн), незважаючи на те, що препарати цієї групи не входять до формулярних переліків основних лікарських засобів ВООЗ, Британського формуляра (виняток – пірацетам), обмежена кількість входить до Державного формуляра України 5 випуску. Це свідчить про безконтрольний відпуск їх з аптеки, хоча вони мають статус рецептурних препаратів, та вказує на високу частоту випадків самолікування цими препаратами. Пацієнти в аптеці переважно купують дешеві генеричні ноотропні ЛП, а саме: комбінацію «пірацетам + цинаризин», представлену такими торговельними назвами, як фезам, омарон, ноозам, нейронорм. Ці препарати споживали найчастіше – показник DDDs (defined daily dose – встановлена добова доза [середня підтримувальна доза ЛП, що застосовується за його основним показанням]) становив 14 757, що відповідає 66% від загального споживання в DDD препаратів за всіма міжнародними непатентованими назвами. Кошти, витрачені на цю комбінацію, незначні і становлять 10 348,96 грн, що відповідає 4,5% від загальної суми витрат. Тобто пацієнти витрачають кошти здебільшого на невелику групу дорогих ноотропних препаратів, а більшість пацієнтів амбулаторно лікуються дешевими генеричними ЛП.

За результатами VEN-аналізу згідно з Державним формуляром 5 випуску, 68,96% від асортименту аптечних препаратів, що досліджуються, належать до життєво важливих. На цю групу витрачено 72 825,11 грн, що становить 31,63% від загальної суми витрат. Тобто значно більша частина грошей (68%) пацієнтами витрачена на другорядні препарати, які не рекомендовані до застосування й не прописані в нормативних документах, що знижує якість фармакотерапії.

Фармакотерапія дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) у ЗОЗ, що досліджуються, загалом відповідає чинним нормативним документам щодо лікування ДЕ, оскільки 64,71% призначень становлять препарати категорії V (життєво необхідні) згідно з ДФ 5 випуску. Але гроші розподілилися майже рівномірно на препарати категорії V (44 780 грн) і категорії N (45 491,62 грн). Тобто в стаціонарі витрачаються кошти на ЛП незалежно від того, чи прописані вони в нормативних документах. Це вказує на те, що лікарі при призначенні фармакотерапії не беруть до уваги рекомендацій ДФ, а більше довіряють власному досвіду. Ноотропні препарати в стаціонарі призначалися мало, всього 22,51% від загальної кількості призначень.

RFT_1(30).indb 30 27.03.2014 12:40:43

Найбільш споживаним препаратом у неврологічному відділенні за DDDs є L-лізину есцинат (C05CX08) – 550; потім афобазол (N05BX) – 340 і триметазидин (C01EB15) під торговельною назвою Предуктал MR – 315 DDDs. Отже, здебільшого пацієнти лікуються ангіопротекторними, заспокійливими та метаболічними препаратами, які не мають високого рівня доказовості при ДЕ та призначені для лікування супутніх розладів, а не основного захворювання.

Тож фармакотерапію ДЕ в ЗОЗ, що досліджуються, не можна вважати раціональною, оскільки половина грошей від загальної суми витрат іде на закупівлю препаратів, які не прописані в ДФ 5 випуску. Це означає, що формулярна система впроваджується в стаціонарі недостатньо і над цим потрібно працювати.

Основні висновки конференції:

- слід розвивати фармакоекономічні дослідження в Україні, законодавчо сприяти створенню необхідних умов для їх проведення: розробити стандарти проведення фармакоекономічних досліджень; створити на рівні країни довідники про вартість лікування, а саме: койко-днів у спеціалізованих стаціонарах, амортизації медичного обладнання, вартості медичних втручань, вартості діагностичних процедур та робочих витрат часу медичних працівників різного рівня;
- необхідно більш активно застосовувати результати фармакоекономічних досліджень при розробці формулярів різного рівня, стандартів та клінічних протоколів лікування основних захворювань, при визначенні списку лікарських засобів для реімбурсації, що дасть змогу значно підвищити якість лікування та оптимізувати використання обмежених фінансових ресурсів охорони здоров'я;
- слід стимулювати організацію та впровадження в Україні клініко-фармацевтичної служби та сприяти використанню потенціалу знань і вмінь клінічних провізорів з метою підвищення ефективності фармакотерапії в ЗОЗ;
- слід сприяти реімбурсації лікарських препаратів з метою підвищення їх доступності для населення України;
- необхідно й надалі проводити дослідження з метою визначення ступеня впровадження формулярної системи в Україні як у стаціонарному, так і амбулаторному секторах;
- слід сприяти виконанню Наказів МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. та № 166 від 26.02.2013 р., якими затверджено порядок відпуску лікарських засобів з аптек, що приведе до зменшення частоти випадків неправильного використання лікарських препаратів, неправильного дозування та дасть змогу запобігтити розвитку побічних реакцій;
- необхідно надалі розвивати фармаконагляд в Україні шляхом залучення більшої кількості лікарів та провізорів до подання спонтанних повідомлень про побічні реакції на лікарські препарати, поширювати у медичній спільноті систематизовану інформацію про побічні реакції на найбільш широко вживані лікарські засоби з метою запобігання останнім; провізорам в аптечних закладах слід сприяти відповідальному самолікуванню пацієнтів та запобігати шкідливому самолікуванню.

Розвиток зазначених науково-прикладних напрямів дасть змогу підвищити ефективність та якість медичної допомоги в Україні на усіх її рівнях.

Із матеріалами конференції та інформацією про роботу кафедри фармакоекономіки НФаУ можна ознайомитися на сайті кафедри: pharmacoeconomics.com.ua

АНОНС

Науковий симпозіум

«Коморбідні стани у хворих із серцево-судинною патологією: діагностика та лікування»

4 квітня 2014, м. Львів

Під час симпозіуму буде обговорено проблеми діагностики та лікування хворих із серцево-судинними захворюваннями та супутніми патологічними станами.

Із лекціями виступлять професори: Ю.М. Сіренко, М.М. Долженко, О.І. Мітченко, Г.Д. Радченко, Ю.Г. Кияк, О.М. Радченко, А.В. Ягенський, І.В. Давидова, Л.В. Журавлева, Е.Я. Скляров.

Місце проведення конференції:

м. Львів, вул. Шімзерів, 3, актовий зал теоретичного корпусу Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Реєстрація з 8.30. Початок о 9.00

RFT_1(30).indb 31 27.03.2014 12:40:43

Знаходити правильні складові для управлінських рішень в охороні здоров'я – тематика 16-го Європейського Конгресу Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень ISPOR (Дублін, 2-6 листопада 2013 р.)

О.М. Заліська, д.фарм.н., професор, завідувач кафедри організації і економіки фармації та технології ліків
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, голова Українського відділу ISPOR,
К.Л. Косяченко, д.фарм.н., професор, президент Агентства з оцінки медичних технологій в Україні (UAHTA), м. Київ,
Х.-О.Я. Горбачевська, О.Б. Заліський, студенти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Охорона здоров'я охоплює багато важливих аспектів: профілактика, діагностика захворювань, медичні послуги і відпуск ліків, фармацевтична опіка тощо. Як окремі пазли формують ідеальну картинку, так науково обґрунтовані складові управлінських рішень про фінансування лікарських засобів із доведеною ефективністю, економічною вигодою дають змогу покращити якість, продовжити життя та поліпшити медичну і фармацевтичну допомогу населенню країни.

2-6 листопада 2013 року під гаслом «Знаходити правильні складові (пазли) для прийняття управлінських рішень в охороні здоров'я» проводився 16-й Європейський Конгрес Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) на смарагдовому острові, у Дубліні (Ірландія).

Дублін зустрів майже 3800 учасників із 90 країн світу дощовою погодою і пронизливим вітром. Проте наступні дні Конгресу були осяяні осіннім сонечком, що порадувало і учасників Конгресу, і дублінців, які були вражені, коли щоранку сотні людей прямували до Конгрес-центру. Тут проводилися цікаві засідання, освітні курси, наради тематичних груп та форуми регіональних відділів європейських країн, кипіли дискусії біля численних стендів та консалтингових компаній.

У Конгресі брала участь чимала делегація з різних куточків України, яку очолювала професор **Ольга Заліська**, Голова Українського відділу ISPOR – USPOR, що діє з 2008 року на базі Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького (кафедра організації і економіки фармації та технології ліків факультету післядипломної освіти) і має інтернет-сторінку на сайті ISPOR.

ISPOR діє з 1995 року, співпрацює з ВООЗ та Міжнародною фармацевтичною федерацією, розвиває теоретичні, освітні напрями фармакоекономіки та практичного впровадження результатів у системи охорони здоров'я. Кафедра організації і економіки фармації та технології ліків факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького співпрацює з ISPOR із 2000 року. Щорічно результати вітчизняних фармакоекономічних досліджень включаються у програми Європейських Конгресів та Світових зустрічей ISPOR, інформація про які була представлена на сторінках журналу «Рациональная фармакотерапия» (2008. – № 1 (06). – С. 40-43; 2010. – № 4 (17). – С. 14-16; 2012. – № 3 (24). – С. 19-21; 2013. – № 3 (28). – С. 37-39).

Ольга Заліська – голова Українського відділу ISPOR

Справа наліво, перший ряд: професор О.Я. Міщенко, професор Н.В. Бездітко (Харків), професор О.М. Заліська (Львів), професор К.Л. Косяченко (Київ), другий ряд: доцент О.О. Герасимова (Харків), асистент Ю.В. Вадзюк (Тернопіль), студенти О.Б. Заліський (Львів), В.С. Гуз (Ужгород), Х-О.Я. Горбачевська (Львів), доцент І.Г. Мудрак, студент Ю.О. Мудрак (Вінниця)

RFT_1(30).indb 32 27.03.2014 12:40:44

Програма 16-ого Конгресу ISPOR була традиційно багатогранною, насиченою та включала 3 пленарні засідання, 20 тематичних сесій, 33 семінари з прикладних питань, 26 коротких навчальних курсів, а також форуми європейських регіональних відділів ISPOR, зокрема Українського.

На першій пленарній сесії розглядалися актуальні питання теми «Пацієнт та оцінка медичних технологій: проблеми та можливості», оскільки фармакоекономічні дослідження та оцінка медичних технологій є провідними напрямами в європейських системах охорони здоров'я. Усе більше й частіше пацієнти або організації, які представляють їхні інтереси, відіграють активнішу роль в оцінці медичних технологій (англ. Health Technology Assesment, HTA). Управлінські рішення в більшості європейських систем охорони здоров'я проводяться з позиції вигоди для населення загалом, проте рішення щодо перспективи поліпшення якості життя окремих пацієнтів все ще не фінансуються.

Під час *першого пленарного засідання* **Едвард Маккон** (E. McKone), консультант Ірландського пульмонологічного товариства (Irish Thoracic Society) та Європейського товариства муковісцидозу (European Cystic Fibrosis Society), представив доповідь на тему «Наукові докази для підтримки відшкодування витрат (реімбурсації) на нові ліки для лікування муковісцидозу». Співорганізатор Конгресу, професор, директор національного центру з фармакоекономіки Ірландії **Майкл Беррі** (M. Barry) розглянув проблематику обґрунтування високих витрат для потреб хворих на муковісцидоз. Ця проблематика особливо актуальна в Ірландії та Великобританії у зв'язку з поширеністю «кельтського гена».

Доповідач відзначив, що загалом у світі налічується 70 тис. хворих із такою патологією, проте в Британії їх 5 тис., а в Ірландії 1200 осіб, що відповідає частоті захворюваності серед новонароджених 1:400 і частоті носійства мутації 1:19 , коли в інших країнах, зокрема у США, цей показник є значно нижчим (1:2500 та 1:29 відповідно). Тому клінічні дослідження, які демонструють ефективність нових ліків високої вартості, розглядалися детально. Було показано фармакологічні та терапевтичні аспекти дії інноваційного засобу для лікування муковісцидозу – препарату івакафтор (Ivacaftor), на розробку якого було витрачено 75 млн доларів. Результати рандомізованого подвійного плацебо-контрольованого клінічного дослідження STRIVE, проведеного за участю 161 хворого з мутацією гена G551D протягом 1 року, були опубліковані в 2011 р. у високоцитованому журналі «The New England Journal of Medicine». Вони показали, що терапія цим препаратом на 26% достовірно поліпшує легеневу функцію. Також у дослідженні ENVISION за участю дітей віком від 6 до 11 років, які страждають на муковісцидоз, доведено поліпшення функції легень, аналогічне такому в дослідженні STRIVE. Відповідно з серпня 2012 року препарат був ліцензований у Європі для пацієнтів, старших 6 років.

Також була представлена доповідь від Міністра охорони здоров'я Ірландії **Джеймса Рейлі** (J. Reilly) з поданням аргументів при проведенні фармакоекономічної оцінки високовартісного препарату та розглядалися пояснення негативного рішення HTA, що спричинило напруженість між пацієнтами, які потребують такого препарату, і страховими платниками.

Під час першого пленарного засідання до слова була запрошена перший Президент – фундатор ISPOR Мерилін Дікс Сміт (M. Dix Smith), яка уже рік бореться з тяжкою недугою. Вона побажала учасникам плідної роботи для визначення перспектив і удосконалення рішень про допомогу пацієнтам.

На *другому пленарному засіданні* 5 листопада, присвяченому темі «Рання взаємодія між виробниками, агентствами з оцінки медичних технологій та регуляторними органами: вчимося у минулого, рухаючись у майбутнє», провідні європейські фахівці розглядали, як використовувати результати HTA у процесі прийняття рішень про відшкодування витрат на лікарські засоби, оскільки у європейських системах охорони здоров'я є потреба в нових шляхах оптимізації взаємодії усіх учасників процесу.

Українські делегати на 16-му Європейському Конгресі ISPOR

Під час роботи постерної сесії

RFT_1(30).indb 33 27.03.2014 12:40:44

Професор кафедри економіки охорони здоров'я Йоркського університету (Велика Британія) **Джон Гуттон** (J. Hutton) у доповіді ретроспективно представив, які напрями співпраці розвиваються у фармацевтичних виробників і агентств з оцінки медичних технологій.

Європейський досвід щодо підходів HTA та використання результатів при фінансуванні високовартісних препаратів для лікування рідкісних і тяжких захворювань висвітлила **Шейла Кілелеа** (S. Killalea), член наукової групи Європейського Агентства з оцінювання лікарських препаратів (European Medicines Agency).

Доктор **Ліза Осипенко**, яка родом з Росії, успішно працює в Національному інституті охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великобританії, відомому NICE (National Institute for Health and Care Excellence), у своїй доповіді вона фахово розглянула:

- наукові підходи до оцінки інноваційних ліків, що залучаються провідними університетами для проведення фармакоекономічного аналізу;
- алгоритм оцінки експертами NICE доказових результатів та їх інтерпретації для подання рекомендацій Національному фонду страхування Великобританії щодо відшкодування високовартісних препаратів.

Доктор медицини **Міра Павлович** (M. Pavlovic) з Агенства HTA у Франції (фр. Haute Autorite de Sante, HAS) представила перспективи діяльності Європейської Асоціації з HTA (EUnetHTA), яка об'єднує та координує роботу європейських агентств. Перспективним для Європейської Асоціації є опрацювання уніфікованих підходів до проведення та інтерпретації результатів досліджень з оцінки медичних технологій.

Третє пленарне засідання було присвячене актуальній темі «Чи зможе мультикритеріальний підхід замінити аналіз витрати-ефективність для прийняття рішень про відшкодування витрат на медичні технології».

Перший доповідач, доктор **Роб Балтуссен** (R. Baltussen) із Неймегенського Міжнародного центру системних досліджень і освіти в галузі охорони здоров'я (Nijmegen International Center for Health Systems Research and Education – NICHE, Нідерланди) розглянув випадки, коли доцільно використовувати більше критеріїв, ніж базові показники – витрати та доведену ефективність – при оцінюванні фінансування нових медичних технологій у Європі.

Дискусійно представив підходи такого комплексного аналізу професор економіки Йоркського університету (Велика Британія) **Карл Клекстон** (K. Claxton). Він зазначив, що мультикритеріальний аналіз має за мету обрати найбільш наявні і важливі показники для правильного прийняття рішень у сфері охорони здоров'я.

Доктор Ендрю Томсон (A. Thomson), керівник відділу епідеміології Агентства з контролю якості лікарських препаратів і медичної продукції (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency – MHRA, Великобританія) зосередив увагу на тому, що необхідно оцінювати не лише ефективність, але й ризик при використанні тієї чи іншої схеми лікування, діагностики чи профілактики. Він вважає, що залежно від того, як оцінюють лікарський засіб – чи

RFT_1(30).indb 34 27.03.2014 12:40:45

з позиції вигоди і ризику для пацієнта, чи з позиції керівних органів із відшкодування витрат, чи з позиції лікарів, які призначають ці препарати, – методи аналізу витрат та оцінки мають бути різними і включати такі показники, які можна прозоро і зрозуміло вимірювати і представляти.

У програму 16-го Конгресу ISPOR був включений *форум Українського відділу* Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень (USPOR) та Студентського відділу USPOR (голова – **В.В. Толубаєв**, Київ), який відбувся 4 листопада і був присвячений темі «Стан і проблеми впровадження підходів фармакоекономіки та НТА в Україні». Форум Українського відділу привітала асистент директора ISPOR **Надія Мальдонадо** (N. Maldonado), яка представила напрями і перспективи досліджень у товаристві ISPOR для молодих вчених. Про стан і впровадження НТА-підходів та діяльність новоствореної громадської організації НТА доповів професор **Костянтин Косяченко**, президент UAHTA– Агентства з оцінки медичних технологій в Україні (Київ). Професор **Ольга Заліська** охарактеризувала стан та перспективи використання результатів наукових фармакоекономічних досліджень в Україні. Було показано, що з 2004 року в Україні активно проводяться наукові фармакоекономічні дослідження при вивченні поширених захворювань, результати яких впроваджуються у роботі управлінь охорони здоров'я, науково-дослідних інститутів, проте ще недостатньо використовуються при опрацюванні державних програм, пілотних проектів із реімбурсації.

Також із доповідями виступили викладачі Національного фармацевтичного університету (Харків), зокрема професор **Н.В. Бездітко** на тему «ATC/DDD-методологія як дієвий інструмент прийняття рішень щодо фармацевтичного забезпечення ліками»; професор **О.Я. Міщенко** на тему «Фармакоепідеміологічні аспекти споживання антигіпертензивних препаратів в Україні як передумова необхідності відшкодування їх вартості»; доцент **О.О. Герасимова** на тему «Аналіз впровадження формулярної системи в Україні на прикладі оцінки фармакотерапії хронічних гастродуоденітів у дітей»; асистент **Ю.С. Вадзюк** (Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського) представила тему «Фармакоекономічні аспекти лікування захворювань щитоподібної залози». У дискусії взяли участь представники Державного експертного центру МОЗ України О.М. Ліщинина, Є.О. Мельник (Київ); доц. І.Г. Мудрак (Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова); викладач, к.фарм.н. О.А. Мендрік (Національний університет «Києво-Могилянська академія»), а також студенти медичних університетів: Х.-О.Я. Горбачевська, О.Б. Заліський (Львів), Ю.О. Мудрак (Вінниця), В.С. Гуз (Ужгород).

Були представлені та високо оцінені керівництвом ISPOR заходи, які проводяться Українським відділом ISPOR, зокрема для поширення знань і вмінь із фармакоекономіки в Україні. Учасники USPOR провели значну роботу з адаптації навчальних модулів із фармакоекономіки, які були наявні на сайті ISPOR, і тепер вони доступні українською мовою (http://www.ispor.org/DLP/Index.aspx?DLPLang=Ukrainian). Це спеціальна Програма дистанційного навчання (англ. Independent Distance Learning, IDL) ISPOR, розроблена провідними фахівцями з фармакоекономіки, призначена для забезпечення знань і навичок із методології фармакоекономічних досліджень на певні теми (клінічні, економічні, оцінка результатів пацієнтами) із використанням Інтернету. Ці IDL-модулі можуть використовуватися окремо або в поєднанні, що забезпечує індивідуальний дизайн програми навчання. Модулі є попередньо записані, і доступні 24 години на добу. Модулі представлені у відносно нетехнічному форматі і включають: інтегровану аудіо слайд-презентацію; презентацію слайдів, яку можна завантажити; текст презентації. Після проходження навчання з модуля слухач отримує можливість роздрукувати Сертифікат про закінчення програми. На цей час українською доступні такі модулі:

- вступ до досліджень результатів;
- вступ до фармакоекономіки;
- метод аналізу «Вартість захворювання/оцінка вартості»; метод аналізу «Мінімізація вартості/вартість-наслідки»;
- метод аналізу «Вартість-ефективність» і «Вартість-користь»;
- вступ до систематичних оглядів і мета-аналізів; систематичний огляд і мета-аналіз: застосування.

Цікавими були *проблемно-орієнтовані засідання*, зокрема 4 листопада відбувся форум фармакоекономічних відділень Росії, Білорусі та Казахстану на тему «Нові реформи в охороні здоров'я та стан НТА в Росії, Україні, Білорусі, Казахстані та Вірменії», а 5 листопада – форум на тему «Використання фармакоекономічних принципів для прийняття рішень щодо лікарського забезпечення у Польщі, Україні та Росії», які було проведено англійською мовою. Доповідачами виступили О. Заліська та К. Косяченко.

Також 4 листопада відбулася *нарада керівників відділень* Асоціації Центрально- та Східноєвропейської мережі (Central and Eastern European Network, CEENET), під час якої визначено стратегічні напрями розвитку і впровадження результатів фармакоекономічних досліджень у практику та освітню підготовку у цих країнах. Слід відзначити, що на цьому засіданні професор О.М. Заліська таємним голосуванням була обрана головою комітету з освіти CEENET на 2013-2015 рр.

Важливо, що у програму були включені стендові доповіді наших студентів фармацевтичного та стоматологічного факультетів – Христини Горбачевської та Олега Заліського на теми «Аналіз витрат на вакцинацію в Україні» та «Аналіз побічної дії ліків та витрат», які запам'яталися жвавим спілкуванням, обміном ідеями зі студентами країн Західної Європи та США.

Незабутньою та пізнавальною була екскурсія до славетного Трініті-коледжу у серці Дубліна, де відбувалося вручення дипломів магістрам. Вразила також строгість костелу Святого Патріка та запам'яталася оригінально смачна екскурсія до музею-заводу пива Гіннеса. Смарагдовий острів залишиться приємним спогадом, а Конгрес, що відбувся, стане стимулом до наукового пошуку студентів і викладачів, керівників установ, які приймають рішення про фінансування медичної допомоги, бо втілення нових ідей та інтеграція європейських підходів у системі реімбурсації ліків є актуальним напрямом реформування сучасної охорони здоров'я України.

RFT_1(30).indb 35 27.03.2014 12:40:45

Галицькі Експозиції®

2014

ЛЬВІВСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

1-3 квітня

ПАЛАЦ МИСТЕЦТВ
(вул.Коперника, 17)

20

ЮВІЛЕЙНА МЕДИЧНА ВИСТАВКА

«ГалМЕД»

ЗДОРОВ'Я ТА ДОВГОЛІТТЯ

ЗА ПІДТРИМКИ:
- Міністерства охорони здоров'я України
- Департаменту охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації

ПАРТНЕР ВИСТАВКИ:

Генеральний інформаційний партнер:

Головний інформаційний спонсор:

Генеральний телепартнер:

Інформаційні партнери:

В РАМКАХ ФОРУМУ:
науково-практичні конференції:

1.04 «Досвід та перспективи реформування первинної медичної допомоги»

2.04 «Стандарти діагностики та лікування невідкладних станів в практиці сімейного лікаря»

3.04 «Нові підходи до профілактики, діагностики та лікування легеневих захворювань»

ОРГАНІЗАТОРИ НАУКОВИХ ЗАХОДІВ:
- Українська Асоціація сімейної медицини
- Всеукраїнська асоціація клінічної та лабораторної медицини
- Асоціації сімейних лікарів Львівщини
- ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України»
- КЗ ЛОР Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр
- Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького
- Українське лікарське товариство у Львові
- Львівський обласний центр здоров'я

ОРГАНІЗАТОР ФОРУМУ:

Гал-ЕКСПО®
АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО

тел.: (032) 2971369, 2970628
www.galexpo.com.ua

RFT_1(30).indb 36 27.03.2014 12:40:46

Саркоидоз органов дыхания в клинической практике

Д.В. Сергиенко,
пульмонолог высшей квалификационной категории
поликлинического отделения Черниговской областной больницы

Саркоидоз – системное заболевания неизвестной этиологии, при котором в различных органах образуются эпителиально-клеточные гранулемы без казеозных изменений, которые в дальнейшем рассасываются или трансформируются в гиалиновую ткань [22, 23]. Гранулемы могут локализоваться в любых органах, кроме надпочечников [12]. Поэтому клиническая картина заболевания очень вариабельна, и в диагностику саркоидоза вовлекаются врачи различных специальностей: пульмонологи, терапевты, фтизиатры, гематологи, окулисты, дерматологи, невропатологи, ревматологи. Больные на этапе первичной медицинской помощи нередко получают длительные курсы антибактериальной терапии по поводу, к примеру, «прикорневой пневмонии». С учетом того, что существует гипотеза, считающая саркоидоз особой формой микобактериоза, такие пациенты ранее по преимуществу попадали в поле зрения фтизиатров. Часто им назначалась противотуберкулезная терапия, что в настоящее время считается необоснованным из-за ее неэффективности [1]. Не говоря уже о том, что сам факт пребывания в противотуберкулезном учреждении повышает вероятность инфицирования. В то же время зафиксированы случаи сочетанного течения саркоидоза и туберкулеза и даже летальные исходы у больных саркоидозом от присоединившегося туберкулеза [6]. В настоящее время наиболее признана полиэтиологическая гипотеза о природе саркоидоза, в которой основное место занимают особые изменения иммунной системы, антигенная стимуляция [13]. МКБ 10 относит саркоидоз к III классу: болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, связанные с вовлечением иммунного механизма. А ведение таких больных, соответственно, – к компетенции иммунолога [15]. Но вполне естественно и логично, что саркоидозом с преобладанием внутригрудных изменений занимаются пульмонологи.

Нельзя относить это заболевание и к разряду редкой патологии, как еще недавно было принято считать. Саркоидоз встречается во всех странах мира с частотой от 1 до 60 случаев на 100 тыс. населения [19, 20]. Например, в республике Беларусь установлено, что частота случаев заболевания легочным саркоидозом в течение 1980-1990-х годов быстро увеличивалась и повысилась более чем в 3 раза в сравнении с таковой в 1975 г. В 2001 г. заболеваемость стабилизировалась на уровне 3,5-4,3 на 100 тыс. населения (в городах – 5,4, в селах – 1,9). Распространенность саркоидоза в Республике Беларусь достигла в 2002 г. уровня 36,1 на 100 тыс. населения по сравнению с 28,7 на 100 тыс. населения в 1997 г. [7].

Показатель распространенности саркоидоза в Украине колеблется от 10 до 40 на 100 тыс. населения, заболеваемость – от 1 до 17 на 100 тыс. в разных областях Украины [19]. Саркоидоз внутригрудной локализации в 8-10 раз чаще диагностируется в северных областях, чем в южных. Такая же закономерность наблюдается во всем мире [10, 11]. Причины этого явления остаются неустановленными.

Прослеживаются также этнические закономерности. Так, среди чернокожих женщин США уровень заболеваемости достигает 71 на 100 тыс. населения. Почти у всех заболевших присутствуют внелегочные проявления. А среди населения Лондона заболеваемость саркоидозом составляет: 19,8 на 100 тыс. среди чернокожих жителей; 16,8 на 100 тыс. среди выходцев из Азии и только 1,5 на 100 тыс. – среди белых [10].

Классификация

Международным консенсусом в 1999 году в течении саркоидоза органов дыхания выделено 5 стадий [16]:

- 0 – нет изменений на рентгенограмме органов грудной клетки (присутствуют внелегочные изменения);
- I – увеличение внутригрудных лимфоузлов, изменений в легочной ткани нет;
- II – увеличение внутригрудных лимфоузлов и изменения в легочной ткани;
- III – изменения в легочной ткани без увеличения внутригрудных лимфоузлов;
- IV – необратимый фиброз легких.

По классификации А.Г. Хоменко и А.В. Александровой (1982) формы саркоидоза выглядят так [1, 22, 23]:

- саркоидоз внутригрудных лимфоузлов;
- саркоидоз внутригрудных лимфоузлов и легких;
- саркоидоз легких;

RFT_1(30).indb 37 27.03.2014 12:40:46

• саркоидоз органов дыхания, комбинированный с поражением (единичным) других органов;
• генерализованный саркоидоз с поражением органов дыхания.

А.Г. Хоменко предложена характеристика течения процесса (1975) [22, 23].

Фазы развития заболевания:

• активная (характеризует активность процесса у впервые выявленных больных, а также обострения во время и после лечения);
• фаза регрессии (затихание процесса);
• фаза стабилизации (склонность к фиброзу).

Течение заболевания:

• абортивное (спонтанная регресия);
• замедленное;
• прогрессирующее (постоянная активность с появлением новых очагов диссеминации);
• хроническое (без выраженных признаков прогрессирования или регрессии).

Осложнения:

• стеноз бронха (компрессионный, фиброзно-рубцовый);
• ателектаз, гипопневматоз, эмфизема легких;
• дыхательная и сердечная недостаточность;
• спонтанный пневмоторакс;
• бронхит;
• присоединение микоза (кандидомикоз, аспергиллез), туберкулеза, вторичной инфекции.

Остаточные изменения после клинического выздоровления:

• послесаркоидный пневмосклероз;
• диффузная или буллезная эмфизема;
• адгезивный плеврит;
• фиброз корней легких с кальцинированием лимфоузлов.

Клиническая картина

Вследствие значительного разнообразия клинических проявлений и особенностей течения нередко первыми заявляют о себе *внелегочные симптомы*. У 10-30% больных встречается *саркоидоз кожи* [2]. Это могут быть разнообразные макулопапулярные изменения на коже туловища, лица; подкожные узелки на туловище, конечностях; синевато-красные бляшки на коже лица, ягодиц (озноблённая волчанка – *lupus pernio*). Одновременно, а нередко и через несколько месяцев или лет после начала заболевания, появляются признаки внутригрудной лимфаденопатиии. Для уточнения диагноза может быть использовано обнаружение саркоидных гранулем в биоптатах кожи. Наличие *lupus pernio* считается неблагоприятным прогностическим признаком [8]. Может наблюдаться следующая клиническая ситуация: увеличение подмышечных, паховых, шейных или других периферических лимфоузлов (не болезненных, не спаяных с кожей и окружающими тканями), не сопровождающееся существенным изменением самочувствия, с умеренными изменениями в анализе крови (повышение скорости оседания эритроцитов [СОЭ], лейкоцитоз). Конечно, это могут быть и проявления неходжкинской лимфомы. Необходимо проведение исследования биоптатов лимфоузлов квалифицированным патологом, поскольку через некоторое время наряду с увеличением внутригрудных лимфоузлов могут появиться легочная диссеминация и другие проявления саркоидоза – заболевания, лечение которого основано на иных принципах.

Изменения кожи часто имеют реактивный характер, когда проведение биопсии бесполезно для диагностики. Это узловатая эритема, представляющая собой болезненные подкожные инфильтраты диаметром в несколько сантиметров, появляющиеся, как правило, на голенях, иногда бедрах, плечах. Часто сопровождается болями в суставах, преимущественно голеностопных, реже коленных, локтевых. Суставы опухают, кожа около них краснеет. Отмечается повышение температуры тела до 37,5-38,5 °С. Вместе с увеличением внутригрудных лимфоузлов, иногда в сочетании с саркоидозом легочной паренхимы, это состояние называется *синдромом Лефгрена*. К данному симптомокомплексу можно добавить еще и увеит, иридоциклит. Встречается он преимущественно у женщин и составляет около 40% случаев острого саркоидоза [13, 23].

В то же время в 40-50% случаев первично-хронического саркоидоза отмечается *бессимптомное течение заболевания*, когда увеличение внутригрудных лимфатических узлов вместе с ретикулярными или очаговыми изменениями в легочной ткани (или без таковых), обнаруживается случайно при проведении рентгенографии или флюорографии органов грудной клетки по другому поводу, в том числе и с целью профилактики [21, 22]. Около 54% больных не отмечают одышки даже при явном, подтвержденном рентгенологически синдроме легочной диссеминации [14], что соответствует уже саркоидозу II-III стадии.

У других больных могут появляться *неспецифические симптомы*, такие как общая слабость, повышенная утомляемость, потливость, субфебрилитет, снижение аппетита. Или неярко выраженные респираторные симптомы: незначительно выраженный кашель, ощущение сжатия в грудной клетке, несильная боль между лопатками, малозаметная одышка. При аускультации легких иногда могут быть слышны сухие или влажные мелкопузырчатые хрипы, шум трения плевры. Впрочем, в далеко зашедших случаях, при формировании «сотового легкого», одышка становится ведущим симптомом.

Поражение плевры клинически проявляется у 2-4% больных [9]. Это могут быть плевральные наслоения, спонтанный пневмоторакс, экссудативный плеврит, чаще междолевой или пристеночный. Плевральный выпот имеет серозный, лимфоцитарный характер, его накопление обычно не сопровождается выраженной клинической картиной. Наличие значительного плеврального выпота вызывает сомнение в правильности диагноза.

Синдром Хеерфордта-Вальденстрема, проявляющийся лихорадкой, лимфаденопатией средостения, поражением околоушных слюнных желез (паротит), поражением глаз (увеит, иридоциклит), парезом лицевого нерва, встречается реже.

RFT_1(30).indb 38 27.03.2014 12:40:46

Рисунок 1. Рентгенограмма пациента с саркоидозом I стадии без заметных клинических проявлений

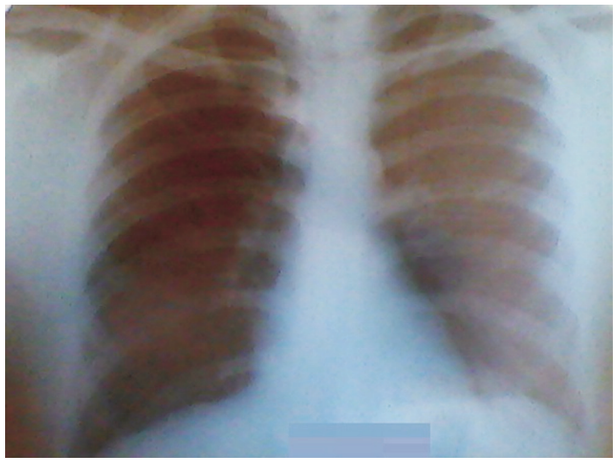


Рисунок 2. Рентгенограмма пациента, подтверждающая полный спонтанный регресс саркоидоза (сделана через 1 год и 3 месяца после снимка на рис. 1)

Среди внелегочных проявлений саркоидоза характерно бессимптомное развитие множественных очагов разрежения костной ткани в фалангах пальцев кистей и стоп [23]. Множественные изменения костей кисти получили название *кистоподобного остита Морозова – Юнглинга – Пертеса*. Рентгенологически могут обнаруживаться также кистоподобные оститы в позвонках, костях черепа, длинных трубчатых костях. Иногда возникает опухание мягких тканей и болезненность в области пораженных костей. Кистозные поражения костей оцениваются как редкие, но прогностически неблагоприятные изменения [8].

Представляет опасность *поражение саркоидозом сердечной мышцы*, приводящее к серьезным нарушениям ритма и нарастающей сердечной недостаточности [2]. Однако чаще поражения сердца не тяжелые, могут встречаться в дебюте заболевания и доказать их связь с саркоидозом довольно непросто. Сердце поражается, по данным разных авторов, в среднем при 20-30% (до 60%) случаев саркоидоза [14]. Высокая распространенность кардиосаркоидоза, так же как и нейросаркоидоза, отмечается в Японии [16]. Возможно, играет роль высокое качество диагностики в этой стране. *Поражение нервной системы,* кроме довольно характерного для этой патологии пареза лицевого нерва, проявляется также дегенерацией слуховых и зрительных нервов, вестибулярными нарушениями, дисфагией, дизартрией, нарушением сна, поведения. Часто саркоидоз имитирует внутричерепной объемный процесс [12].

Может отмечаться умеренное увеличение печени, селезенки, изредка с явлениями гиперспленизма.

Диагностика

Ведущим является метод лучевой диагностики саркоидоза – ***рентгенография*** органов грудной клетки в прямой и боковой проекции. Типичное проявление *саркоидоза I стадии* – двустороннее увеличение бронхопульмональных лимфоузлов. Несколько реже увеличиваются лимфоузлы трахеобронхиальной, паратрахеальной, бифуркационной групп. Лимфатические узлы гомогенные, с четкими полициклическими внешними контурами. Тени передних и задних групп бронхопульмональных узлов накладываются, создавая симптом «кулис». Срединные томографические срезы позволяют уточнить структуру лимфоузлов. Внутренние их контуры, прилегающие к бронхам, ровные; очертания таких лимфоузлов на томограммах (в отличие от пораженных при раке, туберкулезе, лимфогранулематозе) напоминают сектор.

На **рисунке 1** представлен пример такой рентгенограммы, соответствующей саркоидозу I стадии без каких-либо заметных клинических проявлений.

Кстати, у этого же больного, молодого человека 25 лет, не получавшего никакого лечения, через 1 год и 3 месяца зафиксирован полный спонтанный регресс заболевания **(рис. 2)**.

Возможна сложная клиническая ситуация (не типичная, но изредка возможная при саркоидозе) – одностороннее увеличение бронхопульмональных лимфоузлов. При этом требуется проведение ***компьютерной томографии*** (КТ) легких и органов средостения, направление пациента в профильный институт, проведение трансбронхиальной биопсии лимфоузлов и, возможно, открытой биопсии легкого.

КТ, как более чувствительный метод, позволяет обнаружить, кроме увеличения лимфоузлов, ранние признаки поражения легочной ткани, не всегда отчетливо заметные на обзорных рентгенограммах, то есть признаки перехода процесса во *II стадию*. Это могут быть ретикулярные двусторонние изменения в средних и нижних отделах, единичные мелкие очаги, участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с увеличением медиастинальных лимфоузлов **(рис. 3)**.

Картина мелко- и среднеочаговой диссеминации, тяготеющей к прикорневым участкам легких, видная уже и на обзорной рентгенограмме, представлена на **рисунке 4**. Также на снимке заметно расширение средостения, что вызвало подозрение на лимфогранулематоз. Диагноз саркоидоза у этого пациента подтвержден с помощью биопсии шейного лимфоузла.

RFT_1(30).indb 39 27.03.2014 12:40:47

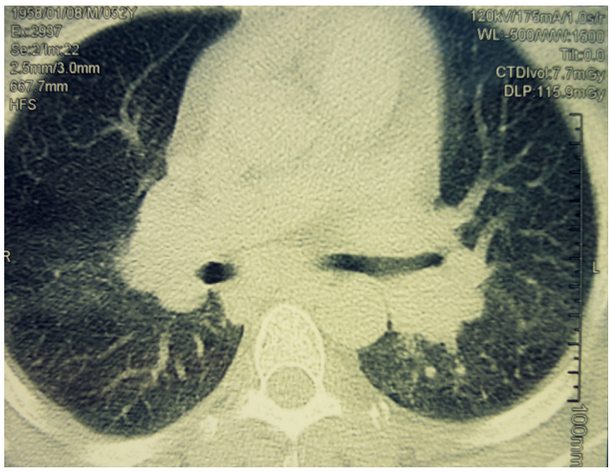


Рисунок 3. Компьютерная томограмма легких и органов средостения пациента с заметными ретикулярными двусторонними изменениями в средних и нижних отделах, единичными мелкими очагами, участками снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с увеличением медиастинальных лимфоузлов

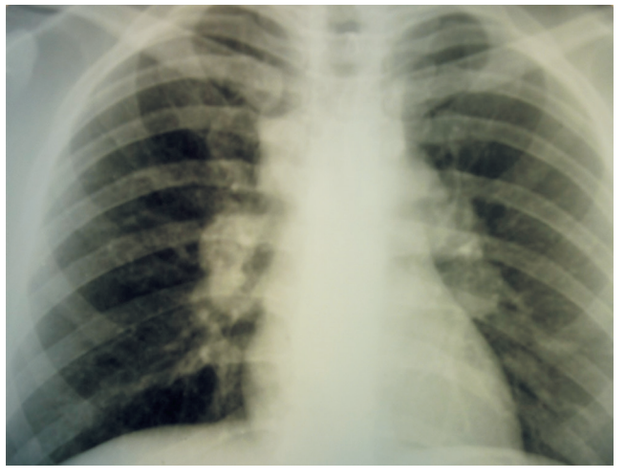


Рисунок 4. Рентгенограмма легких с заметной мелко- и среднеочаговой диссеминацией, тяготеющей к прикорневым участкам легких; расширением средостения

При среднеузелковом варианте очаги достигают 3-5 мм в диаметре, расположены, как правило, симметрично, изредка асимметрично, гуще в прикорневых зонах. Иногда могут образовываться крупные, до 2-4 см в диаметре, фокусы в нижних и средних, реже в верхних отделах легких.

При переходе процесса в *III стадию* увеличение лимфоузлов становится менее заметным, преобладают изменения легочной ткани. О наступлении *IV стадии* свидетельствует развитие рубцовой ткани, массивных конгломератов, тяжей, фиброзной деформации корней легких, смещенных вниз, появление кольцевидных теней, свидетельствующих о формировании эмфизематозных булл, «сотового легкого».

Магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет сходные с КТ возможности в визуализации внутригрудной лимфаденопатии, но уступает ей в оценке состояния легочной паренхимы. Но зато МРТ информативна при нейро- и кардиосаркоидозе [16].

Обязательным является ***бронхологическое исследование***. Характерным для саркоидоза является специфическое изменение сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов в виде петлистой сеточки, иногда на ней появляются бугорковые высыпания. Могут быть признаки сдавления бронхов увеличенными лимфоузлами, которое, в отличие от злокачественных образований, никогда не бывает значительным. Бронхоскопия позволяет провести прямую биопсию (например, щеточную, или брашбиопсию), трансбронхиальную пункцию лимфоузлов, бронхоальвеолярный лаваж. При исследовании лаважной жидкости можно обнаружить признаки лимфоцитарного альвеолита (соотношение клеток CD4/CD8 > 3,5; высокое содержание фактора некроза опухоли α) [4].

Функция внешнего дыхания может быть не нарушена, но при прогрессировании заболевания появляются *рестриктивные изменения*. Однако в ряде случаев, особенно при эндобронхиальном поражении, развивается *бронхиальная обструкция*.

При исследовании крови могут обнаруживаться изменения показателей *анализа крови*: небольшая лейкопения, лимфопения, моноцитоз, незначительное увеличение СОЭ (до 20-30 мм/час), повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента, гиперкальциемия (также как и гиперкальциурия). В ряде случаев анализ крови остается без изменений.

Лечение

Прежде всего, нужно заметить, что по данным мировой литературы до 70% впервые выявленных случаев саркоидоза сопровождаются *спонтанной ремиссией* [3]. В то же время среди пациентов, у которых достигнута регрессия вследствие приема глюкокортикостероидов, после отмены препарата или уменьшения дозы обострения процесса возникали в 16-74% случаев [24]. К тому же не следует забывать о побочных эффектах терапии. Поэтому по вопросу о том, какого пациента и чем нужно лечить, существует довольно много разногласий.

Общепризнано, что впервые диагностированный изолированный бессимптомный или малосимптомный саркоидоз внутригрудных лимфоузлов не требует немедленного назначения терапии. При *стабильной бессимптомной I стадии* не требуется назначения лечения, но предусматривается наблюдение (по мнению ряда авторов – довольно длительное), для определения прогноза и необходимости лечения в дальнейшем:

- в первый год посещение врача каждые 3 месяца;
- во второй год – каждые 6 месяцев;
- далее – ежегодно [3, 5].

Визиты должны включать в себя рентгенологическое обследование, анализ крови, исследование функции внешнего дыхания. Прогрессирование процесса предусматривает назначение лечения. Периодичность осмотров при положительном ответе на терапию такая же.

RFT_1(30).indb 40 27.03.2014 12:40:47

Хороший прогноз относительно спонтанной ремиссии (более 80%) имеет *острое течение по типу синдрома Лефгрена* [24]. Поэтому в таких случаях рекомендовано назначение симптоматической терапии (обезболивающие и жаропонижающие средства из группы нестероидных противовоспалительных препаратов). При наступлении улучшения состояния следующее обследование (рентгенография, спирография, анализ крови) проводится через 2 месяца. Если улучшения не наступает, сохраняются лихорадка, эритема, артралгия, проводится рентгенологическое обследование и при прогрессировании лимфаденопатии или отсутствии динамики назначается глюкокортикостероидная терапия [9].

При *саркоидозе II стадии* частота спонтанных ремиссий не превышает 50% [9]. Следовательно, для предотвращения формирования необратимых фиброзных изменений в легких необходимо проведение лечения. Естественно, лечение показано при *III и IV стадиях*, а также при *любых стадиях с экстраторакальными поражениями*, особенно жизненно важных органов (нервная система, сердце, глаза, почки), хотя ответ на терапию в IV стадии процесса намного слабее. Пребывание в стационаре показано больным с тяжелым течением заболевания или при необходимости применения инвазивных методов обследования. Большинство пациентов лечатся амбулаторно. Прежде всего, это глюкокортикостероидная терапия: 0,5 мг преднизолона в сутки на килограмм так называемой тощей массы тела (без учета жировой клетчатки – то есть на 15% меньше). В среднем это 30 мг преднизолона или 24 мг метилпреднизолона в сутки. Такое количество препарата принимается на протяжении одного месяца, затем оно постепенно снижается до достижения к концу третьего месяца дозы 0,25 мг/кг/сутки (15 мг преднизолона, 12 мг метилпреднизолона). В дальнейшем проводится снижение до достижения дозы 0,125 мг/кг/сутки к концу шестого месяца и до полной отмены препарата к концу девятого месяца [9].

Для лечения *рецидивирующего саркоидоза* требуемые дозы препаратов, как правило, выше. Описана методика пульс-терапии: преднизолон по 5 мг/кг внутривенно капельно (на 200 мл физиологического раствора со скоростью 40-60 капель в минуту) трижды с интервалом в три дня и перорально в дозе 0,5 мг/кг/сутки на 2-й день после каждого внутривенного введения [3]. После пульс-терапии суточную дозу постепенно уменьшают с 0,5 мг/кг до 0,25 мг/кг в течение месяца; далее снижают еженедельно на 2,5 мг до поддерживающей дозы 0,15 мг/кг/сутки, принимаемой до 6 месяцев. Для предупреждения индуцированного стероидами остеопороза показаны бисфосфонаты [5].

Ингаляционные кортикостероиды, хотя и обладают, в отличие от системных, намного меньшим спектром побочных эффектов, не нашли широкого применения при саркоидозе и рекомендованы преимущественно пациентам с выраженным кашлем или саркоидозом бронхов с обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания [18]. Впрочем, в ряде исследований отмечена положительная рентгенологическая динамика процесса по сравнению с нелеченными больными при использовании на протяжении 5 и более месяцев высоких доз ингаляционных кортикостероидов (флунизолид, флутиказон, будесонид, беклометазон) [3].

При *неэффективности системной глюкокортикоидной терапии* на протяжении 3 месяцев маловероятно, что продолжение этой терапии будет иметь успех [24]. Причинами могут быть:

- наличие необратимых фиброзных изменений в легких;
- неадекватность дозировки;
- рефрактерность к глюкокортикостероидной терапии.

В таких случаях целесообразно применение цитостатиков. Рекомендована также комбинация кортикостероидов с цитостатиками. Азатиоприн или циклофосфамид назначаются начиная с 25 мг в сутки; дозу следует увеличивать на 25 мг каждые две недели до достижения максимальной – 2 мг/кг/сутки (не более 150 мг/сутки), в среднем до 100 мг/сутки [9]. Во время лечения цитостатиками еженедельно проводится общий анализ крови; при уменьшении количества лейкоцитов < 4000/мм^3 или содержания тромбоцитов < 100 000/мм^3 дозу препаратов снижают на 50%; при отсутствии восстановления показателей крови цитостатики отменяют. Необходимо также учитывать гепатотоксичность азатиоприна (уменьшать дозировку при повышении активности аланинаминотрансферазы более чем в 3 раза), а также способность циклофосфамида вызывать геморрагический цистит.

Метотрексат, хорошо зарекомендовавший себя в ревматологии, обладает потенциальной пневмотоксичностью. Однако в литературе есть ряд работ, описывающих успешное лечение низкими дозами метотрексата (7,5-10 мг 1 раз в неделю) рефрактерных форм саркоидоза, особенно с поражением опорно-двигательного аппарата, кожи [3].

Издавна в терапии ранних стадий саркоидоза или при наличии противопоказаний к приему глюкокортикостероидов используются противомалярийные препараты, обладающие противовоспалительным, иммуномодулирующим действием. Хлорохин (делагил) назначается из расчета 15 мг/кг/сутки (по 0,5 мг 2-3 раза в день) на протяжении до 25 мес. [17]. Несколько менее токсичный гидроксихлорохин (плаквенил) в дозе 400-800 мг/сутки может быть использован при появлении побочных эффектов хлорохина: головной боли, головокружения, шума в ушах. Есть данные, что гидроксихлорохин по 200 мг через день на протяжении 9 мес. особенно показан для лечения кожного саркоидоза или при гиперкальциемии [4]. Впрочем, оба препарата иногда могут вызывать тяжелые поражения зрения.

Считается, что короткий (продолжительностью < 4 мес.) курс кортикостероидной терапии может сопровождаться большей вероятностью рецидива заболевания [16]. Однако с целью уменьшения побочных эффектов терапии часто применяется комбинированная схема: 4-6 месяцев назначают кортикостероиды, а затем – нестероидные противовоспалительные

RFT_1(30).indb 41 27.03.2014 12:40:47

препараты [17]. Общий курс лечения может составлять 10-12 месяцев, при распространенных процессах – до 2 лет.

Традиционно для лечения саркоидоза в комбинации с другими препаратами или самостоятельно используются антиоксиданты: α-токоферол (витамин Е) в дозе 0,3-0,5 мг/кг/сутки, можно на протяжении длительного времени. Антиоксидантными свойствами обладают также N-ацетилцистеин (АЦЦ, флуимуцил), α-липоевая кислота [15]. Относительно недавно была доказана эффективность препаратов, которые снижают уровень фактора некроза опухоли α, играющего значительную роль в формировании гранулем и прогрессировании процесса. К ним относятся пентоксифиллин, инфликсимаб [3]. Намного более доступный и безопасный пентоксифиллин назначается по 0,6-1,2 г/сутки в три приема, продолжительность курса до одного года.

Длительность *диспансерного наблюдения* при регрессе саркоидоза и сохранении минимальных постсаркоидных изменений составляет 5 лет от момента постановки диагноза [15]. Наибольшая вероятность рецидива имеется в первые 2 года после прекращения лечения [24]. Периодичность осмотров пациента в случае рецидива составляет 1 раз в 3 месяца на протяжении 2 и более лет, в зависимости от ответа на терапию [5]. При прогрессирующем течении, формировании диффузного легочного фиброза, дыхательной и сердечной недостаточности диспансерное наблюдение осуществляется пожизненно.

Литература

1. Алексо Е.Н., Вольф С.Б., Гельберг И.С. Саркоидоз: учебное пособие для студентов высших медицинских учебных заведений. – Гродно: 2007. – С. 27.
2. Белевский А.С., Маянцева Е.В. Системный саркоидоз // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. – № 1. – С. 55-58.
3. Визель А.А., Гурылева М.Э. Лечение саркоидоза: больше вопросов, чем ответов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. – № 2. – С. 2-5.
4. Визель А.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и саркоидоз // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. – № 3. – С. 2-4.
5. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз: состояние проблемы и нерешенные задачи // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 1. – С. 2-6.
6. Визель И.Ю., Визель А.А. Азбука саркоидоза. Беседа первая. Нозология // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 4. – С. 38-40.
7. Визель И.Ю., Визель А.А. Азбука саркоидоза. Беседа вторая. Саркоидоз – редкая болезнь? // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 1. – С. 50-54.
8. Визель И.Ю., Визель А.А. Азбука саркоидоза. Беседа третья. Саркоидоз: многогранность клинических проявлений «великого имитатора» // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 2. – С. 46-50.
9. Гаврисюк В.К. Саркоидоз органов дыхания // Здоров'я України. – 2010. – № 2. – С. 29-31.
10. Гаврисюк В.К., Меренкова Е.А., Шадрина О.В., Беренда Е.А., Куц В.В. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания: частота новых случаев в зависимости от географической широты // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 2. – С. 36-40.
11. Гаврисюк В.К., Меренкова Е.А., Шадрина О.В., Беренда Е.А., Ячник А.И., Куц В.В., Ульченко И.Г., Хвэлось С.И. Заболеваемость саркоидозом органов дыхания в южном и северном регионах Украины в 2011 году // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3. – С. 41-45.
12. Заячук В.М., Чаплинська Н.В., Калатурний А.М., Кострицька І.М., Заячук Р.В. Випадок нейросаркоїдозу // Галицький лікар. вісн: Науково-практичний часопис. – Івано-Франківськ: Івано-Франків. мед. академія, 2011. – Т. 18, № 3. – С. 89-93.
13. Илькович М.М. Саркоидоз // В кн.: Болезни органов дыхания. – 2000. – С. 610-636.
14. Илькович М.М. Саркоидоз органов дыхания // Интерстициальные заболевания легких / Под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – СПб., 2005. – С. 288 – 328.
15. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на саркоїдоз: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 626 від 8.10. 2007 р.
16. Саркоидоз: учебное пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования / Под ред. Чучалина А.Г. – Казань: 2010. – С. 58.
17. Сахарчук И.И., Ильницкий Р.И. Воспалительные заболевания легких и плевры: дифференциальная диагностика и лечение. – К.: Книга плюс, 2006. – 296 с.
18. Толох О.С. Алгоритм надання медичної допомоги хворим на саркоїдоз // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2008. – № 5.
19. Фещенко Ю.І., Процик Л.М., Чередник Ю.О. Саркоїдоз органів дихання: сучасний стан проблеми // Український пульмонологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 5-10.
20. Харрисон Т.Р. Саркоидоз // В кн.: Внутренние болезни. – 1996. – С. 473-486.
21. Харченко В., Астраханец Ф. и др. Диагностика и лечение внутригрудного саркоидоза // Врач. – 2005. – № 2. – С. 22-23.
22. Хоменко А.Г. Саркоидоз. Болезни органов дыхания. – М.,1990.– Т. 4
23. Хоменко А. Г. и др. // Саркоидоз как системный гранулематоз. – М., 1999. – 26 с.
24. Шмелев Е.И. Саркоидоз // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 2. – С. 3-10.

АНОНС

Науково-практична конференція

«Основні терапевтичні захворювання і перспективи профілактики, діагностики та лікування»

14 травня 2014 року, м. Тернопіль

Увага! Можлива зміна дати і місця проведення

Організатори:
Департамент охорони здоров'я Тернопільської облдержадміністрації.
46021, м. Тернопіль, вул. Грушевського, 8. Тел.: (0352)52-10-71.

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України»
61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а.
Тел.: (057)370-28-18, 373-90-32, 370- 61-79, 373-90-28

RFT_1(30).indb 42 27.03.2014 12:40:47

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України»
ДУ «Інститут фармакології і токсикології» НАМН України
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Громадська спілка «Українська ассоціація міждисциплінарної медицини»
Благодійний фонд «За безпечну медицину»
ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА

VII Національний конгрес

УВАГА! Дати проведення Конгресу!

1–3 КВІТНЯ 2014

Київ, НСК «Олімпійський» (вул. Червоноармійська, 55)

Досвід кращих фахівців України та Ізраїлю

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Лікування серцево-судинних захворювань **на засадах доказової медицини**
- Біль. **Сучасні підходи до лікування**
- Нові можливості **в лікуванні цукрового діабету**
- Сучасні підходи **до лікування респіраторних захворювань**
- Антибіотикотерапія: **досягнення та перспективи**
- **Первинна ланка в системі охорони** здоров'я України
- Актуальні питання **діагностики та лікування в педіатрії, неврології, ендокринології, інфектології та інших галузях**

Інформаційні партнери

ВІТ-А-ПОЛ видавнича група

ВИДАВНИЧИЙ ДІМ "Здоров'я України. Медичні журнали"

ЗАСЛАВСЬКИЙ Издательский дом

МОРИОН

Здоров'я України

ПРАКТИКУЮЧИЙ ЛІКАР

Туристичний партнер конгресу VIVO TRAVEL Travel Agency «Обирай весь світ!»

Офіційні делегати Конгресу отримують Сертифікат

ВиГРАЙТЕ ПОДОРОЖ ДО ІЗРАЇЛЮ

Розіграш 3-х туристичних поїздок відбудеться під час роботи конгресу серед присутніх офіційних делегатів, (що зареєструвались та сплатили реєстраційний внесок) у другий день роботи конгресу 2 квітня 2014 р. о 17.00 у холі НСК «Олімпійський» (вул. Червоноармійська, 55). Туристична подорож на двох на 7 днів включає: авіаперельот, груповий трансфер аеропорт-готель-аеропорт, проживання у готелі 3-4* номер двомісний стандарт зі сніданками, екскурсія в Ієрусалім, страхування.

Реєструйтеся на сайті www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»
Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86Е, 4 під'їзд, 1-й поверх, тел/факс +38 (044) 200-17-73, e-mail: office@newvivo.com.ua

RFT_1(30).indb 43 27.03.2014 12:40:49

Автозапальні синдроми: клініка, діагностика, лікування

Я.Є. Бойко, к.мед.н., доцент,
відділення дитячої кардіоревматології,
комунальний заклад Львівської обласної ради
«Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр»,
кафедра клінічної імунології і алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

К.мед.н., доцент Я.Є. Бойко

Поняття **автозапалення** було впроваджене в кінці 90-х років після генетичного підтвердження синдрому періодичної гарячки, асоційованого з рецепторами до фактора некрозу пухлин. Група автозапальних синдромів об'єднує захворювання із вродженими запальними реакціями, без синтезу автоантитіл і без появи антиген-специфічних Т-лімфоцитів [31]. Сучасна концепція чітко відмежовує патогенез уроджених автозапальних синдромів від класичних автоімунних захворювань, при яких головну патогенетичну роль відіграють Т- і В-лімфоцити з подальшою антиген-опосередкованою імунною реакцією. Вроджені автозапальні синдроми розвиваються внаслідок невідповідної системної запальної реакції, зумовленої змінами у вродженому імунітеті. Дослідження останніх років дали змогу зрозуміти патофізіологію процесу автозапалення. Опис будови *інфламасоми* (англ. inflammasome) – каскаду протеїн-протеїн-інтеракцій, які врешті-решт призводять до секреції інтерлейкінів (IL) 1β і 18 – пояснює, як унаслідок структурних змін одного протеїну виникають автозапальні феномени.

Інфламасома є цитоплазматичним комплексом багатьох протеїнів і активує запальні каспази, тобто протеази, що активують запальні й апоптичні шляхи. Інфламасома може активуватися інфекційними й ендогенними тригерами (наприклад, кристалами сечової кислоти при подагрі). Унаслідок наявної генної мутації при вроджених автозапальних синдромах відбувається активація інфламасоми з подальшим вивільненням IL-1β.

Уроджені автозапальні хвороби є моногенними, характеризуються рецидивуючою гарячкою та системними запальними змінами з пошкодженням серозних оболонок, шкіри і суглобів. Наявність у хворих клінічної картини періодичної гарячки дала попередню назву цій групі захворювань – *синдроми періодичної гарячки*.

Автозапальні хвороби об'єднують **(табл. 1, 2)**:

- синдроми періодичної гарячки: сімейну середземноморську гарячку, гіпер-IgD-синдром, синдром періодичної гарячки, асоційований з рецепторами до фактора некрозу пухлин, кріопірин-асоційовані періодичні синдроми;
- ідіопатичні синдроми гарячки: системний ювенільний ідіопатичний артрит, Шнітцлер-синдром, синдром періодичної гарячки, афтозного стоматиту, фарингіту, аденіту;
- піогенні захворювання: піогенний артрит, піодерма гангренозна, акне;
- гранулематозні хвороби: Блау-синдром, хвороба Крона;
- автоімунні хвороби шкіри та суглобів: дефіцит антагоніста рецептора IL1; хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомієліт; синдром SAPHO (Synovitis, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis – синовіт, акне, пустульоз, гіперостоз, остеїт);
- метаболічні хвороби: подагра, цукровий діабет 2 типу;
- васкуліти: хвороба Бехчета;
- синдроми активації макрофагів: сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз.

Сімейна середземноморська гарячка (Familial Mediterranean Fever – FMF) описана першою серед усіх автозапальних синдромів у 1949 р. *Причиною* її розвитку є ідентифікована у 1997 р. мутація гена MEFV (Mediterranean FeVer), розміщеного в короткому плечі 16-ї хромосоми. Хвороба має автосомно-рецесивний тип успадкування; гетерозиготи іноді мають клінічну симптоматику. На сьогодні виявлено близько 100 мутацій вказаного гена. Ген MEFV кодує білок пірин (марестрин), який експресується на клітинах мієлоїдного ряду **(табл. 3)**. Цей білок належить до суперсімейства білків, що містять «домен клітинної смерті», який взаємодіє з білком – активатором каспази-1. Каспаза-1, у свою чергу, генерує апоптоз і перетворює в активну форму попередник IL-1. Найпоширенішими мутаціями є M694V, V726A і M680I [1, 2, 35, 39]. Дебют захворювання у 50% випадків відбувається до 5 років, у 75-89% – до 20 років [23, 29]. *Клінічними проявами* сімейної середземноморської гарячки є періодична

RFT_1(30).indb 44 27.03.2014 12:40:49

Таблиця 1. Класифікація автозапальних синдромів

Захворювання		Гени, мутації яких призводять до розвитку патології
Синдроми періодичної гарячки	Сімейна середземноморська гарячка (FMF)	MEFV
	Синдром періодичної гарячки, асоційований із рецепторами до фактора некрозу пухлин (TRAPS)	TNFRSF1A
	Гіпер-IgD-синдром (HIDS)	Ген мевалонаткінази
	Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (CAPS)	NLRP3/CIAS1
Ідіопатичні синдроми періодичної гарячки	Системний ювенільний ідіопатичний артрит	Комплекс
	Хвороба Стілла	Комплекс
	Шнітцлер-синдром	Спорадично
	Синдром періодичної лихоманки, афтозного стоматиту, фарингіту, аденіту (PFAPA)	Спорадично
Піогенні захворювання	Гнійний артрит, гангренозна піодермія, акне (PAPA)	PSTPIP1/CD2BP1
Гранулематозні захворювання	Блау-синдром (Blau-Syndrom)	NOD2/CARD15
	Хвороба Крона	Комплекс (NOD2, ATG16L1, IRGM)
Автоімунні захворювання шкіри та суглобів	Дефіцит рецептора IL-1 (DIRA)	IL1RN
	Маджед-синдром (Majeed-Syndrome)	LPIN2
	Хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомієліт (CRMO)	Комплекс
	Синовіт, акне, пустольоз, гіперостоз, остеїт (SAPHO)	Комплекс
Захворювання обміну речовин	Подагра	Комплекс
	Цукровий діабет 2 типу	Комплекс
Порушення системи комплементу	Дегенерація жовтої плями, зумовлена віком	Комплекс, CFH
	Атиповий гемолітико-уремічний синдром (HUS)	CFH, CFB MCP, CFI
Васкуліти	Хвороба Бехчета	Комплекс
Синдроми активації макрофагів	Сімейний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (HLH)	UNC13D, PRFISTX11
	Вторинний HLH	Комплекс
Хвороби накопичення	Хвороба Гоше	GBA
Фіброзні захворювання	Асбестоз/силікоз	Комплекс

лихоманка (вона супроводжується артритом, серозитом, болями в животі та у грудній клітці); шкірні зміни у вигляді еризипелоїдної еритеми; міалгія; гепатоспленомегалія; різні неврологічні та психоневрологічні зміни. Інтервал між нападами FMF – від днів до тижнів, іноді місяців. Пацієнтам часто помилково проводять апендектомію, якщо вчасно не виявляють інших проявів хвороби, наприклад полісерозиту, плевриту, перикардиту, монартриту, набряку калитки (мошонки), еризипелоїдного висипання. Позитивні гострофазові показники наявні під час атаки, а у більшості пацієнтів – і між атаками [3, 21, 23, 32]. Найсерйознішим ускладненням FMF є розвиток АА-амілоїдозу з ураженням нирок, шлунково-кишкового тракту, печінки, селезінки.

Щоденний прийом *колхіцину* запобігає нападам хвороби та розвиткові амілоїдозу [16, 23, 41]. Дозування колхіцину становить 1 г на добу. Якщо таке дозування недостатнє для контролю захворювання, тобто утримуються рецидивуючі атаки хвороби та підвищення гострофазових показників, то дозу колхіцину збільшують на 0,5 г кожні 3-6 місяців до 2,5 г на добу. Під час атак зі симптоматичною метою використовують *нестероїдні протизапальні препарати* (НПЗП). У хворих, які не відповідають на терапію колхіцином, успішно використовують блокатори IL-1 (анакінра, канакімумаб).

Гіпер-IgD-синдром (Hyperimmunoglobulinemia D Syndrome – HIDS) є автосомно-рецесивним захворюванням, зумовленим мутацією гена, що кодує фермент мевалонат-кіназу. HIDS спостерігається в ранньому дитячому віці, дебют – до 10-річного віку. Уперше захворювання описане в 1984 р. у шести данських пацієнтів, які мали тривалий анамнез повторних гіпертермій неясного генезу та підвищення вмісту IgD (більше 100 МО/мл) [34]. Це зумовило першу назву хвороби – данська гарячка. HIDS трапляється частіше у данців, голландців, французів. Причиною є мутація гена мевалонат-кінази (MVK) на хромосомі 12q24 [44] **(табл. 4)**. Повна відсутність цього ферменту є причиною мевалонатацидурії, яка клінічно характеризується тяжкою ментальною недостатністю, атаксією, міопатією, катарактою і рецидивуючою гарячкою. При HIDS найчастішим варіантом мутації є V377I, що характеризується резидуальною активністю MVK. Одна з причин розвитку атак при цьому захворюванні – накопичення мевалонової кислоти. Підви-

RFT_1(30).indb 45 27.03.2014 12:40:50

Таблиця 2. Основні автозапальні синдроми

Синдром періодичної гарячки	Ген	Тип успадкування	Переважаюча етнічна група	Типовий вік початку	Потенційні провокатори нападів
FMF	MEFV хромосома 16	Автосомно-рецесивний (домінантний у поодиноких сім'ях)	Східносередземноморська	Дитячий/ підлітковий	Зазвичай немає; іноді менструації, травми, стрес
TRAPS	TNFRSF1A хромосома 12	Автосомно-домінантний, може бути *de novo*	Північноєвропейська, але відома у багатьох етнічних групах	Дитячий/ підлітковий	Зазвичай немає; іноді подорожі, стрес, голодування, менструації
MVK	MVK хромосома 12	Автосомно-рецесивний	Північноєвропейська	Дитячий	Немає
CAPS (FCAS)	NLRP3 хромосома 1	Автосомно-домінантний	Північноєвропейська	Дитячий	Холодне навколишнє середовище
CAPS (MWS)	NLRP3 хромосома 1	Автосомно-домінантний	Північноєвропейська	Новонароджені/ ранній дитячий	Холодне навколишнє середовище, але менш виражено, ніж при FCAS
CAPS (CINCA / NOMID)	NLRP3 хромосома 1	Спорадичний	Північноєвропейська	Ранній дитячий	Немає
PAPA	PSTPIP1 (CD2BP1) хромосома 15	Автосомно-домінантний	Північноєвропейська (відомі тільки три сім'ї)	Дитячий	Немає
Blau's Syndrom	NOD2 (CARD15) хромосома 16	Автосомно-домінантний	Немає	Дитячий	Немає
DIRA	IL-1RN ізоформа 1, хромосома 2	Автосомно-рецесивний	Немає	Новонароджені	Початок у новонароджених зі стерильного мультифокального остеомієліту, періоститу і пустульозу

FCAS – сімейна холодова кропив'янка, IL – інтерлейкін; FMF – сімейна середземноморська гарячка; DIRA – дефіцит антагоніста рецептора інтерлейкіну-1; PAPA – гнійний артрит, гангренозна піодермія, акне; CAPS – кріопірин-асоційовані періодичні синдроми; MKD – недостатність мевалонаткінази; MWS – синдром Макла – Велса; CINCA/NOMID – хронічний дитячий неврологічно-шкірно-суглобовий синдром; TRAPS – синдром періодичної гарячки, асоційований із рецепторами до фактора некрозу пухлин; TNF-R1 – рецептор 1 до фактора некрозу пухлин.

щення рівня IgD є епіфеноменом. У *клінічній картині* HIDS домінують рецидивуючі гарячки тривалістю 4-6 днів, шийна лімфаденопатія, біль у животі, головний біль, нудота, артралгії й артрити, висипання, оральні та генітальні виразки, висипка, гепатоспленомегалія; наявні позитивні лабораторні гострофазові показники (між нападами хвороби показники в нормі) [26, 27, 30]. Інші мутації (H20P та I268T) асоційовані з клінічною картиною мевалонової ацидурії. Мевалонова ацидурія та HIDS репрезентують два полюси клінічного спектра одного захворювання. Лабораторна діагностика полягає у виявленні підвищення рівня IgD (не постійно), підвищення вмісту мевалонової кислоти у сечі під час гіпертермічних нападів. Специфічної терапії немає, використовують стероїди, НПЗП, є поодинокі повідомлення про застосування *анакінри, етанерцепту* [7, 28, 36, 42]. У 3% хворих розвивається амілоїдоз [17, 37].

Синдром, асоційований із рецепторами до фактора некрозу пухлин (Tumor Necrosis Factor Receptor 1 – Associated Periodic Syndrome – TRAPS) є автосомно-домінантним захворюванням, зумовленим мутацією гена TNFRSF1A, що міститься на короткому плечі 12-ї хромосоми і кодує рецептор 1-го типу для фактора некрозу пухлин (TNF). Внаслідок цієї мутації

RFT_1(30).indb 46 27.03.2014 12:40:50

відомої генетичної етіології

Клінічні прояви	Типова тривалість нападу	Типова частота нападів	Характерні лабораторні зміни	Лікування
Біль у животі, біль у грудній клітці, перикардит, моноартрит, бешихоподібна еритема	1-3 дні	Різна	Поява гострофазової активності під час нападу	Колхіцин
Висипка, біль у животі, кон'юнктивіт, періорбітальний набряк	Більше тижня, може бути дуже тривалим	Різна, можуть бути безперервними	Відзначена гострофазова активність під час нападу. Низькі рівні розчинного TNF-R1 у період без нападу	Анакінра, етанерцепт, високі дози кортикостероїдів
Діарея, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, головний біль, артрити, оральні та генітальні виразки	3-7 днів	1-2 рази на місяць	Підвищені рівні IgD і IgA, гострофазова активність і мевалонат-ацидурія під час нападу	Анти-TNF і анти-IL-1 терапія
Гарячка, викликана холодом, біль у суглобах, висипання і кон'юнктивіт	24-48 год	Залежить від навколишніх факторів	Гострофазова активність під час нападу; меншою мірою – коли немає нападів	Уникнення холоду, анти-IL-1 терапія
Кропив'янка, кон'юнктивіт, нейросенсорна приглухуватість	Безперервний	Часто щодня	Різна гострофазова активність упродовж тривалого часу	Анти-IL-1 терапія
Кропив'янка, асептичний менінгіт, деформація суглобів, нейросенсорна приглухуватість, розумова відсталість	Безперервний	Безперервна	Різна постійна гострофазова активність	Анти-IL-1 терапія
Піогенний артрит, гангренозна піодермія, кістозне акне	Рецидивуючі напади з мігруючим артритом	Різна, може бути безперервна	Гострофазова активність під час нападу	Анти-TNF терапія
Гранулематозний поліартрит, ірит і дерматит	Безперервний	Безперервна	Стабільна незначна гострофазова активність	Кортикостероїди
Стерильний мультифокальний остеомієліт, періостит і пустульоз	Безперервний	Безперервна	Висока гострофазова активність упродовж тривалого часу	Анти-IL-1 терапія

не відбувається злущування (шедингу) рецептора з поверхні клітин після активації TNF, що зумовлює посилену передачу сигналу TNF у клітину та гіперактивацію запальної відповіді. Уперше TRAPS описаний у ірландській сім'ї. Пізніше він був виявлений у афроамериканців, японців і жителів середземноморського басейну [25]. Середній вік початку захворювання – 3 роки, напади гарячки тривають 5-6 тижнів. Під час них наявні м'язові болі, біль у животі, висипання, параорбітальний набряк і кон'юнктивіт, псевдоцелюліт. У 25% випадків розвивається амілоїдоз нирок і печінки, що може мати летальне завершення **(табл. 5)**. При лабораторних обстеженнях виявляють позитивні гострофазові показники – підвищення ШОЕ, рівнів С-реактивного білка, фібриногену, феритину; нейтрофільний лейкоцитоз і тромбоцитоз. Характерним є зниження рівня рецептора ppTNF 55 кДа нижче 1 пг/мл [43]. Для лікування пацієнтів із нападами гарячки при TRAPS застосовують *глюкокортикостероїди*. Ефективним є лікування *етанерцептом* [52, 57, 59]. Проведені дослідження ефективності лікування *анакінрою* (рекомбінантний блокатор рецептора до IL-1), яка дає кращий і триваліший ефект [9, 50].

Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (Cryopyrin-Assotiated Periodic Syndromes – CAPS) об'єднують сімейну холодову кропив'янку (Familial Cold Urticaria), синдром Макла – Велса (Muckle – Wells Syndrome) та хронічний дитячий неврологічний шкірно-артикулярний синдром (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome – CINCA) **(табл. 6)**.

CAPS зумовлені мутаціями гена NLRP3 (також відомого як CIAS1), розташованого на довгому

RFT_1(30).indb 47 27.03.2014 12:40:50

Таблиця 3. Клінічні прояви середземноморської гарячки (Familial Mediterranean Fever – FMF)

Автосомно-рецесивне захворювання
Етнічна група – жителі середземноморського басейну
Мутантний ген MEFV (коротке плече 16 хромосоми)
Виявлено близько 100 мутацій
Найчастіші мутації M694V, V726A
Напади гарячки до 40 °С тривалістю 6-96 годин
Інтервал між нападами 3-4 тижні
Гострий абдомінальний біль (асептичний перитоніт) – 95%
Гострий біль у грудній клітці (плеврит) – 30%
Перикардит – 1%
Моноартрит (колінний суглоб) – 75%
Висипання на гомілках і стопах
Набряк калитки (мошонки) у молодих чоловіків

Таблиця 4. Клінічні прояви гіпер-IgD-синдрому

Автосомно-рецесивне захворювання
Етнічна група – голландці, данці, французи
Мутація гена, який кодує мевалонат-кіназу (довге плече 12 хромосоми)
IgD-епіфеномен
Найчастіша мутація V3771
Початок з перших років життя
Напади гарячки з ознобом
Тривалість нападів 4-6 днів
Болюча лімфаденопатія
Гепатоспленомегалія
Головний біль, біль у животі
Артрити великих суглобів
Висипання
Оральні та генітальні виразки

плечі 1-ї хромосоми (1q44). Тип успадкування – автосомно-домінантний. Усі три синдроми з групи CAPS характеризуються раннім початком, рецидивуючими епізодами гарячки, уртикарним висипанням, широким спектром пошкодження суглобів (від артралгій до рецидивуючого і персистуючого артриту).

CINCA-синдром є найтяжчою формою CAPS-синдромів **(табл. 7)**. Для *клінічної картини* типовими є епізоди гарячки, «кореподібного» висипання, хронічне пошкодження суглобів із типовими змінами у вигляді вкороченого росту метафізів і епіфізів довгих трубчастих кісток. Хворі мають певні особливості будови: сідлоподібний ніс, опукле чоло, нижні та верхні кінцівки дещо вкорочені та потовщені, відзначається затримка росту, симетричні артрити колінних, гомілковостопних, ліктьових і променевозап'ясткових суглобів. У всіх хворих ушкоджена нервова система внаслідок хронічного

Таблиця 5. Клінічні прояви TRAPS

Автосомно-домінантне захворювання
Мутація гена TNFRSF1A (12 хромосома)
Гарячка тривалістю 1-3 тижні з нерегулярними інтервалами
Вік – декілька тижнів – 53 роки (найчастіше в дитячому віці)
Еритематозне болюче висипання на тулубі та кінцівках, яке мігрує
Біль у животі
Болючий кон'юнктивіт, періорбітальний набряк
Артрити великих суглобів

асептичного менінгіту, розвивається нейросенсорна глухота, спастична диплегія та епілептиформний синдром. У половини хворих виявляють хронічний передній увеїт і прогредієнтну втрату зору через атрофію зорового нерва. Наявні запальні зміни у склоподібному тілі. Підвищення внутрішньочерепного тиску призводить до пізнього закриття великого тім'ячка, формування гідроцефалії. Найчастішим фатальним ускладненням є розвиток амілоїдозу багатьох органів.

Лише у 65-75% хворих із ***синдромом Макла – Велса*** виявляють мутацію у гені NLRP3, у інших хворих є дотепер невідомі мутації, що призводять до активації IL-1β. Для *клінічної картини* при синдромі Макла – Велса типовими є напади гарячки після провокації холодом, високими температурами, стресом, що супроводжуються артритом і кон'юнктивітом; часто розвивається нейросенсорна глухота. Часто розвиток нападу гарячки супроводжується кропив'янкою, болем у м'язах, суглобах (аж до розвитку артритів цих суглобів). Типовим ураженням очей є розвиток кон'юнктивіту, в окремих випадках – епісклериту та увеїту [55]. Хворі з синдромом Макла – Велса страждають на мігренеподібний головний біль. Напади гарячки супроводжуються появою позитивних лабораторних маркерів запалення **(табл. 8)**. Наявність постійно підвищених гострофазових показників асоційована з ризиком розвитку системного амілоїдозу, котрий розвивається у приблизно 20% пацієнтів.

Сімейна холодова кропив'янка проявляється епізодами гарячки й артралгій і висипанням у вигляді кропив'янки, яку провокує вплив холоду **(табл. 9)**. Перші прояви захворювання з'являються після народження або впродовж перших 6 місяців життя. Перебіг легший, як порівняти з CINCA-синдромом. У *клінічній картині* на перший план виступають провоковані холодом уртикарні та макулопапульозні генералізовані висипання, що супроводжуються свербежем і печінням. Серед інших клінічних проявів – кон'юнктивіт, напади потовиділення та втоми, головний біль, відчуття спраги й запаморочення [18, 40]. При лабораторному обстеженні виявляють позитивні гострофазові показники. Однак амілоїдоз спостерігається рідше, ніж при інших CAPS-синдромах [56].

Діагностика CAPS-синдромів базується на типовій клінічній картині, даних сімейного анамнезу та вияв-

RFT_1(30).indb 48 27.03.2014 12:40:50

Таблиця 6. Кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (Cryopyrin-Assotiated Periodic Syndromes – CAPS)

Види CAPS	Етіологія та клінічні прояви CAPS
• Сімейна холодова кропив'янка (Familial Cold Urticaria) • Синдром Макл – Велса (Muckle – Wells syndrome) • CINCA/NOMID (Chronic Infantile Onset Neurological Cutaneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease)	• Автосомно-домінантне захворювання • Мутація NLRP3 гена (хромосома 1q44) • Ранній початок • Рецидивуючі епізоди гарячки • Уртикарне висипання • Пошкодження суглобів

Таблиця 7. Клінічні прояви CINCA-синдрому

Наявність ознак хвороби від народження
Типовий вигляд хворих:
– низькорослість
– збільшення розмірів голови
– сідлоподібний ніс
– короткі кінцівки з пальцями у вигляді барабанних паличок
Макулопапульозне висипання, змінює свій характер упродовж доби
Фебрильна гарячка
Гепатоспленомегалія
Лімфаденопатія

Таблиця 8. Клінічні прояви синдрому Макла – Велса

Після провокації холодом або спекою/стресом
Гарячка
Артралгії (артрити великих суглобів)
Кон'юнктивіт
Нейросенсорна глухота
Амілоїдоз нирок

ленні мутації у гені NLRP3. Частим є розвиток спонтанних мутацій. Відсутність мутації у гені NLRP3 у 50% випадків свідчить про наявність поки що не відомих мутацій та інших факторів активації IL-1β [13, 58].

Для лікування CAPS-синдромів раніше використовували препарати, що пригнічують загальну запальну реакцію, зокрема глюкокортикостероїди, НПЗП. Однак їхній вплив на гарячку, артрити, уртикарні висипання був недостатнім.

Найефективнішим при лікуванні хворих на CAPS-синдроми є застосування *блокаторів IL-1β:* анакінри, рілонацепту (розчинний протеїн розчинного IL-1-рецептора) і канакінумабу (моноклональні гуманізовані антитіла до IL-1) [22, 46, 60]. Інгібітори IL-1 не тільки контролюють симптоми та системні прояви хвороби, але й запобігають розвиткові пізніх ускладнень, призупиняють втрату слуху [33]. На цей час повідомляється про успішне лікування ниркового амілоїдозу, що розвинувся на тлі CAPS-синдромів [51].

Таблиця 9. Клінічні прояви сімейної холодової кропив'янки

Після провокації холодом (через 1-2 години)
Гарячка
Уртикарне висипання
Кон'юнктивіт
Відчуття спраги та нудоти
Напади тривають приблизно 24 години

Періодична гарячка, асоційована з мутацією NLRP12 (NLRP12-associated Periodic Syndrome), вперше була описана на прикладі двох сімей із Гваделупи. Вона *клінічно проявлялася* рецидивуючою гарячкою, підвищеною чутливістю до холоду, нейросенсорною глухотою, лімфаденопатією, абдомінальними болями та наявністю позитивних гострофазових показників. У цих хворих виявлена мутація у гені NLRP12 [15].

Блау-синдром (Blau's Syndrome), сімейний ювенільний системний гранулематоз, є автосомно-домінантним автозапальним захворюванням, що характеризується неказеозним гранулематозним запаленням суглобів, шкіри, серозних оболонок [10]. Блау-синдром спричиняє мутація гена NOD2/CARD15 [12]. Як правило, *прояви хвороби* спостерігаються від народження у вигляді вираженого симетричного тендосиновіту. Пошкодження очей характеризується середнім увеїтом або панувеїтом. У 50% хворих розвивається катаракта, у третини – вторинна глаукома. У 90% хворих спостерігають іхтіозоподібне висипання [47, 48]. У лікуванні хворих із Блау-синдромом використовують *глюкокортикостероїди, імуноденресанти* з різною ефективністю. Поодинокі повідомлення стосуються успішного застосування у цих хворих *інгібітору TNF* (інфліксимаб) та *інгібіторів IL-1* [15].

Синдром PAPA (PAPA Syndrome [pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne]) є захворюванням, спричиненим мутацією гена, що кодує CD2-зв'язуючий протеїн 1 (CD2BP1) або PSTPIP1 [1, 45]. Маніфестація захворювання починається з піогенного гангренозного кістозного акне та піогенного гангренозного стерильного артриту. Прояви артриту з'являються вже у ранньому дитячому віці – пошкодження 2-3 суглобів із розвитком значно вираженого синовіту та деструкції хряща, що нагадує септичний артрит [1, 45, 53]. Посіви зіскрібків

RFT_1(30).indb 49 27.03.2014 12:40:50

шкіри та синовіальної рідини є стерильними. Хворі з синдромом PAPA відповідають на лікування *пероральними глюкокортикостероїдами* [1, 45]. Опубліковано повідомлення про досягнення стійкого поліпшення на шкірі у стероїд-резистентних хворих при використанні *інгібітору TNF* (інфліксимабу) та *інгібіторів IL-1* [5, 19, 54].

Хронічний рецидивуючий мультифокальний остеомієліт (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis – CRMO) є захворюванням неясного походження, для *клінічної картини* якого типові множинні або поодинокі стерильні вогнища кісткової деструкції, артрити, шкірні зміни, що супроводжуються гарячкою [14, 24]. Починається захворювання, як правило, до 10 років. Для діагностики використовують такі методи візуалізації, як рентгенографія, сцинтиграфія кісток, магнітно-резонансна томографія. Обов'язковим є проведення диференційної *діагностики* з бактерійним остеомієлітом. Діагноз підтверджують гістологічним дослідженням біоптату кісткового вогнища [14, 24].

Є дані досліджень про асоціацію CRMO з групою серонегативних спондилітів, зокрема сидромом SAPHO [24]. У лікуванні використовують НПЗП, *глюкокортикостероїди* [14, 20].

Дефіцит антагоніста рецептора IL-1 **(Deficiency IL-1-Receptor Antagonist – DIRA)** є автономно-рецесивним захворюванням. Захворювання розвивається відразу після народження, *клінічна картина* включає мультифокальний остеомієліт, періостит, пустульоз на тлі постійно підвищених гострофазових показників. Ураження шкіри у вигляді згрупованих дрібних пустул або генералізованого пустульозу. Ураження кісток проявляються остеолізом, епіфізарною балонною трансформацією дистальних і проксимальних відділів довгих кісток, ребер та ключиць [6]. Хворим із цим рідкісним захворюванням притаманна хороша відповідь на замісну терапію *рекомбінантним антагоністом IL-1* (анакінрою) [6].

Синдром періодичної гарячки, афтозного стоматиту, фарингіту, аденіту (Periodic Fever, Aphtous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy Syndrome – PFAPA) має невстановлену етіологію і типову *клінічну картину* – періодичну гарячку, фарингіт, шийний лімфаденіт, афтозний стоматит, артралгії. Для PFAPA-синдрому характерні рецидивуючі епізоди гарячки тривалістю 3-6 днів кожні 2-6 тижнів. *Діагноз* базується на сукупності вищевказаних клінічних даних і початку розвитку захворювання до 5-річного віку (при виключенні інфекцій верхніх дихальних шляхів і циклічної нейтропенії) [49]. Фарингіт є найчастішим симптомом, який супроводжує напади гарячки у хворих із PFAPA. Стоматит характеризується дрібними виразками, які з'являються в день гарячки або перед нею та самі гояться. Підщелепова лімфаденопатія з'являється під час атаки гарячки, а після неї регресує. Ефективного лікування PFAPA немає. Використання преднізолону має діагностичне значення, оскільки «обриває напад хвороби» [8, 21, 23].

Упродовж останніх років описані нові автозапальні синдроми, а саме: **DITRA (Deficiency of the IL-36 Receptor-Antagonist)** [38] **та CANDLE (Proteasome Associated Autoinflammatory Syndromes)** [11]. DITRA є рідкісним життєво небезпечним захворюванням, що перебігає з високою гіпертермією, мультисистемним запаленням і ураженням шкіри у вигляді дифузної гіпертермії та псоріазоподібним пустульозом. Для CANDLE характерні гарячка, фіолетові плями, артрит, панікуліт, ліподистрофія обличчя та болючий міозит.

Створено міжнародне співробітництво у вивченні автозапальних синдромів, яке об'єднано в проекті «Eurofever». Проект здійснює організація PRINTO (Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation), яка об'єднує приблизно 400 центрів у 60 країнах світу (www.printo.it/eurofever).

Основні цілі реєстру:

- об'єднання європейських центрів для вивчення автозапальних хвороб під керівництвом експертів із кожного захворювання;
- поширення інформації про ці рідкісні захворювання серед педіатрів різних спеціальностей;
- поліпшення поінформованості родин із цими захворюваннями й вивчення клінічних особливостей перебігу та лікування автозапальних хвороб.

Реалізація цього проекту дасть змогу порівняти клінічні прояви, що спостерігаються в окремих хворих, і забезпечити єдину стратегію діагностики й терапії цих рідкісних захворювань. На травень 2012 р. у реєстрі перебували 1880 пацієнтів із автозапальними захворюваннями з 67 центрів 31 країни.

За наявності періодичної гарячки у дітей раннього віку необхідно проводити диференційну діагностику з вродженими автозапальними синдромами. Для підтвердження діагнозу має значення періодичність гарячки, ранній дебют хвороби, наявність системних проявів запалення: серозиту, ураження шкіри, артриту, заперечення інфекційного й автоімунного захворювань, частий розвиток амілоїдозу, високі гострофазові показники у лабораторних обстеженнях. Верифікація діагнозу можлива після генетичного підтвердження вродженого автозапального синдрому.

Список літератури – в редакції

Стаття вперше опублікована в журналі «Дитячий лікар», № 5 (26) 2013 р., с. 20-26

RFT_1(30).indb 50 27.03.2014 12:40:50

ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
Українська військово-медична академія
Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ»

Науково-практична конференція «Фармакотерапія інфекційних захворювань» 24-25 квітня 2014 року, м. Київ

Основні науково-практичні напрямки роботи:
- Організаційні питання при лікуванні інфекційних хворих.
- Фармакотерапія вірусних та бактеріальних інфекцій.
- Фармакотерапія гострих та хронічних вірусних гепатитів.
- Фармакотерапія інфекційних захворювань шлунково-кишкового тракту.
- Фармакотерапія геморагічних лихоманок.
- Фармакотерапія протозойних інфекцій, гельмінтозів.
- Фармакотерапія при тяжких та ускладнених формах.
- Фармакотерапія грибкових інфекцій.
- Фармакотерапія «дитячих» інфекцій.
- Фармакотерапія рідкісних та нових інфекцій, в тому числі завезених інфекції.
- Лікування внутрішньолікарняних інфекцій.
- Препарати та засоби для інфузійної терапії.
- Препарати та методи детоксикації.
- Антибактеріальні, противірусні препарати.
- Імунопрофілактичні засоби.
- Лікувальне харчування.

Місце проведення:
м. Київ, вул. Госпітальна, 18

До участі запрошуються лікарі-інфекціоністи, епідеміологи, імунологи, терапевти, педіатри, сімейні лікарі, пульмонологи, дерматологи, гастроентерологи та ін.
Програмою конференції передбачаються доповіді провідних вчених України.

Для взяття участі в науково-практичній конференції «Фармакотерапія інфекційних захворювань» просимо до 20.04.2014 р. зареєструватися за електронною адресою оргкомітету: Conference_n@ukr.net.

За додатковою інформацією звертатися за тел.: (097) 376 65 83.

V З'їзд гастроентерологів України

18-19 вересня 2014 року, м. Київ

Організатори:
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпропетровськ).
Відповідальний: завідувач відділу ІТМЗтаП Н.Г. Гравіровська.
Тел.: (0562) 27-00-84, моб. тел.: 098-828-45-47
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.
ВГО «Українська гастроентерологічна асоціація»
Відповідальний: виконавчий директор Української гастроентерологічної асоціації
Володимир Ізотович Діденко.
Тел.: (056) 760-33-05.

RFT_1(30).indb 51 27.03.2014 12:40:50

Науково-практична конференція з міжнародною участю
«II наукова сесія інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»
19-20 червня 2014 року, м. Дніпропетровськ

Організатори:
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 49074, м. Дніпропетровськ, просп. ім. газети «Правда», 96.
Відповідальний: завідувач відділлу ІТМЗтаП Гравіровська Н.Г.
Тел.: (0562) 27-00-84, моб. тел.: 8-098-828-45-47.
ВГО «Українська гастроентерологічна асоціація»
Відповідальний: виконавчий директор Української гастроентерологічної асоціації
Володимир Ізотович Діденко. Тел.: (056) 760-33-05.

IV З'їзд лікарів-інтерністів
«Нові підходи до діагностики та лікування внутрішніх хвороб»
16 жовтня 2014 року, м. Київ

Організатори:
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України.
01601, м. Київ, б-р Т. Шевченка,13. Тел.: (044) 234-60-63.
Асоціація лікарів-інтерністів України.
03049, Київ, просп. Повітрофлотський, 9. Тел.: (044) 465-27-33

VIII З'їзд Асоціації ендокринологів України
20-22 жовтня 2014 року, м. Київ

На з'їзді планується розглянути такі питання:
1. Фундаментальні аспекти сучасної ендокринології.
2. Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування цукрового діабету та його ускладнень.
3. Епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика і лікування захворювань щитоподібної залози, гіпофізу, надниркових залоз та інших залоз внутрішньої секреції, порушення репродуктивної системи.
4. Хірургічне лікування захворювань залоз внутрішньої секреції.
5. Актуальні питання дитячої та підліткової ендокринології.

Робота з'їзду включатиме пленарні засідання, секційні засідання і стендові доповіді.

Матеріали з'їзду у вигляді тез будуть опубліковані в журналі «Ендокринологія», що внесений в перелік ДАК МОН України.

Вимоги до публікації: тези до 2 сторінок тексту українською, російською або англійською мовою, що надруковані на папері формату А4 (через 1,5 інтервал, 14 кегль, шрифт Times New Roman).

E-mail: endo.org@ukr.net

Матеріали для участі в роботі з'їзду будуть прийматися до 1 травня 2014 року.

Конкретний розподіл місць учасників з'їзду буде надіслано додатково.

Адреса секретаріату:
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

Телефони:
(044) 430-36-94 (приймальна директора)
(044) 430-02-61, 430-02-04 (секретаріат з'їзду: О.І. Ковзун, Н.Д. Носенко, А.Д. Чернобров)
(050) 311-92-61 (технічний організатор з'їзду: Д.С. Білоус)
Факс: (044) 430-36-94
E -mail: endo.org@ukr.net, head@b-bright.com.ua

RFT_1(30).indb 52 27.03.2014 12:40:50

Аллохол – эффективность и безопасность, доказанная временем

О.Я. Бабак,
д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины № 1
Харьковского национального медицинского университета

Аллохол – лекарственное средство, хорошо знакомое как пациентам, так и врачам. Вот уже 50 лет этот препарат представлен на фармацевтическом рынке, и впервые в 1964 году технологию его производства внедрил Борщаговский химфармзавод [1]. К настоящему времени накоплен огромный положительный опыт применения Аллохола, доказана его эффективность и безопасность.

Аллохол – комбинированный желчегонный препарат, содержащий в своем составе только натуральные ингредиенты:

- порошка чеснока сушеного – 40 мг;
- листьев крапивы измельченных – 5 мг;
- желчи сухой (в пересчете на сухое вещество и количественный состав холевой кислоты) – 80 мг;
- угля активированного – 25 мг.

Лекарственная форма – таблетка, покрытая пленочной оболочкой.

Чеснок *(Allium sativum L.)* – многолетнее травянистое растение семейства лилейных. Чеснок препятствует развитию экспериментальной гиперхолестеринемии, оказывает гипотензивное действие, имеет сильно выраженный антимикробный эффект. В небольших количествах чеснок усиливает моторику кишечника, а в больших – подавляет тонус кишечника и его перистальтику [2, 3]. Вещества, которые содержат чеснок, способствуют угнетению процессов брожения в кишечнике, уменьшая метеоризм [4]. Способствуя уничтожению патогенных микроорганизмов, чеснок одновременно стимулирует развитие полезной кишечной флоры [5].

Крапива двудомная *(Urtica dioica L.)* – многолетнее травянистое растение семейства крапивных. Ее листья содержат фитонциды, железо, хлорофилл, витамины, оказывающие желчегонное, кровоостанавливающее, противовоспалительное действие [6]. Крапива стимулирует процессы пищеварения, активизирует работу почек. Препараты крапивы оказывают также противосудорожное, ранозаживляющее действие, снижают уровень сахара в крови при диабете, улучшают деятельность сердечно-сосудистой системы [7, 8].

Желчь принимает участие в процессе пищеварения [8, 10]:

- активирует ферменты поджелудочного и кишечного соков, главным образом липазу;
- эмульгирует жиры, ускоряя таким образом их переваривание;
- способствует растворению жирных кислот;
- усиливает моторику кишечника;
- тормозит развитие гнилостных процессов в кишечнике.

Уголь активированный – адсорбент, оказывающий энтеросорбирующее, дезинтоксикационное и противодиарейное действие.

Лекарственное средство Аллохол – холеретик, применяемый при билиарной патологии [5, 6]. В отличие от многих препаратов этой терапевтической группы, полностью состоящих из синтетических веществ, Аллохол содержит исключительно природные компоненты. Благодаря этому его прием не вызывает серьезных побочных реакций.

В настоящее время при производстве препарата Аллохол применяется новая современная технология, состоящая в смешивании сухих компонентов. В отличие от метода влажной грануляции это исключает воздействие влаги и тепла на все ингредиенты препарата. Таким образом, подобная технология обеспечивает высокую сохранность активных веществ чеснока, желчи и сорбционной активности активированного угля. Пленочное суспензионное покрытие намного стабильнее и однороднее по фармацевтическим свойствам, чем использовавшаяся ранее сахарная оболочка. Важно и то, что пленка не содержит сахарозы, – это позволяет использовать препарат больным сахарным диабетом.

Аллохол обладает холекинетическим и холеретическим действием. *Холекинетический эффект* заключается в стимулировании оттока желчи и предотвращении ее застоя, а *холеретический* – в улучшении секреции желчи равномерно в течение суток. Нормализуя процесс желчеобразования, Аллохол способствует:

- восстановлению функции печени;
- сократительной активности желчного пузыря, и, как следствие, – выделению желчи в просвет кишечника;
- проникновению воды и электролитов из крови в образующуюся желчь, улучшая ее ток по внутрипеченочным протокам и далее по желчевыводящим путям.

Улучшение выделения желчи рефлекторно усиливает и секреторную активность других органов пищеварительного тракта, в частности, поджелудочной железы и желудка. В результате выбрасывается большее

RFT_1(30).indb 53 27.03.2014 12:40:50

количество панкреатического сока с пищеварительными ферментами, что улучшает процессы усвоения пищи, препятствует гниению и брожению в кишечнике. Улучшение процесса пищеварения способствует устранению вздутия живота и запоров. Регулярное отделение желчи также оказывает спазмолитическое действие, снимая болевые ощущения.

Ускорение течения желчи профилактически препятствует распространению воспалительного процесса, снижает его интенсивность и выраженность. Кроме того, относительно высокая скорость движения желчи значительно снижает вероятность выпадения в осадок кристаллов холестерина, снижая тем самым вероятность образованию камней.

Клинические симптомы заболеваний печени и желчного пузыря, включая боль в правом подреберье и нарушенное пищеварение, как правило, уменьшаются через неделю от начала применения препарата.

Аллохол показан для лечения *заболеваний печени и желчевыводящих путей:*

- хронического гепатита;
- начальных стадий цирроза печени;
- холангита;
- холецистита;
- дискинезии желчевыводящих путей или желчного пузыря;
- атонических запоров;
- постхолецистэктомического синдрома;
- неосложненного холелитиаза.

При попадании препарата в кишечник его ингредиенты быстро всасывается в кровь, поступают в печень и усиливают секрецию желчных кислот в желчные капилляры. Одновременно с этим происходит усиление секреции других компонентов желчи – органических кислот, пигментов, холестерина и фосфолипидов. Это приводит к повышению осмотического градиента в желчных капиллярах, что обеспечивает фильтрацию воды и электролитов, а, следовательно, образование более текучей желчи. При этом в желчевыводящих путях тормозится всасывание основных компонентов желчи, что также поддерживает ее текучее состояние. Благодаря этому при *холангите и холецистите* усиливается переваривающая и двигательная активность тонкого кишечника. При хроническом холангите прием Аллохола улучшает общее состояние, уменьшает зуд кожи, желтушность, уровень билирубина в крови. При холециститах его часто назначают в сочетании с антибиотиками, анальгетиками и спазмолитиками.

Следует обратить внимание, что при приступе острого холецистита Аллохол категорически противопоказан. В первые сутки после приступа необходимо сначала полное голодание, а затем питание только слизистыми супами и бульонами. А вот после 3-5 суток жесткой диеты, когда человек уже может возвращаться к обычному приему пищи, показано применение препарата.

Аллохол рекомендуется принимать только после еды, по 1-2 таблетки 3-4 раза в сутки. Курс лечения составляет 3-4 недели.

Применение Аллохола совместно с другими лекарственными средствами, усиливающими желчеобразование, может усиливать их общее холеретическое действие. В сочетании со слабительными препаратами Аллохол способствует нормализации стула, устраняет привычные запоры. Прием жирорастворимых витаминов (A, E, D и K) на фоне терапии Аллохолом способствует улучшению их всасывания. Совместный с Аллохолом прием антибиотиков и антисептиков способствует более эффективному воздействию последних на инфекционно-воспалительный процесс в желчных путях.

Аллохол может быть дополнением к ферментным препаратам при *хроническом панкреатите*, когда необходимо стимулировать образование желчи и усилить ее выделение в кишечник для улучшения расщепления и эмульгирования поступивших с пищей жиров. Эффект от использования препарата наступает очень быстро. Активные компоненты чеснока в составе Аллохола могут дополнительно устранять повышенное газообразование в кишечнике, тормозить процессы гниения и брожения, тем самым улучшая процесс пищеварения.

Таким образом, препарат Аллохол является лекарственным средством – долгожителем. Абсолютное большинство отзывов о нем как пациентов, так и врачей, с учетом его эффективности и безопасности, – исключительно положительные. Аллохол нормализует процесс образования желчи, улучшает функционирование печени и снижает вероятность формирования камней в желчном пузыре. Кроме положительного влияния на функцию печени, препарат улучшает секрецию всех органов пищеварительной системы. Нормализация желчеобразования и его выделения усиливает двигательную функцию кишечника, уменьшая гнилостные и бродильные процессы, и, за счет этого, устраняет запоры и метеоризм. Прием препарата, как правило, не вызывает существенных побочных реакций.

Сегодня, как и 50 лет тому назад, Аллохол помогает многим людям избавиться от тягостных и неприятных симптомов заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей, устраняет тяжесть в животе, вздутие и повышенное газообразование, запоры, боли в правом подреберье, горечь во рту и тем самым значительно улучшает качество их жизни.

Литература

1. Безпалько Л.В., Шаламай А.С. Фитопрепараты Борщаговского химфармзавода – настоящее и будущее // Провизор. – 1998. – № 23.
2. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология. Руководство для врачей. – М.: Мединформагентство, 2000. – С. 950-951.
3. Петков В. София, Современная фитотерапия. Медицина и физкультура. – 1988. – С. 83-86.
4. SPC Allochol
5. Циммерман Я.С., Межебовский А.М. Сравнительная оценка лечебного действия Пеквокрина и Аллохола // Врачебное дело. – 1976. – № 5. – С. 77-82.
6. Максютина Н.П. и др. Растительные лекарственные средства. – Киев, 1985.
7. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология. Руководство для врачей. – М.: Мединформагентство, 2000. – С. 950-951.
8. Лоранская И.Д. и др. Лечение хронических холециститов. РМАПО, Москва.
9. www.medinfa.ru
10. Полтырев С.С., Курцин И.Т. Физиология пищеварения. –М.: Высшая школа, 1980. – С. 133-135.

RFT_1(30).indb 54 27.03.2014 12:40:50

Відтепер у пачці

ТІЛЬКИ НАТУРАЛЬНІ ДІЮЧІ РЕЧОВИНИ

50 років виробництва і довіри споживачів

Виробництво за міжнародними стандартами якості GMP

Жовчогінний засіб, якому довіряють*

АЛОХОЛ Р.п. МОЗ України № UA/2355/01/01
Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників
*Лідер продажу в упаковках в АТС класі A05A в 2013р., згідно даних "PharmXplorer"/"Фармстандарт"

Склад: 1 таблетка містить жовчі сухої – 80 мг, порошку часнику сушеного – 40 мг, листя кропиви подрібненого – 5 мг, вугілля активованого – 25 мг.
Показання для застосування. У складі комплексного лікування: хронічного холециститу; дискінезії жовчного міхура; постхолецистектомічного синдрому; атонічного запору; неускладненого холестерозу жовчного міхура. **Має протипоказання.** Перед застосуванням обов'язково проконсультуватися з лікарем та прочитати інструкцію.
Категорія відпуску. Без рецепта.
Упаковка. По 5 блістерів у пачці, по 10 таблеток у блістері; по 10 або 50 таблеток у блістері.

БХФЗ
www.bhfz.com.ua

ВИРОБНИК:
ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
Україна, 03680,
м. Київ, вул. Миру, 17,
Тел: 044 205-41-23

RFT_1(30).indb 55 27.03.2014 12:40:51

Ивабрадин и β-адреноблокаторы: клинико-фармакологический и учебно-методический аспекты

Л.И. Казак, д.мед.н., доцент,
А.М. Дорошенко, аспирант,
кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, г. Киев

В экономически развитых странах и в Украине заболевания сердечно-сосудистой системы являются главной причиной инвалидности и смертности [13, 16]. В связи со значительной актуальностью данной патологии интенсивно разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые, более эффективные и безопасные кардиологические препараты. Этот процесс, безусловно, должен быть отражен в учебной программе для студентов, изучающих фармакологию и клиническую фармакологию сердечно-сосудистых средств. Для снижения артериального давления у больных с артериальной гипертензией (АГ) назначают пять основных классов антигипертензивных препаратов, а именно: диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и β-адреноблокаторы (β-АБ) [34].

Активация симпатоадреналовой системы играет важнейшую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение концентрации норадреналина в крови приводит к гипертрофии миокарда, увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС), вазоконстрикции периферических и коронарных сосудов, нарушению сердечного ритма и обмена веществ в организме [41]. В последние годы кардиологи чаще применяют β_1-АБ (кардиоселективные) – небиволол, бисопролол, метопролол, – которые уменьшают влияние симпатоадреналовой системы на сердечную мышцу и сосуды [5, 9, 17]. Большой клинический интерес на сегодняшний день представляют β-АБ с вазодилатирующими свойствами, такие как карведилол и небиволол [4].

Влияние β-АБ на сердечно-сосудистую систему многогранно [20, 28]. Препараты этой фармакологической группы:

- улучшают метаболизм миокарда за счет угнетения высвобождения жирных кислот из жировой ткани, обусловленного катехоламинами;
- способствуют уменьшению размера полости левого желудочка и увеличению его фракции выброса;
- обладают антиаритмическим эффектом в результате прямого электрофизиологического действия, а также снижения симпатического влияния и выраженности ишемии миокарда;
- вызывают понижение активности водителей ритма, замедление атриовентрикулярного проведения и увеличение рефрактерного периода атриовентрикулярного узла;
- имеют антигипертензивный эффект, обусловленный уменьшением сердечного выброса, угнетением продукции ренина и ангиотензина II, ослаблением центральных адренергических влияний, понижением прямого кардиотоксического действия катехоламинов.

Однако некардиоселективные β-АБ I поколения могут негативно влиять на метаболизм в организме больных АГ, вызывая развитие «сосудистых катастроф», недостаточно способствуя регрессии гипертрофии левого желудочка и нормализации эндотелиальной дисфункции. Установлено, что невазодилатирующие β-АБ (атенолол, метопролол, пропранолол) понижают артериальное давление, но оказывают негативное влияние на уровень глюкозы и липидов. При этом важно акцентировать внимание учащихся на том, что указанных негативных свойств у карведилола и небиволола – β-АБ III поколения с вазодилатирующими свойствами – не наблюдается (небиволол также относят к β-АБ II поколения) [28, 31].

В клинических исследованиях F.H. Messerli et al. показано, что у больных пожилого возраста эффективность снижения артериального давления при лечении β-АБ (атенололом, метопрололом, пиндололом) уступала таковой при терапии диуретиками [35]. Учитывая данные клинических исследований, желательно не назначать β-АБ больным старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией при отсутствии специальных показаний [3]. У таких больных возможно использовать β-АБ совместно с тиазидными диуретиками [2]. Однако β-АБ, за исключением карведилола и небиволола, в комбинации с тиазидными диуретиками могут способствовать нарушению липидного обмена [12]. Карведилол и небиволол имеют благоприятный гемодинамический и метаболический профиль по сравнению с пропранололом, атенололом, надололом, окспренололом [18, 45].

RFT_1(30).indb 56 27.03.2014 12:40:51

Карведилол проявляет многогранную клинико-фармакологическую активность, широко применяется для лечения АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) [45]. Карведилол положительно влияет на деятельность сердца и состояние гемодинамики у больных с АГ, сочетающейся с ИБС и гипертрофией левого желудочка. У таких больных карведилол улучшает коронарное кровообращение и уменьшает проявления ишемии миокарда [49]. Экспериментально доказано, что совместное применение карведилола с нитратами уменьшает развитие толерантности к последним путем предупреждения образования свободных радикалов и уменьшения уровня активности цитохрома Р450 [36].

Высокая клинико-фармакологическая активность и метаболическая нейтральность карведилола обусловливают его широкое применение у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД), а также у больных с метаболическим синдромом, что особенно важно при лечении пожилых людей. Кроме того, в отличие от селективных β_1-АБ (метопролола, атенолола), карведилол не только не уменьшает, но даже улучшает чувствительность тканей к инсулину, а также не влияет негативно на липидный обмен [11, 45]. Согласно исследованиям Ю.Н. Сиренко и соавт., карведилол и бисопролол могут применяться как метаболически нейтральные препараты у пациентов с мягкой и умеренной АГ и клиническими признаками метаболического синдрома без СД с проявлениями инсулинорезистентности [18].

Особый интерес представляют клинические исследования, в которых проводится сравнительная оценка β-АБ III (карведилол) и II (метопролол) поколений. Так, в исследовании COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial), для проведения которого были привлечены 3029 больных с ХСН, показано, что в группе карведилола по сравнению с группой метопролола зафиксировано снижение риска смерти на 17%, уменьшение частоты проявлений сердечной недостаточности и сокращение продолжительности пребывания в больнице [37, 38]. По данным М.И. Загородного и соавт., карведилол по сравнению с метопрололом является более эффективным и безопасным препаратом для лечения больных с ХСН на фоне АГ [7]. У больных с АГ II стадии совместное применение антигипертензивных медикаментов (лизиноприла, карведилола) с тиотриазолином способствовало более выраженному нормализирующему влиянию на гипертрофию миокарда левого желудочка по сравнению с назначением только антигипертензивной терапии [8].

ЧСС является ключевым прогностическим фактором при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, что способствовало развитию современных подходов к лечению различных форм ИБС [44]. Больным с ИБС β-АБ показаны в комбинации с *ивабрадином* – блокатором ионных токов в синусовом узле, – что сопровождается замедлением ЧСС без изменения уровня артериального давления. Клинико-фармакологические свойства ивабрадина необходимо рассматривать с учащимися в рамках темы, посвященной препаратам, применяемым в кардиологии. Ивабрадин не оказывает воздействия на трансмембранные токи K^+ и Na^+ в типичных кардиомиоцитах и клетках проводящей системы сердца, а также на длительность интервалов PQ, QT, комплекса QRS, что снижает возможность развития осложнений. Фармакокинетический профиль ивабрадина для людей преклонного и старческого возраста не имеет больших различий по сравнению с молодыми людьми. Поражение почек имеет минимальное влияние на фармакокинетику ивабрадина. Ингибиторы протонной помпы, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, дигоксин и варфарин не влияют на фармакокинетику и фармакодинамику ивабрадина [42]. Учитывая побочное действие полных терапевтических доз β-АБ, использование селективного ингибитора автоматизма синусового узла – ивабрадина – можно считать перспективным путем коррекции ЧСС [15, 32].

Неблагоприятное влияние процессов, связанных с *сахарным диабетом*, на сердце и сосуды ведет к их повреждению и развитию сердечно-сосудистых осложнений. Группой экспертов [29] разработано подробное руководство по ведению пациентов с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями. У больных с ИБС и СД могут применяться β-АБ в комбинации с ивабрадином, который, снижая ЧСС, эффективно предотвращает приступы стенокардии, не оказывая неблагоприятных воздействий на обмен глюкозы [25, 43].

В исследовании G. Riccioni et al. проводили сравнительную оценку ивабрадина и β-АБ (карведилола и бисопролола) в лечении больных *хронической сердечной недостаточностью* со сниженной фракцией выброса (< 50%). Лечение ивабрадином приводило к значительному улучшению показателей физической активности и более выраженному уменьшению ЧСС по сравнению с терапией β-АБ [39, 40]. В клиническом исследовании с участием 2330 пациентов со *стабильной стенокардией напряжения*, которые на протяжении четырех месяцев получали комбинированное лечение ивабрадином и одним из β-АБ (метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол, атенолол), было показано не только снижение ЧСС, частоты приступов стенокардии, а и улучшение качества жизни пациентов [48].

У пациентов с *острым инфарктом миокарда*, у которых, несмотря на применение β-АБ, сохранялась синусовая тахикардия, применение ивабрадина благоприятно влияло на диастолическую функцию левого желудочка. Об этом свидетельствует отсутствие в экспериментальной группе увеличения размеров левого предсердия, наблюдавшееся на 7-10-е сутки в группе контроля. Применение ивабрадина, помимо ранней стабилизации симптоматики острой сердечной недостаточности, предупреждало развитие ранней постинфарктной стенокардии и жизнеугрожающей желудочковой тахикардии. Лечение ивабрадином больных с острой левожелудочковой недостаточностью на фоне острого инфаркта миокарда способствовало улучшению насыщения периферической крови кислородом [14, 33]. Клинические исследования K. Swedberg et al. доказали безопасность и эффективность ивабрадина у пациентов со стабильной ИБС и ХСН [46]. У больных

RFT_1(30).indb 57 27.03.2014 12:40:51

хронической ИБС с систолической дисфункцией, которые получали бисопролол/метопролол (половину лечебной дозы) и ивабрадин, наблюдалось увеличение переносимости физической нагрузки по сравнению с контролем (группой пациентов, которые получали один из указанных β-АБ без ивабрадина) [21, 23].

При раннем назначении ивабрадина (через 12 часов после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики) у больных с передним острым инфарктом миокарда и фракцией выброса левого желудочка < 50% через 2 месяца наблюдалось улучшение систолической функции левого желудочка [30]. В экспериментальном исследовании с моделированием инфаркта миокарда после введения ивабрадина наблюдалось увеличение регионарного кровотока и уменьшение размеров очага инфаркта [27]. Ивабрадин, в отличие от β-АБ (метопролола), при одинаковом снижении ЧСС не только предупреждал постинфарктную дилатацию и гипертрофию левого желудочка, но и способствовал снижению повышенного содержания в плазме мозгового натрийуретического пептида, улучшению эндотелиальной функции, снижению уровня периартериального фиброза и улучшению миокардиального ангиогенеза [26, 47].

У больных с Q-инфарктом миокарда в сочетании с ранней систолической дисфункцией и гипертрофией левого желудочка комбинированная терапия ивабрадином и β-АБ метопрололом при одинаковом (по сравнению с терапией большими дозами β-АБ) отрицательном хронотропном и положительном клиническом эффектах хорошо переносится больными и способствует положительному влиянию на показатели систолической функции, а также предупреждению ранней и поздней дилатации левого желудочка [6, 22, 50]. Раннее достижение у таких больных целевой ЧСС при помощи комбинированной терапии ивабрадином и метопрололом сопровождалось снижением содержания в плазме терминальных фрагментов предшественников предсердного натрийуретического гормона [1, 19]. Комбинированная терапия ивабрадином и метопрололом у больных с передним Q-инфарктом миокарда, фракцией выброса левого желудочка < 45% и синусовым ритмом с ЧСС > 70 уд./мин способствовала положительному влиянию на показатели систолической и диастолической функций левого желудочка. Этого не отмечалось при монотерапии большими дозами метопролола, при которых достигался такой же контроль ЧСС [24].

У больных ИБС с *постинфарктным кардиосклерозом*, сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ХСН I стадии, синусовым ритмом > 70 уд./мин и ожирением жесткий контроль ЧСС при помощи добавления к комплексному лечению ивабрадина, по сравнению с менее жестким, дает дополнительный антиангинальный эффект и ассоциируется с уменьшением конечно-диастолического объема и увеличением фракции выброса [10].

Таким образом, β-адреноблокаторы последних поколений (бисопролол), включая β-АБ с вазодилатирующими свойствами (карведилол, небиволол), являются более эффективными и безопасными при лечении таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, по сравнению с препаратами I поколения. Учитывая положительное влияние комбинации ивабрадина и β-адреноблокаторов на показатели работы левого желудочка, а также хорошую переносимость ивабрадина, целесообразно добавлять ивабрадин к терапии β-адреноблокаторами при различных формах ишемической болезни сердца. Ивабрадин следует рассматривать в процессе преподавания фармакологии средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему.

Литература

1. Амосова Е.Н., Сюй Яо, Безродный А. Б. и др. Сравнительная оценка влияния контроля частоты сокращений сердца с помощью комбинации ивабрадина и метопролола и монотератии метопрололом на вариабельность ритма сердца и его систолическую функцию у больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q, с фракцией выброса левого желудочка менее 45% // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 23-30.
2. Амосова Е.Н., Руденко Ю.В. Рекомендации Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с АГ 2013 года: старые истины и новые перспективы // Серце і судини. – 2013. – № 3 (43). – С. 20-25.
3. Амосова Е.Н. Являются ли бета-адреноблокаторы препаратами первого ряда для лечения артериальной гипертензии? // Серце і судини. – 2013. – № 2 (42). – С. 8-16.
4. Базиль Я.Н. Роль вазодилатирующих β-адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии и снижении риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (3). – С. 97-102.
5. Гогин Е.Е. Диагностика и выбор лечения больных артериальной гипертензией // Клиническая медицина. – 2010. – № 4. – С. 10-17.
6. Гоменюк Я.В., Лисевич О.Т., Сюй Яо и др. Сравнительная оценка влияния лечения с включением ивабрадина и метопролола на систолическую и диастолическую функцию левого желудочка у больных с острым передним инфарктом миокарда и ранней систолической дисфункцией // Український науково-медичний молодіжний журнал: Тези міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої Всесвітньому дню здоров'я 2012 р. (5-6 квітня 2012 р., Київ, Україна) – 2012. – Спеціальний випуск № 1. – С. 107.
7. Загородний М.І., Москаленко В.В., Свінціцький А.С. Карведилол: клініко-фармакологічні властивості // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 4. – С. 25-29.
8. Загородний М.І. Вплив карведилолу та тіотриазоліну на показники системної кардіогемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – № 3-4. – С. 34-37.
9. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Достижения и проблемы современных исследований антигипертензивных препаратов // Кардиология. – 2011. – № 1. – С. 91-99.
10. Колчин Ю.М., Капранова Ю.С. Клінічна ефективність і вплив івабрадину на показники систолічної функції і ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом у поєднанні з ожирінням та артеріальною гіпертензією, збереженою фракцією викиду лівого шлуночка у разі жорсткого контролю ЧСС: результати 12-місячного спостереження // Серце і судини. – 2013. – № 2 (42). – С. 55-63.
11. Лазебник Л.Б., Комиссаренко А.И. Применение бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии у больных старших возрастных групп на фоне ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2008. – Т. 44, № 4. – С. 106-112.
12. Маколкин В.И. Несмотря на критику, бета-адреноблокаторы остаются препаратами выбора при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Фарматека. – 2009. – № 6. – С. 74-78.
13. Нетяженко В.З., Амосова К.М., Гідзинська І.М. та ін. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна постанова, заснована на доказах 2012 р. // Новости медицины и фармации. – 2012. – Т. 422. – С. 12-67.
14. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. Эффективность и безопасность применения ингибитора If-каналов ивабрадина у больного с острым Q-инфарктом миокарда с синусовой тахикардией на фоне терапии блокаторами бета-адренорецепторов // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 1 (87). – С. 103-110.
15. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики і лікування артеріальної гіпертензії // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – № 1 (3). – С. 58-80.
16. Сичов О.С., Коваленко В.М., Дзяк Г.В. та ін. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України // Аритмологія. – 2012. – № 1. – С. 5-88.
17. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Марцовенко І.М. від імені учасників дослідження. Досвід лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією за допомогою вітчизняних ліків // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 1. – С. 27-37.
18. Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Савицький С.Ю. та ін. Погляд на метаболічний синдром через метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів // Укр. кардіолог. журн. – 2010. – додаток 1. – С. 42-56.
19. Сюй Яо, Безродный А.Б., Сыченко Ю.А. и др. Сравнительная оценка влияния лечения с включением ивабрадина и метопролола на изменение СРБ как показателя системного иммунного воспаления и NT-pro-ANP у больных

RFT_1(30).indb 58 27.03.2014 12:40:51

Q-инфарктом миокарда с фракцией выброса левого желудочка менее 45% // Український науково-медичний молодіжний журнал: тези наукових доповідей 63 міжнародного конгресу студентів і молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (4-6 лист. 2009 р., Київ, Україна) – 2009. – № 3. – С. 141-142.

20. Чесникова А.И., Лаврик Е.А., Бедарева И.В. Оценка эффективности применения карведилола и бисопролола у больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2008. – Т. 7, № 3. – С. 68-73.

21. Amosova E., Andrejev E., Zaderey I., et al. Efficacy of ivabradine in combination with Beta-blocker versus uptitration of Beta-blocker in patients with stable angina // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2011. – Vol. 25, N 6. – P. 531-537.

22. Amosova E., Prudky I., Xu Y., et al. Efficacy of ivabradine in combination with beta-blocker, compared with uptitration of beta-blockers, on systolic function and left ventricular remodelling in patients after Q-wave myocardial infarction // European Heart Journal: Abstracts of European Society of Cardiology Congress 2011 (27-31 August 2011, Paris, France). – 2011. – Vol. 32 (Abstracts Supplement). – P. 340.

23. Amosova K., Rudenko I.U., Prudky I., et al. Early effects of ivabradine in combination with beta-blockers compared to beta-blockers uptitration on systolic and diastolic function, NT-proANP and exercise capacity in pts after Q-MI with EF < 45% // European Heart Journal: Abstracts of European Society of Cardiology Congress 2012 (25-29 August 2012, Munich, Germany) – 2012. – Vol. 33 (Abstracts Supplement). – P. 923.

24. Amosova K., Xu Y., Prudkiy I., et al. Effect of ivabradine in combination with beta-blockers versus beta-blockers uptitration on left ventricular function in patients with acute anterior myocardial infarction and early systolic dysfunction // Journal of the American College of Cardiology: Abstracts of the 61st Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (24-27 March 2012, Chicago, USA) – 2012. – Vol. 59 (13s1) – P. E554.

25. Borer J.S., Tardif J.C. Efficacy of ivabradine, a selective I(f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus // Am. J. Cardiol. – 2010. – Vol. 105, N 1. – P. 29-35.

26. Ceconi C., Freedman S.B., Tardif J. C., et al. Effect of heart rate reduction by ivabradine on left ventricular remodeling in the echocardiographic substudy of BEAUTIFUL // Int. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 146, N. 3. – P. 408-414.

27. Couvreur N., Tissier R., Pons S., et al. Chronic heart rate reduction with ivabradine improves systolic function of the reperfused heart through a dual mechanism involving a direct mechanical effect and a long-term increase in FKBP12/12.6 expression // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31, N. 12. – P. 1529-1537.

28. De Caterina A.R., Leone A.M. The role of beta-blockers as first-line therapy in hypertension // Curr. Atheroscler. Rep. – 2011. – Vol. 13, N 2. – P. 147-153.

29. ESC, Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // Eur. Heart. J. – 2013. – doi: 10.1093/eurheartj/eht108.

30. Fasullo S., Cannizzaro S., Maringhini G., et al. Comparison of ivabradine versus metoprolol in early phases of reperfused anterior myocardial infarction with impaired left ventricular function: preliminary findings // J. Card. Fail. – 2009. – Vol. 15, N. 10. – P. 856-863.

31. Fonseca V.A. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol. 26, N 3. – P. 615-629.

32. Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. – 2008. – Vol. 372, N 9641. – P. 807-816.

33. Irkin O.I., Lutay Ya. M., Parkhomenko A.N. Ivabradine is safe, significantly reduces heart rate and improve clinical symptoms in patients with acute MI complicated by heart failure // Circulation J. – 2009. – Vol. 73, Suppl. 1. – P. 429.

34. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E., et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27, N 11. – P. 2121-2158.

35. Messerli F.H., Grossman E., Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // JAMA. – 1998. – Vol. 279, N 23. – P. 1903-1907.

36. Nakahira A., Vinamiyara Y., Takemura S. et al. Coadministration of carvedilol attenuates nitrate tolerance by preventing cytochrome P450 depletion // Circulation Journal. – 2010. – Vol. 74. – P. 1711-1717.

37. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Olsson L., et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET // EHJ. – 2006. – Vol. 27, N 2. – P. 247-249.

38. Remme W.J., Torp-Pedersen C., Cleand J.G., et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure result from COMET // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49, N 9. – P. 963-971.

39. Riccioni G., Masciocco L., Benvenuto A., et al. Ivabradine improves quality of life in subjects with chronic heart failure compared to treatment with β-blockers: results of a multicentric observational APULIA study // Pharmacology. – 2013. – Vol. 92, N 5–6. – P. 276-280.

40. Riccioni G., Prencipe G., Benvenuto A., et al. Ivabradine improves all aspects of quality of life assessed with the 36-item short form health survey in subjects with chronic ischemic heart disease compared with beta-blockers // Pharmacology. – 2013. – Vol. 91, N. 1–2. – P. 35-38.

41. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Resistent hypertension // J. Am. Col. Cardiol. – 2008. – Vol. 52, N 22. – P. 1749-1757.

42. Servier. Procoralan Summary of Product Characteristics [online]. Available from URL: http://www.medicines.org.uk/ emc/medicine/17188/SPC/. Accessed 26 Jul 2012.

43. Severi S., Fantini M., Charawi L.A. et al. An updated computational model of rabbit sinoatrial action potential to investigate the mechanisms of heart rate modulation // J. Physiol. – 2012. – Vol. 590, N. 18. – P. 4483-4499.

44. Singh B.N. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 6, N 4. – P. 313-331.

45. Stafylas C., Sarafidis P.A. Carvedilol in hypertension treatment // Vascular Health and Risk Management. – 2008. – Vol. 4, N 1. – P. 23-30.

46. Swedberg K., Komaida M., Bohm M., et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study // Lancet. – 2010. – Vol. 376, N 9744. – P. 875-885.

47. Ulu N., Henning R.H., Goris M., et al. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2009. – Vol. 53, N. 1. – P. 9-17.

48. Werdan K., Ebelt H., Nuding S., et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study // Clin. Res. Cardiol. – 2012. – Vol. 101, N 5. – P. 365-373.

49. Xiaozhen H., Yun Z., Mei Z., Yu S. Effect of carvedilol on coronary flow reserve in patients with hypertensive left-ventricular hypertrophy // Blood Press. – 2010. – Vol. 19, N 1. – P. 40-47.

50. Xu Y. Effects of ivabradine in combination with metoprolol on left ventricle remodelling after Q-wave myocardial infarction with early moderate left ventricle systolic dysfunction // International Journal of Cardiology: Abstracts of World Hypertension League Regional Congress 2011 (03-06 November 2011, Beijing, China) – 2011. – Vol. 152 (Supplement) – P. S55-S56.

Внимание!
Подписка на 2014 год

Уважаемые читатели! Оформить подписку на журнал «Рациональная фармакотерапия» можно в любом отделении связи по каталогу в разделе «Охорона здоров'я України. Медицина».

Подписной индекс – 96488.
Журнал издается 4 раза в год. Стоимость редакционной подписки на 6 мес. – 60 грн, на год – 120 грн.

Реквизиты
ООО «Инфомедиа ЛТД», ул. Фрунзе, 14-18, г. Киев, 04080; МФО 320649; т/с 26007052613593;
банк: филиал «Расчетный центр» ПАО КБ «Приватбанк», г. Киев;
код ЕГРПОУ 38391807.

Отдел подписки
ул. Светлицкого, 35а, г. Киев, 04123; тел./факс: (044) 585-61-21;
e-mail: Parubec@id-zu.com

Внимание! При оформлении подписки через редакцию обязательно пришлите копию квитанции и укажите адрес, по которому Вы желаете получать журнал

RFT_1(30).indb 59 27.03.2014 12:40:52

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

iMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi Member

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:
- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Міністерства охорони здоров'я АР Крим
- Державної служби України з лікарських засобів

Організатори:

Співорганізатори:

Генеральний партнер: TOSHIBA Leading Innovation

Соціальний партнер: Фонд Рината Ахметова Розвиток України

Міжнародні партнери: TÜRKEL FAIR ORGANIZATION

Партнери:

MEDICAEXPO МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO МІЖНАРОДНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров`я України»

** Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходитимуть в 2014 році», затверджений МОЗ України та НАМН України*

- **50** науково-практичних заходів
- **!** передбачена видача сертифікатів
- **600** українських та зарубіжних доповідачів - експертів
- практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації
- **16 000** фахівців
- весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини
- **400** компаній учасниць з 20 країн
- всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки

Healthcare Travel Expo Medical-Spa-Wellness

Одночасно з Форумом відбудеться

III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS

Міжнародні інформаційні партнери:

Генеральний стратегічний партнер:

Генеральний інформаційний партнер: УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Генеральний інтернет-партнер: ZDOROV-iNFO всеукраинский медицинский портал

Офіційні інформаційні партнери:

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

З питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

RFT_1(30).indb 60 27.03.2014 12:40:53

Оценка эффективности применения препарата Синупрет в комплексной терапии острого и хронического синусита

А.А. Блоцкий, профессор, д.мед.н., заведующий кафедрой,
М.Ю. Цепляев, к.мед.н., ассистент,
кафедра оториноларингологии Амурской государственной медицинской академии МЗ РФ,
г. Благовещенск, Российская Федерация

По данным исследования заболеваемости ЛОР-органов, на долю патологии полости носа и околоносовых пазух приходится 34,2%. При этом той или иной формой острого синусита страдают 5-15% взрослого населения и около 5% детей [4]. По данным Т.И. Гаращенко, Е.Ю. Радциг, 60% всех госпитализированных обращений в детский оториноларингологический стационар составляют больные с синуситами [1].

Этиопатогенез бактериальных синуситов обусловлен риногенным блоком соустий пазух, нарушением дренажа, а также повреждением мерцательного эпителия синусов [4].

Основными целями при лечении бактериального риносинусита являются:

- сокращение длительности заболевания;
- предупреждение развития орбитальных и внутричерепных осложнений;
- эрадикация возбудителя;
- увеличение периодов ремиссии при хроническом синусите [5].

Комбинированное лечение бактериального синусита состоит из трех основных звеньев [4]:

- адекватная антибактериальная терапия;
- дренирование пазухи;
- симптоматическая терапия.

Результаты многочисленных российских и зарубежных исследований говорят об эффективности применения в качестве препаратов первого выбора ингибиторзащищенных β-лактамных антибиотиков [3-6], к которым наименее резистентны основные возбудители бактериальных синуситов.

Вопрос о необходимости выполнения лечебной пункции верхнечелюстной пазухи в настоящее время остается открытым. Считается, что регулярное удаление экссудата при гнойном синусите стимулирует механизмы местной антибактериальной защиты, а также в ряде случаев позволяет ликвидировать блокаду естественного соустья. Однако данная, на первый взгляд, безопасная и широко применяемая в российской ЛОР-практике процедура связана с риском развития достаточно серьезных осложнений [5].

С широким распространением медикаментозного лечения необходимость применения пункционного метода все более оспаривается. По данным А.С. Лопатина, лечебные пункции верхнечелюстной пазухи при остром первичном неосложненном риносинусите не повышают эффективность стандартного десятидневного курса беспункционного лечения. Однако выполнение пункции абсолютно необходимо при тяжелом бактериальном нозокомиальном синусите, а также при угрозе развития осложнений [4, 5].

Важное звено в патогенетической терапии синусита составляют мероприятия, восстанавливающие вентиляцию полости носа и околоносовых пазух. Они предусматривают удаление патологического содержимого и восстановление нормального функционирования соустьев [2]. Для этой цели могут применяться препараты растительного происхождения, которые обладают противовоспалительным, муколитическим и иммуномодулирующим действием [5].

Классическим и наиболее известным представителем данной группы является Синупрет. Он способен уменьшать выраженность отека слизистой оболочки полости носа и облегчать эвакуацию секрета из околоносовых пазух. Другим аспектом его лечебного эффекта является способность повышать активность реснитчатого эпителия, то есть оказывать не только муколитическое, но и мукокинетическое действие [5, 8]. Кроме того, Синупрет характеризуется высокой эффективностью и обладает выраженным противовоспалительным, антивирусным и иммуномоделирующим действием, что выгодно отличает его от стандартных синтетических секретолитиков [7-9].

Материалы и методы

На кафедре оториноларингологии Амурской государственной медицинской академии проведено клиническое исследование эффективности применения препарата Синупрет у больных с различными формами синусита. Под наблюдением находилось 50 взрослых пациентов **(основная группа)** в возрасте от 18 до 52 лет. Из них 13 человек (26%) – больные с обострениями хронического экссудативного синусита, 19 человек (38%) – больные с острым гнойным синуситом и 18 человек (36%) – с острым катаральным синуситом. При этом у 19 пациентов (38%) процесс протекал по типу моносинусита, а у 31 (62%) отме-

RFT_1(30).indb 61 27.03.2014 12:40:53

чена вовлеченность нескольких синусов. Критерием исключения из исследования являлось наличие у пациентов пролиферативных и смешанных форм синуситов, а также индивидуальная непереносимость одного из компонентов препарата.

Комплекс *терапевтических мероприятий* включал:

- антибактериальную терапию с применением β-лактамных антибиотиков (амоксициллин/клавуланат);
- деконгестанты коротким курсом;
- десенсибилизирующую терапию;
- Синупрет (по 2 драже 3 раза/сутки).

Для оценки клинической эффективности препарата была изучена **контрольная группа** пациентов (50 человек) с аналогичной патологией, той же возрастной группы, получавших аналогичное лечение, но без использования препарата Синупрет.

Терапия пациентов в обеих группах проводилась без выполнения лечебных пункций. Однако при отсутствии клинического эффекта (регресса головных болей и признаков интоксикации) или положительной рентгенологической динамики (восстановление воздушности пазухи) на 5-7-е сутки исследования пункция пазухи выполнялась, но пациент из исследования исключался.

Оценка эффективности терапии проводилась с учетом регресса *клинических симптомов,* таких как головная боль, заложенность носа, выделения из носа, а также степень нарушения обоняния. Результаты оценивались самим пациентом по 10-балльной шкале в течение 2-недельного периода наблюдения. Также проводился мониторинг динамики трудоспособности по шкале от 0 до 100 баллов, где 0 – невозможность выполнения повседневной работы, 100 – полная трудоспособность.

С целью объективного контроля *эффективности лечения* выполнялось динамическое эндоскопическое исследование полости носа, при котором оценивались:

- степень гиперемии и отека слизистой оболочки носовых раковин (три степени):
  - выраженный отек и гиперемия (III степень);
  - умеренно выраженный (II степень);
  - незначительный (I степень);
  - отсутствие отека и гиперемии (0);
- количество и качество отделяемого в носовых ходах (3 степени):
  - большое количество густого отделяемого (III степень);
  - умеренное количество густого или жидкого отделяемого (II степень);
  - незначительное количество жидкого отделяемого (I степень);
  - отсутствие отделяемого (0).

Кроме того, на 7 и 14-е сутки наблюдения произведено динамическое рентгенологическое исследование с целью определения скорости регресса рентгенологических симптомов. Результаты оценивались по балльной шкале, где 0 – пневматизация пазухи не нарушена: 1 – пристеночное снижение пневматизации; 2 – субтотальное снижение пневматизации или уровень жидкости, 3 – тотальное снижение пневматизации.

Результаты и обсуждение

Оценивая динамику *головных болей* **(рис. 1)**, можно видеть, что в основной группе регресс симптомов происходит быстрее, достигая максимальной разницы с показателями контрольной группы на 4-5-е сутки исследования (84,6 ± 0,6%). При этом полное исчезновение головных болей в основной группе больных происходит на 1,5-2,0 суток раньше.

Заложенность носа у больных основной группы полностью купируется на 8-9-е (8,6 ± 0,6) сутки исследования **(рис. 2)**, в то время как в контрольной группе на 2 (1,7 ± 0,8) суток позже. Максимальная разница между показателями в двух группах определяется на 6-7-е сутки (82,8 ± 0,4%).

Уменьшение количества *выделений* из полости носа также быстрее происходит у больных в основной группе **(рис. 3)**. Полностью симптом ринореи исчезает на 2-3 суток раньше, чем в контрольной группе. Максимальная разница между показателями в двух группах составляет 73,3 ± 0,3% (на 6-е сутки исследования).

Однако быстрее всего у пациентов основной группы восстанавливается *обоняние* **(рис. 4)** – на 3-4 суток раньше, чем в контрольной группе; максимальная разница (79,7 ± 0,8%) между двумя группами сохраняется в течение 3-4 суток (с 3 по 7-е сутки).

При анализе динамики *восстановления трудоспособности* **(рис. 5)** видно, что к концу исследования пациенты обеих групп оценивали свою трудоспособность на уровне 100 баллов. Однако у пациентов основной группы восстановление повседневной активности происходило быстрее, достигая указанной отметки уже на 9-10-е сутки (9,9 ± 1,0), в то время как пациенты контрольной группы полное восстановление трудоспособности отмечали только на 12-13-й (в среднем на 12,8 ± 08) день исследования. При этом разница между двумя группами практически в течение

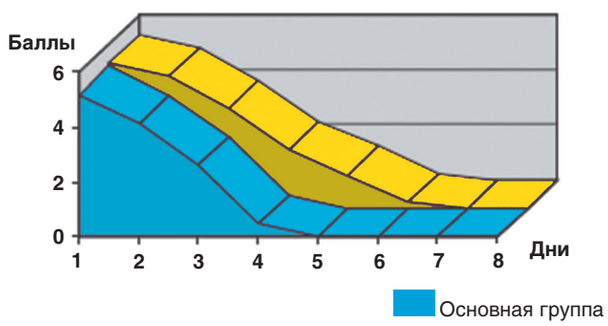


Рисунок 1. Динамика регресса головных болей

Рисунок 2. Динамика регресса заложенности носа

RFT_1(30).indb 62 27.03.2014 12:40:54

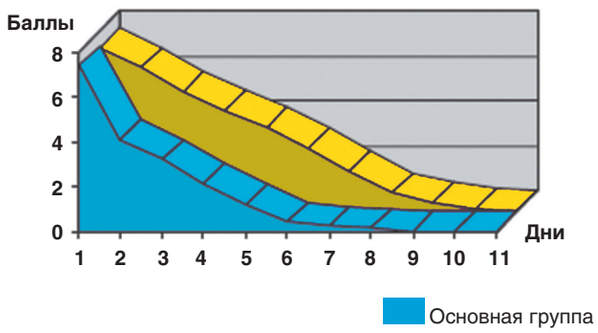


Рисунок 3. Динамика регресса выделений из полости носа

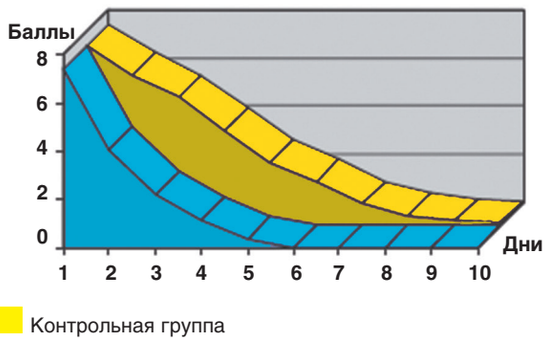


Рисунок 4. Динамика восстановления обоняния

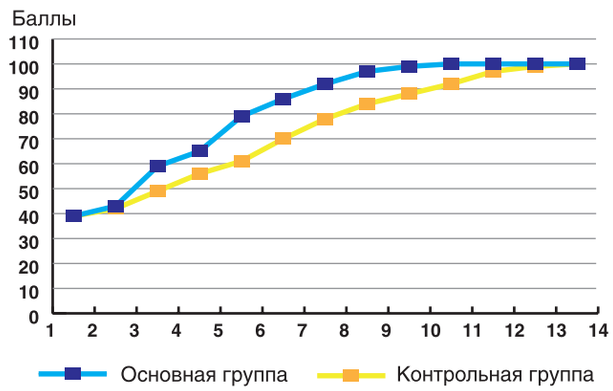


Рисунок 5. Динамика восстановления трудоспособности

всего периода исследования составляла 22,4 ± 3,2%. Исключением являются только первые и последние 3 дня, где разница показателей незначительна.

При оценке динамики *эндоскопической картины* мы получили следующие результаты. Степень регресса отека и гиперемии слизистой оболочки полости носа в течение первых 4 суток исследования была примерно одинаковой в обеих группах (отличалась менее чем на 6,5%) **(рис. 6)**. После чего изменения слизистой оболочки быстрее претерпевали обратное развитие у пациентов основной группы, полностью исчезая на 8-9-е сутки (на 8,4 ± 03 сутки, т. е. в среднем на 3,4 дня раньше, чем у пациентов контрольной группы). Наибольшая разница показателей определялась в течение 4-5 суток (с 4 по 9-е сутки) и составляла 52,8 ± 0,8%.

Оценивая динамику *количества и качества отделяемого* (по данным эндоскопической картины), существенной разницы между показателями обеих групп в первые пять дней исследования мы не обнаружили **(рис. 7)**. Однако в последующие 3 суток более значительный регресс показателей определялся у пациентов основной группы: полное исчезновение отделяемого на 7,8-е сутки (на 3,4 дня раньше, чем у пациентов контрольной группы). Максимальная разница между показателями в двух группах составила 75,2 ± 1,3% (на 7-8-е сутки исследования).

Изначально (до начала лечения) примерно равнозначные *данные рентгенологического исследования* претерпевали следующие изменения **(рис. 8)**: регресс рентгенологических симптомов происходил быстрее в основной группе (на 7-е сутки разница между двумя группами составила 35,7 ± 1,8%). К 14-му дню исследования пневматизация пазух у пациентов основной группы практически полностью восстановилась, в то время как в контрольной группе наблюдались изменения воздушности пазухи в различной степени (разница в двух группах – 67,3 ± 2,1%).

Нами также проведена оценка количества пациентов, исключенных из исследования, в двух группах в связи с возникновением необходимости выполнения лечебной пункции пазухи. В основной группе таких пациентов было двое (3,8%), в контрольной группе – 11 человек (18%) **(рис. 9** и **10)**. При этом пациенты, исключенные из исследования в основной группе, находились под наблюдением с диагнозом «обострение хронического гнойного синусита». Среди 11 человек, исключенных из исследования, в контрольной

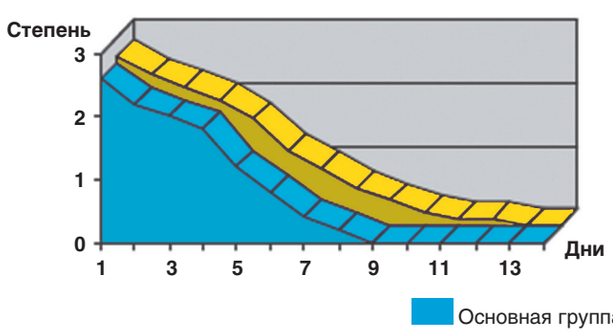


Рисунок 6. Динамика выраженности отека и гиперемии слизистой оболочки полости носа

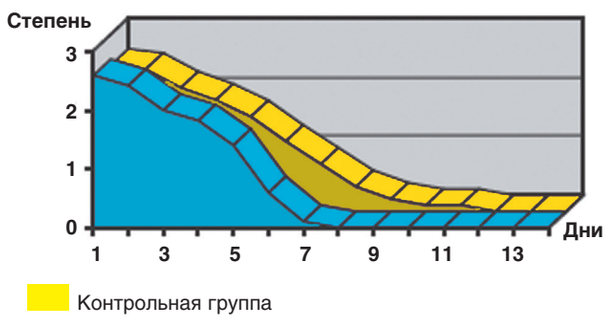


Рисунок 7. Динамика количества и качества отделяемого в носовых ходах

RFT_1(30).indb 63 27.03.2014 12:40:54

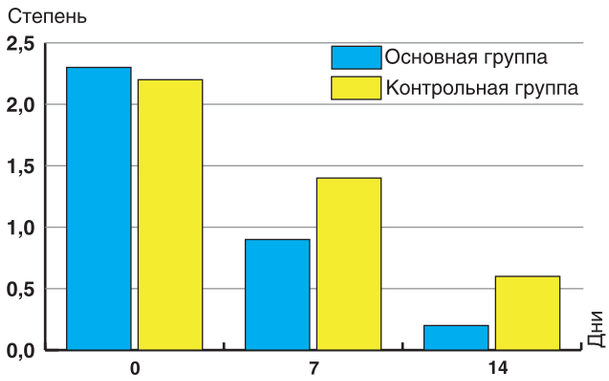


Рисунок 8. Динамика регресса рентгенологических симптомов

Рисунок 9. Отношение количества пациентов, принявших участие в исследовании, к количеству исключенных из исследования в основной группе

Рисунок 10. Отношение количества пациентов, принявших участие в исследовании, к количеству исключенных из исследования в контрольной группе

группе семеро получали лечение по поводу обострения хронического экссудативного синусита, четыре пациента – по поводу острого и рецидивирующего острого синусита.

Применение препарата Синупрет в комплексной терапии острых экссудативных синуситов позволило избежать необходимости выполнения пункции и добиться санации пазухи посредством только консервативной терапии. В большинстве случаев (в 86%) положительных результатов беспункционного лечения удалось добиться и при терапии пациентов с обострениями хронического экссудативного синусита. Однако в этом случае возможности терапии ограничены, и у ряда пациентов возникает необходимость выполнения лечебной пункции пазухи. Применение препарата Синупрет позволило сократить количество таких пациентов в 4,7 раза.

Выводы

Применение препарата Синупрет в комплексной терапии острого и хронического синусита позволило:

– добиться более быстрого регресса клинических симптомов и облегчить течение заболевания;

– улучшить качество жизни пациентов, социальную и физическую активность, а также повысить их трудоспособность;

– добиться положительных результатов терапии, в большинстве случаев – без применения лечебной пункции пазухи;

– эффективность применения препарата подтверждена объективными данными (эндоскопические признаки, а также результаты рентгенологического исследования) в сравнении с терапией без применения препарата.

Литература

1. Гаращенко Т.И. Особенности ведения больных с риносинуситами в амбулаторных условиях / Т.И. Гаращенко, Е.Ю. Радциг. Материалы XVII съезда оториноларингологов России: Тезисы.– СПб., 2006. – С. 432.

2. Еремина Н.В., Дубищев А.В., Додонова Н.А., Еремин С.А. Рациональная терапия воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей // Российская оториноларингология. Приложение. – 2007. – С.131-133.

3. Зубков М.Н. Алгоритм терапии острых и хронических инфекций верхних и нижних дыхательных путей // Русский Медицинский журнал. – 2009. – Том 17, № 2 (341). – С. 124.

4. Крюков А.И., Сединкин А.А., Изотова Г.Н. Комбинированная терапия острого бактериального синусита // Российская оториноларингология. Приложение. – 2007. – С. 308.

5. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения // Клинические рекомендации. – С. 12, 23.

6. Савенко И.В. Лечение острых и рецидивирующих бактериальных риносинуситов у детей с признаками вторичной иммунологической недостаточности // Российская оториноларингология. Приложение. – 2007. – С. 190.

7. Graf P. et al. Sustained use of xylometazoline nasal spray shortens the decongestive response and induces rebound swelling. Rhinology. 1995; 33 (1): 14-17.

8. Liu C. Microbiology, diagnosis and clinical management of upper respiratory infections. In: English GM. Diseases of the Nose end Sinuses. Otolaryngology. Vol. 2, 1987. Harper & Row Philadelphia.

9. Su Z. et al. Suppression of Adenovirus Type 5 EIA-mediated transformation and expression of the transformed phenotype by caffeic acid phenetyl ester (CAPE). Mol Carcinog 4. 1991; 231-242.

Статья впервые опубликована в «Русском медицинском журнале», № 23, 2009 г.

RFT_1(30).indb 64 27.03.2014 12:40:55

Bionorica®

Нежить? Синусит?

Синупрет®

- усуває нежить[1]
- полегшує носове дихання[2]
- запобігає ускладненням[3]

ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ2012

Розкриваючи силу рослин

Синупрет®. Показання для застосування: Гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусити, гайморити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти від 12 років – 2 таблетки або 50 крапель 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 25 крапель або 1 таблетка 3 рази на день. Діти від 2 до 5 років – по 15 крапель 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищенна індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.

Синупрет® сироп: Р.П. №UA/4373/03/01 від 01.09.10. **Синупрет® форте:** Р.П. №UA/4373/04/01 від 01.09.10.
Синупрет® краплі: Р.П. №UA/4373/02/01 від 18.05.11. **Синупрет® таблетки:** Р.П. №UA/4373/01/01 від 20.04.11.

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

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.

Гострий бактеріальний риносинусит у дітей і дорослих

Рекомендації Американського товариства інфекційних захворювань[1] (квітень 2012 р.)

Гострий риносинусит визначається як запалення слизової оболонки носового проходу і приносових пазух тривалістю до 4 тижнів. У клінічній практиці ця патологія трапляється досить часто. Так, під час проведення Національної програми перевірки здоров'я в 2008 р. виявлено, що майже в 1 з 7 (13,4%) усіх негоспіталізованих дорослих віком ≥ 18 років було діагностовано риносинусит протягом попередніх 12 місяців, а частота захворювання була вищою серед жінок (приблизно в 1,9 разу порівняно з чоловіками).

Риносинусит можуть викликати різні інфекційні (віруси, бактерії, гриби) та неінфекційні (алергени, іританти) чинники. Переважною причиною (90-98% випадків) гострого риносинуситу є вірусна інфекція верхніх дихальних шляхів, або застуда. Значно рідше відбувається приєднання вторинної бактеріальної інфекції (0,5-2% випадків серед дорослих; близько 5% – серед дітей). Незважаючи на це пацієнтам із симптомами гострого риносинуситу часто призначаються антибіотики; ця патологія посідає п'яту позицію серед усіх призначень антимікробної терапії під час амбулаторного прийому. У більшості досліджень з вивчення ефективності антибіотикотерапії діагноз гострого бактеріального риносинуситу (ГБРС) базувався на наявності симптомів і ознак гострого риносинуситу **(табл. 1)** та позитивних рентгенологічних даних. Проте, на жаль, ці діагностичні критерії не дають змоги віддиференціювати бактеріальний синусит від вірусного.

Група експертів Американського товариства інфекційних захворювань розробила рекомендації щодо ведення дітей і дорослих із ГБРС із урахуванням актуальних питань, які стосуються діагностики і лікування цієї патології. У керівництві розглянуто критерії диференційної діагностики ГБРС, підходи до емпіричної антимікробної терапії ГБРС та інші важливі для клінічної практики положення. Рівні доказовості, які використовували під час розробки рекомендацій, наведені у **таблиці 2**. Рекомендації розраховані для використання усіма лікарями первинної ланки медичної допомоги.

Алгоритм лікування ГБРС, розроблений з урахуванням оцінки ризику антибіотикорезистентності та динаміки клінічної відповіді, представлений на **рисунку**.

Таблиця 1. Загальноприйняті критерії діагностики синуситу

Великі	Малі
Гнійні виділення з носа	Головний біль
Гнійні або безбарвні виділення через носоглотку	Біль, тиск або закладеність у вусі
Закладеність носа	Галітоз
Гіперемія та набряк обличчя	Зубний біль
Лицевий біль або відчуття тиску	Кашель
Ослаблення чи втрата нюху	Лихоманка (у разі підгострого або хронічного синуситу)
Лихоманка (тільки у разі гострого синуситу)	Втомлюваність
Діагноз встановлюється на основі щонайменше 2 великих критеріїв або 1 великого і ≥ 2 малих критеріїв	

Примітка: модифіковано за E.O. Meltzer et al. (2004).

Початкове лікування

I. Які клінічні прояви найкраще дають змогу відрізнити гострий бактеріальний риносинусит від вірусного?

1. Діагноз саме бактеріального, а не вірусного риносинуситу слід встановлювати на основі будь-якого з трьох варіантів маніфестації захворювання:

а) *персистуючі* симптоми чи ознаки гострого риносинуситу, які тривають ≥ 10 діб без жодних ознак клінічного поліпшення; ●/●

б) *тяжкі* симптоми або ознаки лихоманки (≥ 39 °C) і гнійні виділення з носа або лицевий біль протягом щонайменше 3-4 послідовних днів від початку хвороби; ●/●

в) погіршення симптомів і ознак, що характеризується новим епізодом лихоманки, головного болю або збільшенням носових виділень після типової вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, яка тривала 5-6 днів і при цьому спочатку спостерігалося поліпшення стану (двофазний перебіг захворювання). ●/●

II. Коли слід розпочинати антимікробну терапію у пацієнтів з ознаками чи симптомами, які вказують на ГБРС?

2. Емпіричну антимікробну терапію рекомендовано розпочинати якнайшвидше після встановлення клінічного діагнозу за критеріями, вказаними в пункті 1. ●

III. Що вибрати – амоксицилін чи амоксицилін/клавуланат – під час призначення початкової емпіричної антимікробної терапії дітям з ГБРС?

3. Для здійснення емпіричної антимікробної терапії у дітей із ГБРС рекомендовано віддавати перевагу амоксициліну/клавуланату над незахищеним амоксициліном. ●

IV. Що вибрати – амоксицилін чи амоксицилін/клавуланат – під час призначення початкової емпіричної антимікробної терапії дорослим із ГБРС?

4. Для здійснення емпіричної антимікробної терапії у дорослих із ГБРС рекомендовано віддавати перевагу амоксициліну/клавуланату над незахищеним амоксициліном. ■

V. У яких випадках під час здійснення початкової емпіричної антимікробної терапії у дітей або дорослих із ГБРС рекомендовані високі дози амоксициліну/клавуланату?

[1]The Infectious Diseases Society of America.

RFT_1(30).indb 66 27.03.2014 12:40:57

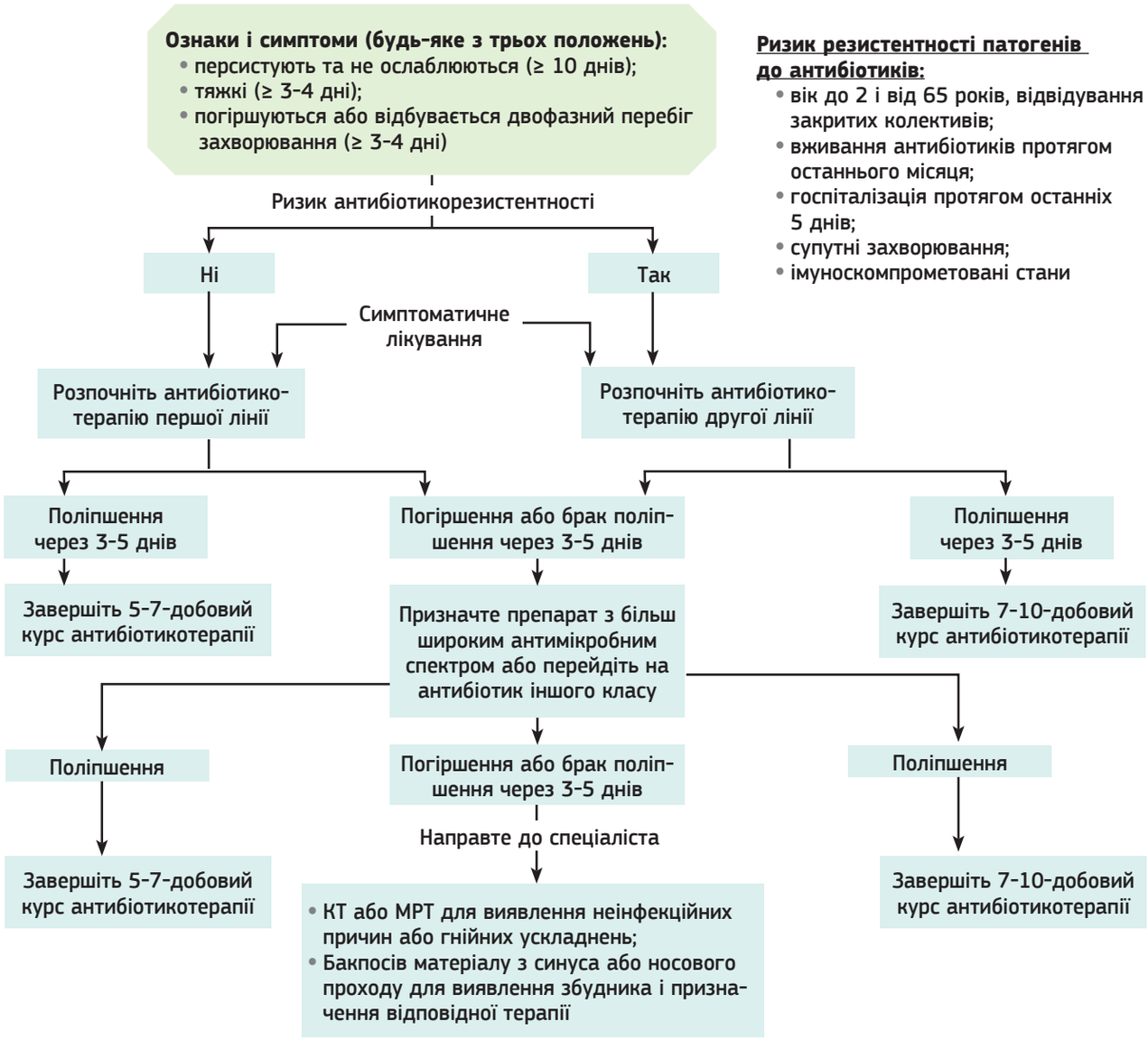
RFT_1(30).indb 67

Таблиця 2. Рівень рекомендацій і якість доказів

Сила рекомендацій і якість доказів	Співвідношення бажаних і небажаних ефектів	Методологічна якість доказів, які є основою рекомендації (приклади)	Застосування
Сильна рекомендація, докази високої якості ●	Бажані ефекти чітко переважають над небажаними ефектами або навпаки	Дані, які узгоджуються між собою і отримані в РКД з належним дизайном, або переконливі дані, отримані в об'єктивних обсерваційних дослідженнях	Рекомендацію можна застосовувати до більшості пацієнтів у більшості випадків; подальші дослідження навряд чи вплинуть на оцінку ефекту
Сильна рекомендація, докази середньої якості ●	Бажані ефекти чітко переважають над небажаними ефектами або навпаки	Докази, отримані в РКД із істотними обмеженнями (результати не узгоджуються між собою, непрямі або неточні; методологічні огріхи), або переконливі дані, отримані в об'єктивних обсерваційних дослідженнях	Рекомендацію можна застосовувати до більшості пацієнтів у більшості випадків; подальші дослідження (якщо будуть проводитися) можуть суттєво вплинути на оцінку ефекту і навіть її змінити
Сильна рекомендація, докази низької якості ●	Бажані ефекти чітко переважають над небажаними ефектами або навпаки	Докази, отримані принаймні для 1 важливого наслідку в обсерваційних дослідженнях, РКД із істотними огріхами, або непрямі докази	Рекомендація може змінитися після отримання доказів більш високої якості. Подальші дослідження (якщо будуть проводитися) можуть суттєво вплинути на оцінку ефекту і, можливо, її змінять
Сильна рекомендація, докази дуже низької якості (застосовуються рідко) ●	Бажані ефекти чітко переважають над небажаними ефектами або навпаки	Докази отримані принаймні для 1 важливого наслідку в несистематизованих клінічних спостереженнях, або занадто непрямі докази	Рекомендація може змінитися після отримання доказів більш високої якості; будь-яка оцінка ефекту принаймні для 1 критичного наслідку є переважно невизначеною
Слабка рекомендація, докази високої якості ●	Бажані ефекти майже врівноважуються небажаними ефектами	Дані, які узгоджуються між собою і отримані в РКД із належним дизайном, або переконливі дані, отримані в об'єктивних обсерваційних дослідженнях	Оптимальна дія може відрізнятися залежно від умов, особливостей пацієнта або соціальних цінностей; подальші дослідження навряд чи вплинуть на оцінку ефекту
Слабка рекомендація, докази середньої якості ●	Бажані ефекти майже врівноважуються небажаними ефектами	Докази, отримані в РКД з істотними обмеженнями (результати не узгоджуються між собою, непрямі або неточні; методологічні огріхи), або переконливі дані, отримані в об'єктивних обсерваційних дослідженнях	Альтернативні підходи, можливо, будуть кращими для деяких пацієнтів за деяких умов. Подальші дослідження (якщо будуть проводитися) можуть суттєво вплинути на оцінку ефекту і змінити її
Слабка рекомендація, докази низької якості ●	Невизначеність в оцінці бажаних ефектів, шкоди і тягаря; бажані ефекти, шкода і тягар можуть майже врівноважуватися	Докази, отримані принаймні для 1 важливого наслідку в обсерваційних дослідженнях, РКД з істотними огріхами, або непрямі докази	Інші альтернативи можуть бути так само ефективні. Подальші дослідження з великою імовірністю можуть суттєво вплинути на оцінку ефекту і, можливо, її змінять
Слабка рекомендація, докази дуже низької якості ●	Велика невизначеність в оцінці бажаних ефектів, шкоди і тягаря; бажані і небажані ефекти можуть врівноважуватися, можуть не врівноважуватися або майже врівноважуватися	Докази отримані принаймні для 1 важливого наслідку в несистематизованих клінічних спостереженнях, або занадто непрямі докази	Інші альтернативи можуть бути так само ефективні; будь-яка оцінка ефекту принаймні для 1 критичного наслідку є переважно невизначеною

Примітка: РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.

27.03.2014 12:40:57



Примітки. КТ – комп'ютерна томографія, МРТ – магнітно-резонансна томографія.

Рисунок. Алгоритм ведення хворого з гострим бактеріальним риносинуситом

5. «Високі дози» амоксициліну/клавуланату (2 г перорально двічі на добу або 90 мг/кг/добу перорально двічі на добу) рекомендовано призначати дітям і дорослим із ГБРС, які проживають у географічних районах з високою ендемічною частотою (≥ 10%) інвазивного пеніцилінонечутливого *S. pneumoniae*, особам з тяжким перебігом інфекції (наприклад, ознаки системної токсичності з лихоманкою 39 °С і вище, загроза гнійного ускладнення), при відвідуванні дитячих колективів тощо, пацієнтам віком до 2 років або від 65 років, за наявності у недавньому минулому госпіталізацій, за умов прийому антибіотиків протягом останнього місяця, імуноскомпрометованим особам.

VI. Що вибрати – респіраторний фторхінолон або β-лактамний антибіотик – як препарат першої лінії для початкової емпіричної антимікробної терапії ГБРС?

6. Для початкової емпіричної антимікробної терапії ГБРС рекомендовано віддавати перевагу β-лактамному антибіотику (амоксициліну/клавуланату), а не респіраторному фторхінолону.

VII. Чи слід призначати дітям або дорослим із ГБРС, окрім респіраторних фторхінолонів, макроліди, триметоприм/сульфаметоксазол, доксициклін або пероральні цефалоспорини другого чи третього покоління як терапію другої лінії?

7. Макроліди (кларитроміцин і азитроміцин) не рекомендуються для емпіричної терапії у зв'язку з високою частотою резистентності *S. pneumoniae* (близько 30%) до цих препаратів.

8. Триметоприм/сульфаметоксазол не рекомендується для емпіричної терапії у зв'язку з високою частотою резистентності як *S. pneumoniae*, так і *Haemophilus influenzae* (близько 30-40%) до нього.

9. Доксициклін може бути використаний як альтернатива до амоксициліну/клавуланату для початкової емпіричної антимікробної терапії ГБРС у дорослих, оскільки цей препарат залишається високоактивним проти респіраторних патогенів і має відмінні фармакокінетичні/фармакодинамічні характеристики.

RFT_1(30).indb 68 27.03.2014 12:40:57

10. Пероральні цефалоспорини другого або третього покоління вже більше не рекомендуються для емпіричної монотерапії ГБРС у зв'язку з варіабельною частотою резистентності *S. pneumoniae* до них. Комбінація перорального цефалоспорину третього покоління (цефіксиму або цефподоксиму) і кліндаміцину може бути використана як терапія другої лінії у дітей із алергією не I типу на пеніцилін або із регіонів з високою ендемічною частотою пеніцилін-нечутливого *S. pneumoniae*. ■

Дозування препаратів дивіться в **таблицях 3** і **4**.

VIII. Яка схема антибіотикотерапії рекомендована для емпіричної терапії ГБРС у дорослих і дітей із алергією на пеніцилін в анамнезі?

11. Як альтернативний препарат для емпіричної антимікробної терапії у дорослих, які мають алергію на пеніцилін, рекомендовано доксоциклін (не підходить дітям) або респіраторний фторхінолон (левофлоксацин або моксифлоксацин). ●

12. Дітям із гіперчутливістю I типу до пеніциліну в анамнезі рекомендовано левофлоксацин; дітям із гіперчутливістю не I типу до пеніциліну в анамнезі – комбінацію кліндаміцину і перорального цефалоспорину третього покоління (цефіксим або цефподоксим). ■

Дозування препаратів дивіться в **таблицях 3** і **4**.

IX. Чи необхідно вибирати початкову емпіричну терапію ГБРС таким чином, щоб її антимікробний спектр рутинно охоплював *Staphylococcus aureus* (особливо метицилінрезистентний *S. aureus*)?

13. Незважаючи на те що *S. aureus* (зокрема метицилінрезистентні штами) є потенційним патогеном при ГБРС, на основі наявних даних рутинне «охоплення» *S. aureus* початковою емпіричною терапією ГБРС не рекомендовано. ●

X. Скільки повинна тривати емпірична антимікробна терапія ГБРС – 5-7 чи 10-14 днів?

14. Рекомендована тривалість лікування неускладненого ГБРС у дорослих – 5-7 днів. ■/■

15. У дітей із ГБРС рекомендована, як і раніше, більш тривала терапія – 10-14 днів. ■/■

XI. Чи є корисним промивання носа сольовим розчином як додаткова терапія у пацієнтів із ГБРС?

16. У дорослих із ГБРС рекомендовано промивання носа фізіологічним або гіпертонічним сольовим розчином як допоміжна терапія. ■/■

XII. Чи рекомендовані інтраназальні кортикостероїди як доповнення до антимікробної терапії у пацієнтів із ГБРС?

17. Інтраназальні кортикостероїди рекомендовані як доповнення до антибіотикотерапії під час емпіричного лікування ГБРС, передусім у пацієнтів із алергічним ринітом в анамнезі. ■

XIII. Чи слід призначати топічні або пероральні деконгестанти чи антигістамінні препарати як додаткову терапію пацієнтам із ГБРС?

18. Ні топічні, ні пероральні деконгестанти і/або антигістамінні препарати не рекомендовані для допоміжного лікування пацієнтів із ГБРС. ●

Пацієнти, які не відповідають на лікування

XIV. Як довго має тривати початкова емпірична антимікробна терапія без наявності клінічного поліпшення перед тим, як буде доцільно розглянути альтернативні стратегії лікування?

19. Альтернативний терапевтичний підхід рекомендовано застосовувати у разі, якщо симптоми погіршуються після 48-72 год початкової емпіричної антимікробної терапії або якщо не відбувається поліпшення після 3-5 діб такого лікування. ●

XV. Якою є рекомендована стратегія лікування у пацієнтів, клінічний стан яких погіршується протягом 72 год після розпочатого лікування або не поліпшується після 3-5 днів початкової емпіричної антимікробної терапії препаратами першої лінії?

20. Алгоритм ведення пацієнтів, які не відповідають на початкову емпіричну антимікробну терапію, показано на **рисунку**. У пацієнтів, клінічний стан яких погіршується протягом 72 год після розпочатого лікування або не поліпшується після 3-5 днів початкової емпіричної антимікробної терапії препаратами першої

Таблиця 3. Схеми антибіотикотерапії гострого бактеріального риносинуситу в дітей

Показання	Перша лінія	Друга лінія
Початкова емпірична терапія	Амоксицилін/клавуланат (45 мг/кг/добу перорально двічі на добу)	Амоксицилін/клавуланат (90 мг/кг/добу перорально двічі на добу)
Показання	**Друга лінія**	
Алергія на β-лактамні антибіотики		
Гіперчутливість I типу	Левофлоксацин (10-20 мг/кг/добу перорально кожні 12-24 год)	
Гіперчутливість не I типу	Кліндаміцин* (30-40 мг/кг/добу перорально тричі на добу) плюс цефіксим (8 мг/кг/добу перорально двічі на добу) або цефподоксим (10 мг/кг/добу *per os* двічі на добу)	
Ризик антибіотикорезистентності або неефективність початкової терапії	Амоксицилін/клавуланат (90 мг/кг/добу перорально двічі на добу)	
	Кліндаміцин* (30-40 мг/кг/добу перорально тричі на добу) плюс цефіксим (8 мг/кг/добу перорально двічі на добу) або цефподоксим (10 мг/кг/добу *per os* двічі на добу)	
	Левофлоксацин (10-20 мг/кг/добу перорально кожні 12-24 год)	
Тяжка інфекція, що потребує госпіталізації	Ампіцилін/сульбактам (200-400 мг/кг/добу в/в кожні 6 год)	
	Цефтріаксон (50 мг/кг/добу в/в кожні 12 год)	
	Цефотаксим (100-200 мг/кг/добу в/в кожні 6 год)	
	Левофлоксацин (10-20 мг/кг/добу в/в кожні 12-24 г)	

Примітки. В/в – внутрішньовенно.
* У різних регіонах США часто (близько 31% випадків) виявляють резистентність до кліндаміцину серед ізолятів *Streptococcus pneumoniae* серотипу 19A.

RFT_1(30).indb 69 27.03.2014 12:40:57

Таблиця 4. Схеми антибіотикотерапії гострого бактеріального риносинуситу в дорослих

Показання	Перша лінія	Друга лінія
Початкова емпірична терапія	Амоксицилін/клавуланат (500 мг/125 мг перорально тричі на добу або 875 мг/125 мг перорально двічі на добу)	Амоксицилін/клавуланат (2000 мг/125 мг перорально двічі на добу)
		Доксициклін (100 мг перорально двічі на добу або 200 мг перорально один раз на добу)
Показання	**Друга лінія**	
Алергія на β-лактамні антибіотики	Доксициклін (100 мг перорально двічі на добу або 200 мг перорально один раз на добу)	
	Левофлоксацин (500 мг перорально один раз на добу)	
	Моксифлоксацин (400 мг перорально один раз на добу)	
Ризик антибіотикорезистентності або неефективність початкової терапії	Амоксицилін/клавуланат (2000 мг/125 мг перорально двічі на добу)	
	Левофлоксацин (500 мг перорально один раз на добу)	
	Моксифлоксацин (400 мг перорально один раз на добу)	
Тяжка інфекція, що потребує госпіталізації	Ампіцилін/сульбактам (1,5-3 г в/в кожні 6 год)	
	Левофлоксацин (500 мг перорально або в/в один раз на добу)	
	Моксифлоксацин (400 мг перорально або в/в дин раз на добу)	
	Цефтріаксон (1-2 г в/в кожні 12-24 год)	
	Цефотаксим (2 г в/в кожні 4-6 год)	

Примітка: в/в – внутрішньовенно.

Таблиця 5. Показання для направлення до вузькопрофільного спеціаліста

Тяжка інфекція (персистуюча лихоманка з високою температурою > 39 °С, орбітальний набряк, сильний головний біль, порушення зору, порушення ментального статусу, менінгіальні симптоми)
Стійка інфекція, що не піддається лікуванню тривалими курсами антибіотикотерапії
Імуноскомпрометований стан
Різні медичні проблеми, які можуть порушувати відповідь на лікування (наприклад, дисфункція печінки або нирок, гіперчутливість до антимікробних препаратів, трансплантація органу)
Незвичайні або резистентні патогени
Синусит грибкової етіології або гранулематоз
Нозокоміальна інфекція
Анатомічні дефекти, які спричиняють назальну обструкцію і потребують хірургічного втручання
Численні рецидиви гострого бактеріального риносинуситу (3-4 епізоди протягом року), які вказують на хронічний синусит
Хронічний риносинусит (з або без поліпів чи бронхіальної астми) з рецидивуючими загостреннями
Оцінка імунотерапії алергічного риніту

лінії, слід оцінити імовірність наявності резистентних патогенів, неінфекційної етіології, структурних аномалій та інших причин неефективності лікування. ●

Дозування препаратів другої лінії дивіться в **таблицях 3** і **4**.

XVI. Під час ведення пацієнтів із ГБРС, які не відповіли на емпіричну терапію препаратами першої та другої лінії, важливо провести культуральне дослідження для того, щоб виявити, чи є персистуюча бактеріальна інфекція і чи є резистентні патогени. Який метод слід використати, щоб взяти матеріал для посіву в таких пацієнтів – пункцію або ендоскопію синуса, чи мазка із носоглотки буде достатньо?

21. У пацієнтів із підозрою на синусну інфекцію, які не відповіли на емпіричну антимікробну терапію, рекомендовано матеріал для посіву брати за допомогою аспірації безпосередньо вмісту пазух, а не мазка із носоглотки. ●

22. У дорослих альтернативою може бути посів матеріалу, взятого під час ендоскопії середньої частини носового ходу, але надійність цього підходу у дітей не встановлена. ■

23. Посів матеріалу із носоглотки не є надійним методом і не рекомендується для мікробіологічного дослідження при ГБРС. ●

XVII. Який метод візуалізації є найбільш корисним у пацієнтів із тяжким ГБРС, щодо яких є підозра на гнійні ускладнення, зокрема орбітальні або внутрішньочерепні, внаслідок поширення інфекції?

24. У пацієнтів із ГБРС, щодо яких є підозра на гнійні ускладнення, для визначення локалізації інфекції і подальшої стратегії ведення рекомендовано віддавати перевагу проведенню контрастної комп'ютерної томографії в аксіальній і фронтальній проекціях, а не магнітно-резонансній томографії. ■

XVIII. Якими є показання для направлення пацієнтів із імовірним ГБРС до інших спеціалістів?

25. На консультацію до вузькопрофільного спеціаліста (отоларинголога, інфекціоніста або алерголога) слід направляти таких пацієнтів: які серйозно хворі або імуноскомпрометовані, мають погіршення клінічного стану незважаючи на тривалі курси антибіотикотерапії або зазнають рецидиву гострого риносинуситу з одужанням між епізодами **(табл. 5)**. (Це положення «належної клінічної практики, а не рекомендація; тому рівнів доказовості тут немає).

Реферативний огляд підготувала Наталія Ткаченко за матеріалами Chow A.W., Benninger M.S., Brook I. et al, Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults (Clin Infect Dis. 2012 Apr; 54 (8): e72-e112).

RFT_1(30).indb 70 27.03.2014 12:40:57