

Доктор медичних наук, професор
Ольга Белоусова

**Стандарти діагностики
глютензависимих захворювань:
актуальні тенденції**

Читайте на сторінці **4**



Кандидат медичних наук
Людмила Бруцкая

**Амеотропии:
клиника, диагностика,
профилактика и лечение
в вопросах и ответах**

Читайте на сторінці **24**



Доктор медичних наук, професор
Ирина Лоскутова

**К вопросу современной
экспресс-диагностики
ОРВИ и гриппа**

Читайте на сторінці **35**



Амоксиклав[®] Квіктаб

амоксцилін + клавуланова кислота

**ДИСПЕРГОВАНІ ТАБЛЕТКИ З БІОДОСТУПНІСТЮ 96,5%,
СПІВВІДНОСНОЮ З ІН'ЄКЦІЙНОЮ ФОРМОЮ!^{6,7}**

Таблетки, що
диспергуються⁵



Біодоступність
96,5%⁷



Ризик виникнення
діареї⁹



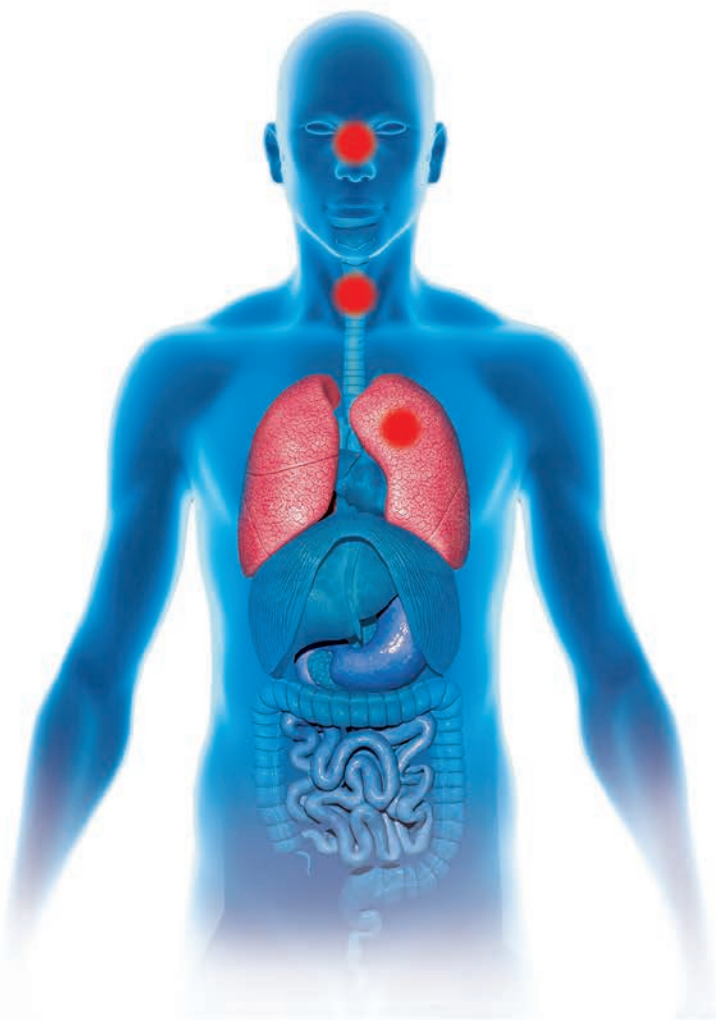
Таблетки вкриті плівковою
оболонкою



Біодоступність
70%⁸



Ризик виникнення
діареї⁹



- **Препарат першого вибору у лікуванні інфекцій
нижніх та верхніх дихальних шляхів¹⁻⁴**
- **Амоксиклав[®] Квіктаб 500 мг/125мг дозволений до
застосування у дорослих та дітей від 6 років (від 25 кг)⁵**



1. Наказ МОЗ України № 181 від 21.04.2015р., «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Дитяча отоларингологія». 2. Наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016, «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія». 3. Наказ МОЗ України №18 від 13.01.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Дитяча пульмонологія». 4. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». 5. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 6. Kristi M. Kuper, Intravenous to Oral Therapy Conversion, 2008. 7. HU Cuoxin, Journal of Huazhong University of Science and Technology, 22 (3): 224-227, 2002. 8. Amoxicillin with clavulanic acid, Summary of product characteristics, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Augmentin_30/WC500090608.pdf. 9. Гучев І.О., Козлов Р.С. Безпечність і ефективність різних лікарських форм амоксициліну клавуланової кислоти при ІНДШ у дорослих: відкриті проспективні рандомізовані дослідження, Пульмонологія 2, 2008.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АМОКСИКЛАВ[®] КВІКТАБ

Діючі речовини: 1 таблетка містить 500 мг амоксициліну у формі амоксициліну тригідрату та 125 мг кислоти клавуланової у формі калієвої солі або 1 таблетка містить 875 мг амоксициліну у формі амоксициліну тригідрату та 125 мг кислоти клавуланової у формі калієвої солі. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються. Фармакотерапевтична група. Код АТХ J01C R02. Показання. Лікування бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до комбінації амоксициліну/кислоти клавуланової мікроорганізмами: гострий бактеріальний синусит, гострий середній отит, підтверджене загострення хронічного бронхіту, негоспітальна пневмонія, цистити, пієлонефрити, інфекції шкіри та м'яких тканин, у т.ч. целюліти, укуси тварин, тяжкі дентальні абсцеси з поширеним целюлітом; інфекції кісток та суглобів, у т.ч. остеомиєліти. Спосіб застосування та дози. Препарат слід застосовувати згідно з офіційними рекомендаціями щодо антибіотикотерапії та даними місцевої чутливості до антибіотика. Діти. Амоксиклав[®] Квіктаб 500 мг / 125 мг: віком від 6 років з масою тіла від 25 до 40 кг. Амоксиклав[®] Квіктаб 875 мг / 125 мг для дітей від 12 років з масою тіла від 40 кг. Категорія відпуску. За рецептом. Препарат має протипоказання та може викликати побічні реакції, в тому числі серйозні. Для більш детальної інформації дивись повну інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

РП № UA/3011/04/02, UA/3011/04/01

SANDOZ A Novartis
Division

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety_ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua 1-02-AM8-AIF-0118

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА

Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ РОКУ*

* За результатами конкурсу споживачів
«Вибір року» в Україні 2016, 2017
www.choice-of-the-year.com.ua

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100
КАПСУЛ

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

**ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹**

**ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹**

**ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ¹**

ЯКІСТЬ
ПІДТВЕРДЖЕНО
СЕРТИФІКАТОМ
GMP



УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеооксихолієвої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при білірній патології. Код АТС А05А А02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05В. **Показання:** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного білірного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура. Гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коліками. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолієва кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодеооксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеооксихолієвою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випорожнення або діарея, при лікуванні первинного білірного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного білірного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9018/01/01 від 13.09.2013. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: ¹ Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

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

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

Роль УДХК в предотвращении формирования злокачественной опухоли после лапароскопической рукавной гастропластики

Во всем мире наблюдается повышение частоты бариатрических операций среди пациентов с ожирением. Быстрое снижение веса после указанных вмешательств является фактором риска желчнокаменной болезни (ЖКБ), которая, в свою очередь, может обусловить развитие тяжелых осложнений, необходимость госпитализации и хирургической терапии. Послеоперационная ЖКБ является латентным осложнением бариатрической хирургии. **Целью** настоящего исследования было оценить роль урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в профилактике возникновения ЖКБ после проведения лапароскопической рукавной гастропластики (ЛРГ).

Методы. Проведен ретроспективный анализ данных пациентов с ожирением, которым была выполнена ЛРГ. Участников разделили на 2 группы: пациенты 1-й не получали профилактического лечения УДХК после оперативного вмешательства; участники 2-й группы принимали УДХК в течение 6 мес после операции. На 6-м и 12-м месяце после ЛРГ фиксировались показатели пациентов, длительность оперативного вмешательства, степень снижения массы тела и частота возникновения ЖКБ.

Результаты. В исследовании приняли участие 406 пациентов (124 мужского пола и 282 женского), средний возраст которых составил 32,1±9,4 года. Средний исходный индекс массы тела (ИМТ) равнялся 50,1±8,3 кг/м². В 1-ю группу вошли 159 человек, во 2-ю – 247. Демографические показатели, снижение избыточного веса и ИМТ на 6-м и 12-й месяце после проведения ЛРГ были сопоставимыми в обеих группах. У 9 (5%) пациентов 1-й группы развилась ЖКБ, тогда как в группе терапии УДХК не было зафиксировано ни одного случая данной патологии (p=0,0005). Факторами риска развития послеоперационной ЖКБ оказались предоперационная дислипидемия и быстрое снижение избыточного веса в течение первых 3 мес после проведения оперативного вмешательства.

Выводы. Применение УДХК после ЛРГ эффективно снижает частоту развития послеоперационной ЖКБ у пациентов с ожирением. Дислипидемия и быстрое снижение избыточного веса в течение первых 3 мес после ЛРГ являются предикторами послеоперационной ЖКБ.

Abdallah E. et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. Surg Today. 2017 Jul; 47 (7): 844-850.

УДХК ингибирует пролиферацию клеток рака толстой кишки за счет регулирования оксидативного стресса и роста опухолевых стволовых клеток

В структуре заболеваемости онкопатологией колоректальный рак занимает 3-е место в мужской популяции и 2-е – в женской. Частота данной патологии значительно возросла, что может быть связано с изменениями в рационе и факторах окружающей среды, а также с генетической предрасположенностью. Несмотря на достижения в скрининге и терапии колоректального рака, это заболевание остается одной из лидирующих причин смерти онкологических пациентов. Регуляция высвобождения активных форм кислорода (АФК) является терапевтической целью при онкопатологии. В предыдущих исследованиях было показано, что УДХК подавляет пролиферацию опухолевых клеток толстой кишки. **Целью** данной работы было оценить эффект УДХК на пролиферацию опухолевых клеток толстой кишки как прямой результат регуляции АФК.

Методы. Линии опухолевых клеток HT29 и HCT116 подвергались воздействию УДХК, после чего производился подсчет количества живых и мертвых клеток и анализ вариантов клеточного цикла. С помощью метода иммуноблоттинга оценивались концентрации белков p27, p21, CDK2, CDK4 и CDK6, а с помощью полимеризации цепной реакции (ПЦР) в реальном времени – уровни mPNC. Для определения изменений внутриклеточной концентрации АФК выполнялась флуоресцентная сортировка клеток после окрашивания дихлорфлуоресцеином диацетатом.

Результаты. Воздействие УДХК приводило к снижению общего количества опухолевых клеток толстой кишки, но не количества мертвых клеток. УДХК также ингибировала промежуточные стадии G1/S и G2/M в опухолевых клетках.

Выводы. УДХК подавляет пролиферацию за счет регуляции оксидативного стресса в опухолевых клетках толстой кишки и в стволовых опухолевых клетках.

Eun-Kyung K. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits the proliferation of colon cancer cells by regulating oxidative stress and cancer stem-like cell growth. PLoS One. 2017; 12 (7): e0181183.

Механизмы антиоксидантной активности при РПЖ

В настоящее время пациенты с раком поджелудочной железы (РПЖ) имеют очень плохой прогноз. Так, 5-летняя выживаемость в данной когорте больных составляет лишь около 6%. В структуре онкозаболеваемости РПЖ находится на 13-м месте, а в структуре смертности от онкопатологии – на 4-м. АФК играют ключевую роль в развитии и прогрессировании онкологических заболеваний. УДХК может оказывать антиоксидантный, противовоспалительный и хемопрофилактический эффекты. **Целью** этого исследования было оценить влияние и механизмы действия УДХК на опухолевые клетки поджелудочной железы (ПЖ).

Методы. Линии опухолевых клеток ПЖ HPAC и Saran-1 подвергались воздействию УДХК. Для определения изменений внутриклеточной концентрации АФК проводилась флуоресцентная сортировка клеток после окрашивания дихлорфлуоресцеином диацетатом. С помощью методов иммуноблоттинга и ПЦР в реальном времени производился подсчет генов стволовых клеток и эпителиально-мезенхимального перехода.

Результаты. После воздействия УДХК в панкреатических опухолевых клетках наблюдалось снижение уровня АФК. УДХК также уменьшала фосфорилирование STAT3 и экспрессию пероксиредоксина-2. Другими эффектами УДХК стали повышение экспрессии E-кадгерина и снижение экспрессии N-кадгерина. Кроме того, воздействие УДХК приводило к снижению экспрессии SOX2 и числа гранул роста опухоли.

Выводы. Применение УДХК у пациентов с РПЖ может обладать преимуществами, обусловленными антиоксидантными эффектами данного

терапевтического агента. Механизм действия УДХК при РПЖ включает снижение внутриклеточных уровней АФК и пероксиредоксина-2, а также уменьшение эпителиально-мезенхимального перехода и формирования стволовых клеток в ПЖ.

Kim Y.J. et al. Ursodeoxycholic acid suppresses epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation by reducing the levels of peroxiredoxin II and reactive oxygen species in pancreatic cancer cells. Oncol Rep. 2017 Dec; 38 (6): 3632-3638.

Оценка частоты развития ЖКБ после проведения бариатрической хирургии у пациентов, получающих УДХК

Целью данного исследования было сравнить частоту развития ЖКБ после бариатрической хирургии (рукавной гастропластики и желудочного шунтирования) у пациентов, получавших УДХК, и лиц, не принимавших подобной терапии.

Методы. С 2008 г. у всех перенесших бариатрическую операцию пациентов без холецистэктомии в анамнезе проводился скрининг ЖКБ. В исследование были включены индивиды, которым проводилась по крайней мере 1 процедура ультразвуковой диагностики в течение года после операции. С октября 2013 г. всем пациентам, перенесшим рукавную гастропластику, назначалась УДХК в дозе 500 мг 1 р/сут (n=42). С февраля 2012 г. УДХК назначалась всем пациентам, перенесшим желудочное шунтирование, в дозе 500 мг 1 р/сут (n=102) или 250 мг 2 р/сут (n=87). В группу контроля вошли участники, перенесшие желудочное шунтирование (n=117) и рукавную гастропластику (n=51).

Результаты. Средний период наблюдения составил 13±3,4 мес. Частота развития ЖКБ в группе контроля составила 32,5 и 25,5% для пациентов, перенесших операцию по формированию желудочного анастомоза и рукавную гастропластику соответственно. В то же время у пациентов, получавших УДХК, наблюдалось значительное снижение частоты развития ЖКБ: после рукавной гастропластики (500 мг 1 р/сут) – 2,4%, желудочного шунтирования (250 мг 2 р/сут) – 5,7%. Вместе с тем у перенесших желудочное шунтирование участников, которые получали УДХК в дозе 500 мг 1 р/сут частота ЖКБ достигала 18,6%.

Выводы. Назначение УДХК в дозе 500 мг 1 р/сут в течение 6 дней эффективно предотвращает развитие ЖКБ в течение 1 года после рукавной гастропластики. Схема назначения УДХК в дозе 250 мг 2 р/сут может быть более эффективной у пациентов, перенесших желудочное шунтирование. Полученные данные необходимо верифицировать в более крупных выборках пациентов.

Coupage M. et al. Evaluation of incidence of cholelithiasis after bariatric surgery in subjects treated or not treated with ursodeoxycholic acid. Surg Obes Relat Dis. 2017 Apr; 13 (4): 681-685.

Рандомизированное проспективное исследование эффективности УДХК в предотвращении развития ЖКБ после проведения рукавной гастропластики

В ряде исследований была изучена роль УДХК в предотвращении развития ЖКБ, спровоцированной быстрым снижением веса после бариатрической хирургии (бандажирования желудка, гастропластики, желудочного шунтирования). Данное испытание было проведено с целью оценки эффективности УДХК в профилактике ЖКБ у лиц, перенесших желудочную гастропластику.

Методы. После проведения рукавной гастропластики пациенты, соответствующие критериям включения, были рандомизированы в контрольную группу и группу лечения. Участники последней принимали УДХК в дозе 300 мг 2 р/сут в течение 6 мес после проведения вмешательства. Пациенты контрольной группы не получали профилактической терапии. Ультразвуковое исследование желчного пузыря проводилось перед оперативным вмешательством и через 6 и 12 мес после него. Пациенты с положительными предоперационными результатами ультразвуковой диагностики исключались из исследования.

Результаты. В период с декабря 2011 г. по апрель 2013 г. 37 пациентов рандомизировали в группу УДХК. 38 пациентов вошли в группу контроля. Исходные показатели обеих групп были сопоставимыми. На 6-й месяц после проведения операции в группе УДХК наблюдалось статистически значимое снижение частоты развития ЖКБ по сравнению с соответствующим показателем в контрольной группе (p=0,032). Общая частота развития ЖКБ составила 29,8%.

Выводы. Частота возникновения ЖКБ после проведения рукавной гастропластики оказалась значительно выше, чем предполагалось ранее. Назначение УДХК позволяет существенно снизить риск развития ЖКБ в течение 6 мес после операции.

Adams L.B. et al. Randomized, Prospective Comparison of Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Gallstones after Sleeve Gastrectomy. Obes Surg. 2016 May; 26 (5): 990-994.

Эффективность УДХК в предотвращении развития ЖКБ после бариатрической хирургии: обновленные результаты систематического обзора

Целью данного обзора было провести анализ данных доступных литературных источников, в которых изучалась эффективность назначения УДХК у пациентов с ожирением, перенесших бариатрическую операцию.

Методы. Систематический поиск литературы производился в базах данных Кокранового сотрудничества, PubMed и Scopus в соответствии с руководством по проведению систематических обзоров и метаанализов PRISMA.

Результаты. Критериям включения соответствовали 9 исследований, в которых в общей сложности приняли участие 1355 пациентов. Метаанализ случайных эффектов продемонстрировал более низкую частоту развития ЖКБ среди участников, получавших УДХК. Анализ подгрупп (различные виды бариатрических операций, дозировка УДХК, время после проведения операции) также подтвердил снижение риска ЖКБ у пациентов, принимавших УДХК. Частота побочных эффектов с назначением УДХК и без такового была сопоставимой.

Выводы. Назначение УДХК после бариатрической операции может снижать риск развития ЖКБ.

Magoulidis D.E. et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. Obes Surg. 2017 Nov; 27 (11): 3021-3030.

Подготовил Игорь Кравченко

О.Ю. Белоусова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Стандарты диагностики глютенозависимых заболеваний: актуальные тенденции

В последние годы как среди научного медицинского сообщества, так и среди практикующих врачей отмечается повышение интереса к проблеме глютензависимых заболеваний. Патология, которая еще недавно считалась относительно редкой, стала напоминать о себе все чаще и настойчивее: увеличением количества людей во всем мире, отказывающихся от употребления злаков, причем большинство из них даже не имеет официально установленного диагноза целиакии (так, только в Австралии около 1 млн человек отказались от использования глютена), неуклонным расширением рынка безглютеновых продуктов, о которых еще пару десятилетий назад мало кто слышал, ростом количества расстройств, казалось бы, мало связанных с особенностью пищевого рациона, в этиологии которых стали усматривать возможную связь с токсичным влиянием глютена (наиболее наглядный пример – неврологическая патология).

«Целиакийный бум» приобрел характер тенденции: во всем мире количество научных статей и исследовательских работ, посвященных данной тематике, закономерно увеличилось, стало приходить новое понимание многообразия клинических форм и особенностей формирования глютензависимой патологии. Параллельно с этим начали возникать и новые трудности, в основном связанные как с диагностикой данных состояний, так и с ошибками ее интерпретации. И если в среде гастроэнтерологов-терапевтов дискуссии относительно эволюции взглядов на проблему целиакии стали достаточно привычными, то педиатрическая общественность, за исключением, пожалуй, небольшого количества педиатров-гастроэнтерологов, зачастую пребывает в некоторой растерянности. Многие не всегда до конца понимают, какой метод исследования оправдан в том или ином клиническом случае и какова должна быть последовательность действий практикующего педиатра по отношению к пациенту, входящему в группу высокого риска целиакии.

Учитывая возрастающую актуальность проблемы и то, что глютен как основной белок злаков (пшеницы, ржи, ячменя) и один из наиболее распространенных пищевых компонентов у большинства народов, преимущественно европейцев, является абсолютно токсичным для больных целиакией и способным к запуску каскада аутоиммунных (если мы говорим о целиакии) или других реакций аллергического либо неаллергического генеза, а также принимая во внимание тот факт, что разработанные еще не так давно алгоритмы диагностики глютенных энтеропатий подверглись в последние годы существенным пересмотрам, приведем краткий обзор основных руководств, посвященных верификации целиакии и других заболеваний, связанных с потреблением и непереносимостью глютена.

Прежде всего, нельзя не упомянуть о кардинальном изменении взглядов на саму структуру глютензависимых заболеваний. Так, если совсем недавно спектр нарушений, обусловленных патологической реакцией на глютен, включал только классическую целиакию, а затем в отдельную форму стали выделять пищевую аллергию на пшеницу, то несколько лет назад пришло понимание того, что этими расстройствами глютенассоциированные заболевания, по-видимому, не исчерпываются и существуют и другие глютензависимые реакции. Таким образом, мир познакомился с еще одной формой, известной как непереносимость глютена без целиакии. Это заболевание, не являющееся синонимом целиакии, но так же, как и целиакия, представляющее серьезную проблему для здравоохранения, было выделено в отдельную нозологию согласно диагностическим критериям, принятым в Осло в конце 2012 г. [4].

Так, на сегодняшний день, согласно этим критериям, выделяют 3 основные нозологические патологии, которые связаны с непереносимостью глютена.

1. **Целиакия** – форма заболевания, имеющая аутоиммунный механизм, который сопровождается возникновением тонкокишечной энтеропатии и соответствующими классическими иммунологическими изменениями. Представляет собой иммуноопосредованную патологию с асептическим тканевым иммунным воспалением, связанную с непереносимостью глютена и возникающую у лиц

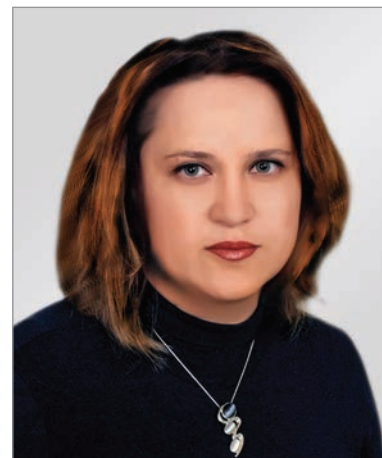
с определенной генетической предрасположенностью (развивается исключительно у лиц, в геноме которых имеются определенные аллели генов иммунного ответа – HLA-DQ2 и HLA-DQ8, входящие в состав HLA-DR3-генотипа). У лиц с целиакией формируется классическая энтеропатия с тенденцией к полной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки. Заболевание имеет целый спектр клинических проявлений, среди которых преобладают внекишечные симптомы.

2. **Непереносимость глютена без целиакии** – новый диагноз, выделение которого в отдельную нозологическую форму в 2013 г. на ежегодном заседании объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциации в Берлине было признано одним из наиболее значимых открытий в сфере медицинской гастроэнтерологии. Не сопровождается классической энтеропатией и не имеет классических иммунологических изменений, характерных для целиакии. В настоящее время диагноз непереносимости глютена без целиакии относится к диагнозам исключения после отрицания целиакии и аллергии на пшеницу у лиц, имеющих неблагоприятные побочные реакции, связанные с употреблением глютена, и отмечающих улучшение симптоматики после полного устранения или снижения содержания глютена в рационе.

3. **Аллергия на глютен (пшеницу)** – патологическая иммунологическая реакция на белки пшеницы, представляющая собой классическую аллергическую реакцию, вызванную приемом в пищу злаковых продуктов. Для аллергии на пшеницу характерны наличие высоких титров специфического иммуноглобулина (Ig) E и формирование реакций гиперчувствительности с клиническими проявлениями, возникающими в ответ на употребление человеком злаков.

Суть целиакии как нозологической единицы заключается в поражении слизистой оболочки тонкой кишки. Эти изменения полностью исчезают, если в рационе больного отсутствует глютен, и возвращаются, если глютен вновь начинает поступать с пищей. Существуют определенные группы риска, которые подлежат обследованию на целиакию. В первую очередь это лица, ближайшие родственники которых уже имеют установленный диагноз целиакии (частота выявления целиакии резко возрастает у родственников 1-2-й линий родства), лица с необъяснимыми железо- и фолиевоедефицитной анемией, гипоальбуминемией и другими причинами повышения уровня трансаминаз. В зону внимания гастроэнтерологов попадают также пациенты, имеющие те или иные проявления остеопороза (в том числе дети с повторными переломами, множественным кариесом, болью в суставах), дети с разнообразными неврологическими расстройствами (синдром агрессии, импульсивности, раздражительности, вегетососудистой недостаточности, появление стойкой, не поддающейся терапии головной боли, нарушения сна, а также расстройства аутистического спектра). Разумеется, к группе лиц, подлежащих обследованию на целиакию, относятся также пациенты, которым традиционно устанавливается диагноз «синдром раздраженного кишечника», т.е. дети с неспецифической хронической рецидивирующей абдоминальной болью и вздутием живота [7].

О каком обследовании идет речь, какие лабораторные или инструментальные методы исследования помогут



О.Ю. Белоусова

врачу (как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе) подтвердить или исключить диагноз «целиакия»? По этому поводу существует целый ряд стойких заблуждений, связанных в первую очередь с тем, что подходы к диагностике данной патологии в последние годы значительно изменились.

Если вспомнить об исторических вехах диагностики целиакии, то первым серологическим методом было определение антигладинарных антител, предложенное E. Berger еще в 1958 г., т.е. уже через несколько лет после выявления причины данного заболевания. Вскоре после этого была рекомендована пероральная биопсия тонкой кишки для выявления атрофии ворсинок ее слизистой оболочки. В 1969 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) были определены следующие положения относительно целиакии: целиакия – это пожизненная непереносимость глютена, вследствие которой при проведении первичной биопсии обнаруживается обратимая атрофия слизистой оболочки (т.е. атрофия исчезает при соблюдении строгой безглютеновой диеты и вновь возникает после введения глютена в пищу).

Еще через 10 лет, в 1979 г., ESPGHAN были уточнены гистологические критерии целиакии: для целиакии характерно полное или практически полное отсутствие ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, при обнаружении менее выраженных изменений рекомендовались повторная биопсия после нагрузки глютеном и поиск других причин. В тех же рекомендациях впервые упоминалось о наличии транзиторной (от нескольких недель до нескольких месяцев) непереносимости глютена, схожей по патогенезу с непереносимостью белка коровьего молока, и подчеркивалось, что в отличие от целиакии при транзиторной непереносимости безглютеновая диета назначалась только на определенное время. При этом во избежание ошибок было рекомендовано проводить биопсию 3 раза: в момент установления диагноза, на фоне диеты (должно фиксироваться явное улучшение гистологической картины) и после провокации глютеном (должен быть возврат к атрофии). Эти критерии диагностики целиакии принято называть классическими критериями ESPGHAN [5].

После формулирования классических критериев изучение возможностей и усовершенствование методов серологической диагностики целиакии продолжались. В 1983 г. описали эндомиоциальные антитела – ЭМА (Chorzelski et al.; Ladinser et al.), чувствительность и специфичность которых оказались гораздо выше, чем таковые агглютининовых антител. В 1997 г. группа немецких ученых (Dieterich et al.) идентифицировала антитела с использованием нового, нетканевого субстрата, который был представлен в виде очищенной трансглутаминазы; по используемому субстрату они получили название антител к тканевой трансглутаминазе (tTG) и могли определяться методом иммуноферментного анализа [3].

В связи с появлением новых данных и усовершенствованных методов диагностики в 1990 г. ESPGHAN пересмотрело существующие ранее критерии диагностики целиакии [6]. При подозрении на целиакию с 1990 г. рекомендовался следующий алгоритм: на первичном этапе – исследование уровня ЭМА и/или tTG-антител класса A (с параллельным определением содержания общего уровня IgA, а в случае его снижения – выявление специфических антител класса G); затем при наличии положительных маркеров – проведение биопсии. В случае выявления характерных гистологических изменений диагноз целиакии может считаться установленным и дополнительного проведения биопсии не требуется. Провокация рекомендована лишь в спорных случаях. Эти критерии диагностики целиакии получили название пересмотренных критериев ESPGHAN [6].

Итак, на протяжении последних 27 лет у педиатров имелись совершенно определенные рекомендации и стандарты диагностики, которых необходимо было строго придерживаться. Основные положения этих рекомендаций остаются актуальными и на сегодняшний день. Что же нового в вопросах диагностики глютензависимых заболеваний появилось за эти годы и какие пункты приведенного выше алгоритма с учетом пересмотренной классификации и выделения новых нозологических форм претерпели изменения и дополнения?

Во-первых, открылись возможности проведения генетического тестирования. Выяснилось, что целиакия возникает у лиц с определенным набором генов системы HLA. Именно молекулы HLA-DQ2 и HLA-DQ8 обладают высоким сродством к пептидам глиаина и презентуют их в комплексе с tTG иммунным клеткам. Само по себе носительство генов не обязательно приводит к аутоиммунному заболеванию и не позволяет установить диагноз целиакии, поскольку болезнь развивается лишь у малой части носителей — менее 3% лиц с HLA-DQ2 и HLA-DQ8 в геноме. Таким образом, выявление носительства характерных HLA-генов, предрасполагающих к целиакии, используется для исключения заболевания (прежде всего у родственников), но не для его подтверждения (и даже не является показанием для проведения серологического скрининга).

В то же время отсутствие характерных генов позволяет исключить диагноз целиакии, прежде всего у лиц группы риска развития этого заболевания. Следовательно, присутствие в геноме молекул DQ2/DQ8 обязательно, но не достаточно для развития целиакии у человека [1, 2, 8].

Во-вторых, изменилось отношение к интестинальной биопсии, которая долгое время являлась так называемым золотым стандартом диагностики. Выяснилось, что течение длительного воспалительного процесса, возникающего в слизистой оболочке тонкой кишки при развитии целиакии, однотипно при совершенно разных патологиях, а значит, имеет неспецифичный характер. Учитывая, что любое воспаление, локализуемое в тонкой кишке, всегда ведет к той или иной степени атрофии ворсин, морфологические критерии на сегодняшний день перестали являться единственным золотым стандартом установления диагноза целиакии и требуют обязательного серологического подтверждения [8].

Еще один важный момент: негативный результат морфологического исследования перестал считаться признаком, исключающим целиакию. У лиц с высоким подозрением заболевания, имеющих высокий титр органоспецифических антител (в частности tTG), в случае сомнительных или отрицательных данных биопсии требуется повторная лабораторная диагностика (в частности, определение ЭМА).

Также следует помнить о важности правильного забора биопсийного материала: необходимы как минимум 4, а лучше 6 фрагментов слизистой оболочки, при этом 3-4 фрагмента берутся в области большого сосочка двенадцатиперстной кишки и по крайней мере 1 биоптат — из луковицы двенадцатиперстной кишки.

Что касается эндоскопической картины, характерной для целиакии, то эти данные принимаются во внимание только для стран со слабыми экономическими и диагностическими возможностями. Так, в 2005 г. Всемирная гастроэнтерологическая организация предложила так называемый каскадный алгоритм диагностики целиакии, который учитывал региональные особенности, т. е. в нем отдельно была прописана диагностика для регионов «с ограниченными диагностическими возможностями» [2].

Согласно этому алгоритму, если ресурсов достаточно, то диагностика должна изначально базироваться на серологическом исследовании (ЭМА IgA, tTG IgA + общий IgA; в случае снижения его уровня определение специфических антител класса G — tTG G) и дополняться биопсией. При этом отдельным пунктом оговаривались особенности педиатрической диагностики: для детей дополнительно рекомендовалось проверять уровень дезаминированных пептидов к глиадину (особенно это касалось детей до 3 лет, так как для данной возрастной группы определение антител к tTG является менее чувствительным тестом). При недостатке ресурсов диагностический поиск мог ограничиваться определением уровня антител к tTG (tTG IgA) и дополняться эндоскопическим выявлением признаков атрофии (не позволяет установить окончательный диагноз, но имеет высокий уровень так называемого предполагаемого диагноза).

В настоящее время каскадный алгоритм диагностики пересмотрен, однако все последующие рекомендации сформулированы уже без учета региональных особенностей и являются универсальными.

Таким образом, классическими ключевыми факторами в отношении целиакии на сегодняшний день являются:

серологическое подтверждение (путем определения органоспецифических лабораторных маркеров), данные морфологического исследования (базируется на интестинальной биопсии, позволяющей выявить наличие атрофии ворсин и гиперплазии крипт) и позитивный ответ ребенка на применение аглиадиновой диеты.

Классические ключевые диагностические факторы / золотой стандарт диагностики целиакии

1. Морфологическая картина — атрофия ворсин и гиперплазия крипт.
2. Серологическое подтверждение путем определения органоспецифических лабораторных маркеров — антител к tTG, ЭМА и антител к дезаминированным пептидам глиаина. Повышенные титры являются как важным фактором скрининга, так и фактором, подтверждающим наличие целиакии.
3. Позитивный ответ пациента на применение аглиадиновой диеты.

Если больному установлен диагноз в соответствии со всеми канонами и вышеперечисленными требованиями, а назначенное лечение (диета) дало соответствующий положительный результат (т. е. оказалось эффективным), то проведение повторной биопсии не требуется. Повторные биопсии рекомендуются лишь в тех случаях, когда либо диагностика не дала исчерпывающих ответов и диагноз остается сомнительным, либо назначенное лечение не привело к выраженным положительным результатам [2].

В настоящее время ESPGHAN [1] предлагает следующий диагностический алгоритм для лиц с высоким подозрением на целиакию: 1) начинать во всех случаях рекомендуется с определения антител к tTG (tTG IgA); 2) исследование ЭМА (ЭМА IgA); 3) выявление антител к дезаминированным пептидам к глиадину (класс IgA) + общий IgA (в случае снижения его уровня — определение специфических антител класса G — tTG G); 4) биопсия. Наличие симптомов и концентрации антител к tTG, в 10 раз превышающей верхний предел нормы, является показанием к анализу на ЭМА. При положительном результате диагноз целиакии можно считать подтвержденным даже без HLA-тестирования.

Диагностический алгоритм для лиц с высоким подозрением на целиакию (алгоритм ESPGHAN)

Больные с высоким риском:

- антитела к tTG (tTG IgA);
- ЭМА (ЭМА IgA);
- антитела к дезаминированным пептидам к глиадину (класс IgA) + общий IgA (в случае снижения его уровня — определение специфических антител класса G — tTG G);
- биопсия.

Наличие симптомов и концентрации антител к tTG, в 10 раз превышающей верхний предел нормы, является показанием к анализу на ЭМА. При положительном результате диагноз целиакии можно считать подтвержденным даже без HLA-тестирования.

Могут существовать различные комбинации результатов обследования, каждая из которых требует четкого понимания дальнейших шагов по установлению диагноза: 1) данные серологического исследования позитивные, морфологического — негативные. В таком случае рекомендуется повторная биопсия через 1-2 года + динамическое наблюдение за пациентом; 2) результаты серологического и морфологического исследований позитивные. Устанавливается диагноз «целиакия» и назначается соответствующая (пожизненная) диета; 3) данные серологического и морфологического исследований негативные, диагноз «целиакия» исключен; 4) результат серологического исследования негативный, морфологического — позитивный: изменения со стороны слизистой оболочки кишечника неспецифичны. Требуется исключение других причин энтеропатии, возможно назначение аглиадиновой диеты. Учитывая, что целиакия всегда возникает у лиц с соответствующим генотипом, при данном варианте результатов обследования рекомендуется проведение генотипирования.

Различные комбинации:

- данные серологического исследования позитивные, морфологического — негативные. Рекомендуется повторная биопсия через 1-2 года + наблюдение за пациентом;
- результаты серологического и морфологического исследований позитивные. Устанавливается диагноз «целиакия» и назначается соответствующая (пожизненная) диета;
- данные серологического и морфологического исследований негативные. Диагноз «целиакия» исключен;
- результат серологического исследования негативный, морфологического — позитивный. Изменения со стороны слизистой оболочки кишечника неспецифичны. Требуется исключение других причин энтеропатии, возможно назначение аглиадиновой диеты. Учитывая, что целиакия всегда возникает у лиц с соответствующим генотипом, рекомендуется проведение генотипирования.

На практике детскому гастроэнтерологу чаще всего приходится сталкиваться не с ситуацией разнообразных нарушений рекомендуемых алгоритмов, отсутствием

финансовой возможности провести тот или иной серологический анализ и даже не с наличием спорных результатов гистологического исследования. Самой частой ситуацией по-прежнему является укоренившаяся за последние десятилетия практика делать выводы о наличии или отсутствии целиакии на основании определения аглиадиновых антител.

Безусловно, в таком аспекте рассматривать данное исследование с учетом имеющихся на современном этапе диагностических возможностей и существующих международных рекомендаций не приходится. Ни средний, ни высокий, ни очень высокий титр антител к глиадину не свидетельствует о наличии у ребенка целиакии и не позволяет установить этот диагноз (актуальный алгоритм мы рассмотрели выше). Об этом идет речь и в рекомендациях ESPGHAN [1], и в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации [2]. Однако и списывать со счетов данное исследование тоже не рекомендуется, напротив, его можно и нужно использовать для определения другой глютензависимой патологии — непереносимости глютена без целиакии.

Для данного заболевания характерными являются отсутствие антител к tTG, ЭМА и, параллельно с этими исключающими целиакию серологическими маркерами, определение высоких титров антител к глиадину. Что касается поражения слизистой оболочки тонкой кишки, то оно при наличии непереносимости глютена без целиакии не достигает степени выраженности, характерной для классической целиакии, и атрофические изменения обычно не регистрируются, хотя незначительные гистологические изменения могут фиксироваться патоморфологами и заключаются в основном в увеличении количества эпителиальных лимфоцитов.

Относительно третьей нозологической формы — аллергии на глютен (пшеницу), то диагностика пищевой аллергии на пшеницу базируется на традиционных прик-тестах. В некоторых случаях применяют тесты с пероральным приемом глиаина для установления диагноза пищевой аллергии и определения прогноза.

Резюмируя, следует еще раз напомнить о том, что наличие в современных классификациях 3 видов глютензависимых реакций не должно являться фактором, затрудняющим диагностику. Напротив, каждая из этих реакций отличается по своим биологическим, клиническим и диагностическим особенностям, для каждой характерна несколько иная гистологическая картина, каждая имеет свой прогноз и, соответственно, свои методы терапии. Аллергия на пшеницу стоит несколько обособленно от двух других форм — ее проще выявить на основании наличия типичных клинических аллергических реакций. Установить диагноз целиакии помогут четкие алгоритмы, предложенные ESPGHAN и Всемирной гастроэнтерологической организацией. После исключения целиакии и аллергической реакции на глютен при наличии характерной клинической симптоматики у лиц, отмечающих связь с употреблением глютенсодержащих продуктов и ухудшением самочувствия, можно предположить возможную непереносимость глютена без целиакии, в окончательной диагностике которой может помочь обнаружение высоких титров аглиадиновых антител.

Литература

1. Husby S. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. For the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology committee / S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo [et al.] // JPGN. — 2012. — Vol. 54(1). — P. 136-160.
2. Bai J.C. World Gastroenterology Organisation: Global Guidelines on Celiac Disease. Review team: Julio C. Bai MD (Chair, Argentina), Michael Fried, MD (Switzerland), Gino R. Corazza, MD (Italy), Detlef Schuppan, MD (Germany), Michael Farthing, MD (United Kingdom), Carlo Catassi, MD (Italy), Luigi Greco, MD (Italy), Henry Cohen, MD (Uruguay), Carolina Ciacci, MD (Italy), Rami Eliakim, MD (Israel), Alessio Fasano, MD (USA), Andrea Gonzalez, RD (Argentina), Justus H. Krabshuis, (France), and Anton LeMair, MD (Netherlands) // J Clin Gastroenterol. — Vol. 47. — N2, February 2013. — P. 121-126.
3. Ladinser B. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method / B. Ladinser, E. Rossipal, K. Pittschieler // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 776-778.
4. Ludvigsson J., Leffler D., Bai J.C., Biagi F. et al. The Oslo definitions for coeliac disease-related terms. Gut. 2012. Jan; 62(1): 43-52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346. Epub 2012 Feb 16. PMID: 22345659 PMCID: PMC3440559 DOI:10.1136/gutjnl-2011-301346.
5. McNeish A.S. The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) / A.S. McNeish, H.K. Harms, J. Rey [et al.] // Archives of Disease in Childhood. — 1979. — Vol. 54. — P. 783-786.
6. Walker S.J.A. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease / S.J.A. Walker [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1990. — Vol. 65. — P. 909-911.
7. Белоусова О.Ю. Гиперчувствительность к глютену без целиакии: комментарий эксперта // Здоровье Украины. — Спецвыпуск «Педиатрия». — 2016. — № 1(36). — С. 25.
8. Губская Е.Ю. Клинико-лабораторные особенности непереносимости глютена без целиакии // Український терапевтичний журнал. — № 1. — 2014. — С. 23-27.

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення

16 січня відбулося перше в поточному році засідання Комітету Верховної Ради (ВР) з питань охорони здоров'я (далі – Комітет). Основною темою обговорення стала епідемічна ситуація, що склалася в Україні у зв'язку зі стрімким зростанням рівня захворюваності населення на кір та реєстрацією летальних випадків від цієї небезпечної інфекційної хвороби.

Захворюваність на кір: Україна на порозі епідемії?

Кір – висококонтагіозна вірусна інфекція. За даними Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, 9 з 10 неімунізованих людей, які контактують із хворим, інфікуються. Спалахи кору мають циклічний характер і реєструються кожні 5–6 років. Головною причиною періодичних спалахів є низький рівень охоплення населення вакцинацією. Специфічної терапії кору не існує, єдиний надійний метод профілактики – щеплення, що виконуються у 12 міс (перша доза) та в 6 років (друга доза). Ускладнення патології небезпечні і можуть призвести до летальних наслідків.

Спалах кору триває в Україні з 2017 р.: минулого року зареєстровано 4782 випадки захворювання (серед лідерів антирейтингу – Івано-Франківська й Одеська області), 5 хворих померли. Протягом перших тижнів цього року спостерігається негативна динаміка. 70% людей, які захворіли, не мали необхідних щеплень (у 2016 р. належної імунізації від кору не отримали приблизно 50% дітей). Вважається, що ситуація в нашій країні пов'язана з епідемією кору в сусідній Румунії, де рівень вакцинації теж є критично низьким.

Члени Комітету висловили здивування, що, хоча з кожним днем кількість хворих збільшується, громадськість у регіонах недостатньо поінформована, вакцин не вистачає, а навчальні заклади продовжують працювати.

Чому в школах і дитячих садках не запроваджується карантин? Які заходи проводяться для попередження ускладнень інфекції (пневмонії, менінгіту, енцефаліту), що можуть призвести до смерті? Чи перевищено епідемічний поріг і якщо так, то чому не оголошується епідемія? Чи доступні вакцини в регіонах і коли завершується їхній термін придатності? Хто несе персональну відповідальність за зрив кампанії з вакцинації? Наслідки ускладнень хвороби чи недоліки лікування – в чому причина того, що летальні випадки зареєстровані здебільшого в Одеській області? З такими питаннями народні депутати звернулися до представників МОЗ.

За словами **заступника міністра охорони здоров'я з питань європейської інтеграції Ольги Стефанишиної**, ситуація зі спалахом кору в Україні дійсно є дуже серйозною, і задля ефективного та якнайшвидшого вирішення проблеми потрібно об'єднати зусилля народних депутатів, МОЗ та Кабінету Міністрів України (КМУ).



«Відповідно до рекомендацій ВООЗ, епідемія оголошується у разі, якщо кількість випадків захворювання становить ≥ 18 на 100 тис. населення. Наразі цей показник в Україні – приблизно 7–8 випадків на 100 тис. МОЗ давно знає про наявну загрозу, тож заздалегідь забезпечило умови для мінімізації ризиків. 5 липня 2017 р. наказом № 763 було створено оперативний штаб з реагування на ситуацію з поширенням кору в Україні, який очолила Уляна Супрун. 2 серпня 2017 р. на засіданні штабу ухвалено рішення щодо застосування в Україні селективного методу – так званої підчищувальної імунізації проти кору дітей віком від 12 міс до 9 років, посилення рутинної імунізації. Також організовувалися тренінги для батьків і медичних працівників, селекторні наради з регіонами. Експерти рекомендували навчальним закладам в Одеській області не допускати до уроків дітей, які не мають необхідних щеплень, – повідомила Ольга Стефанишина. – Загалом у 2017 р. вакцинували 321 661 дитину (60% від потреби). Зараз в усіх областях є якісна вакцина, вироблена компанією «ГлаксоСмітКляйн» у Бельгії (резерв на 1 січня 2018 р. – 516 тис. доз) і закуплена дитячим фондом UNICEF. Якщо вакцина раптово закінчується, оперативно здійснюється її перерозподіл між регіонами. Тож прошу повідомляти про випадки відмови в імунізації».

Разом із тим представник МОЗ визнала, що затримки з поставками вакцин дійсно мають місце. За інформацією, наданою Ольгою Стефанишиною, відповідні договори були підписані: у 2016 р. – 18,10, поставки розпочалися в другому

кварталі минулого року; у 2017 р. – 27,07, поставки заплановані на перший квартал 2018 р. (через 6 міс після підписання угоди).

«Безоплатно МОЗ забезпечує вакцинами лише дітей. Використання цих засобів для щеплення дорослих вважається незаконним (нецільовим). Це питання потребує розгляду», – підсумувала О. Стефанишина.

За результатами обговорення народні депутати ухвалили рішення звернутися до:

- Прем'єр-міністра України з проханням доручити МОЗ України провести розширене засідання колегії, присвячене ситуації із захворюваністю населення на кір в Україні та шляхам її нормалізації;

- в. о. міністра охорони здоров'я України Уляни Супрун з проханням надати вичерпні відповіді на запитання членів Комітету.

Аудит міжнародних закупівель: економія є – ліків немає?

Зацікавленість присутніх викликали результати проведеного Рахунковою палатою України аудиту ефективності використання коштів державного бюджету, виділених МОЗ України у 2015–2016 рр. та І півріччі 2017 року для здійснення державних закупівель із залученням спеціалізованих організацій за бюджетною програмою «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру». Їх оприлюднив **Тарас Якович Куйбіда, заступник директора департаменту з питань науки та гуманітарної сфери Рахункової палати України**.

Доповідач зазначив, що в цілому кошти використовувалися міжнародними спеціалізованими організаціями (МСО), зокрема Crown Agents, UNICEF, ПРООН, більш економно, ніж у період, коли закупівлі здійснювало МОЗ. Порівняння однакових обсягів і номенклатури закупівель засвідчило загальну економію коштів у розмірі 373,6 млн грн (близько 39% від вартості перевірених закупівель – 939 млн грн). Ціни порівняно з такими закупівель МОЗ 2014 року (з урахуванням курсу валют, вартості послуг міжнародних організацій, внутрішньої логістики та ін.) були нижчі на 2–477% (у тому числі на деякі онкологічні препарати – у 26 (!) разів). Закладами охорони здоров'я (ЗОЗ) органів місцевого самоврядування ліки для онкологічних хворих у 2017 р. закуповувалися в 6 разів дорожче, ніж МСО. Проте було зафіксовано і низку суттєвих недоліків.

- Своєчасний доступ хворих до ліків не забезпечено: від моменту оплати до поставки препаратів минає понад 20 міс.

- Хоча до процесу міжнародних закупівель залучені МСО, це не позбавило МОЗ невластивих йому функцій. Міністерство досі залишається в системі публічних закупівель, які не є прозорими й асоціюються з ризиками корупційних дій.

- Заявлена кількість лікарських засобів (ЛЗ) часто не відповідала реальним потребам.

- МСО працюють за особливими правилами, зокрема можуть не дотримуватися вимог чинного законодавства, принципу відкритості, не зобов'язані оприлюднювати інформацію про деталі тендера і фактично виведені з-під контролю громадськості.

- Вибір МОЗ організацій, відповідальних за закупівлі, здійснювався в ручному режимі та виключав можливість участі в конкурсі вітчизняних структур.

- У 88% випадків закуповувалися ЛЗ і медичні вироби іноземного виробництва.

- Здійснювалася попередня оплата в обсязі 100% (а не за фактом поставок, як раніше). Майже 100 млн грн протягом 12–20 міс залишалися на закордонних рахунках і не використовувалися за призначенням.

- МОЗ не забезпечило захисту інтересів української сторони, не окреслило відповідальність МСО за несвоєчасну поставку ліків, неналежну якість і кількість останніх (з моменту ввезення продукції на територію нашої держави за це відповідає МОЗ), також не передбачена можливість заміни препаратів.

- Серед найпоширеніших порушень – затримки під час формування номенклатури і укладення договорів, неналежне оформлення останніх, затягування термінів закупівель та інформування про прийняті рішення МСО, через що кошти часто використовувалися непродуктивно; спостерігалися збитки через втрату ЛЗ у зв'язку із завершенням термінів їх придатності (у 2015–2016 рр. – майже на 11,4 млн грн, або 3,5% від вартості отриманих ЛЗ) та необхідністю утилізації.

- При транспортуванні наборів реагентів для хворих на ВІЛ/СНІД не було дотримано температурного режиму, в результаті чого зіпсовано засобів на 1 млн грн, що стало причиною відкриття кримінального провадження.

- У договорах не передбачено механізмів для вирішення спорів між сторонами в закупівельному процесі під українською юрисдикцією, що унеможливило контроль використання коштів.

- Станом на серпень 2017 р. не було використано 5 та 50% коштів, виділених на закупівлі 2015 і 2016 року відповідно.

У серпні минулого року уряд розпочав реформування механізму закупівель ЛЗ і медичних виробів, передбачено створення вітчизняного закупівельного агентства, проте не визначено, що після закінчення дії закону № 269 саме воно здійснюватиме закупівлі.

КМУ було рекомендовано чітко окреслити механізм вибору МСО і розробити механізм визначення державних підприємств МОЗ для здійснення супроводу державних закупівель; створити і затвердити порядок використання залишків ЛЗ і медичних виробів; посилити персональну відповідальність керівників ЗОЗ за невикористання ЛЗ до завершення терміну придатності; МОЗ – забезпечити дотримання чітких термінів формування й затвердження номенклатури для закупівель; унеможливити внесення туди ЛЗ із низькою ефективністю та сумнівною якістю; переглянути умови договорів і передбачити відповідальність МСО за порушення термінів поставок; припинити практику закупівлі ЛЗ з обмеженим терміном придатності; створити і затвердити порядок використання залишків; своєчасно погоджувати кошториси; визначити терміни розподілу ЛЗ і медичних виробів та забезпечити контроль їх використання; притягти до відповідальності винних у виявлених порушеннях; налагодити адекватні умови транспортування. На думку представників Рахункової палати, заходів, які МОЗ України проводить для усунення виявлених недоліків і порушень, недостатньо.

«При закупівлях МОЗ фіксувалися значні корупційні ризики і перевитрачалося до 40% коштів. Опоненти рішення щодо закупівель МСО зазначають, що, мовляв, не варто говорити про економію на тому, чого немає. Я хочу офіційно заявити: ліки в регіонах є. Економічна доцільність закону незаперечна, – прокоментувала Ольга Стефанишина. – Усі пропозиції Рахункової палати, вказані у звіті, буде взято до уваги при укладанні угод у 2018 році».

Народні депутати прийняли рішення звернутися до голови ВР з проханням розглянути проект закону України про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо забезпечення здійснення закупівель ЛЗ та медичних виробів (№ 6367), яким передбачено скасування процедури державних закупівель ЛЗ і медичних виробів із залученням спеціалізованих організацій.

План роботи Комітету на 2018 рік

Народними депутатами України було затверджено План роботи Комітету на лютий – липень 2018 року та пропозиції Комітету до проекту порядку денного восьмої сесії ВР України VIII скликання.



Окрім безпосередньо законотворчої роботи й контролю виконання законів, постанов ВР і т. ін., заплановано 10 круглих столів: «Створення державної системи оцінки медичних технологій як необхідного інструменту реформування медичної галузі», «Розвиток медичного туризму та інвестицій в систему охорони здоров'я», «Дорожня карта» охорони репродуктивного здоров'я (за ініціативою І.В. Сисоєнко); «Суспільство проти раку: переможемо разом. Психологічна підтримка онкохворих та їх родин (продовження)», «Раптова серцева смерть: фактори ризику та шляхи профілактики» (за пропозицією О.В. Богомолець); «Лікарське самоврядування та професійні асоціації як запорука професійного зростання медичних працівників», «Вплив медичної реформи на медичне забезпечення пільгових категорій (ветерани війни, ін.)», «Аналіз стану виконання бюджетних програм, спрямованих на медичне забезпечення учасників війни України проти агресії Росії», «Застосування сучасних міжнародних протоколів TCCC, ATLS та DCR в умовах надання допомоги пораненим під час бойових дій», «Актуальні проблеми забезпечення учасників АТО медичною, фізичною та психологічною реабілітацією» (організатор – О.А. Корчинська).

Підготувала **Ольга Радучих**



ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне..... 23

ЮВІЛЕЙ

Медицина как отрасль надежд в зеркалах развития и становления
Национальной академии наук Украины..... 14
К 100-летию со дня учреждения ведущего научного и интеллектуального интеграла страны

КОНФЕРЕНЦІЯ

Люди и цифры: проблема ВИЧ в Украине
Я. Лопатина, Л. Гетьман 34
По итогам пресс-конференции, 25 января, г. Киев

ШКОЛА МЕДИЧНОГО ПРАЦІВНИКА

Антисептики для обработки пролежнів
В.Д. Малюга 29

ДО ОБГОВОРЕННЯ МЕДИЧНОЇ СПІЛЬНОТИ

Урядовий вісник: про проблеми та шляхи їх вирішення
О. Стефанишина, Т.Я. Куйбіда 6

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Ранняя высокодозовая терапия аторвастатином
после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST
М. Gavazzoni, E. Gorga, G. Derosa и соавт. 15

Коморбидность сахарного диабета и артериальной гипертензии:
цели и особенности АГ терапии
Ю.Н. Сиренко 16-17

Сполучення хондроїтинсульфату та глюкозаміну в лікуванні
остеоартрозу: знеболювання, покращення функції,
сповільнення деградації хряща 18-19

Лечение артериальной гипертензии фиксированной
комбинацией бисопролола и амлодипина 20-22

НЕВРОЛОГІЯ

Неврологія • Дайджест 25

Застосування комплексної нейропротекції при ішемічних
інсультах та інших неврологічних порушеннях
О.М. Клигуненко 27-28

Роль гінкго білоба у профілактиці та реабілітації хворих
з ішемічним інсультом: клітинні та молекулярні механізми
нейропротекції
В. Краль-Ігліч, О.М. Макаренко, А.В. Савченко30-31

www.iem.net.ua/association
www.fb.com/EndoSchool
www.lavconsult.com.ua
e-mail: endoschool@ukr.net
+38 044 33 77 951

Науково-освітній проект
ШКОЛА
ЕНДОКРИНОЛОГА

2018

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:
Асоціація ендокринологів України
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика
ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:
«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:
інтерактивні лекції, розгляд
клінічних випадків, майстер-класи
ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, сімейні лікарі,
неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2018:
- лютий м. Київ
- квітень м. Ужгород
- червень м. Вінниця
- вересень м. Львів
- листопад м. Одеса

EndoSchool



Науково-освітній проект
ШКОЛА
ЕНДОКРИНОЛОГА

22-23 лютого 2018
м. Київ



EndoSchool

Амоксицилін/клавуланат у лікуванні дітей із гнійним тонзилітом

Метою дослідження було вивчити клінічні ефекти амоксициліну/клавуланату в дітей із гнійним тонзилітом. Пацієнтів (n=146) рандомізували на дві групи для лікування цефтезолом парентерально або амоксициліном/клавуланатом у вигляді диспергованих таблеток для перорального прийому. Якщо виникала необхідність, діти обох груп додатково отримували антипіретики та інші симптоматичні препарати. Антибіотикотерапія тривала 5-7 днів залежно від клінічних симптомів. Через 3 дні після завершення лікування в пацієнтів отримували зразки крові для визначення рівня С-реактивного білка та нейтрофілів.

Загальна частота клінічного одужання становила 94,52% у групі амоксициліну/клавуланату проти 78,08% у групі цефтезолу (p<0,05). Також у групі амоксициліну/клавуланату порівняно з групою цефтезолу значно покращувалися рівні С-реактивного білка та нейтрофілів (p<0,05) і швидше зменшувалися симптоми (p<0,05).

Тяжких побічних реакцій під час лікування не спостерігали.

Отже, проведене дослідження показало, що в дітей із гнійним тонзилітом амоксицилін/клавуланат є безпечним і ефективним, оскільки швидко полегшує клінічні симптоми без підвищення частоти побічних ефектів.

Chen L.E. et al. Amoxicillin and clavulanate potassium in treating children with suppurative tonsillitis. J Biol Regul Homeost Agents. 2017 Jul-Sep; 31 (3): 625-629.

Ідентифікація стійких до антибіотиків стрептококів, отриманих від дорослих пацієнтів з активними одонтогенними інфекціями

Метою дослідження було виділення та вивчення стійких до антибіотиків стрептококів порожнини рота, отриманих від дорослих пацієнтів з активними одонтогенними інфекціями, та оцінка їх зв'язку з віком і статтю.

У дослідженні взяли участь 59 пацієнтів віком від 18 до 62 років. Від учасників дослідження було отримано 98 зразків, які були культивовані на чашках з агаром, що містив антибіотики амоксицилін/клавуланат, кліндаміцин або моксифлоксацин у концентраціях 16, 32 або 64 мкг/мл. Для ідентифікації бактерій використовували полімеразну ланцюгову реакцію.

Найбільш стійкими до антибіотиків виявилися *S. mutans* (45,9%), *S. gordonii* (21,6%) і *S. oralis* (17,6%), менш стійкими – *S. sanguinis* (9,5%), *S. salivarius* (5,4%) і *S. sobrinus* (0%). Найменш активним з антибактеріальних препаратів був кліндаміцин – 59,4% виділених з порожнини рота стрептококів були стійкими до кліндаміцину. Натомість чутливість виділених штамів стрептококів до моксифлоксацину та амоксициліну/клавуланату становила понад 99,1%. У кліндаміцину була відзначена найменша ефективність у порівнянні з моксифлоксацином і амоксициліном/клавуланатом (p<0,01). Полірезистентність частіше спостерігалася у віковій групі від 26 до 50 років (32,2%) і в жінок (28,8%).

Таким чином, зазначене дослідження продемонструвало, що в дорослих пацієнтів з активними одонтогенними інфекціями у виділених з порожнини рота стрептококів найбільш високий рівень стійкості відзначався до кліндаміцину, при цьому моксифлоксацин і амоксицилін/клавуланат продемонстрували найбільшу ефективність, і до них у виділених стрептококів був найменший рівень антибіотикорезистентності. З усіх штамів найбільш високий рівень нечутливості виявлено в *Streptococcus mutans*.

Loyola-Rodriguez J.P. et al. Determination and identification of antibiotic-resistant oral streptococci isolated from active dental infections in adults. Acta Odontol Scand. 2017 Nov 21:1-7.

Результати дослідження антибіотикорезистентності *S. pneumoniae* та *H. influenzae* в Україні

У масштабному міжнародному дослідженні SOAR (Survey of Antibiotic Resistance) вивчають антибіотикорезистентність основних респіраторних патогенів у країнах Близького Сходу, Африки, Латинської Америки, Азіатсько-Тихоокеанського регіону та Східної Європи. Дослідження почалося у 2002 р. і триває дотепер.

В Україні клінічними центрами дослідження були ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» (м. Київ); НДСЛ «Охматдит» (м. Київ); ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро); Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця); клініка «Охматдит» (м. Львів); Обласний фтизіопульмонологічний центр (м. Івано-Франківськ); Міська клінічна лікарня № 7 (м. Сімферополь); Обласна дитяча лікарня (м. Запоріжжя). Протягом двох років дослідження в цих клінічних центрах було зібрано 134 клінічні штами *S. pneumoniae* та 67 клінічних штамів *H. influenzae*, виділених з рідини, отриманої при проведенні бронхоальвеолярного лаважу, випоту середнього вуха, плеврального та трахеального аспірату, мокротиння, аспірату із синусів. Для визначення збудників використовували традиційні методи. Наявність β-лактамаз у кожного ізоляту *H. influenzae* вивчали за допомогою використання дисків із паперу, змочених хромогенним цефалоспорином. Дублікати клінічних штамів, виділених в одного й того самого пацієнта, у дослідження не включали.

Чутливість виділених штамів мікроорганізмів до антибіотиків визначалася методом мікророзведення в бульйоні відповідно до рекомендацій Інституту клінічних та лабораторних стандартів (Clinical and Laboratory Standards Institute – CLSI, 2012). Проаналізовані для пневмокока антибіотики включали амоксицилін/клавуланат, азитроміцин, цефіксим, цефтріаксон, цефуросим, ципрофлоксацин, кларитроміцин, еритроміцин, левофлоксацин, пеніцилін та триметоприм/сульфаметоксазол. Чутливість *H. influenzae* встановлювали щодо амоксициліну/клавуланату, ампіциліну, азитроміцину, цефіксиму, цефтріаксону, цефуросиму, ципрофлоксацину, левофлоксацину, кларитроміцину, триметоприму/сульфаметоксазолу.

Щодня здійснювався контроль якості оцінки чутливості з використанням контрольних штамів. Чутливість до досліджуваних препаратів була розрахована на основі критеріїв CLSI (2014), Європейського комітету з визначення протимікробної чутливості (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST, 2014) та фармакокінетики/фармакодинаміки (ФК/ФД) (Anon J.B. et al., 2004).

За результатами дослідження SOAR в Україні пневмокок виявився чутливим до перорального пеніциліну у 87,3% пацієнтів з респіраторними інфекціями (за критеріями CLSI). Для отримання чутливості, близької до 100%, необхідно використовувати вищі дози та внутрішньовенний шлях введення, проте в більшості пацієнтів з позалікарняними інфекціями нижніх дихальних шляхів (ІНДШ) перевага надається пероральній терапії. У такому випадку єдиними пероральними антибіотиками зі 100% чутливістю є амоксицилін/клавуланат та левофлоксацин. Однак левофлоксацин – препарат другої лінії лікування більшості негоспітальних ІНДШ – протипоказаний у педіатричній практиці, що обмежує його застосування. Чутливість пневмокока до макролідів (азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин), які можуть використовуватися перорально, становила 88,1%, тобто ці препарати не забезпечують ерадикації збудника на рівні амоксициліну/клавуланату або левофлоксацину. Найменш активним антимікробним агентом виявився триметоприм/сульфаметоксазол.

Вітчизняні штами *H. influenzae* зазвичай мали високу чутливість до більшості антибактеріальних препаратів через низьку поширеність штамів, які продукують β-лактамази (4,5%). Чутливість гемофільної палички до триметоприму/сульфаметоксазолу також виявилася слабкою. Суттєва різниця в показниках чутливості, зокрема до макролідів, вказує на необхідність уніфікації критеріїв визначення антибіотикорезистентності.

Крім того, дослідження SOAR показало, що тільки амоксицилін/клавуланат, цефтріаксон та левофлоксацин характеризуються 100% активністю щодо основних респіраторних патогенів – *S. pneumoniae* та *H. influenzae*. Триметоприм/сульфаметоксазол виявився найменш активним антибіотиком, що обумовлює обмежене його застосування при лікуванні ІНДШ.

Feshchenko Y. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2011-13 in Ukraine. J Antimicrob Chemother 2016; 71 Suppl 1: i63-i69.

Досвід застосування амоксициліну/клавуланату в амбулаторній педіатричній практиці

Незважаючи на те що комбінація амоксициліну з калієвою сіллю клавуланової кислоти (клавуланат) застосовується вже понад 35 років, вона зберігає високу активність проти більшості бактеріальних збудників позалікарняних інфекцій. Сучасною тенденцією є підвищення частки амоксициліну в препараті. Більш високий вміст амоксициліну дозволяє подолати стійкість більшості пеніцилінорезистентних пневмококів, а зниження добової дози клавуланату дає можливість покращити переносимість препарату при збереженні високої активності щодо β-лактамаз.

На відміну від амоксициліну/клавуланату зі співвідношенням 2:1 або 4:1, препарати, що містять більш високі концентрації амоксициліну (7:1), такі як Амоксиклав, здатні підтримувати концентрацію, яка перевищує МІК90 для пневмококів, у т. ч. помірно резистентних штамів, і гемофільної палички протягом понад 40% інтервалу часу між дозами при застосуванні 2 рази на добу, що є фармакодинамічною умовою ефективності β-лактамних антибіотиків. Слід зазначити, що форма випуску Амоксиклаву (порошок для приготування суспензії) повною мірою відповідає вимогам, що пред'являються до препаратів для дитячого віку. Наявність мірного шприца дозволяє батькам точно дозувати препарат.

Досвід застосування препарату Амоксиклав свідчить про його високу ефективність і достатню безпеку в дітей. Під наглядом перебувало 36 дітей (15 хлопчиків, 21 дівчинка) віком від 2 до 13 років, які отримували Амоксиклав. Показанням до призначення антибіотика були гострі захворювання органів дихання: гострий бронхіт з імовірною бактеріальною суперінфекцією (17 дітей), пневмонія (19 дітей). В усіх випадках Амоксиклав призначався в дозі 40-60 мг/кг (з розрахунку на амоксицилін) у два прийоми. Курси лікування коливалися від 5 днів (гострий бронхіт) до 10 днів (гостра пневмонія). Ефективність терапії не викликала сумнівів у 34 дітей (94,4%). Позитивна клінічна динаміка (припинення фебрильної лихоманки, поліпшення самопочуття і фізикальних даних) спостерігалася в середньому на 2-й день при гострому бронхіті та на 3-4-й день при пневмонії, повне клінічне одужання досягалося на 7-15-й день. Лише у 2 випадках виникла необхідність у зміні антибіотика (цефіксим, кларитроміцин). Зміна антибактеріальної терапії була обумовлена збереженням високої лихоманки більше 2 днів без істотних клінічних зрушень.

Небажані явища при прийомі препарату були відзначені у 2 випадках (діарея протягом 2-3 днів). До скасування антибіотика небажані явища не призвели, терміни одужання не змінювалися.

Таким чином, клінічний досвід застосування амоксициліну/клавуланату (Амоксиклав) у дітей свідчить про високу ефективність препарату при мінімальній кількості небажаних явищ. Широкий спектр дії Амоксиклаву проти основних збудників респіраторних інфекцій у дітей дає підстави рекомендувати препарат до застосування в амбулаторній практиці. Співвідношення амоксициліну і клавуланату 7:1 дозволяє проводити антибактеріальну терапію при респіраторних захворюваннях у дітей без істотних небажаних явищ. При дворазовому прийомі препарат здатний зберігати Т>МІК більше 40%. Зручна дитяча форма випуску та наявність мірної ложки істотно поліпшують комплаєнс.

Блохин Б.М., Шешин В.Ю. Опыт применения амоксициллина/клавуланата в амбулаторной педиатрической практике. Практическая пульмонология, 2016; 4: 70-74.

Підготував **Олександр Гладкий**

ЗМІСТ

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

**Аметропии: клиника, диагностика, профилактика и лечение
в вопросах и ответах**

Л.А. Бруцкая 24

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ

Гастроентерологія • Дайджест 3

**Стандарты диагностики глютензависимых заболеваний:
актуальные тенденции**

О.Ю. Белоусова 4-5

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

**Сунофорте® підвищує ефективність пероральних
антибіотиків щодо зменшення загострень і рецидивів
хронічного риносинуситу: дослідження в умовах реальної
клінічної практики (CHRONOS)** 32-33

**Клиникоиммунологические аспекты хронического фарингита:
от сложного к простому** 37

**Современные подходы к терапии острых респираторных
вирусных инфекций**
И.В. Гогунская 42-43

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Новини • Антибіотикотерапія 8

Антибіотикотерапія • Дайджест 45

АЛЕРГОЛОГІЯ

**Останні досягнення у сфері профілактики та лікування алергії
й алергічних хвороб у світлі концепції бар'єрної дисфункції**
O. Natsume, Yu. Ohya 40-41

ФІТОТЕРАПІЯ

**Безпека й ефективність використання природних компонентів
у лікуванні запальних захворювань горла**
Л.С. Бабінець 46-47

СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

Пацієнт із лихоманкою в амбулаторній практиці 38

АСПЕКТИ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ

К вопросу современной экспресс-диагностики ОРВИ и гриппа
И.В. Лоскутова 35

Дисфункция щитовидной железы и система гемостаза
А.А. Мельник 48-49

ПРАВОВІ АСПЕКТИ

**Громадська організація «Всеукраїнське об'єднання захисту
медичних працівників»**
Л. Селедик 22

НАУКА ТА МЕДИЦИНА

Трепанация черепа: подражание Творцу сквозь века 50

АНОНС

Науково-практична конференція

**Igeї Миколи Дмитровича Стражеска:
Від первинної ланки до спеціалізованої допомоги**

1-2 березня, м. Київ

Місце проведення: ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України», вул. Народного ополчення, 5.

ПРОГРАМА КОНФЕРЕНЦІЇ:

- Засідання «Кардіологія для лікаря загальної практики»
- Спільне засідання Асоціації кардіологів України, Української асоціації сімейної медицини та Асоціації превентивної кардіології та реабілітації, експертів та головних спеціалістів МОЗ України та головних спеціалістів НАМН України
- Розбори складних клінічних випадків
- Наукове засідання за результатами науково-дослідної роботи Центру за 2017 рік
- Конкурс молодих вчених

Заявки на конкурс молодих вчених з позначкою «на Стражесківські читання» надсилати на e-mail: orgmetod2017@gmail.com до 15.02.2018 р.

Реєстрація: 1 березня, 8:30-15:00 (усі учасники отримають сертифікати затвердженого зразка)

КОНТАКТИ:

Тел. + 380 (44) 249-70-03, 275-66-22;
e-mail: orgmetod2017@gmail.com;
www.strazhesko.org.ua

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ
СУЧАСНОЇ ПЕДІАТРІЇ**

22 БЕРЕЗНЯ 2018 року

Провідні доповідачі з Польщі

Обговорення європейських рекомендацій

Конференція присвячена актуальним питанням педіатрії. Під час роботи конференції будуть розглянуті та обговорені важливі теми:

- сучасні аспекти лікування респіраторної та ЛОР-патології, в тому числі використання муколітичних, протизапальних препаратів та адаптогенів;
- принципи застосування раціональної антибіотикотерапії;
- ефективність застосування пробіотичних препаратів за даними світових клінічних досліджень;
- питання дитячої гастроентерології та нутриціології;
- стан здоров'я школярів;
- нові зміни в національних протоколах МОЗ України.

Львів, готель "ДНІСТЕР" (вул. Яна Матейка, 6)
початок реєстрації о 08:30, початок роботи о 10:00.

Конференцію внесено до реєстру МОЗ

ВХІД ВІЛЬНИЙ!

У разі виникнення запитань стосовно участі, прохання звертатися за тел./факсом (044) 469-11-40, або по електронній пошті, e-mail: info@prostirua.com.

Де-Нол®

вісмуту субцитрат колоїдний



НА ЗАХИСТІ КЛІТИНИ

- Компонент схем ерадикації *Helicobacter pylori* першої та другої лінії*¹⁻³
- Сприяє якісному загоєнню виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, у тому числі викликаних *Helicobacter pylori**^{3,4}
- Для лікування хронічного гастриту та гастродуоденіту в фазі загострення, в тому числі викликаного *Helicobacter pylori**³

Література: 1. Лазебник Л.Б. и соавт. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 2 (138): 3-21. 2. Malfeiteiner P. et al. Gut 2016; 0:1-25. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Де-Нол® www.drflz.com.ua

Склад лікарського засобу: вісмуту субцитрату колоїдний; 1 таблетка містить: вісмуту субцитрату колоїдного еквівалентного 120 мг Bi_2O_3 , який міститься у розчині сухого вісмуту субцитрату; **допоміжні речовини:** крохмаль кукурудзяний, повідон, калію поліакрилат, макрогол 6000, магнію стеарат, гіпромелоза. **Лікарська форма.** Таблетки, плівковою вкриті оболонкою. **Назва і місцезнаходження виробника.** Астеллас Фарма Юроп Б.В./Astellas Pharma Europe B. V. **Хогемат 2**, 7942 ДЖ Менпел, Нідерланди/Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, the Netherlands. **Фармакотерапевтична група.** **Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Вісмуту субцитрат.** Код АТС A02B X05. У кислому середовищі шлунка препарат утворює на поверхні виразки і ерозій захисну плівку, що сприяє їх рубцюванню і захищає від впливу шлункового соку; збільшує синтез простагландину E2, стимулює утворення слизу і бікарбонатів, призводить до накопичення епідермального фактора росту в зоні дефекту, знижує активність пепсину і пепсиногену. Препарат має бактерицидну активність щодо *Helicobacter pylori*. Препарат практично не всмоктується зі шлунково-кишкового тракту; лише незначна кількість активної речовини надходить у кров та екскретується із сечею, при цьому концентрація вісмуту у плазмі після закінчення лікування швидко знижується. Виводиться переважно з фекаліями. **Показання для застосування.** Виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, гастрит, у тому числі спричинені *Helicobacter pylori* (у складі схем антихелікобактерної терапії); хронічний гастрит і гастродуоденіт у фазі загострення, в тому числі спричинений *Helicobacter pylori*. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини. Тяжка ниркова недостатність. **Належні заходи безпеки при застосуванні.** Можлива зміна забарвлення калу у чорний колір, у такому разі потрібно звернутися за консультацією до лікаря. Не слід приймати антацидні препарати та вживати молоко за півгодини до і через півгодини після прийому препарату, оскільки наявний шлунковий сік потрібен для формування захисного шару. Тривале застосування сполук вісмуту не рекомендується через виникнення у рідкісних випадках енцефалопатії. При дотриманні рекомендованого режиму прийому препарату ризик виникнення цього побічного ефекту дуже малий, однак протягом прийому цього препарату не рекомендується приймати інші препарати, що містять вісмут. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Не рекомендовано. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Немає даних про вплив Де-Нолу® на здатність керувати транспортними засобами або іншими механізмами. Однак подібний вплив Де-Нолу® малоімовірний. Діти. Де-Нол® можна застосовувати дітям віком від 4 років. **Спосіб застосування та дози.** **Дорослим і дітям віком від 14 років** призначати по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до їди та на ніч або по 2 таблетки 2 рази на добу. **Дітям віком від 8 до 14 років** призначати по 1 таблетці 2 рази на добу за 30 хвилин до їди. **Дітям віком від 4 до 8 років** призначати у дозі 8 мг/кг/добу; добове дозування розподіляти на 2 прийоми, але не більше 2 таблеток на добу. Таблетки необхідно запивати невеликою кількістю води. Тривалість курсу лікування – 4-8 тижнів. Протягом наступних 8 тижнів не слід приймати препарати, які містять вісмут. При наявності *Helicobacter pylori* використовувати у схемах лікування: При квадритерапії рекомендується поєднання прийому Де-Нолу® 120 мг 4 рази на добу з тетрацикліном 500 мг 4 рази на добу, метронідазолом 500 мг 3 рази на добу та інгібітором протонної помпи (омепразолом, ланзапрозолом, рабепразолом, пантопрозолом або езомепразолом) у стандартній терапевтичній дозі 2 рази на добу. Тривалість комбінованої терапії – 10-14 днів. Для поліпшення регенерації виразкового дефекту можливе подальше лікування Де-Нолом®: по 1 таблетці 4 рази на добу за 30 хвилин до їди та на ніч. **Передозування.** Трапляється у разі частого прийому великих доз препарату та може проявлятися через 10 днів симптомами, характерними для ниркової недостатності (підвищення рівня вісмуту у плазмі крові). Отруєння димеркаптопосульфонові кислотою є, як відомо, симптомами, що викликають гостре або хронічне надмірне збільшення концентрації вісмуту у крові. **Фармацевтичні характеристики. Основні фізико-хімічні властивості.** Таблетки круглі, двоопуклі, білого з кремовим відтінком кольору, з написом "gbr 152" з одного боку та знаком компанії - з іншого. Термін придатності. 4 роки. Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25° С у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 8 таблеток у блістері; по 7 або 14 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Дата останнього перегляду. 28.10.13 У випадку виникнення побічних ефектів просимо направляти інформацію до представництва Астеллас Фарма Юроп Б. В., на адресу: 04050 м. Київ, вул. Пимоненка, 13, корп. 7-В, офіс 41, тел.: 044 490 68 25, факс: 044 490 68 26.

Р.п. №UA/4355/01/01 від 28.10.2013. Існують протипоказання. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України, на www.drflz.com.ua

Інформація для фахівців охорони здоров'я, що розповсюджується на спеціалізованих заходах

ТОВ «Астеллас Фарма». 04050, м. Київ, вул. Миколи Пимоненка, 13, корп. 7В, оф. 7В/41, тел. (044) 490-68-25, факс (044) 490-68-26

DNL/2017/0011/UA/Sep/Logos



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

Редакційна колегія

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

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

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

Контактні телефони

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

Відділ передплати..... **+380 (44) 364-40-28**

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Email: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Тираж надруковано в ТОВ «Юнівест-Принт»
м. Київ-54, вул. Дмитрівська, 44-б.
Підписано до друку 31.01.2018.
Замовлення 31012018. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

3-й Східно-Європейський
Конгрес з Болю
2018

Українська асоціація з вивчення болю
За підтримки Європейської федерації болю EFIC

YABE
Європейська асоціація з вивчення болю

EFIC
Європейська федерація болю

КИЇВ
7-9 червня 2018

www.paincongress.com

Шановні колеги!
Запрошуємо Вас взяти участь у
3-му Східноєвропейському Конгресі з Болю
7-9 червня 2018 року в Києві

ЧОМУ ТРЕБА ВІДВІДАТИ КОНГРЕС?

- 1. Міждисциплінарність.** Конгрес має на меті сформувати єдиний погляд на проблему болю серед фахівців різних спеціальностей.
- 2. Європейський досвід.** Конгрес збере провідних фахівців із медицини болю з різних країн Європи та світу.
- 3. Масштаб.** Конгрес стане найбільшим у Східній Європі форумом із проблеми болю.
- 4. Практична орієнтованість.** У рамках конгресу відбудуться практичні майстер-класи та воркшопи.
- 5. Нетворкінг.** Конгрес надасть чудову можливість зустріти старих друзів та знайти нових.

ОСНОВНІ ТЕМИ:

- біль у дітей
- опіоїди і біль
- біль у попереку
- біль у суглобах
- раковий біль
- невропатичний біль
- післяопераційний біль
- орофасціальний біль
- тазовий біль
- головний біль

ПІДПISУЙТЕСЬ
на оновлення на сайті
www.paincongress.com

Приборкаємо біль разом!

Українська Асоціація з вивчення болю
YABE
Європейська асоціація з вивчення болю

Організатор: а/с77, Київ, 02232, Україна
Українська асоціація з вивчення болю

+380 (95) 100-4655
+380 (97) 179-5097

info@pain.in.ua
www.pain.in.ua

СЕРІЯ МІЖДИСЦИПЛІНАРНИХ СИМПОЗИУМІВ

PainControl
МИСТЕЦТВО КОНТРОЛЮВАТИ БІЛЬ

ЦІЛЬ – ПРИБОРКАТИ БІЛЬ

Запоріжжя	Полтава	Дніпро	Вінниця
16 березня	4 квітня	26 квітня	18 травня

Запрошуємо Вас взяти участь у заході в вашому місті.

Реєструйтесь на сайті control.pain.ua

На вас чекають практично-орієнтовані доповіді провідних спеціалістів, майстер-класи і останні оновлення в галузі медицини болю.

Українська Асоціація з вивчення болю
YABE
Divinum opus sedare dolorem

www.pain.in.ua
info@pain.in.ua
facebook.com/ukrpain
youtube.com/ukrpain

вул. Біломорська 1а, офіс 7
Київ, 02606, Україна
+38 (095) 100-4655,
+38 (097) 179-5097

Медицина как отрасль надежд в зеркалах развития и становления Национальной академии наук Украины

К 100-летию со дня учреждения ведущего научного и интеллектуального интеграла страны

Чувство собственного достоинства – вот загадочный инструмент.

Булат Окуджава

Улицы Подвысоцкого, Богомольца, Амосова, Стражеско, Пирогова в центре Киева, мемориальные доски в память Каравая, Пучковского, Буйко, Агапита, институты имени Шалимова, Ромоданова, Чеботарева, Коломийченко, Комисаренко... Это перечисление имен на карте тысячелетнего города напоминает: здесь результативно развивалась медицинская наука, творили великие личности. Средоточием блестящих представителей данной сферы изначально служил, разумеется, Университет святого Владимира и его медицинский факультет, первым деканом которого был хирург – виртуоз своего времени В.А. Каравая. Его преемником стал биохимик А.А. Садовень, подписавший, в частности, М.А. Булгакову диплом врача с отличием.

Национальное возрождение Украины, прежде всего в пределах 1918 года, знаменовало и зарождение на новых позициях медицинской науки, кристаллизированной в достижениях и персоналиях ученых в различных ее отраслях. В апреле 1918-го гетманом Украины был избран Павел Скоропадский, предпринявший ряд прогрессивных шагов. Но спустя считанные месяцы власть перешла к Директории, а затем возникла УССР, вскоре вошедшая в состав Советского Союза.

Одним из важных начинаний П. Скоропадского явилось учреждение Всеукраинской академии наук (ВУАН) – родоначальника нынешней НАН Украины. Первым ее президентом был избран талантливый естествоиспытатель В.И. Вернадский, выдвинувший, в частности, учение о ноосфере – припланетных слоях атмосферы, отражающих влияния цивилизации. Далее ВУАН возглавил натуралист и ботаник В.И. Липский. Наряду с этим глубоко знаменательно, что и в дальнейшем Академию наук Украины олицетворяли ее президенты – крупнейшие ученые: микробиолог и эпидемиолог Д.К. Заболотный, физиолог А.А. Богомолец, биохимик А.В. Палладин... С 1962 года лидером Академии является выдающийся ученый-физик, реформатор целого спектра научных отраслей, включая и медико-биологические дисциплины, академик Б.Е. Патон.

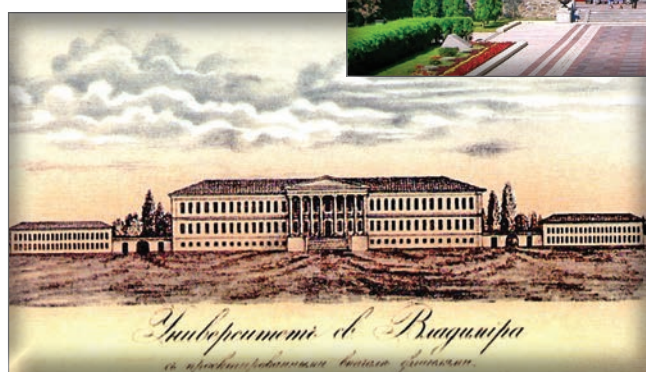
Отметим, что ученые в сфере медицинских направлений во многом составили первоначальное ядро ВУАН. Так, гигиенист и демограф, видный деятель земской санитарной медицины А.В. Корчак-Чепурковский являлся академиком ВУАН с 1921 года. С 1922 года кафедрой хирургии Главнауки, сотрудничавшей с ВУАН, руководил выдающийся хирург Н.М. Волкович, удостоенный в 1928-м звания академика. Он описал симптомы аппендицита, разработал методы лечения перелома костей, терапию риносклеромы, предложил ряд пластических вмешательств. В тот же период академиком ВУАН был избран видный терапевт, нефролог и фтизиатр Ф.Г. Яновский, создатель украинской школы интернистов.

Укажем также, что в состав АН Украины в статусе ее действительных членов входили Н.Д. Стражеско (кардиология), В.П. Протопопов (психиатрия, неврология), В.Я. Данилевский (эндокринология), Н.Ф. Мельников-Разведенков (патоморфология), В.П. Филатов (офтальмология, тканевая терапия), М.М. Губергриц (внутренние болезни), Г.В. Фольбольт (физиология), В.Н. Иванов (терапия), В.Г. Дроботько (микробиология), А.И. Ющенко (психиатрия), другие светила медицинской науки.

В 1932 году президентом АН УССР был избран крупнейший патофизиолог, академик АН УССР с 1929 года А.А. Богомолец, в числе заслуг которого создание в Москве Института гематологии и переливания крови, организация Института экспериментальной биологии и патологии НКЗ УССР (1930) и Института

клинической физиологии (1934). Основные научные исследования Александра Богомольца были посвящены патологической физиологии, эндокринологии, вегетативной нервной системе, онкологии, учению о конституциях. Кроме того, наш легендарный соотечественник создал учение о физиологической системе соединительной ткани, предложил для усиления ее иммунных функций при ряде заболеваний сыворотку АПС, широко себя оправдавшую в период Великой Отечественной войны как стимулирующее средство для заживления ран и переломов.

Знаменательно, что по инициативе А.А. Богомольца был организован цикл новаторских научных конференций в рамках АН УССР. Один из таких форумов, состоявшийся в 1934 году, был посвящен аспектам аллергии, механизмам переливания крови, борьбе со старением. Конференция 1936 года заострила внимание на проблеме недостаточности кровообращения, в 1937-м на повестке дня сообщества ученых оказались вопросы шока. Год спустя, в 1938-м, широко обсуждалась тематика, связанная с геронтологией. В 1940 году имела

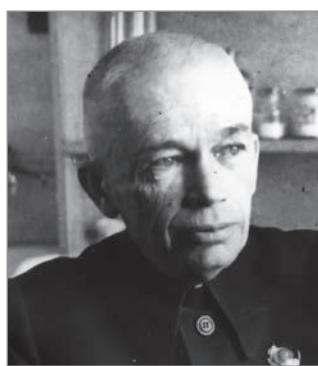


место специальная конференция в Киеве, сосредоточившаяся на лечебно-профилактическом использовании АПС. Отметим, что все эти научные дискуссии инициировались А.А. Богомольцем в условиях сложной политической обстановки.

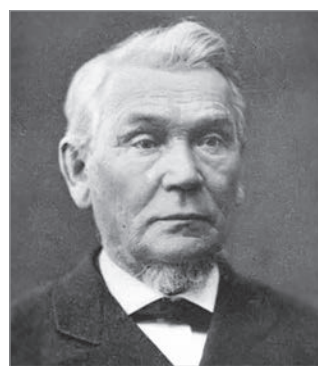
Показательно, что и в 1942 году, в эвакуации, АН УССР активно занималась предотвращением сепсиса у раненых с использованием АПС. В структуре Академии был организован научно-технический комитет содействия обороне.

Среди ученых, в рамках АН УССР развивавших аспекты медицины, были и патофизиолог Н.Н. Сиротинин, создатель метода высокогорной терапии в преодолении ряда заболеваний, включая психиатрическую патологию; член-корреспондент Н.И. Ющенко, видный хирург, сотрудничавший с А.А. Богомольцем при внедрении потенциала трансфузиологии; член-корреспондент А.И. Коломийченко, разработавший радикальные способы преодоления глухоты на почве отосклероза; членом-корреспондентом В.П. Комисаренко были предложены кортикотонин как препарат для лечения гипотонии и спленин – универсальное антитоксическое средство.

Особое место в становлении медицинской науки в параметрах ВУАН, а затем АН УССР принадлежит Институту микробиологии имени Д.К. Заболотного. Само учреждение ныне находится в Феодании, но первоначально, при участии великого врача – президента ВУАН, было расположено на нынешней Большой Житомирской; сегодня на этом здании есть мемориальная доска. В данном Институте трудились крупные микробиологи В.И. Билай, Н.М. Пидопличко, Д.Г. Затулой были созданы первые аутовакцины из микробных культур, востребованные затем



А.А. Богомолец



В.А. Каравая



В.И. Вернадский

в онкологии. В НИИ микробиологии также был синтезирован первый отечественный антибиотик – новоиманин. Здесь сохранились



уникальные коллекции микробных культур. Достаточно долгое время Институт возглавлял видный микробиолог, академик НАН Украины В.В. Смирнов, сумевший в селе Чеботарка на Винничине воссоздать в хате, где родился Д.К. Заболотный, уникальный музей с множеством подлин-

ников, напоминающих о пути гуманиста, гордости Украины.

Остановившись на многогранной фигуре академика А.В. Палладина (1895–1971), являвшегося президентом АН УССР в период с 1946 по 1962 год, вслед за А.А. Богомольцем на этом посту, нельзя не упомянуть о том, что ученый создал биохимическую школу в Харькове, а затем Институт биохимии АН УССР, ныне носящий его имя. Во время войны получил и внедрил водорастворимый аналог витамина как гемостатическое средство. Однако основные его научные исследования посвящены биохимии нервной и мышечной систем, первым начал изучение биохимии мозга, установил химическую топографию нервного элемента, основал аспекты возрастной биохимии. А.В. Палладин написал первый отечественный учебник «Биохимия». Одному из авторов этих заметок (Юрию Виленскому. – Прим. ред.) в прологе его прихода в научную журналистику довелось беседовать с А.С. Палладиным и опубликовать на этой основе статью о биохимии мозга. К слову, в этом же Институте был изучен и витамин D – основное средство лечения и профилактики рахита.

Хотелось бы также отметить и многоаспектные связи с Институт физиологии АН УССР, где после близкого знакомства с членом-корреспондентом О.А. Богомольцем, сыном легендарного А.А. Богомольца, были подготовлены публикации о мемориальном кабинете-музее его отца. Совместно с А.В. Шевко изданы книги об академике АН СССР и АН УССР П.Г. Костюке «Над океаном времени» и академике АН УССР Ф.Н. Серкове «Наука в жизни, жизнь в науке».

В период руководства АН УССР академик Б.Е. Патон, уделявший исключительно

действенное внимание развитию медицинской науки в рамках НАН, предложил, в частности, метод электросоединения живых тканей. Ряд ученых способствовали прогрессу на данных магистралях. Это академики В.А. Белицер, открывший феномен фосфорилирования в цепи, что получило мировое признание, а также вместе с К.И. Котковой выделивший белковый кровезаменитель БК-8; П.А. Богач, получивший данные о центральных и периферических механизмах мышечной деятельности, моторики пищеварительного тракта и открывший ряд механизмов гипоталамуса.

В свое время академик Б.Е. Патон сдержанно отнесся к идее президента АН СССР Н.Н. Блохина создать в Киеве южный филиал этой всесоюзной специализированной академии. В качестве альтернативы в 1990 году было учреждено Отделение проблем медицины, ныне Отделение проблем биохимии, физиологии и молекулярной биологии (академик-секретарь – С.В. Комисаренко). В развитие предначертаний А.А. Богомольца возникли специализированные институты экспериментальной и клинической онкологии во главе с академиком Р.Е. Кавецким; эндокринологии и обмена веществ во главе с академиком В.П. Комисаренко; гематологии и переливания крови, где член-корреспондент АН УССР С.С. Лаврик впервые в мире применил аутоперитрансплантации консервированного по его методике костного мозга при лечении онкопатологии.

Национальную академию наук Украины можно, таким образом, с полным правом определить в параметрах интеллектуального двигателя современной медицинской науки в Украине. Именно в ее рамках развивались Украинский НИИ онкологии и радиологии, Харьковский НИИ криобиологии, Харьковский НИИ микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова, Одесский НИИ офтальмологии и тканевой терапии имени В.П. Филатова, Украинский НИИ фармакотерапии эндокринных заболеваний имени В.Я. Данилевского, Институт молекулярной биологии и генетики (директор А.В. Ельская).

Сегодня академиками НАН Украины являются крупные ученые-медики П.Д. Фомин (хирургия), В.П. Ширококов (микробиология и вирусология), В.Ф. Чехун (экспериментальная онкология), Ю.А. Зозуля (нейрохирургия), членом-корреспондентом – А.В. Руденко (хирургия сердца). В состав НАН в статусе членов-корреспондентов входили в свое время В.Л. Ганул (онкология), М.В. Даниленко (хирургия), Ю.С. Каган (токсикология), Н.М. Сергиенко (офтальмология), В.М. Сидельников (педиатрия), А.Ф. Фролов (эпидемиология)...

В таком обзорном ключе 100-летие НАН Украины можно определить и как яркий пример развития медицинской науки в ее потенциалах и аккредитивах.

Подготовили Юрий Виленский
и Виктория Яснопольская



Ранняя высокодозовая терапия аторвастатином после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

Это исследование и предыдущие работы подтверждают необходимость снижать уровень ХС ЛПНП до целевых значений и ниже у пациентов с острыми коронарными событиями в период после выписки из стационара.

При коронарных событиях системное воспаление и эндотелиальная дисфункция тесно связаны и в совокупности формируют высокий риск, сопряженный со значительной вероятностью повторного разрыва атеросклеротической бляшки. Статины, особенно гидрофобные молекулы (аторвастатин), снижают уровень провоспалительных цитокинов, что

В данном исследовании аторвастатин продемонстрировал дозозависимые положительные эффекты: на фоне терапии указанным препаратом отмечены снижение уровней вЧСРБ, ИЛ-6 и ФНО, а также улучшение эндотелиальной функции. Это может быть связано с улучшением липидного профиля и прямым воздействием на сосуды, которые были более выраженными при раннем назначении более высоких доз препарата. Эти выводы подтверждают ключевую роль достижения целевых показателей у пациентов с острыми коронарными событиями.

Gavazzoni M., Gorga E., Derosa G. et al. High-dose atorvastatin versus moderate dose on early vascular protection after ST-elevation myocardial infarction. *Drug Design, Development and Therapy* 2017, 11: 3425-3434.

Печатается при поддержке Представительства
«Пфайзер Экспорт Би. Ви.» в Украине.
PP-LIP-UKR-0004



Ліпримар® ЦНУ НА ЛІПРИМАР® 20 РОКІВ ДОСВІДУ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ⁶

ЗНИЖЕННЯ ДО 70%⁷

СИЛА

**| ПОТУЖНЕ ЗНИЖЕННЯ ХС-ЛПНЩ^{1,2}
більш ніж на 50%**

ДОКАЗОВІСТЬ

**| ВИВЧЕНИЙ У 400 КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ
за участю 80 000 пацієнтів³**

ВПЕВНЕНІСТЬ

**| ЗНИЖУЄ РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ВЕЛИКИХ
КАРДАЛЬНИХ ПОДИЇ НА 42% ТА РИЗИК
ІНСУЛЬТУ НА 61% у дозі 10 мг на добу^{4,5}**

* у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, додатковими факторами ризику, без підвищення ХС-ЛПНЩ та хронічної серцевої недостатності, з як мінімум одним фактором ризику ХС-ЛПНЩ – коlestерин ліпопротеїнів високої щільності

Література: 1. H. Malhotra, K. Gao, Atorvastatin An Updated Review of its Pharmacological Properties and Use in Dyslipidemia, Drugs 2001; 61 (12): 1835-1881. 2. Wiebecke I, Atorvastatin, Exp Opin Pharmacother 2001; 2(5): 819-30. 3. CScP.org https://www.cscip.org/How to Find Clinical Trial Results - Доступне за посиланням http://www.cscip.org/patient/meshletters/newsletters/agr09/MH#A09_3pg. 4. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. CARDS Investigators. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Am J Kidney Dis. 2009; 54 (5): 810-819. 5. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet, 2004; 364: 685-96. 6. Koren MJ, Hunnigale DB, on behalf of the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics. The ALLIANCE study. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1772-79. 7. Pfizer internal data.

ЛІПРИМАР® (розуваstatин) є препаратом загальної біологічної активності, що належить до класу статинів. Він має властивості знижувати рівень холестерину в крові і підвищувати рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), які мають позитивний вплив на судинну систему. Розсуваючи артерії, він допомагає запобігти виникненню тромбозів, а також сприяє покращенню кровообігу. Це робить його ефективним засобом для профілактики інфаркту міокарду та інших захворювань серця. Ліпримар® показав свою безпеку та ефективність у численних клінічних дослідженнях з участю понад 80 тисяч осіб. Найвищим результатом стало досягнення зниження ризику виникнення великих кардальних подій на 42% та ризику інсульту на 61% при прийнятті дози 10 мг на день.^{4,5} Крім того, препарат продемонстрував значуще зниження рівня тригліцеридів та підвищення рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) на 50%.^{1,2} Ліпримар® рекомендований для лікування дислипідемії та первинної профілактики коронарних захворювань у пацієнтів з високим ризиком розвитку цих станів. Препарат слід використовувати суворо відповідно до рекомендацій лікаря. Ліпримар® випускається у вигляді таблеток по 10 мг та 20 мг.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Глобалекспорт Бі.Бі.» в Україні:
03308, м. Київ, вул. Амосова, 12, «Горizont Парк» бізнес-центр, 12 поверх.
Тел.: (044) 391-60-50.

Ліпримар®
Аторвастатин кальцію
Сила. Докази. Впевненість

Коморбидність сахарного діабета і артеріальної гіпертензії: цілі і особливості АГ терапії

20-22 вересня в Національному спортивному комплексі «Олімпійський» (г. Київ) відбувся XVIII Національний конгрес кардіологів України. Ключовою темою заходу став персоніфікований підхід до лікування патологій системи кровообігу на основі доказової медицини. Як відомо, кардіоваскулярні порушення частіше виникають у осіб старше 40 років, маючих, як правило, декілька супутніх захворювань. Саме тому персоніфіковане лікування в кардіології – це в першу чергу терапія, підібрана з урахуванням коморбидності.

Найбільш поширеним діагнозом в кардіології сьогодні є артеріальна гіпертензія (АГ), а ендокринологи частіше всього мають справу з великою кількістю пацієнтів з цукровим діабетом (СД). Наскільки велика в загальному числі пацієнтів частота тих, у кого мають місце обидва захворювання одночасно? Як впливає наявність СД у пацієнта з АГ на підходи до діагностики і терапії? На ці і інші питання відповів керівник



відділу симптоматичних гіпертензій ГУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України» (г. Київ), доктор медичних наук, професор Юрій Ніколаєвич Сиренко.

– АГ і СД в глобальному масштабі носять характер епідемій. Особливу небезпеку становить те, що поширеність цих захворювань протягом останніх десятиліть неухильно зростає по всьому світу. Так, в 2014 г. кількість хворих АГ в світовій популяції оцінювалась в 1,2 млрд, в той час як в кінці 1970-х гг. цей показник не перевищував 600 млн. Ще гірше ситуація з динамікою захворюваності СД. Якщо в 1975-1980-х гг. в світі було 100 млн пацієнтів з СД, то сьогодні аналогічний показник в 4 рази вище. Щоб проілюструвати небезпеку СД для життя людини, достатньо звернутися до офіційних статистичних даних Всесвітньої організації охорони здоров'я. Так, в 2015 г. на планеті зареєстровано 0,6 млн летальних випадків з причини діабету, з яких 1,5 млн – внаслідок туберкульозу і ВІЧ/СПІДу і 5 млн – внаслідок СД. Таким чином, «тихий» СД щороку уносить значно більше життів, ніж три перераховані інфекції разом узяті. Зрозуміло, що потрібно говорити про епідемію СД!

Відомо, що СД створює передумови для виникнення і загострення інших захворювань. Згідно з даними F. Contreras і співавт. (2000), поширеність АГ в загальній популяції становить близько 35%, в той час як серед хворих СД цей показник не менше 65%. Приведені цифри свідчать про те, що коморбидність АГ і СД – це дуже поширена клінічна ситуація, яка потребує окремого уваги.

В першу чергу, необхідно згадати про те, що наявність СД у пацієнта з АГ автоматично переводить його в категорію хворих з високим ризиком. Відповідно до шкали SCORE хворі АГ на фоні СД мають дуже високий ($\geq 10\%$)

ризик розвитку фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років. Це обумовлено тим, що поєднання АГ і СД збільшує ризик ураження органів-мішеней. Згідно з даними N.P. Chokshi (2013), у пацієнтів з АГ на фоні СД ризик розвитку ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності в 3 рази вище, ніж у осіб з АГ без СД. Діабет також збільшує ризик інсульту при АГ в 2 рази. Судинні ускладнення, що виникають на фоні СД, стають причиною облітерації периферических артерій (в 2-4 рази частіше, ніж при АГ без СД), прискореного розвитку і прогресування ретинопатії. Крім того, $<70\%$ випадків термінальної стадії хронічної ниркової недостатності пов'язані з АГ або СД. Haffner і співавт. (1998) встановили, що ризик розвитку ускладнень АГ при СД такий же, як після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ).

Чому у пацієнтів з АГ на фоні СД ризик завжди дуже високий? Відповісти на це питання частково допомагає вивчення профілю артеріального тиску (АД) у коморбидних хворих.

Для пацієнтів з АД на фоні СД характерні:

- відсутність нічного зниження АД (профіль non-dipper), що призводить до прискореному ураженню органів-мішеней;
- ортостатическа гіпотензія (осложнює моніторинг і вибір антигіпертензивної терапії – АГТ);
- ізольована систоліческа АГ (прискорення ураження магістральних судин) і схована, або маскована АГ;
- підвищене підвищення (резистентне до АГТ) і висока варіабельність АД.

К основним принципам лікування АГ у хворих СД 2 типу відносять зміну способу життя, зниження АД до цільових значень і корекцію супутніх факторів ризику (нормалізація рівня глюкози, призначення гіполіпеміческої і антиагрегантної терапії). Важливо нагадати, що цільовим значенням АД для більшості пацієнтів з АГ і СД на сьогодні залишається 140/90 мм рт. ст. Окремим групам хворих (не піддаються надмірній лікарственої навантаженню; молоді пацієнти з альбумінуриєю і/або АГ з ≥ 1 фактором ризику атеросклерозу) може бути показано зниження цільових рівнів АД до 130/80 мм рт. ст. (Рекомендації Американської діабетическої асоціації (ADA), 2017).

Однак, як показує практика, досягти цільових показників АД у пацієнтів з АГ на фоні СД дуже непросто. Як показали результати епідеміологіческого дослідження ДІАГНОЗ (Маньковський Б.Н., 2011), АД $<140/90$ мм рт. ст.

в Україні досягають в середньому 10,5% осіб з АГ на фоні СД 2 типу. Ще 0,5% пацієнтів мають показники АД $<130/80$ мм рт. ст. Решта 89% українських хворих з коморбидністю АГ і СД не досягають цільових рівнів АД. Згідно з даними скринінгової програми СТАТУС (2013), в Україні середні значення АД у пацієнтів з АГ на фоні СД 2 типу становлять 162/95 мм рт. ст. (для порівняння: показники АД у осіб з АГ без СД становлять 154,6/92 мм рт. ст.). Ураховуючи існуючі складнощі з досягненням контролю АД, хворі СД 2 типу вже на початковій стадії лікування потребують призначення комбінованої АГТ.

Згідно з рекомендаціями ADA 2017, оптимальна терапія АГ на фоні СД 2 типу:

- повинна включати препарати, що мають здатність знизити ризик серцево-судинних подій (інгібітори перетворення ангіотензину (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), тiazидоподібні діуретики, дигідропіридинові антагоністи кальцію);
- передбачає прийом комбінацій, як правило, для досягнення цільових рівнів АД;
- передбачає призначення іАПФ або БРА в максимально переносимій дозі в якості засобів 1-ї лінії у пацієнтів з СД і співвідношенням альбуміну мочі до креатиніну ≥ 300 мг/г креатиніну або 30-299 мг/г креатиніну.

Доказаною ефективністю в лікуванні пацієнтів з АГ на фоні СД 2 типу володіє комбінація іАПФ і тiazидного діуретика. В відомому дослідженні ADVANCE оцінювали вплив фіксованої комбінації периндоприлу/індапаміду (Нолипрел форте) на ризик розвитку мікро- і макросудинних ускладнень у хворих СД 2 типу. При цьому Нолипрел форте або плацебо призначали в доповнення до сахароснижуючого, антигіпертензивного, гіполіпеміческім і антиагрегантним засобам. В цьому дослідженні вперше у хворих АГ на фоні СД 2 типу було досягнуто одночасне зниження ризику ниркових подій, загальної і серцево-судинної смертності (рис. 1). Індапамід, що входить до складу Нолипрела форте, є оптимальним діуретиком для лікування пацієнтів з СД. В дослідженні Roush і співавт. (2015) було показано, що індапамід достовірно ефективніше (на 54%) знизив систоліческе АД, ніж гідрохлортиазид (рис. 2).

В тому ж дослідженні були продемонстровані і інші негативні ефекти терапії гідрохлортиазидом у пацієнтів з СД в порівнянні з лікуванням індапамідом. В частині, при прийомі

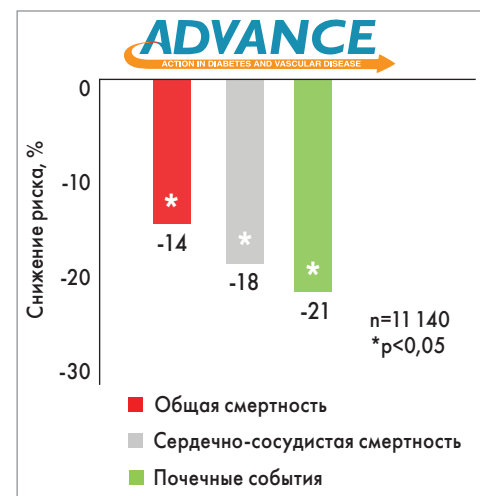


Рис. 1. Зниження ризику ниркових подій, серцево-судинної і загальної смертності при прийомі препарату Нолипрел форте: результати дослідження ADVANCE (2007)

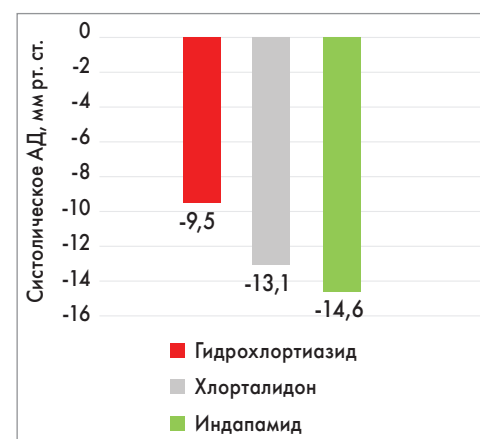


Рис. 2. Порівняльна антигіпертензивна ефективність тiazидних діуретиків (Roush et al., 2015)

гідрохлортиазиду відзначали відсутність 24-годинного контролю АД, негативний вплив на метаболіческіе процеси, не було доказів зниження мікроальбумінурії. В той же час індапамід забезпечує 24-годинний контроль АД, метаболічески нейтральний, а також довів переважну в порівнянні з такою ж гідрохлортиазидом антигіпертензивну ефективність і можливість впливати на органи-мішені. Індапамід ефективніше гідрохлортиазиду контролює АД впродовж доби. Також тільки для індапаміду існують дані про зменшення гіпертрофії лівого шлуночка і мікроальбумінурії у хворих з СД. В іншому дослідженні (Semenkin et al., 2006) також було показано, що прийом гідрохлортиазиду у пацієнтів з СД збільшує рівень тригліцеридів на 15,3%, глюкози – на 12,2%. В той же час перехід хворих на терапію препаратом Нолипрел Бі-форте, що містить 2,5 мг індапаміду, дозволяє нормалізувати рівень як тригліцеридів, так і глюкози крові.

В Україні проводилось дослідження ПРАКТИК (Сиренко Ю.Н., Маньковський Б.Н. і співавт., 2012), метою якого було оцінити ефективність Нолипрела Бі-Форте в умовах реальної клініческої практики. В дослідженні взяли участь 762 пацієнти з АГ і СД 2 типу. Середній рівень АД на момент включення становив 174/101 мм рт. ст., незважаючи на те, що 94% хворих уже отримували якусь АГТ. Всіх учасників перевели на прийом комбінації периндоприлу 10 мг / індапаміду 2,5 мг (Нолипрел Бі-форте). Через 12 нед

Сполучення хондроїтинсульфату та глюкозаміну в лікуванні остеоартрозу: знеболювання, покращення функції, сповільнення деградації хряща

Остеоартроз (ОА) – це інвалідизуюче захворювання, поширеність якого протягом останніх десятиліть невинно підвищується. Старіння популяції внаслідок збільшення тривалості життя є одним з чинників цієї тенденції, однак поширеність ОА в молодшому віці також зростає (Jordan J.M. et al., 2007; Roos E.M., 2005). В епідеміологічному дослідженні, проведеному у Швеції серед осіб віком 54-84 роки, захворюваність на рентгенографічно підтверджений ОА колінного суглоба становила 25,5%, на симптоматичний ОА колінного суглоба – 15,4% (Turkiewicz A. et al., 2014).

Крім побутового чи професійного травматизму, причиною ОА в молодих пацієнтів може бути участь у спортивних змаганнях чи занадто сильне фізичне навантаження на тлі низької тренуваності, що здатні призвести до прогресивного ураження хряща та вторинного ОА (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017).

Хоча ОА є хворобою суглобів, він уражає не тільки хрящ, а й субхондральну кістку та синовіальну мембрану, що підлягають метаболічній та структурній перебудові в процесі прогресування хвороби (Samuels J. et al., 2008). Багатогранність патогенезу ОА обумовлює складність визначення оптимальної тактики лікування цього стану. Крім того, описані різні фенотипи ОА (пов'язаний з ожирінням, з віковими змінами, викликаний механічним навантаженням), які потребують розроблення спеціалізованого та стратифікованого лікування (Conaghan P.G., 2013).

На сьогодні терапія ОА переважно є симптоматичною, тобто спрямованою на зниження болю та покращення функції суглоба. Відповідно до опублікованих рекомендацій лікарська тактика при ОА передбачає сполучення нефармакологічних та фармакологічних методів. Проте контроль симптомів – це не єдина мета, якої слід досягати у хворих з ОА. Оптимальне лікування цієї хвороби повинно включати збереження структур суглоба, покращення якості життя пацієнтів та хороший профіль безпеки застосовуваних засобів (Hochberg M. et al., 2013). Врахування побічних ефектів та запобігання їх розвитку є вкрай важливим, зважаючи на постійне використання хворими з ОА інших медикаментів, зокрема нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (Zhang W. et al., 2007).

На початкових стадіях ОА виникають вогнищеві ураження хряща, що часто мають безсимптомний перебіг, однак у разі неповноцінного чи відсутнього лікування можуть розвинути в клінічно виражений артрит. Лікування ОА в пацієнтів старшого віку передбачає реконструкцію суглоба (артропластику), яку слід розглядати як терапію порятунку, що потребує подальшої модифікації способу життя, у т. ч. відмови від спорту чи інтенсивних фізичних навантажень. Крім того, через деякий час пацієнтам після артропластики необхідне повторне хірургічне втручання. Зважаючи на зазначене, такий варіант не є найкращим для активних та/або молодих пацієнтів навіть при тяжкому ОА (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). Це обумовлює потребу в неінвазивних методах лікування, найбільш поширеними серед яких на сьогодні є анагетики та НПЗП. Однак ці медикаменти часто викликають важкі побічні ефекти, у т. ч. з боку шлунково-кишкового тракту та кардіоваскулярної системи. Крім того, оскільки НПЗП є суто симптоматичними засобами, які не впливають на причини та перебіг хвороби, вони зазвичай потребують довготривалого вживання, що збільшує ризик побічних дій (Towheed T.E. et al., 2006; Garner S.E. et al., 2005; Wielage R.C. et al., 2013).

При ранньому ОА, коли немає вираженого ушкодження суглоба, методом вибору є консервативне лікування, що включає велику кількість підходів: від нефармакологічних методик до дієтичних добавок та ін'єкційного введення медикаментів

у суглоб. Покращення гомеостазу суглоба та протидія ушкодженню суглобових тканин шляхом стимуляції регенеративних процесів особливо успішне саме при ранньому артриті, коли втрата тканини та інші анатомічні зміни ще перебувають на початкових стадіях (Filardo G. et al., 2016). Крім знеболювальних та протизапальних засобів, у край важливим є застосування при ОА хворобомодифікуючих препаратів (ХМП), що спроможні шляхом впливу на відповідні патобіохімічні каскади сповільнити перебіг захворювання, зменшити запалення і загальмувати руйнування суглобового хряща та інших компонентів суглоба (субхондральної кістки, синовіальної мембрани) (Manno R.L. et al., 2012; Losina E. et al., 2013; Davies P.S. et al., 2013).

Двома головними хондропротекторними агентами, що потенційно здатні виступати в ролі ХМП, є хондроїтинсульфат (ХС) та глюкозамін (ГА) (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). ГА та ХС використовуються в медицині більше 40 років (Vangsness C.T. et al., 2009) та продемонстрували сприятливий вплив на метаболізм різних клітин, задіяних у патогенезі ОА, а сполучення цих речовин виявилося високоефективним стосовно зменшення болю, збільшення об'єму рухів у суглобі та модифікації перебігу хвороби (Mantovani V. et al., 2016). На основі лабораторних та експериментальних досліджень було визначено, що ці речовини можуть бути дієвими засобами для збереження хряща при ранньому ОА, а це супроводжується зменшенням клінічної симптоматики та поліпшенням функції ураженого суглоба. Клінічні випробування підтвердили ефективність цих засобів при пероральному застосуванні (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). Метааналіз F. Richy та співавт. (2003), що включав 15 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), показав достовірну ефективність ГА щодо всіх оцінюваних кінцевих точок, у т. ч. за звуженням суглобової щілини та оцінкою за індексом WOMAC. ХС виявився дієвим стосовно індексу Лекена, рівня болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), рухомістю. Безпечність обох речовин була оцінена як відмінна.

Встановлено, що ГА та ХС характеризуються протизапальною та антиоксидантною дією (Iovu M. et al., 2008; Largo R. et al., 2003; Chan P.S. et al., 2006; Bak Y.K. et al., 2014; Kantor E.D. et al., 2013). Зокрема, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження S.L. Navarro та співавт. (2015) встановило, що застосування комбінації цих речовин статистично достовірно знижує середню концентрацію С-реактивного білка в сироватці крові (на 23% порівняно з плацебо).

Подібні результати були отримані і S. Reichenbach та співавт. (2007), що провели аналіз 22 РКД чи квазі-РКД (n=3846), порівнюючи ХС з плацебо або відсутністю втручання. Автори виявили, що ХС істотно

зменшував біль (на 1,6 см за 10-сантиметровою ВАШ). Проведений T.E. Towheed та співавт. (2005) Кокранівський огляд РКД, що вивчали ефекти ГА, виявив докази того, що ГА забезпечував зниження болю на 22% від вихідного рівня, знижував оцінку за індексом Лекена на 11%, що значно перевищувало показники плацебо. Також ГА зменшував сумарну оцінку за шкалою WOMAC та покращував загальний стан пацієнта згідно з оцінкою лікаря. Крім того, було однозначно встановлено, що ГА характеризується відмінним профілем безпеки з частотою ускладнень терапії на рівні плацебо і суттєво нижчою за показник для НПЗП. Більш новий огляд J.A. Singh та співавт. (2015), що включав 42 РКД, показав, що ХС (у вигляді монотерапії чи комбінації з ГА) значно перевищував плацебо за знеболювальним ефектом на тлі меншого ризику побічних явищ, ніж у групах іншого лікування.

Усі системні огляди односторонньо підтвердили високий профіль безпеки ГА та ХС. Загалом за кількістю побічних ефектів, у т. ч. серйозних, та відмов від лікування не було виявлено різниці між цими хондропротекторами та плацебо (Reichenbach S. et al., 2007; Wandel S. et al., 2010; Richy F. et al., 2003).

ГА є водорозчинним аміномоносахаридом, надзвичайно поширеним у людському організмі, зокрема в хрящовій частині суглобів, де ця речовина відіграє роль важливого складника глікозаміногліканів матриксу хряща та синовіальної рідини. Вважається, що ГА має важливе значення в регуляції анаболічних процесів у хрящі та в синтезі синовіальної рідини, а також пригнічує дегенеративні зміни в суглобі завдяки вираженим протизапальним та антиоксидантним властивостям (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). ГА впливає на цитокінопоередковані метаболічні шляхи, керуючи рівнем запалення, деградацією хряща та імунною відповіддю. Імуномодуюча активність ГА полягає в пригніченні експресії та/або активності кatabолічних ферментів (фосфоліпази А2, матриксних металопротеїназ та агреканаз) (Chan P.S. et al., 2006; Imagawa K. et al., 2011; Dodge G.R., Jimenez S.A., 2003; Piperno M. et al., 2000). ГА також здатен знижувати рівень прозапального інтерлейкіну (ІЛ) 1 у синовіальній рідині (Calamia V. et al., 2010; Largo R. et al., 2003; Reginster J.Y. et al., 2003). Описані вище впливи призводять до зменшення інтенсивності запалення та сповільнення деградації суглобового хряща, тобто гальмування перебігу ОА. Крім антикатаболічної дії, ГА має і власні анаболічні властивості, наприклад стимулює продукцію гіалуронової кислоти синовіальною мембраною (Uitterlinden E.J. et al., 2006). Враховуючи комплексний вплив на метаболізм хряща та роль попереміжника глікозаміногліканів, можна стверджувати, що засоби на основі ГА спроможні стимулювати синтез компонентів хряща та знижувати їх руйнування.

Дослідження на тваринних моделях підтвердили анаболічний та антикатаболічний вплив ГА на хрящ. Синтетичний аналог цієї речовини продемонстрував протизапальні та антиартритичні властивості в дослідженні на щурах (Jawed H. et al., 2011). В інших випробуваннях також повідомлено про посилення синтезу протеогліканів, відтермінування деградації хряща та зниження тяжкості і швидкості прогресування артриту під впливом ГА (Oegema T.R. et al., 2002; Wen Z.H. et al., 2010).

ХС, у свою чергу, є сульфатованим глікозаміногліканом, що є одним з головних складників позаклітинного матриксу суглобового хряща. ХС відіграє важливу роль у створенні осмотичного тиску, що забезпечує розширення матриксу хряща та необхідний натяг у колагеновій сітці (Bali J.P. et al., 2001). Ці ефекти надають хрящу резистентності та еластичності водночас, що дозволяє витримувати навантаження розтягом при різних видах рухів (Martel-Pelletier J. et al., 2010). Як і ГА, екзогенний ХС протидіє ОА трьома головними напрямками: реалізує анаболічну дію шляхом стимуляції продукції позаклітинного матриксу хряща, пригнічує запальні медіатори та сповільнює дегенерацію хряща (Kubo M. et al., 2009). Дослідження показали, що ХС протидіє ефектам ІЛ-1 β (фактора, що індукує запалення суглоба та дегенерацію хрящової тканини), відіграючи таким чином хондропротекторну роль (Legendre F. et al., 2008; Jomphe C. et al., 2008). Крім того, ХС сприятливо впливає на субхондральну кістку, зменшуючи її резорбцію (Tsubaki M. et al., 2007; Kwan Tat S. et al., 2008). Дослідження на тваринах показали, що при пероральному чи внутрішньом'язовому введенні ХС спостерігається достовірно вищий вміст у хрящі протеогліканів, ніж у контрольній групі (Uebelhart D. et al., 1998). Також було встановлено, що ХС істотно знижує інтенсивність колагенолізу (Bassleer C.T. et al., 1998). Цікаво, що вплив ХС на дегенеративні хондропатії при ОА є більш вираженим, ніж на нормальні хондропатії (Legendre F. et al., 2008; Lippello L., 2003).

Важливим аспектом у застосуванні ХС та ГА є тривалість лікування (Vangsness C.T. et al., 2009). Існують дослідження, що демонструють клінічну ефективність цих препаратів вже через 4-12 тижнів лікування (Bourgeois P. et al., 1998; Noack W. et al., 1994), однак у недавніх та більш високої якості РКД зауважено, що для досягнення результату подібні засоби слід приймати протягом 3-6 міс або навіть щонайменше 6 міс. Системний огляд Y.H. Lee та співавт. (2010) виявив протекторний ефект ГА стосовно звуження суглобової щілини після 3 років застосування препарату, і ХС – після 2 років. Автори зробили висновок, що ГА та ХС спроможні відтермінувати появу рентгенологічних знаків прогресування ОА колінного суглоба після щоденного прийому цих засобів упродовж 2-3 років.

Щодо ГА та ХС існують і суперечливі точки зору, що іноді ґрунтуються на недосконалих дослідженнях. Наприклад, відсутність впливу цих хондропротекторів на звуження суглобової щілини, виявлена S. Wandel та співавт. (2010), можна пояснити обмеженнями рентгенографічного методу визначення цього показника, що на сьогодні вважається недостатньо точним та надійним. Гетерогенність результатів

деяких досліджень, що не показали вираженої переваги хондропротекторів над плацебо, можна пояснити особливостями застосування цих засобів (дозуванням, тривалістю призначення ліків, часом спостереження, використанням супутньої терапії (знеболювальні засоби, НПЗП, фізіотерапія), а також відмінностями в методології досліджень (критерії включення та виключення, алгоритми лікування) (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017).

Оскільки ГА та ХС характеризуються синергічною дією, їх комбінація в різних дослідженнях продемонструвала більш виразний знеболювальний та хондропротекторний ефект у порівнянні з плацебо чи з ГА або ХС у вигляді монотерапії. У дослідженні GAIT, в якому препарати призначалися в дозі 500 мг ГА та 400 мг ХС 3 р/добу, показано, що така комбінація призводила до зменшення болю та покращення функції суглоба у хворих з ОА колінного суглоба з інтенсивністю болю від помірної до значної (Clegg D. et al., 2006). Автори дійшли висновку, що сполучення ГА та ХС є більш ефективним, ніж призначення цих засобів окремо. Сприятливий вплив комбінації зазначених хондропротекторів на прогресування структурних змін при ОА колінного суглоба був також підтверджений у когортному дослідженні Ініціативи ОА Національного інституту здоров'я Великої Британії. У хворих, які приймали цю комбінацію впродовж 2 років, у певних ділянках суглоба зменшився об'єм втрати хрящової тканини за даними кількісної магнітно-резонансної томографії, що свідчить про хворобомодифікуючий ефект сполучення ГА та ХС (Martel-Pelletier J. et al., 2013). У подвійному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому протягом 2 років спостерігали за 605 пацієнтами з ОА колінного суглоба, після стандартизації за статтю, індексом маси тіла, вихідною тяжкістю хвороби та наявністю/відсутністю вузликів Гебердена було виявлено, що вживання комбінації ГА та ХС призводило до статистично достовірного зменшення звуження суглобової щілини порівняно з плацебо, при цьому монотерапія ГА чи ХС таким результатом не супроводжувалася (Fransen M. et al., 2014).

Знеболювальний ефект поєднання ГА та ХС є не просто досить вираженим, а навіть зіставним з дією НПЗП. У подвійному сліпому РКД MOVES (Hochberg M.C. et al., 2016), що включало 606 пацієнтів з ОА 2-3 ступеня за шкалою Келлгрена-Лоуренса з вираженим больовим синдромом (>300 за WOMAC), хворих було рандомізовано в групи целекоксибу (200 мг) та комбінації ГА (1500 мг) і ХС (1200 мг). Лікування тривало 6 міс. Автори виявили, що сполучення цих хондропротекторів та целекоксибу однаково ефективні в зменшенні болю та скутості. Рівень болю за WOMAC знизився на 50% в обох групах, показник скутості — на 46,9% у групі ГА + ХС та на 49,2% в групі целекоксибу (різниця недостовірною), а функція суглоба покращилася/не змінилася в 54,5% пацієнтів групи ГА + ХС та в 53,6% учасників групи целекоксибу (різниця недостовірною).

Узагальнюючі метааналізи та РКД продемонстрували, що прийом ГА та ХС може супроводжуватися зменшенням вживання НПЗП чи парацетамолу (Kahan A. et al., 2009; Lagnaoui R. et al., 2006; Leeb B.F. et al., 2000; Herrero-Beaumont G. et al., 2007). Наприклад, нещодавнє багатоцентрове дослідження С.С. Родіонової та Н.О. Єськіна (2016) включало 3077 хворих з ОА колінних суглобів I-II стадії, 56,2% з яких були вимушені приймати НПЗП задля зменшення больових відчуттів. Результати показали, що застосування комбінації ГА (500 мг) та ХС (500 мг) у дозі 1 таблетка 2 р/добу протягом 1 міс призводило до достовірного зниження болю. Далі препарат призначався в дозі 1 таблетка 1р/добу впродовж 2 міс. Автори розраховали, що потреба в НПЗП через 1 міс хондропротекторної

терапії зменшується на 6,8%, а через 3 міс — на 37,3%.

Препарат Терафлекс («Байер Консьюмер Кер АГ», Швейцарія) містить 500 мг D-глюкозаміну гідрохлориду та 400 мг натрію хондроїтинсульфату в 1 капсулі. Показаннями до прийому Терафлексу є первинні та вторинні ОА, остеохондрози, плечолопатковий періартрит, переломи. Узагальнюючи описані вище ефекти ГА та ХС, можна стверджувати, що Терафлекс характеризується позитивним співвідношенням користь/ризик, особливо для пацієнтів старшого віку з наявними коморбідними станами, які обмежують довготермінове вживання НПЗП. З другого боку, призначення Терафлексу доцільне і в молодих осіб, перебіг артритів в яких тільки розпочинається, що уможливує активний вплив на патогенетичні процеси. На думку Y. Henrotin та спів-авт. (2014), відмова від призначення ГА та ХС при ОА супроводжується зростанням ризику

ятрогенних уражень унаслідок надмірного вживання НПЗП та інших знеболювальних засобів, які в багатьох країнах продаються без рецепта, тобто без контролю та нагляду лікаря. Автори вважають, що практикуючі лікарі повинні відповідально інтегрувати індивідуальні ризики, супутні захворювання, інші характеристики та особисті побажання кожного пацієнта з ОА з метою підбору найбільш безпечного та ефективного лікування.

Таким чином, ОА різних суглобів є поширеним інвалідизуючим захворюванням, частота якого зростає як серед осіб старшого віку, так і серед молодих дорослих. Традиційне симптоматичне лікування НПЗП супроводжується значною кількістю ризиків, серед яких — розвиток гастропатій із шлунковими кровотечами, виникнення серцевої недостатності, погіршення функції нирок тощо. Призначення комбінації хондропротекторних агентів глюкозаміну

та хондроїтинсульфату (Терафлекс, «Байер Консьюмер Кер АГ», Швейцарія) дозволяє знизити вираженість болю та скутості, покращити функцію суглоба, сповільнити руйнування хряща та синовіальної оболонки, загальмувати резорбцію субхондральної кістки, поліпшуючи якість життя та довготривалий прогноз для пацієнта. Не менш важливим аспектом є те, що прийом Терафлексу дозволяє знизити кількість застосовуваних НПЗП, зменшуючи ризик ятрогенних ушкоджень травної, серцево-судинної та сечової систем. У всіх відомих на сьогодні дослідженнях компоненти Терафлексу та їх сполучення продемонстрували відмінний профіль безпеки, зіставний з плацебо, що забезпечує цьому препарату провідні місця за співвідношенням користь/ризик.

Підготувала Лариса Стрільчук



ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ





**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА
ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс®
по 3 капсули
на добу

**ПОСИЛЕНА
ЗНЕБОЛЮЮЧА
ДІЯ***



**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс®
по 2 капсули 3 рази
на добу після прийому їжі



theraflex.com.ua

*До складу Терафлекс Адванс® на відміну від Терафлекс®, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен. Реклама лікарського засобу. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Повна інформація про лікарський засіб наведена в інструкції для медичного застосування. РП № UA/7749/01/01 від 17.01.2018, № UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер» 04071, вул. Верхній Вал 4-Б L.UA.MKT.CH.02.2018.0055

Лечение артериальной гипертензии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее важных проблем современного здравоохранения. Осложнения АГ, ассоциированные с повышенным риском некоторых тяжелых коморбидных состояний, включая инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), застойную сердечную недостаточность (СН), почечную недостаточность, ежегодно приводят к 9,4 млн летальных исходов во всем мире. Около 45% смертей вследствие патологии сердца и около 51% летальных исходов в результате инсульта опосредованы АГ (WHO, 2013).

АГ: глобальный кризис здравоохранения

В 2008 г. распространенность АГ среди взрослых старше 25 лет составляла 40%. Это количество в последние декады резко возросло: от 600 млн в 1980 г. до 1 млрд — в 2008 г. (WHO, 2013). Существуют значительные колебания в зависимости от географического региона. Более высокие показатели наблюдаются в развивающихся странах, например, 46% в Африке против 35% в Америке (WHO, 2013).

Согласно определению, АГ — это состояние, сопровождающееся повышением систолического артериального давления (САД) >140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) >90 мм рт. ст. (Whitworth J.A., 2003; Mancia G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014). Основные факторы риска АГ идентифицированы, многие из них связаны с образом жизни, в частности ожирение, недостаточная физическая активность, курение, нерациональное питание (Seven E., 2015; Kotchen T.A., 2010; Lelong H. et al., 2015).

Артериальное давление (АД) определяется двумя основными факторами: сердечным выбросом (СВ) и периферическим сопротивлением кровеносных сосудов (Mayet J., Hughes A., 2003). В свою очередь, СВ зависит от объема выброса (т. е. объема крови, выбрасываемого при каждом сокращении левого желудочка) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Увеличение объема крови (например, при длительном чрезмерном употреблении соли), приводящее к адаптивному возрастанию объема выброса и ЧСС, способно повышать АД. Периферическое сопротивление — показатель, позволяющий оценить структуру и функции сосудов; таким образом, уменьшение эластичности или сужение артерий является другой причиной повышения АД (Mayet J., Hughes A., 2003). АД регулируется генетическими факторами, образом жизни, влиянием окружающей среды, а также непосредственно симпатической нервной системой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) (Atlas S.A. et al., 2007; Joynet M.J. et al., 2010). Поскольку в контроле АД задействовано множество физиологических и биохимических путей, иногда сложно определить точные причины его повышения.

Лечение антигипертензивными препаратами (АГП) следует начинать в случае, если САД превышает 140 мм рт. ст. и/или же ДАД — 90 мм рт. ст. Эти же показатели являются целевыми (Whitworth J.A., 2003; Mancia G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014; James P.A. et al., 2014). Эффективное лечение АГ способно существенно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в т. ч. от ИМ — на 15%, от инсульта — на 40% (Whitworth J.A., 2003).

Применяемые АГП

Основными классами АГП являются блокаторы кальциевых каналов (БКК), β-блокаторы (ББ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II

(БРА) (Whitworth J.A., 2003; Mancia G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014; James P.A. et al., 2014). Их действие направлено преимущественно на один из основных механизмов АГ: экскрецию натрия почками, тонус сосудов, работу сердца. Согласно современным рекомендациям, клинически значимых отличий между различными классами АГП не существует, поэтому выбор препарата должен быть индивидуализирован в соответствии с расой, возрастом пациента и коморбидными состояниями (Whitworth J.A., 2003; Mancia G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014; James P.A. et al., 2014; Leung A.A. et al., 2016).

Блокаторы кальциевых каналов

Кальциевые каналы обеспечивают приток ионов кальция внутрь сократительных клеток мускулатуры сердца и сосудов. Это увеличивает сократительную способность мышц, что ведет к возрастанию СВ и вазоконстрикции и, соответственно, повышает АД. БКК снижают поступление кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что угнетает действие вышеописанных прессорных механизмов (Zamponi G.W. et al., 2015).

Основные БКК включают дигидропиридины (амлодипин, фелодипин, нифедипин) и недигидропиридиновые препараты (дилтиазем, верапамил). Действие дигидропиридинов преимущественно направлено на вазодилатацию, в то время как средства второй группы расширяют артерии в меньшей степени, снижая также ЧСС и сократительную способность сердца (Elliott W.J., Ram C.V., 2011). БКК могут применяться в качестве монотерапии или составляющей комбинированного лечения (Whitworth J.A., 2003; Mancia G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014; James P.A. et al., 2014).

β-Блокаторы

Симпатическая иннервация сердца частично опосредована β₁-адренорецепторами. Активация симпатической нервной системы повышает СВ путем увеличения объема выброса и ЧСС. ББ, особенно β₁-селективные, угнетают симпатическую активность, снижая системное АД. β₁-Рецепторы также стимулируют выделение ренина — ключевого компонента, активирующего РААС (Atlas S.A., 2007). Повышение уровня циркулирующего ренина непрямым путем вызывает вазоконстрикцию, помогая активировать мощный вазоконстриктор ангиотензин. Поскольку сужение кровеносных сосудов способно повышать АД, угнетение секреции ренина путем блокады β₁-рецепторов также уменьшает показатели давления. Однако использование β₁-селективных блокаторов (атенолол, бисопролол, карведилол, метопролол) в виде монотерапии не всегда рекомендовано (Mancia G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014). Метаанализы показали, что ББ могут быть менее действенными, чем другие классы АГП, в снижении уровня общей смертности и частоты инсультов, однако они высокоэффективны у пациентов с хроническими ССЗ и недавним ИМ (Mancia G. et

al., 2013; Law M.R. et al., 2009; Wiysonge C.S. et al., 2012; Gradman A.H. et al., 2011).

Диуретики

Тиазидоподобные диуретики (хлорталидон, гидрохлортиазид, индапамид) препятствуют реабсорбции натрия в дистальных канальцах, вследствие чего уменьшается реабсорбция воды; следовательно, увеличивается объем мочи, снижается объем крови и АД (Hughes A.D., 2004). Однако предлагаются и альтернативные объяснения гипотензивного действия, например, прямое вазодилатирующее воздействие тиазидов (Duarte J.D., Cooper-DeHoff R.M., 2010).

Петлевые диуретики (фуросемид) препятствуют реабсорбции натрия, кальция и калия в восходящем колоне петли Генле (Krakoff L.R., 2005). Хотя петлевые диуретики обладают более мощным диуретическим действием, чем тиазидные, они обеспечивают более слабый антигипертензивный эффект и характеризуются меньшей продолжительностью действия (Ogihara T. et al., 2009).

Диуретики часто применяются в виде монотерапии или компонента комбинированного лечения (Whitworth J.A., 2003; Mancia G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014). Особенно результативны эти препараты у пациентов с СН, больных >60 лет и представителей некоторых этнических групп (Whitworth J.A., 2003; Weber M.A. et al., 2014).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Снижение АД вызывает высвобождение ренина почками. В свою очередь, ренин расщепляет белок ангиотензиноген до промежуточного неактивного пептида ангиотензина I. Ангиотензинпревращающий фермент расщепляет ангиотензин I до активного ангиотензина II — протеина, способного повышать АД несколькими путями, в т. ч. вызывая вазоконстрикцию, активируя симпатическую нервную систему, усиливая реабсорбцию электролитов почками (Atlas S.A., 2007). Блокируя превращение ангиотензина I в ангиотензин II, ИАПФ предупреждают активацию этих прессорных путей и снижают АД.

Применение ИАПФ (эналаприл, рамиприл) возможно у большинства пациентов в виде моно- или составляющей комбинированной терапии. Этот класс является одним из наиболее часто применяемых АГП. Крупные метаанализы показали, что ИАПФ так же эффективны в предупреждении инсультов, как и другие четыре класса основных АГП (Law M.R. et al., 2009). Эти средства также способны улучшать прогноз у пациентов с АГ и хроническим заболеванием почек (James P.A. et al., 2014).

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II

Ангиотензин II осуществляет прессорное действие, связываясь с рецепторами

ангиотензина, расположенными в гладкомышечных клетках сосудов, сердца и почек. БРА снижают АД, предупреждая связывание ангиотензина II с этими рецепторами (Atlas S.A., 2007; Burnier M., 2001). БРА (азилсартан, кандесартан, лозартан, телмисартан, валсартан) особенно эффективны у пациентов с хронической СН, однако могут быть не настолько действенны, как ИАПФ, в предотвращении ИМ или для представителей некоторых этнических групп (Mancia G. et al., 2013; James P.A. et al., 2014; Burnier M., 2001). Как и ИАПФ, БРА рекомендованы для пациентов с хроническим заболеванием почек (James P.A. et al., 2014).

Комбинированная терапия

Как и большинство биологических процессов, АД регулируется несколькими отдельными механизмами, что позволяет контролировать гомеостаз в случае нарушения одного из них. Эта комплексная регуляция способна осложнять лечение АГ, поскольку фармакотерапия, направленная на один специфический прессорный путь, часто приводит к его усилению или активации параллельных путей, ограничивая продолжительность использования препаратов (Atlas S.A., 2007). Мультифакторная природа заболевания часто делает невозможным установление точной специфической причины АГ у пациента и, соответственно, назначение прицельной фармакотерапии. Таким образом, неудивительно, что монотерапия часто оказывается неэффективной в достижении целевых показателей АД. Приблизительные оценки показывают, что 75% больных с АГ не достигают целевого давления, получая один АГП (Gradman A.H. et al., 2011). Этот феномен отмечается для всех классов АГП. Метаанализ 354 исследований (Law M.R. et al., 2003) продемонстрировал, что монотерапия стандартными дозами АГП любого класса приводит только к умеренному снижению АД (около 8,5-10,3/4,4-5,9 мм рт. ст.).

Комбинированное лечение является более результативным (Law M.R. et al., 2003; Wald D.S. et al., 2009; Hansson L. et al., 1998). В многочисленных исследованиях отмечена необходимость применения нескольких АГП для эффективного контроля АД. В частности, испытание HOT (Hypertension Optimal Treatment) показало, что среди пациентов, получавших БКК как препарат первой линии, 41 и 28% для достижения целевого АД нуждались в применении ИАПФ или ББ соответственно (Hansson L. et al., 1998). Рекомендации по лечению АГ предлагают широкий спектр комбинаций АГП, выбор которых зависит от клинических характеристик пациента (Mancia G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014; Gradman A.H. et al., 2011). Оптимальными комбинациями являются те, которые были проверены в рандомизированных клинических исследованиях, в т. ч. двухкомпонентные сочетания тиазидоподобного диуретика, ИАПФ, БКК или БРА с исключением комбинации ИАПФ и БРА (Mancia G. et al., 2013; James P.A. et al., 2014; Gradman A.H. et al., 2011). Для всех терапевтических методов контроля АД характерны свои преимущества и недостатки. Например, ИАПФ и БРА противопоказаны при беременности. Другим препаратам следует отдавать предпочтение

при специфических коморбидных состояниях, в частности ББ и БКК при стенокардии (Mancia G. et al., 2013).

Способность комбинации различных АГП воздействовать на более чем один прессорный путь позволяет преодолеть большинство ограничений, существующих для монотерапии. Важно, что эффекты, направленные на разные механизмы АГ, могут быть аддитивными. Уровень выраженности суммарного эффекта зависит от степени различия действия препаратов, отсутствия «перекрывания» эффектов. Метаанализ 42 независимых исследований продемонстрировал, что добавление препарата другого класса АГП к тиазидному диуретику, ББ, ИАПФ или БКК приводило практически к удвоению средней разницы снижения САД под воздействием препарата и плацебо (Wald D.S. et al., 2009). То же исследование выявило, что добавление препарата другого класса способствовало большему снижению САД (в 5 раз), чем удвоение дозы первоначального средства; подобная закономерность наблюдалась для всех классов исследованных АГП. Наличие аддитивных эффектов разных классов АГП было подтверждено дальнейшим метаанализом 50 исследований (119 плацебо-контролируемых сопоставлений комбинации 2 препаратов с соответствующей монотерапией). Он подтвердил, что эффективность всех исследуемых комбинаций была аддитивной (Law M.R. et al., 2003).

Поскольку результативность комбинированной терапии обеспечивается более низкими дозами действующих веществ, а побочные действия (ПД) большинства АГП являются дозозависимыми, комбинированная терапия позволяет улучшить общую переносимость лечения по сравнению с таковой при увеличении дозы одного препарата (Gradman A.H. et al., 2011; Abdul Rahman A.R. et al., 2015). В то время как частота ПД у пациентов, получающих один АГП, составляет около 5,2% (варьирует в пределах 3,6-6,6%), этот показатель для больных, принимающих 2 препарата, находится на уровне 7,5% (5,8-9,3%), что значительно ниже, чем предполагаемая частота ПД в случае их аддитивности, оцениваемая в 10,4% (Law M.R. et al., 2003).

Фиксированные комбинации обеспечивают лучший контроль АД по сравнению со свободными комбинациями отдельных препаратов

Важной проблемой при использовании нескольких препаратов является низкая приверженность пациента к лечению. Потребность принимать множество медикаментов создает дополнительную нагрузку на больного, потенциально влияя на комплаенс. Анализ крупной когорты пациентов в США показал, что приверженность обратно пропорциональна количеству назначенных АГП: показатели для больных, принимающих 1, 2, 3, или 4 средства, составляли 77,2; 69,7; 62,9 и 55,0% соответственно (Fung V. et al., 2007).

Возможным объяснением этого феномена является большее удобство для пациента в случае приема одной таблетки, содержащей фиксированные комбинации (ФК). Упрощая режим дозирования и нагрузку количеством таблеток, можно значительно улучшить показатели комплаенса. Так, применение ФК у пациентов с АГ улучшает приверженность к лечению на 24% по сравнению со свободными комбинациями в эквивалентных дозах (Bangalore S. et al., 2007). Исследование, посвященное ФК бисопролола и амлодипина, выявило улучшение комплаенса в 2,2 раза по сравнению с соответствующей свободной

комбинацией (Chesnikova A.I. et al., 2014). Преимущества ФК отображены во многих современных рекомендациях по лечению АГ, которые признают ФК более предпочтительными, нежели свободные комбинации, в связи с удобством для пациента (Mancia G. et al., 2013; Weber M.A. et al., 2014).

Доказательства в пользу комбинации бисопролола и амлодипина

Бисопролол является селективным блокатором β_1 -адренорецепторов длительного действия (Smith C., Teitler M., 1999; Nuttall S.L. et al., 2003). Как и другие ББ, он снижает адренергическую стимуляцию сердечной мышцы и водителей ритма, что приводит к уменьшению объема выброса крови и ЧСС, а также подавлению секреции ренина почками. Высокая селективность бисопролола сопровождается уменьшением количества нежелательных эффектов вследствие угнетения β_2 -рецепторов.

Клиническое использование бисопролола для лечения АГ хорошо изучено. Отличная эффективность и переносимость этого препарата продемонстрирована на протяжении многих лет и у огромного количества пациентов (Paterna S. et al., 2007; Boissel J.P. et al., 1995; Broncel M. et al., 1998; Czuriga I. et al., 2003). Недавнее открытое многоцентровое исследование IV фазы показало, что у большинства больных (96,4%) через 12 нед монотерапии бисопрололом наблюдается достоверное уменьшение САД, ДАД и ЧСС. Авторы также подчеркнули хорошую переносимость бисопролола, поскольку умеренные ПД отмечались лишь у 1,9% пациентов, серьезных ПД и потребности в отмене препарата зафиксировано не было (Channarayana V. et al., 2012).

Амлодипин является дигидропиридиновым БКК, селективно блокирующим потенциалуправляемые кальциевые каналы L-типа в миокарде и гладкомышечных клетках сосудов (Zamponi G.W. et al., 2015). Блокада этих каналов ведет к снижению притока ионов кальция и предупреждению кальцийзависимого сокращения миоцитов и вазоконстрикции, что способствует снижению АД (Elliott W.J., Ram C.V., 2011). Амлодипин около 30 лет применяется для лечения АГ и является эффективным препаратом с хорошей переносимостью (Webster J. et al., 1987; ALLHAT Group, 2002). Недавний систематический обзор продемонстрировал, что БКК (в частности, амлодипин) при условии длительного применения так же эффективны, как и другие АГП, в предотвращении кардиоваскулярной смерти, но более действенны в снижении частоты цереброваскулярных событий, в т. ч. инсультов (Jeffers B.W. et al., 2015).

Несмотря на хорошую переносимость, высокие дозы амлодипина способны спровоцировать дозозависимый отек, в частности стоп, что у некоторых лиц ограничивает применение этого препарата в качестве монотерапии (Weir M.R., 2003).

Бисопролол и амлодипин включены в Список жизненно необходимых медикаментов ВОЗ как важные АГП (WHO, 2015). Оба препарата через отличные друг от друга механизмы действия осуществляют подобные антигипертензивные эффекты. Эти различные, но взаимодополняющие способы влияния обеспечивают аддитивное снижение АД и делают бисопролол и амлодипин подходящими для комбинированной терапии (Gradman A.H. et al., 2011). Использование комбинированной терапии для контроля АГ подтверждено в большом количестве исследований (Chesnikova A.I. et al., 2014;

Алотендин

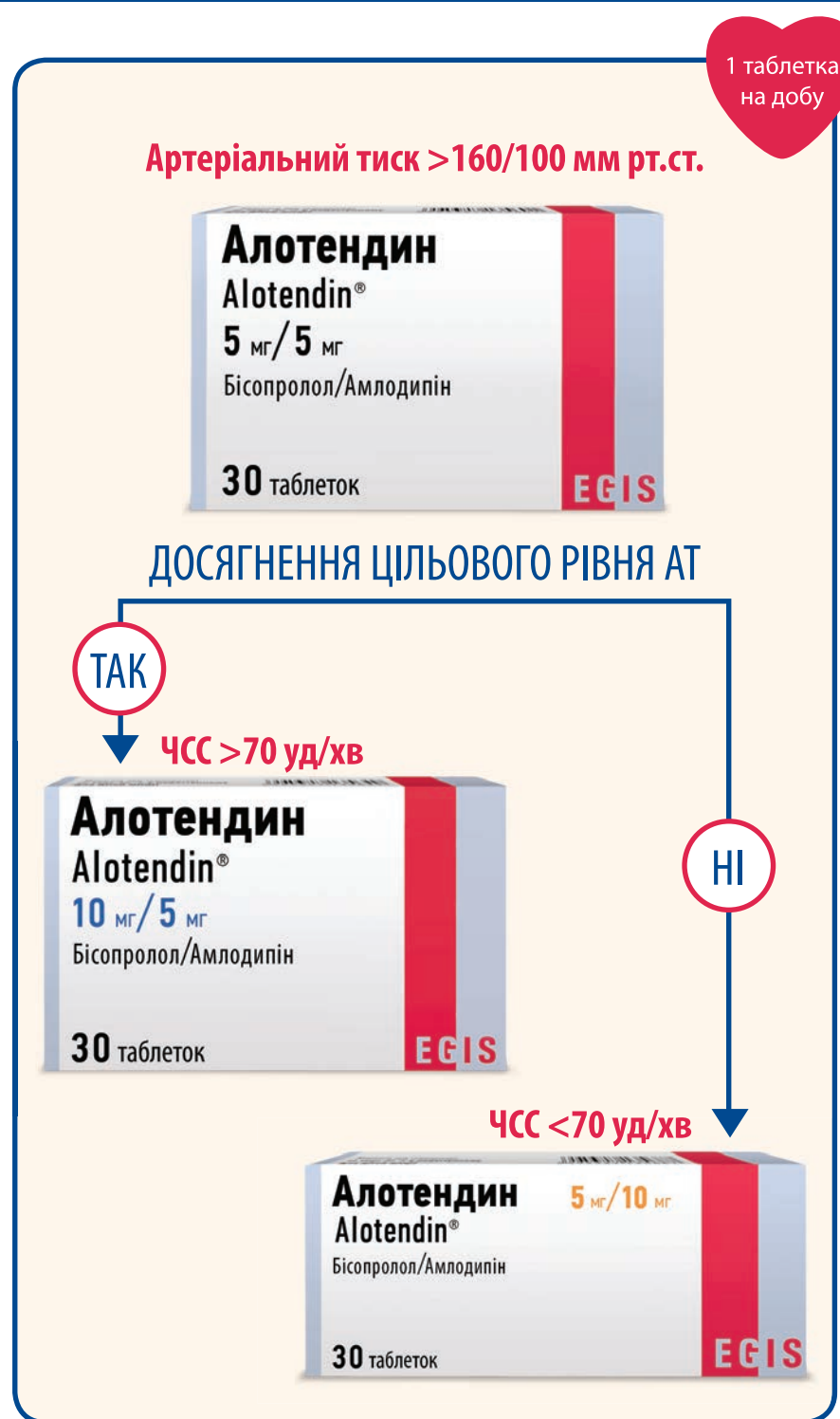
БИСОПРОЛОЛ+АМЛОДИПИН

ЄДИНА В УКРАЇНІ КОМБІНАЦІЯ

ББ¹ БИСОПРОЛОЛУ ТА АК² АМЛОДИПІНУ В ОДНІЙ ТАБЛЕТЦІ

- ♥ Потенціювання антигіпертензивного та антиішемічного ефектів
- ♥ Менше побічних дій

У пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, АГ*



¹ББ — бета-блокатор, ²АК — антагоніст кальцію.

Протипоказання. Нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти, гостра серцева недостатність, брадикардія, артеріальна гіпотензія, бронхіальна астма, виражені порушення периферичного кровообігу та інші. Побічні реакції. Головний біль, запаморочення, стомленість. Р.П. № UA/11609/01/01, № UA/11609/01/03, № UA/11609/01/04.

*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС

Представництво в Україні:
04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38 044 496 05 39, факс: +38 044 496 05 38



Продолжение на стр. 22.

Лечение артериальной гипертензии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина

Продолжение. Начало на стр. 20.

Mehta S. et al., 2005; Rana R., Patil A., 2008; Shirure P.A. et al., 2012; Czarnecka D. et al., 2015; Zapeschonaya I.L., 2014). Кроме того, хотя не доказано, что препараты потенцируют действие друг друга, при их совместном назначении требуется применение меньших доз, что сопровождается снижением риска дозозависимых ПД, например, отека нижних конечностей (Law M.R. et al., 2003).

Эффективность и безопасность комбинации бисопролола и амлодипина

Результаты неинтервенционных исследований доказывают, что ФК бисопролола и амлодипина является эффективным способом лечения АГ. Было установлено, что такая ФК достоверно снижает САД и ДАД по сравнению с исходными уровнями (Chesnikova A.I. et al., 2014; Mehta S. et al., 2005; Rana R., Patil A., 2008; Shirure P.A. et al., 2012; Czarnecka D. et al., 2015; Bogomaz A. et al., 2015; Fendrikova A., Skibitsky V., 2015; Hostalek U. et al., 2015). Также отмечались улучшения в аортальном давлении, вариабельности, величине и скорости утреннего подъема АД (Fendrikova A., Skibitsky V., 2015). Следует отметить, что положительная динамика отмечалась даже у пациентов, ранее принимавших бисопролол и/или амлодипин в виде монотерапии или свободной комбинации (Shirure P.A. et al., 2012; Czarnecka D. et al., 2015; Bogomaz A. et al., 2015; Fendrikova A., Skibitsky V., 2015; Hostalek U. et al., 2015).

Одинаковые средние дозы действующих веществ были более эффективны при назначении в виде ФК по сравнению со свободными комбинациями. Ежедневные дозы в виде 5 мг бисопролола и 5 мг амлодипина в виде ФК являются действенными для многих пациентов (Rana R., Patil A., 2008). Изменения АД фиксировались уже через 2 нед от начала лечения (Chesnikova A.I. et al., 2014).

Кроме снижения САД и ДАД, назначение ФК бисопролол/амлодипин обеспечивает и другие клинические преимущества. Показано, что ЧСС – важный фактор, определяющий СВ, и, соответственно, АД достоверно уменьшается при назначении этой комбинации. Также отмечается улучшение показателей пульсового давления и скорости распространения пульсовой волны (Chesnikova A.I. et al., 2014; Mehta S. et al., 2005; Rana R., Patil A., 2008; Czarnecka D. et al., 2015; Bogomaz A. et al., 2015; Hostalek U. et al., 2015).

На данный момент не существует работ, непосредственно сравнивающих ФК бисопролола и амлодипина с другими комбинациями БКК и ББ, в связи с чем невозможно сопоставить конкретно это сочетание с другими подобными комбинациями. Это обуславливает потребность в дальнейших исследованиях.

Безопасность

Установлена общая переносимость бисопролола и амлодипина. На данный момент о каких-либо неожиданных ПД этой ФК не сообщалось. Общая частота

случаев ПД сочетания бисопролола и амлодипина низкая, нежелательные эффекты обычно умеренные по тяжести. В наиболее масштабном на сегодня исследовании, посвященном этой ФК, только у 70 (0,7%) из 10 532 пациентов отмечались ПД, из которых 3 были расценены как серьезные и только 1 случай был определен как связанный с лечением (Hostalek U. et al., 2015). Однако следует отметить, что, поскольку каждый из участников исследования получал оба этих препарата до его начала, низкая частота ПД была ожидаемой. Среди пациентов, ранее не подвергавшихся лечению комбинацией бисопролола и амлодипина, ПД были отмечены у <10% (Chesnikova A.I. et al., 2014; Rana R., Patil A., 2008). Это соответствует предыдущим сообщениям о ПД бисопролола или амлодипина в виде монотерапии. Также нет сведений о нарушении лабораторных показателей под воздействием этой ФК (Mehta S. et al., 2005; Hostalek U. et al., 2015). Уровень прекращения лечения во время исследований ФК был низким (обычно <1% участников), что свидетельствует о хорошей переносимости ФК бисопролол/амлодипин (Mehta S. et al., 2005; Hostalek U. et al., 2015; Rana R., Patil A., 2008; Czarnecka D. et al., 2015).

Приверженность

Многие из улучшений клинических показателей, отмеченных у пациентов, принимающих ФК бисопролола и амлодипина, по сравнению со свободными комбинациями тех же веществ, могут

быть отнесены на счет увеличения приверженности пациентов к лечению АГ. В противоположность уровню комплайенса больных, принимающих 2 отдельных препарата (70%), показатели для ФК бисопролола и амлодипина очень высоки: у 98,1% больных отмечалась хорошая (76-90% приема таблеток; 12,5% оцененных пациентов) или отличная (>90% приема таблеток; 85,6% оцененных пациентов) приверженность (Fendrikova A., Skibitsky V., 2015; Hostalek U. et al., 2015).

Эффективный контроль АГ – вопрос жизненной важности, поскольку популяция таких пациентов продолжает увеличиваться в мировом масштабе. Для гипотензивной терапии существует ряд АГП, а понимание того, что комбинация тщательно подобранных компонентов синергического действия обеспечивает дополнительные преимущества, является важным открытием. Ключевой момент в достижении терапевтических целей с учетом необходимости пожизненного приема медикаментов – обеспечение высокой приверженности к лечению. Одним из способов является назначение необходимых медикаментов в виде одной таблетки. Такие ФК способны улучшить клинический прогноз и снизить связанную с АГ нагрузку на систему здравоохранения. ФК, включительно с комбинацией бисопролола и амлодипина, обладают высоким потенциалом в связи с выраженным антигипертензивным действием и удобны для применения.

Gottwald-Hostalek U., Sun N., Barho C., Hildemann S. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2017, 6 (1) 9-18. DOI: 10.1002/cpdd.309

Перевела с англ. Лариса Стрильчук



Громадська організація
"Всеукраїнське
об'єднання захисту
медичних працівників"



На запитання читачів відповідає юрист громадської організації «Всеукраїнське об'єднання захисту медичних працівників» (ГО «ВОЗМП») Лілія Секелів.

Підкажіть, будь ласка, за яким наказом списувати етиловий спирт?

Наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 09.09.2014 затверджені Методичні рекомендації ведення обліку лікарських засобів та медичних виробів у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), які визначають загальний механізм формування в обліку інформації про лікарські засоби та медичні вироби у матеріальній і грошовій формі як запасів.

Разом із тим нормативи витратання етилового спирту закладами та установами охорони здоров'я визначені наказом МОЗ СРСР від 30.08.1991 № 245 «Про нормативи витратання етилового спирту для закладів охорони здоров'я, освіти та соціального забезпечення» (далі – наказ МОЗ № 245) та наказом МОЗ України від 06.06.2006 № 364 «Про затвердження норм витрат спирту етилового, що використовують бюро судово-медичної експертизи» (далі – наказ МОЗ № 364).

На сьогоднішні зазначені накази є чинними та розміщені на офіційному веб-сайті: <http://zakon5.rada.gov.ua>.

Звертаємо увагу, що згідно з додатками 2 та 3 наказу МОЗ № 245 норми витрат етилового спирту для підрозділів лікувально-профілактичних установ та норми витрат етилового спирту на медичні процедури, затверджені цим наказом, є орієнтовними.

Відповідно до пункту 1.2 наказу МОЗ № 245 керівникам обласних і міських підрозділів з питань охорони здоров'я, головних аптечних управлінь та об'єднань, обласних і міських аптечних управлінь доручено розробляти і затверджувати за необхідності нормативи споживання етилового спирту для окремих установ, відділень і кабінетів, а також норми витрат на різні медичні процедури з урахуванням використовуваного обладнання, методик лікування та обсягу роботи.

З огляду на вищевикладене при списанні етилового спирту слід керуватися наказами МОЗ № 245 та № 364, а в разі

необхідності, якщо цим наказом не передбачені нормативи споживання для певних закладів або норми витрат на певні процедури, такі норми для лікувально-профілактичних закладів мають розробляти МОЗ України або структурні підрозділи з питань охорони здоров'я обласних і міських державних адміністрацій.

Працюю лікарем-травматологом у ЦРЛ (на 0,25 ставки у відділенні і на 0,75 ставки з надання невідкладної допомоги). Чи зобов'язаний я чергувати в приймальному відділенні, якщо я не згоден? Чи має право адміністрація лікарні ставити мені чергування в приймальному відділенні без моєї згоди?

У зв'язку з відсутністю доступу до локальних актів ЗОЗ, де ви працюєте (зокрема, але не обмежуючись, до установчих документів, колективного договору, посадових інструкцій, правил внутрішнього трудового розпорядку), фактично неможливо надати вичерпну відповідь на ваше запитання.

Проте можна зазначити таке. Відповідно до пункту 5.2 умов оплати праці працівників ЗОЗ та установ соціального захисту населення, затверджених наказом Міністерства праці та соціальної політики України, МОЗ України від 05.10.2005 № 308/519 (далі – Умови), ЗОЗ, які мають стаціонари, належать до безперервно діючих закладів, медична допомога в яких надається цілодобово.

Чергування в стаціонарах здійснюються за рахунок місячної та понадмісячної норми робочого часу працівника. Робочий час медичних працівників вираховується помісячно. Місячна норма робочого часу визначається з установленної для певного працівника щоденної тривалості робочого часу, передбаченої для шестиденного робочого тижня, та кількості робочих днів у визначеному місяці. У місячну норму робочого часу враховуються всі види робіт, які виконуються працівниками (тобто основна робота, чергування, виклик для надання допомоги хворим вдома тощо).

Залучення до чергувань лікарів амбулаторно-поліклінічних підрозділів лікувальних закладів, диспансерів, пологових будинків тощо проводиться за їх згодою та відповідно до чинного законодавства про працю.

Забороняється залучати до роботи в нічний час та до надурочних робіт категорії осіб, зазначені в статтях 55, 63 Кодексу законів про працю України (КЗпП).

Чергування в межах місячної норми робочого часу здійснюються штатними медичними працівниками за рахунок зменшення тривалості змін протягом місяця. Якщо чергування здійснювалось у робочі дні згідно з графіком роботи в межах місячної норми робочого часу, то додаткова оплата (понад посадовий оклад) не проводиться.

Чергування за графіком у вихідний та святковий день у межах місячної норми робочого часу може компенсуватися за згодою сторін наданням іншого дня відпочинку або в розмірі одинарної годинної ставки понад оклад (статті 72, 107 КЗпП).

Лікарі за їх згодою можуть залучатися до чергувань понад місячну норму робочого часу без займання штатних посад з оплатою з фонду оплати праці. У цьому разі оплата роботи, яка виконується в робочі дні тижня, проводиться понад оклад, а у вихідний день за графіком, у святковий чи неробочий день – у розмірі подвійної годинної або денної ставки понад оклад (ст. 106, 107 КЗпП).

За чергування в нічний час проводиться додаткова оплата в розмірах, установлених у пункті 3.2 розділу 3 Умов. У разі продовження працівником роботи внаслідок неявки працівника, якого замінює, до моменту закінчення зміни та за неможливості замінити його іншим працівником оплата проводиться за фактично відпрацьовані години як за роботу в надурочний час (ст. 106 КЗпП).

Чергування понад місячну норму робочого часу не є сумісництвом. Залучення працівників до чергувань понад місячну норму робочого часу можливе тільки в тих випадках, коли в закладі немає вакантних посад за цим фахом.

Враховуючи викладене, у разі затвердження відповідного графіка адміністрацією ЗОЗ та якщо це передбачено локальними актами, ви зобов'язані чергувати в межах місячної норми свого робочого часу (тобто в межах місячної норми для 0,25 ставки та в межах місячної норми для 0,75 ставки).

Якщо ж чергування проводитиметься понад місячну норму вашого робочого часу, таке залучення буде правомірним (можливим) тільки після вашої згоди або лише в тих випадках, коли в ЗОЗ немає вакантних посад за цим фахом, за умови отримання вашої згоди.





АНОНС СОБЫТИЙ

С 19 по 21 апреля в г. Любляна (Словения) будет проходить ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов (ESC) EuroPrevent 2018. На заседании будут обсуждаться следующие вопросы: оценка факторов риска, генетические предикторы сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), подходы телереабилитации, немедикаментозные подходы сердечно-сосудистой профилактики, предикторы ответа на модификацию образа жизни, допинг среди спортсменов и профилактика внезапной смерти у атлетов, сон и его роль в профилактике ССЗ, значение здорового питания и физических нагрузок для предотвращения развития и прогрессирования ССЗ. Ожидается, что конгресс посетят более 1200 специалистов со всего мира. Дополнительная информация доступна по адресу: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/EuroPrevent>

НОВОСТИ ВОЗ

ВОЗ подтвердила безопасность каннабидиола

14 декабря 2017 г. ВОЗ официально рекомендовала исключить каннабидиол (КБД) – химическое соединение, входящее в состав каннабиса, из международных перечней контролируемых веществ.

Каннабидиол – одно из химических соединений, содержащихся в каннабисе (всего их около 200). Комитет экспертов ВОЗ по лекарственной зависимости пришел к заключению, что в чистом виде каннабидиол не формирует зависимости и не причиняет вреда. Таким образом, поскольку в настоящее время сам по себе КБД не считается контролируемым веществом (только как компонент экстрактов каннабиса), имеющаяся информация не оправдывает изменения его статуса и не является основанием для внесения в соответствующие перечни.

Однако в случаях, когда КБД применяют в фармацевтике в качестве экстракта, на экстракты и настойки каннабиса распространяется действие Конвенции ООН о наркотических средствах 1961 года. Полный перечень экстрактов будет представлен в июне 2018 г., когда комитет экспертов ВОЗ проведет всеобъемлющий обзор по каннабису и сопутствующим веществам.

Если то или иное вещество не включено в перечень контролируемых, это означает, что оно само, а также его производство и поставки не подлежат строгому международному контролю. На страновом уровне решения по его правовому статусу должны приниматься национальными законодательными органами. В некоторых странах нормативные требования, касающиеся каннабидиола, были смягчены, и препараты, содержащие КБД, были отнесены к категории медицинской продукции. В числе таких стран Австралия, Канада, Швейцария, Соединенное Королевство Великобритании и Северной Ирландии, США.

ВОЗ не рекомендует использовать каннабидиол в медицинских целях. Предварительные данные исследований на животных и человеке (например, контролируемого исследования, результаты которого опубликованы в New England Journal of Medicine и др.) показывают, что он может иметь определенную терапевтическую ценность при приступах эпилепсии и подобных состояниях. В ряде случаев каннабидиол применялся для снижения интенсивности судорог во время эпилептических припадков. Кроме того, недавно в New England Journal of Medicine было опубликовано исследование, результаты которого указывают на его возможную эффективность при эпилептических припадках. Это означает, что в определенных случаях каннабидиол может быть использован в медицине, однако фактических данных пока недостаточно.

Официальный адрес ВОЗ: <http://who.int/>

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первый биоаналог противодиабетического препарата Хумалог

11 декабря 2017 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) одобрило инсулин короткого действия под названием Адмелог/Admelog (инсулин лизпро), который показан с целью улучшения контроля уровня сахара в крови у взрослых и детей в возрасте старше 3 лет с сахарным диабетом (СД) 1 типа и взрослых с СД 2 типа. Адмелог является первым биоаналогом препарата Хумалог/Humalog.

По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США, более 30 млн человек в США страдают СД – заболеванием, которое повышает риск серьезных осложнений, включая сердечные заболевания, слепоту, повреждение органов нервной системы и почек. Улучшение контроля сахара в крови путем применения инсулина может существенно снизить риск некоторых из этих долгосрочных осложнений.

Адмелог – это инсулин короткого действия, который может использоваться для лучшего контроля уровня сахара в крови. Инсулиновые препараты короткого действия, как правило, вводятся непосредственно перед едой, а также используются в инсулиновых помпах. Инсулины длительного действия, такие как инсулин гларгин, инсулин деглудек и инсулин детемир, обычно используются для обеспечения фоновых уровня инсулина и контроля сахара в крови между приемами пищи; они вводятся 1 или 2 раза в день. Хотя оба типа продуктов инсулина играют важную роль в лечении СД 1 и 2 типа, большую потребность в инсулине короткого действия имеют пациенты с СД 1 типа.

Адмелог можно вводить путем подкожной инъекции, подкожной инфузии (то есть с помощью инсулиновой помпы) или внутривенной инфузии. Дозирование препарата индивидуальное и зависит от пути введения препарата, метаболических потребностей пациента и результатов гликемического контроля.

Наиболее распространенными побочными явлениями, связанными с использованием Адмелога в клинических испытаниях, были гипогликемия, зуд и сыпь. Другие побочные действия, которые могут возникать на фоне применения препарата, включают аллергические проявления, реакции в месте инъекций, а также утолщение или истончение жировой ткани в месте инъекции (липодистрофия). Препарат не следует использовать во время эпизодов гипогликемии или у пациентов с гиперчувствительностью к инсулину лизпро или одному из его компонентов. Адмелог SoloStar ручка или шприц должны использоваться строго индивидуально, даже несмотря на замену иглы.

Применение Адмелога может вызвать гипогликемию, иногда угрожающую жизни пациента. Следует информировать врача об изменениях в дозировании инсулина, сочетанном применении других препаратов, снижающих уровень глюкозы в крови, схемах питания, физической активности, контролировать функцию почек и печени. Использование Адмелога может сопровождаться серьезными аллергическими реакциями, включая анафилаксию. Также необходимо контролировать уровень калия в крови у пациентов с риском гипокалиемии.

Препарат производит компания Sanofi-Aventis U.S.

FDA одобрило первый препарат для лечения рака молочной железы с определенной наследственной генетической мутацией

12 января FDA расширило показания к применению препарата Линпарза/Lynparza (олапариб) и рекомендовало его использование для лечения пациенток с HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы (PMЖ) со специфической мутацией в гене BRCA, которые ранее получали химиотерапию. Пациентов для лечения с применением данного препарата следует отбирать на основе одобренного FDA генетического теста BRACAnalysis CDx.

«Этот класс препаратов уже используется для лечения прогрессирующего рака яичников с мутацией в гене BRCA, а теперь показал свою эффективность в лечении некоторых типов PMЖ с мутацией в гене BRCA, – отметил Richard Pazdur, директор Центра онкологических исследований FDA и действующий директор Управления гематологии и онкологических продуктов в Центре оценки и исследований лекарственных средств FDA. – Это утверждение демонстрирует нынешнюю парадигму разработки лекарств, которая нацелена на основные генетические причины рака, зачастую характерные для разных типов рака».

PMЖ является наиболее распространенной формой рака в США. По оценкам Национального института рака, в 2017 г. диагностировано свыше 252 тыс. новых случаев PMЖ, из них более чем в 40 тыс. будет иметь место летальный исход. Примерно 20-25% пациентов с наследственными формами PMЖ и 5-10% с любым типом PMЖ имеют мутацию в гене BRCA. Ген BRCA участвует в восстановлении поврежденной ДНК, его роль заключается в предотвращении развития опухоли. Однако мутации этих генов могут привести к развитию определенных типов рака, включая PMЖ.

Линпарза является ингибитором PARP (поли(АДФ-рибоза)-полимеразы). PARP играет многофункциональную роль во многих клеточных процессах, включая репликацию ДНК, репарацию, рекомбинацию, генную транскрипцию, клеточную пролиферацию и гибель. Благодаря своей роли в стабилизации генома PARP функционирует как кофактор, препятствующий старению и подавляющий канцерогенез.

Безопасность и эффективность препарата в лечении PMЖ были показаны в рандомизированном клиническом исследовании с участием 302 пациенток с HER2-отрицательным метастатическим PMЖ с мутацией в гене BRCA. В ходе исследования оценивался период времени, в течение которого опухоль не имела значительного роста после лечения (выживаемость без прогрессирования). Медиана выживаемости без прогрессирования для пациенток, принимавших Линпарзу, составляла 7 мес по сравнению с 4,2 мес для пациенток, принимавших только химиотерапию.

Наиболее частые побочные эффекты при приеме препарата включали анемию, нейтропению, лейкопению, тошноту, усталость, рвоту, назофарингит, инфекцию дыхательных путей, грипп, диарею, суставную боль (артралгия/миалгия), дисгезию, головную боль, диспепсию, снижение аппетита, запор, стоматит. Серьезные побочные явления включали развитие определенных видов рака крови или костного мозга (миелодиспластический синдром / острый миелоидный лейкоз) и воспаление легких. Препарат может нанести вред развивающемуся плоду, поэтому женщинам следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения. Женщины, принимающие Линпарзу, должны отказаться от грудного вскармливания, поскольку это может нанести вред новорожденному ребенку.

Ранее лекарственное средство Линпарза получило одобрение FDA в качестве метода лечения пациенток с BRCA-мутированным, прогрессирующим раком яичников, получивших ≥3 курсов химиотерапии, а также в качестве поддерживающего метода лечения пациенток с рецидивирующим эпителиальным раком яичников, фаллопиевых труб и первичным перитонеальным раком, которые полностью или частично ответили на химиотерапию.

Препарат производит компания AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Анализатор BRACAnalysis CDx производит компания Myriad Genetic Laboratories Inc.

FDA объявило о новых мерах по защите детей от серьезных рисков, связанных с приемом препаратов от кашля и простуды, содержащих опиоиды

11 января FDA объявило об ограничении назначения детям младше 18 лет средств от кашля и простуды, содержащих опиоидные вещества – кодеин или гидрокодон, поскольку серьезные риски применения этих лекарств перевешивают потенциальную пользу в указанной группе пациентов.

Известно, что кодеин является алкалоидом опия, который получают полусинтетическим путем. По химическому строению он близок к морфину, но болеутоляющее действие у него выражено слабее. Кодеин обладает способностью уменьшать возбудимость кашлевого центра. Гидрокодон также является полусинтетическим опиоидом, синтезируемым из кодеина. Это наркотический анагетик, который используется в пероральной форме для облегчения от умеренной до сильной боли, но также обычно принимается в жидкой форме как противокашлевое средство.

После внесения изменений FDA в маркировку препаратов останется указание на использование данных лекарственных средств только у пациентов старше 18 лет. Кроме того, будет добавлена информация о безопасности применения этих препаратов у взрослых пациентов, включая предупреждение о риске злоупотребления, передозировки, зависимости и смерти, а также замедленного или затрудненного дыхания, которое может произойти в результате воздействия кодеина или гидрокодона.

«Учитывая распространение эпидемии опиоидной зависимости, мы обеспокоены нежелательным воздействием опиоидов, особенно среди маленьких детей. Известно, что любое воздействие опиоидных препаратов может привести к зависимости в будущем. Стало ясно, что использование отпускаемых по рецепту опиоидов для лечения кашля и простуды у детей сопряжено с серьезными рисками, которые не оправдывают их применение в этой уязвимой группе населения, – заявил глава FDA Scott Gottlieb. – Крайне важно защитить детей от ненужного воздействия лекарств от кашля, содержащих кодеин или гидрокодон. В то же время мы объясняем родителям, что лечение кашля и простуды возможно без использования опиоидных препаратов».

Необходимые изменения в области маркировки безопасности данных препаратов основаны на обширном обзоре имеющихся данных и экспертных советов, которые изучали применение опиоидов у детей. Наиболее частыми побочными эффектами при их использовании являются сонливость, головокружение, тошнота, рвота, запор, одышка и головная боль.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

Л.А. Бруцкая, к.м.н., ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса

Аметропии: клиника, диагностика, профилактика и лечение в вопросах и ответах



Л.А. Бруцкая

Чем характеризуются аметропии?

Все виды несоразмерной клинической рефракции называют аметропиями. Основными причинами, приводящими к снижению зрения у детей, являются рефракционные нарушения: они обуславливают 22,4–98,4% случаев слепоты и слабовидения. Большинство аметропий наследственно детерминировано.

Снижение зрения, появление косоглазия, безусловно, связаны с частичным выключением зрительного сенсорного сигнала. В раннем детском возрасте это может оказать существенное влияние не только на монокулярные, но и на бинокулярные функции. Оптическая коррекция необходима как для достижения максимальной остроты зрения при наличии аметропии, так и для исключения аккомодационно-рефракционного фактора возникновения косоглазия. Раннее обнаружение и лечение амблиогенных факторов может не только существенно улучшить остроту зрения, но и оказать влияние на оптомоторный процесс бинокулярного зрения.

Характеризуя проблему рефракционных нарушений, необходимо отметить, что нередко трудности возникают у детей в осложненных и нестандартных случаях, в связи с поздним обращением. В более старшем возрасте возможность получения хороших визуальных результатов уменьшается.

Как классифицируют данное заболевание?

Различают три вида клинической рефракции: эмметропию, миопию и гиперметропию.

В зависимости от величины корректирующей линзы определяют три степени аметропии: слабую — от 0,25 до 3,0 дптр; среднюю — от 3,25 до 6,0 дптр; высокую — >6,0 дптр. Это разделение применяют и для гиперметропии, и для миопии. Степень аметропии измеряют преломляющей силой линзы, корректирующей дефект зрения.

Какие причины развития этой патологии?

Поскольку глаз — сложная оптическая система, это оказывает свое влияние на центральное зрение. В оптической системе глаза (роговице, хрусталике, отчасти влаге передней камеры и стекловидном теле) происходит преломление световых лучей. После преломления лучи света изменяют свое направление, фокусируются (сходятся) на сетчатке и дают изображения предметов. Рефракция — преломление лучей света в оптической системе.

Только эмметропия обеспечивает (при покое аккомодации) четкое изображение далеких предметов на сетчатке и, следовательно, нормальную остроту зрения.

Поэтому два других вида рефракции (миопию и гиперметропию) объединяют термином «аметропии», что в переводе на русский язык означает «несоразмерное зрение». При этом фокус параллельных лучей, преломившихся в оптической системе глаза, оказывается не на сетчатке. Изображение получается расплывчатым, так как длина фокусного расстояния данной преломляющей системы не совпадает с длиной передне-задней оси глаза.

Клиническую рефракцию целесообразно определять по так называемой дальнейшей точке ясного зрения (наиболее удаленная от глаза точка, изображение которой четко проецируется на сетчатку при полном покое аккомодации). В эмметропическом глазу на сетчатке фокусируются параллельные лучи, и дальнейшая точка ясного зрения находится в бесконечности. Для человеческого глаза бесконечность начинается на расстоянии 5 м.

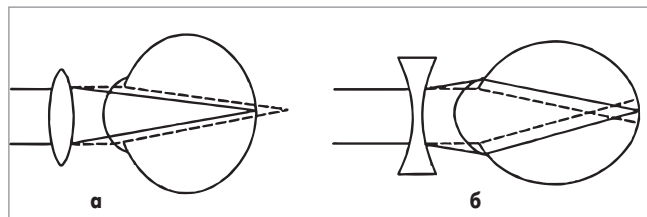


Рис. Коррекция аметропии: гиперметропия (а); миопия (б)

Гиперметропия (дальнозоркость) — слабая рефракция, параллельные лучи фокусируются за сетчаткой, изображение получается нечетким, следовательно, на сетчатке должны собраться сходящиеся лучи. Но таких лучей в природе нет. Тем не менее гиперметропы могут хорошо видеть вдаль. Это достигается постоянным напряжением аккомодации (увеличиваются кривизна и преломляющая сила хрусталика). Оставшегося запаса аккомодации может не хватить для четкого различения объектов, расположенных близко. При гиперметропии требуется усиление рефракции, для этого необходимы собирающие

линзы (рис., а). Величина (степень) гиперметропии определяется силой оптического стекла, смещающего главный фокус на сетчатку.

Миопия (близорукость) — это сильная рефракция, параллельные лучи фокусируются перед сетчаткой, и изображение получается нечетким. Близорукие люди хорошо видят вблизи и плохо вдаль. Улучшить зрение миопы можно только стеклами, ослабляющими преломление в глазу; с данной целью используются рассеивающие линзы (рис., б). Благодаря этому главный фокус перемещается назад, к сетчатке. Величина (степень) миопии определяется силой оптического стекла, смещающего главный фокус на сетчатку.

Эмметропия (соразмерная рефракция) характеризуется совпадением фокуса преломляющей системы глаза с длиной его передне-задней оси. Эмметропы хорошо видят вдаль при расслабленной аккомодации и вблизи — при ее включении.

Аметропиям может сопутствовать астигматизм.

Под астигматизмом понимают изменение оптической системы глаза, при которой она не является сферической и преломленные в ней лучи не могут быть сфокусированы в одной точке. В основе данной патологии лежит различная преломляющая сила оптического аппарата глаза в разных направлениях.

Кто входит в группу риска?

Как правило, это дети дошкольного и школьного возраста, подростки с нарушением зрения, аномалиями рефракции.

Вид и величина клинической рефракции могут быть обусловлены как наследственными факторами, так и влиянием внешней среды на растущий организм. При наличии неблагоприятных условий для зрительной работы, различных заболеваний, наследственной предрасположенности форма глаза может стать удлинненной, вследствие чего рефракция растущего организма может усиливаться.

Какова симптоматика аметропии?

Наблюдаются практически ощутимое снижение остроты зрения, прищуривание, ухудшается зрительный комфорт.

При гиперметропии пациенты жалуются на быструю утомляемость глаз, характерную головную боль в области лба и орбит. Может наблюдаться постоянная гиперемия конъюнктивы (хронический конъюнктивит). Такое состояние называется аккомодационной астенопией (бессилием аккомодации). Кроме того, некорригированная в детские годы гиперметропия нередко приводит к развитию содружественного сходящегося косоглазия, амблиопии.

Какие симптомы можно охарактеризовать как наиболее распространенные и яркие?

К ним принадлежат: астенопия в виде быстрой утомляемости при чтении, ощущения подергивания в глазу, головная боль и т. д. Если при наличии аметропии имеется снижение остроты зрения, косоглазие, необходимо обратиться к детскому врачу-офтальмологу как можно быстрее.

Если игнорировать симптомы, вовремя не начать лечение, какие осложнения возможны?

Важнейшими признаками дезадаптации зрительной системы к аметропиям являются астенопия и рефракционная амблиопия. Несовершенство оптической системы может также приводить к нарушению функции моторно-сенсорной системы — косоглазию. Это влечет за собой проявление неврозов, задержку общего развития детей и др. Поэтому данная проблема имеет как медицинское, так и социальное значение.

Необходимо отметить, что нередко трудности возникают у детей в связи с поздним обращением.

Какие методы исследования включает в себя диагностика?

Методы исследования: визометрия, рефрактометрия, определение угла косоглазия по Гиршбергу, характера бинокулярного слияния на синоптофоре и цветовом приборе. Вопросы ранней диагностики аметропий, амблиопии, мышечного дисбаланса входят в общую задачу лечебно-оздоровительного комплекса детей и подростков.

Каковы наиболее эффективные методы лечения?

Несмотря на успехи контактологии и рефракционной хирургии, применение этих корректирующих методов у детей пока ограничено, основным методом у которых остаются очки. Выбор оптимальной коррекции аметропии в детском возрасте предполагает учет множества факторов, поэтому является

сложной задачей. Зарубежные офтальмологи предпочитают корректировать даже небольшие, отличные от нуля, аномалии рефракции.

Основные критерии подбора очковой коррекции: степень аметропии, функциональное состояние глаз (острота зрения, положение глаз, характер бинокулярного зрения, влияние коррекции на эти показатели), возраст пациента, динамика рефракции, наличие или отсутствие астенопии, переносимость коррекции и т. д.

Наиболее сложной для достижения совершенных результатов и полной реабилитации пациентов следует считать задачу восстановления и сохранения бинокулярного зрения.

В ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» (г. Одесса) В.А. Розенбергом предложено новое направление в лечении нарушений бинокулярного зрения различной этиологии, заключающееся в бинокулярной импульсной фотостимуляции центральных ямок фигурными «слепающими» полями. Это позволило решать проблемы повышения остроты зрения, восстановления фиксации и бифовальных связей за счет объединения методов плеоптики и ортоптики в одной лечебной процедуре. Первый опыт использования такого подхода при лечении больных с асимметричным бинокулярным зрением показал возможность достижения как плеоптического, так и ортоптического лечебного эффекта. Таким образом, восстановление центральной фиксации было достигнуто у 84,6%, нормальной корреспонденции сетчаток — у 54%, а повышение остроты зрения $\geq 1,0$ — у 69% больных.

Принцип одновременного плеопто-ортоптического лечения получил дальнейшее развитие. Разработаны способы восстановления бинокулярных функций у больных с монолатеральным и альтернирующим содружественным косоглазием, сочетающимся со стойкой скотомой подавления и восстановления бинокулярного зрения и его устойчивости у пациентов с нормосенсорными связями.

Сохранение высокой остроты зрения на амблиопичном глазу и связанное с ним формирование бинокулярного зрения — это наиболее трудная задача офтальмологов. В осложненных случаях при расстройстве мышечно-аккомодационного аппарата глаза, развитии косоглазия и амблиопии, помимо коррекции, необходимо своевременное применение плеопто-ортоптического, а при показаниях — плеопто-ортопто-хирургического лечения. Чем раньше оно начато, тем лучше конечный результат.

В каких случаях пациент может обратиться к семейному врачу/терапевту, а в каких — сразу к офтальмологу?

В период роста глаза особенно необходимы систематические исследования клинической рефракции, а при ее аномалиях постоянное использование коррекции. Это исключит проявление тяжелых последствий, неминуемо возникающих при некорригированных аметропиях.

Задача семейного врача заключается в как можно более раннем выявлении аномалий рефракции, косоглазия и направлении пациента к детскому врачу-офтальмологу, в детские центры охраны зрения, например в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины».

Какие меры профилактики признаны действенными?

Большинство профилактических мероприятий должно быть направлено на улучшение режима и условий занятий и отдыха детей, коррекцию нарушений осанки, повышение двигательной активности школьников с достаточным пребыванием на свежем воздухе, занятиями физкультурой и плаванием. В детских и образовательных учреждениях необходимо строго соблюдать гигиенические нормы по оборудованию и освещению учебных классов и комнат, обеспечивать оптимальное освещение рабочего места (свет должен падать с левой стороны). С раннего дошкольного возраста нужно вырабатывать у детей правильный «рефлекс чтения» (игрушки, картинки, буквы должны быть не ближе 30 см от глаз), категорически запрещать чтение лежа. Большое значение имеют лечение хронических заболеваний (тонзиллита, кариеса), терапия эндокринных нарушений.

Комплексна нейропротекція при порушеннях мозкового кровообігу¹

**ВІДНОВЛЮЄ
ЗОНУ
ГІПОКСІЇ***



1. Мазься на увазі комплексна дія компонентів препарату Мазься-Літін, які поповнюють дефіцит ОЦК, зменшують набрял мозку та збагачують нейропротекторну дію

О.М. Клигуненко, д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія»

Застосування комплексної нейропротекції при ішемічних інсультах та інших неврологічних порушеннях

Щороку інсульт переносять близько 22 млн людей. Він є третьою за частотою причиною смерті у світі (Baker W.L. et al., 2011). Згідно з прогнозами, кількість летальних випадків внаслідок інсульту до 2030 р. сягне 7,8 млн на рік (Donnan G.A. et al., 2008; Derex L. et al., 2001). Це пов'язано зі збільшенням поширеності факторів судинного ризику, зокрема, високого артеріального тиску, куріння, зловживання алкоголем та незадовільного харчування (Salomon J.A. et al., 2010).

Патофізіологія та стратегії лікування інсультів

Для життєздатності та підтримки нормальної функції головного мозку (ГМ) потребує постійного надходження кисню та глюкози. Порушення цих процесів призводить до церебральної ішемії, тобто зниження церебрального кровотоку (ЦК) нижче рівня, необхідного для збереження метаболічної цілісності нейронів, а саме 40–45% загального споживання кисню мозком ($CMRO_2$), і підтримки нормальної функціональної активності нейронів у вигляді їх здатності до генерації і передавання нервових імпульсів (55–60% $CMRO_2$).

ГМ є найбільш чутливим до ішемії органом. Втрата основної його функції — свідомості — відбувається через 15 с після зупинки кровообігу. Рівень фосфокреатиніну критично знижується через 1 хв, а запаси глюкози й аденозинтрифосфату (АТФ) вичерпуються через 4–5 хв. Критичним є рівень ЦК 18–20 мл/100 г/хв. Ізолінія на електроенцефалограмі з'являється за умов рівня ЦК 15 мл/100 г/хв, а метаболічна недостатність клітин виникає при 10 мл/100 г/хв.

Існує так звана ієрархія ішемічного пошкодження мозку, згідно з якою спочатку припиняється функція нейронів, а потім порушується їх цілісність. Вона описується як ішемічний каскад (ІК). Патобіохімічна сутність ІК полягає в:

- зниженні надходження O_2 та глюкози, зменшенні тиску CO_2 ;
- негайному розщепленні АТФ для покриття потреб клітин в енергії;
- використанні фосфокреатиніну для процесів ресинтезу АТФ з аденозиндифосфатів;
- зниженні внутрішньоклітинного рН;
- переході на анаеробний гліколіз, що призводить до підвищення вмісту молочної кислоти;
- перетворенні тривалентного заліза на двовалентне, що зумовлює утворення вільних радикалів (ВР) та окиснення ліпідів клітинних мембран;
- підвищенні рівня збудливих амінокислот-нейротрансмітерів глутамату та аспартату;
- підвищеному надходженні іонів кальцію в клітину.

Останній елемент є центральною подією ІК. Зменшення запасів АТФ спричиняє порушення функції натрій-калієвої АТФ-залежної іонної помпи, і, як наслідок, іони натрію і хлору входять, а іони калію виходять із клітини. Вдруге підвищується надходження в клітину води, і розвивається набряк; мембранна деполаризація відкриває зарядочутливі кальцієві канали для додаткового надходження іонів кальцію в клітину. Зниження рівня АТФ призводить також до вивільнення кальцію з ендоплазматичного ретикулу; підвищений рівень вільних жирних кислот стимулює глутаматні рецептори і відкриває NMDA-опосередковані кальцієві канали; водночас виведення іонів кальцію з клітини при зменшенні запасів АТФ припиняється. Численні ефекти кальцію, який у надлишку міститься в клітині, формують ІК, руйнуючи нейрони. Підвищений рівень внутрішньоклітинного кальцію активує фосфоліпази A_1 , A_2 і C , що призводить до гідролізу мембранних фосфоліпідів (ФЛ) і утворення вільних жирних кислот. Втрата мембранних ФЛ викликає руйнування мітохондріальних і клітинних мембран.

Водночас арахідонова кислота (АК) метаболізується до простагландинів (під дією циклооксигенази) та лейкотрієнів (під дією ліпооксигенази) з паралельним утворенням ВР, які посилюють церебральну ішемію.

Зростання позаклітинної концентрації глутамату призводить до загибелі клітин двома шляхами. По-перше, при активації глутаматних NMDA-рецепторів розвивається негайна нейротоксичність, що зумовлює входження в клітину натрію, хлору і води з розвитком клітинного набряку, лізису мембран та клітинної смерті. По-друге, у період 24–72 год після ішемії формується відстрочена нейротоксичність — активація NMDA-рецепторів спричиняє входження в клітину іонів

кальцію, внаслідок чого активуються фосфоліпази та протеази, утворюються АК та ВР, що призводить до окиснення ліпідів і клітинної смерті. Тромбоксан A_2 і простагландини, утворені з АК, мають потужні судинозвужувальні властивості, сприяють агрегації тромбоцитів, потенціюють ішемію і залучаються до механізму реперфузійного пошкодження. У свою чергу, супероксидні, пероксидні та гідроксильні радикали призводять до перекисного окиснення ліпідів у середині мембрани нейрона. Це порушує її функції і вивільняє токсичні побічні продукти (альдегіди і гідрокарбонатні гази), які викликають набряк клітин, порушують проникність гематоенцефалічного бар'єра, формують запалення. Супероксидні радикали також здатні формувати запальну відповідь з утворенням тромбів.

Важливо, що ішемічний інсульт (ІІ) є динамічним процесом, і чим довше триває оклюзія артерії, тим більшим стає розмір інфаркту і тим вищим — ризик постперфузійної кровотечі. Експериментальні дослідження продемонстрували складну патофізіологію інсультів, ланками якої є не тільки гіпоксія, а й ексайтотоксичність, оксидативний стрес, запалення, іонний дисбаланс, апоптоз (Sahota P., Savitz S.I., 2011; Dominguez C. et al., 2010; Flores A. et al., 2013; Ribo M. et al., 2010; Montaner J. et al., 2011; Massot A. et al., 2013).

Єдиним методом лікування ІІ, що має доведену ефективність, є застосування рекомбінантного тканинного активатора плазміногена. Своєчасне проведення тромболізу дозволяє зменшити розмір інфаркту та забезпечити кращий неврологічний та функціональний прогноз для пацієнта (Molina C. et al., 2001). На жаль, лікування в спеціалізованих відділеннях тачасний тромболізис досить складно чи навіть неможливо впровадити в широкий вжиток у країнах з низьким та середнім рівнем достатку, де спостерігається найбільша частота інсультів. Це пов'язано з потребою у розвиненій інфраструктурі, а також матеріальних та людських ресурсах. За таких умов безпечні та дієві нейропротекторні засоби здатні поліпшити прогноз для пацієнтів з гострим інсультом (Alvarez-Sabin J., Roman G.C., 2013).

Крім того, реканалізація судини, тобто відновлення її прохідності після тромбування, тільки частково дозволяє контролювати біохімічні та молекулярні процеси, що запускаються в процесі розвитку ішемії мозку (Castillo J. et al., 2002; Ginsberg M.D., 2009). Це пояснює необхідність контролювати також колатеральний кровоток, температуру тіла, гіперглікемію, рівень артеріального тиску тощо (Alvarez-Sabin J. et al., 2004; Ribo M. et al., 2007).

Таким чином, крім тромболізу, потрібна також нейропротекція, тобто захист ішемізованого мозку, та нейровідновлення, направлене на посилення регенерації ушкодженої мозкової тканини (Alvarez-Sabin J., Roman G.C., 2013). Лікарські засоби, здатні обмежувати наслідки гострої ішемії чи реперфузії та зменшувати неврологічні порушення, належать до нейропротекторних агентів і використовуються для фармакологічного захисту ГМ. Ці препарати повинні або знижувати активність обміну речовини в клітині, скорочуючи її потребу в O_2 , або впливати на ланки ІК, знижуючи або перериваючи його активність.

Незважаючи на великий арсенал фармацевтичних засобів, лікування ІІ ускладнене внаслідок кількох причин. Передусім слід захищати всю нейроваскулярну систему (нейрони, глію, перичити, судини мозку) (Dirnagl U., 2012; Dalkara T. et al., 2011). Протягом багатьох років вважалося, що основною метою лікування ІІ є збереження нейронів, але нещодавно з'ясувалося, що цього недостатньо і слід забезпечити захист усіх елементів нейроваскулярної системи (Gursoy-Ozdemir Y. et al., 2012). Крім того, багато потенціальних молекулярних мішеней лікування мають двофазний цикл, тобто той самий нейромедіатор чи сполука відіграє різну роль у патологічних та фізіологічних умовах. Наприклад, на ранніх



О.М. Клигуненко

фазах ІІ глутаматні NMDA-рецептори стають гіперактивними та опосередковують смерть клітин, а на етапі відновлення діяльність цих рецепторів у край важлива для нейрогенезу та нейропластичності. Те ж саме стосується металопротеаз, які беруть участь у руйнуванні гематоенцефалічного бар'єра, збільшуючи розмір ішемічного вогнища, але є також важливими для ангиогенезу на стадії відновлення після інсульту (Alvarez-Sabin J., Roman G.C., 2013).

За визначенням, нейропротекція при ішемії є будь-якою стратегією чи її поєднанням, які протидіють, запобігають чи сповільнюють послідовність пошкоджувальних біохімічних та молекулярних подій, що за відсутності їх корекції призводять до незворотного ушкодження тканини мозку (Ginsberg M.D., 2009).

Характеристиками ідеального нейропротекторного засобу повинні бути можливість внутрішньовенного введення; більш широке терапевтичне вікно, ніж у рекомбінантного тканинного активатора плазміногена; хороша переносимість та стимуляція функціонального відновлення після інсульту (Karapanayiotides T., Bogousslavsky J., 2003). Найбільш ефективними нейропротекторними втручаннями в гострій фазі ІІ, перевіреними в масштабних клінічних дослідженнях, є гіпотермія, застосування магнію сульфату, альбуміну та цитиколіну, а в підгострій — гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, клітинна терапія та цитиколін. З-поміж усіх перерахованих методів тільки цитиколін забезпечує і нейропротекцію, і посилення відновлення нервової тканини на тлі відсутності побічних ефектів (Secades J.J., 2002; Sahota P., Savitz S.I., 2011).

Цитиколін: історія та механізми дії

Цитиколін (цитидин-5'-дифосфохолін) — природна ендогенна сполука, що вперше виділена Е.Р. Kennedy 1956 року як ключова молекула-посередник біосинтезу фосфатидилхоліну. Цитиколін складається з двох важливих молекул — цитидину та холіну, що є структурними ФЛ клітинних мембран. ФЛ — необхідні компоненти клітин, що характеризуються швидким зношуванням, у зв'язку із чим адекватна функція клітинних мембран потребує постійного синтезу цих речовин.

У своїй дії цитиколін поєднує нейрометаболічні, нейро-регенеративні, нейромедіаторні та антиагрегантні ефекти.

До нейрометаболічних ефектів цитиколіну належать:

- відновлення рівня АТФ, зниженого ішемією, внаслідок чого зменшується кількість позаклітинного глутамату та інгібується глутаматіндукований апоптоз;
- підвищення захоплення глутамату астроцитами шляхом транслокації натрійзалежного переносника EAAT2 із цитозолу в мембрану;
- захист від ішемії і відновлення функції мембран нейронів за рахунок збереження сфінгомієліну і кардіоліпіну (мітохондріальний ФЛ);
- інгібування фосфоліпази A_2 , що сприяє зменшенню запалення в патологічному вогнищі, покращує нейротрансмісію та церебральний метаболізм;
- активація біосинтезу фосфатидилхоліну;
- стимуляція синтезу глутатіону та гальмування процесів пероксидації ліпідів (антиоксидантний ефект);
- нормалізація активності Na^+K^+ -АТФази;
- активація нейрональних мітохондріальних цитохромоксидаз, тобто нормалізація тканинного дихання.

Нейромедіаторні ефекти цитиколіну пов'язані зі стимуляцією холінергічних процесів у мозку, особливо в умовах ослаблення холінергічної передачі імпульсу, оскільки холін є попередником ацетилхоліну в процесі його біосинтезу і збільшує вміст норадреналіну.

Нейропротекторний ефект цитиколіну є наслідком активації дофамінергічних процесів у ГМ шляхом стимуляції ключового ферменту біосинтезу дофаміну — тирозингідроксидази, а також зниження синаптичного поглинання

Продовження на стор. 28.

Застосування комплексної нейропротекції при ішемічних інсультах та інших неврологічних порушеннях

Продовження. Початок на стор. 27.

допаміну. Цитиколіну властивий і антиагрегантний ефект, хоча детальний механізм цього процесу залишається нез'ясованим.

Цитиколін реалізує сприятливу дію на різних стадіях ІК. Насамперед він стабілізує клітинні мембрани шляхом збільшення синтезу фосфатидилхоліну та сфінгомеліну, а також пригнічення продукції вільних жирних кислот (Secades J.J., 2002; Adibhatla R.M. et al., 2001; Tovarelli G. et al., 1981; Garcia-Cobos R. et al., 2010). Захищаючи мембрани, цитиколін гальмує вивільнення глутамату під час ішемії та зменшує розмір інфаркту (Hurtado O. et al., 2005). Цитиколін пригнічує активність фосфоліпази A₂, яка зростає за умов ішемії мозку і, таким чином, зупиняє окисний каскад ще на початкових стадіях. Крім того, цитиколін сповільнює формування ВР при синдромі ішемії-реперфузії, зменшує вивільнення продуктів активації каспазного каскаду, пригнічує апоптоз, сприяє синтезу нуклеїнових кислот, білків, ацетилхоліну та інших нейротрансмітерів (Rosell A. et al., 2008; Krupinski J. et al., 2002; Adibhatla R.M., Hatcher J.F., 2003; Weiss G.B., 1995; Hurtado O. et al., 1997). Таким чином, цитиколін одночасно протидіє різним ланкам патогенетичного каскаду ішемії, захищаючи тканину мозку як від ранніх, так і від відтермінованих механізмів ішемічного ушкодження.

Крім нейропротекції, цитиколін характеризується істотним нейрогенеративним потенціалом, що може пояснювати його довготривалі сприятливі ефекти в постінсультних пацієнтах. Наприклад, цитиколін здатен сприяти відновленню тканини мозку шляхом посилення росту синапсів, збільшення нейропластичності та поліпшення нейрорепарації, що супроводжується зменшенням неврологічного дефіциту, покращенням поведінкових особливостей та пам'яті, підвищенням здатності до навчання (Hurtado O. et al., 2007; Garcia-Cobos R. et al., 2010). Так, в експерименті на щурах на тлі введення препарату відзначалося стабільне збільшення комплексу дендритів нейронів у соматосенсорній корі (Hurtado O. et al., 2007; Remy V. et al., 2008), підвищувалася інтенсивність нейрогенезу в ділянці зубчастої звивини і субвентрикулярній зоні (Alvarez-Sabin J., 2010; Hurtado O. et al., 2009) за відсутності значних змін у білій речовині мозку (Lee H., 2009).

Також цитиколін збільшує кількість циркулюючих ендотеліальних клітин-попередників, які беруть участь у відновленні судин ішемізованих ділянок мозку та індують нейрогенез. Зростання кількості цих клітин після гострого ІІ асоціюється з хорошим функціональним прогнозом, зменшенням росту ішемізованої ділянки та неврологічним покращенням (Rosell A. et al., 2012; Sobrino T. et al., 2007; 2011).

Цікавим є те, що пригнічення симпатичної системи також є предиктором кращих наслідків для пацієнтів, а цитиколін у тваринних моделях гальмує вивільнення катехоламінів, забезпечуючи додаткову сприятливу дію (Sander D. et al., 2001; Hurtado O. et al., 2005).

Цитиколін швидко катаболізується, і продукти його розпаду негайно включаються в різноманітні біосинтетичні шляхи. Важливим моментом є відсутність у цитиколіну гострої та хронічної токсичності (Schauss A.G. et al., 2009; Cho H.J., Kim Y.J., 2009; Davalos A. et al., 2002).

Для клінічного застосування використовується натрієва сіль цитиколіну (Adibhatla R.M. et al., 2002). Уперше про цитиколін як медикамент згадується в англомовній літературі 1974 року, коли його призначали для лікування хвороби Паркінсона (Manaka S. et al., 1974; Grieb P., 2014). Через кілька років L.A. Nogrocks та співавт. запропонували застосовувати його для нейропротекції. Перший патент на використання цитиколіну для лікування нейродегенеративних захворювань було видано 1981 року, і відтоді цьому препаратів було присвячено сотні досліджень різного масштабу та спрямування (Grieb P., 2014).

Цитиколін: дослідження

У численних рандомізованих клінічних дослідженнях доведено ефективність цитиколіну, особливо за умов раннього призначення після розвитку ішемії. Більшість випробувань відзначили позитивний ефект цитиколіну при його застосуванні в гострій та підгострій фазі ІІ (Davalos A., Secades J., 2011). Метааналіз S. Agarwal та B.M. Patel (2017) (n=5631) показав, що в групі цитиколіну спостерігалися кращі показники функціонального статусу за модифікованою шкалою Ренкіна, ніж у групі плацебо. Подібні результати були отримані й в інших дослідженнях (Clark W.M. et al., 2001; Tazaki Y. et

al., 1988). У роботі J. Alvarez-Sabin та співавт. (2013) за участю пацієнтів з першим епізодом інсульту було показано, що додавання цитиколіну до стандартної терапії сприяє покращенню уваги та орієнтації в часі через 6 та 12 міс лікування.

Експериментальні моделі інсультів продемонстрували, що призначення цитиколіну знижує розмір інфаркту та зменшує набряк мозку, що супроводжується зменшенням неврологічного дефіциту (Sobrado M. et al., 2003). Це було показано і в дослідженні ECCO 2000 (n=90): призначення 2 г цитиколіну на добу через 6 тиж сприяло достовірному зниженню об'єму ішемічного пошкодження порівняно з плацебо відповідно до результатів магнітно-резонансної томографії (із 62 до 17 мл), що супроводжувалося клінічним покращенням (Warach S.J., 2000). Великий метааналіз A. Bustamante та співавт. (2012) підтвердив, що цитиколін зменшує розмір зони ішемічного пошкодження на 27,8%.

A. Davalos та співавт. (2002) провели узагальнюючий аналіз з метою визначення впливу цитиколіну в порівнянні з плацебо на неврологічне та функціональне відновлення через 3 міс після тяжкого інсульту (стартова оцінка за NIHSS ≥ 8 балів). Критерієм оцінки було покращення за GEE-аналізом (Generalized Estimating Equations analysis), який враховує оцінку за NIH-SS, індексом Бартел та модифікованою шкалою Ренкіна. Цей аналіз включав усі рандомізовані подвійні сліпі паралельні плацебо-контрольовані дослідження за участю хворих з ІІ, пролікованих цитиколіном (500, 1000 або 2000 мг/добу) чи плацебо впродовж перших 24 год після розвитку симптомів. Через 12 тиж лікування повне неврологічне та функціональне відновлення було зафіксоване у 25,2% хворих групи цитиколіну, що достовірно перевищує показник групи плацебо. Відмінностей за кількістю побічних ефектів чи випадків відмови від лікування виявлено не було. Автори зробили висновок, що цитиколін на третину збільшує ймовірність досягнення повного відновлення через 12 тиж і є до того ж високобезпечним засобом. Подібні результати були отримані й у метааналізі J.L. Sever (2008), що включав 10 контрольованих клінічних досліджень за участю 2279 пацієнтів з ішемічними та геморагічними інсультами. Порівняно з групою плацебо лікування цитиколіном сприяло істотному зниженню частоти смерті чи розвитку інвалідності (67,5 vs 57,0%; $p < 0,001$) на тлі однакової частоти побічних ефектів (14,5 та 14,0%; $p = 0,94$).

Надзвичайно частими симптомами в пацієнтів із судинними патологіями є когнітивні та поведінкові розлади. Зокрема, порушення когнітивної функції спостерігаються приблизно в половині осіб, що вижили після інсульту (Barker-Collo S. et al., 2010). Ці порушення можуть бути більш важливими детермінантами наслідків інсульту, ніж обмеження фізичних функцій (Alvarez-Sabin J., Roman G.C., 2011; Patel M.D. et al., 2002). Проте більшість кінцевих точок, оцінюваних у клінічних дослідженнях, стосуються моторних функцій та якості життя. Часто когнітивні чи поведінкові розлади взагалі виступають критеріями виключення або не оцінюються (Lees R. et al., 2012). Кокранівський метааналіз (12 досліджень, 942 пацієнти з когнітивними порушеннями судинного генезу) показав покращення пам'яті та поведінки під дією цитиколіну, а також значне поліпшення загального стану за оцінками осіб, що доглядали за постінсультними хворими (Fioravanti M. et al., 2005).

Дослідження ICTUS та COBRIT показали ефект цитиколіну на рівні плацебо; однак це можна пояснити певними методологічними особливостями та недосконалим дизайном цих випробувань. Крім того, результати ICTUS не слід вважати орієнтиром, оскільки пацієнтам призначався тромболізис (Zafonte R.D. et al., 2012; Clark W.M., Clark T.D., 2012; Hankey G.J., 2012; Ruff R.L., Riechers R.G., 2012).

Унікальність цитиколіну полягає не тільки в надзвичайно низькій токсичності та відсутності побічних ефектів, а й у забезпеченні істотного суб'єктивного покращення та сприятливого впливу на емоційну сферу. Загалом, лабораторні, експериментальні та клінічні дослідження показали, що цитиколін знижує неврологічний дефіцит, поліпшує здатність до навчання, знижує інтенсивність окисного та глутаматопосередкованого пошкодження мозку, покращує виживання нейронів (Agarwal S., Patel B.M., 2017).

Цитиколін: хвороба Альцгеймера, деменція, депресія, лейкоареоз

Дослідження CITIRIVAD показало, що додавання цитиколіну до інгібіторів ацетилхолінестерази при лікуванні хвороби Альцгеймера та деменції змішаного генезу супроводжується

сповільненням прогресування хвороби на тлі високої безпечності та відмінної переносимості лікування. Автори вважають, що це пов'язано зі збільшенням інтрасинаптичного рівня ацетилхоліну за умов застосування комбінації цих засобів (Castagna A. et al., 2016). Цитиколін також ефективний за умов лейкоареозу — патологічного стану, що супроводжується двобічним плямистим чи дифузним зниженням щільності мозкової тканини. Лейкоареоз, надзвичайно поширений серед осіб похилого віку, є важливим фактором ризику когнітивних порушень та депресій. L. Feng та співавт. (2017) показали, що цитиколін — це нейропротектор, який у змозі поліпшити когнітивні функції при цереброваскулярних хворобах та деменції іншого генезу. За даними цих авторів, участь цитиколіну в синтезі лецитину дозволяє сповільнити руйнування аксонів нервових клітин, а також пришвидшити їх відновлення. Додаткові переваги забезпечує те, що цитиколіну властиві також протисудомна та седативна дія (Abdolmaleki A. et al., 2016).

Подвійне сліпе рандомізоване дослідження M. Roohi-Azizi та співавт. (2017) за участю 50 пацієнтів з депресивними розладами показало, що додавання цитиколіну до селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну циталопраму протягом 6 тиж сприяло більш вираженому зменшенню депресії за шкалою Гамільтона порівняно з плацебо. Частка досягнення ремісії була також істотно вищою в групі цитиколіну.

Цитиколін: особливості застосування

На відміну від інших препаратів, які для нейропротекції необхідно вводити в перші 6 год від початку захворювання, цитиколін показав ефективність навіть при призначенні протягом першої доби від початку захворювання. Оскільки ефективність препарату підвищується при підтримці стабільного рівня його концентрації в крові, виділяють насичувальну і підтримувальну дози (Афанасьєв В.В., 2016). Насичувальна становить 2000 мг препарату, розведеного у 200 мл збалансованого електролітного розчину, що вводиться внутрішньовенно одноразово (Нейроцитин, «Юрія-Фарм», Україна). Підтримувальна доза аналогічна насичувальній, однак вводиться внутрішньовенно крапельно повільно (до 20 крапель на хвилину) протягом 24 год. Ефективність дози 2000 мг/добу підтверджена результатами 4 рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень, у яких взяло участь 1372 пацієнта з ІІ середнього та тяжкого ступеня (NIHSS8,0; Ренкін 1,0). Описаний режим дозування цитиколіну забезпечував повне одужання у 27,9% хворих і збільшував імовірність успішного результату з 33 до 38% (Secades J.J. et al., 2011).

За умов призначення 2000 мг цитиколіну на добу ймовірність повного відновлення через 12 тиж на 38% вища, ніж при вживанні менших (500 та 1000 мг) доз (Davalos A. et al., 2002). При підгострій ішемічній цереброваскулярній хворобі внутрішньовенне введення цитиколіну в дозі 2000 мг протягом 5-10 діб покращує функціональну незалежність пацієнтів (Cotroneo A.M. et al., 2013). Дослідження О.М. Клигуненко та О.А. Ємельянової (2005) показало, що застосування цитиколіну в дозі 2000 мг 1 р/добу впродовж 10-14 днів з подальшим переходом на пероральний прийом препарату супроводжувалося зменшенням летальності, скороченням тривалості коми та терміну госпіталізації, більш вираженим покращенням когнітивних функцій порівняно з групою стандартної терапії.

Таким чином, однократне введення 2000 мг цитиколіну при ІІ та інших неврологічних порушеннях судинної природи на гострому етапі та етапі реабілітації дозволяє досягти максимального результату на тлі відсутності перевантаження рідиною. Слід зазначити, що однократне введення 2000 мг надзвичайно зручне для застосування в постінсультних пацієнтів на етапі реабілітації, які лікуються в умовах денного стаціонару.

Нейроцитин — комплексний нейропротектор при порушенні мозкового кровообігу

Нейроцитин («Юрія-Фарм», Україна) є високоякісним інфузійним засобом для комплексної нейропротекції, що містить комплекс електролітів (натрій, калій, кальцій, хлор), лактат та 10 мг цитиколіну в 1 мл розчину. Включення Нейроцитину до схеми лікування гострого ІІ сприяє зменшенню пошкодження нейронів, відновленню електричної активності кори та покращенню оксигенації ГМ порівняно з терапією без нейропротектора (Титов І.І., 2017).

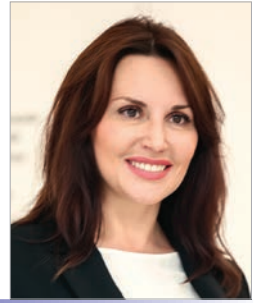
Тривале лікування Нейроцитином забезпечує вплив на різні ланки ІК при гострому інсульті. Нейроцитин мінімізує постінсультне зниження когнітивних здібностей, поліпшує функціональний стан хворих, посилює ендогенні механізми нейрогенезу та нейровідновлення, що забезпечує швидшу реабілітацію. Нейроцитин має високий профіль безпеки та відмінну переносимість. Максимальний ефект Нейроцитину спостерігається за умов його раннього призначення, особливо в пацієнтів, які не відповідають критеріям відбору для проведення тромболізу.



www.medschool.org.ua

Я не можу лікувати хворих, але можу зробити свій внесок в освіту медичних працівників, щоб ті, хто лікує хворих, були максимально висококваліфікованими.

I.V. Сисоєнко



В.Д. Малюга, лікар-епідеміолог ТОВ «ДАНА МЕДІКАЛ», м. Київ

Антисептики для обробки пролежнів



В.Д. Малюга

Для життєдіяльності всім тканинам організму людини потрібні поживні речовини, що надходять з током крові по судинах, які представляють собою еластичні трубки. Найдрібніші із них – капіляри. І якщо ці трубочки здавлювати, то кров по них не рухається, а отже, тканини не отримують необхідного. З практичної медицини відомо, що у випадках, коли здавлення кровоносних судин триває понад 2 години, починає розвиватись ішемія, а згодом відбуваються незворотні зміни, що призводять до некрозу м'яких тканин.

Найголовнішим фактором розвитку пролежнів є нерухомий стан і, як наслідок, тривале перебування хворого в одному положенні. Ризиками для розвитку хвороби є надмірна вологість, неналежний і несвоєчасний гігієнічний догляд, тривале перебування в брудній постільній і спідній білизні (випорожнення, складки на простиратлах, крихти, дрібні предмети, грубі шви подразнюють шкірні покриви), тертя шкіри при неправильному переміщенні хворого. Крім цього, у виникненні цього тяжкого ураження надзвичайно великим є внесок таких несприятливих факторів, як неповноцінне харчування, втрата шкірними тканинами вологи і зменшення надходження рідини в організм, надмірна вага або гіпотрофія, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, хвороби, що ведуть до порушення іннервації, травми та переломи спини, літній вік пацієнта.

Як би банально це не звучало, і з міркувань гуманності та зменшення страждань хворого, і з урахуванням матеріальних витрат на подальше лікування хворого в разі її виникнення профілактика пролежнів є найкращим виходом із ситуації.

Перше, що потрібно зробити, – усунути фактор здавлювання, тиску. У «Протоколі медичної сестри (фельдшера, акушерки) з догляду за пацієнтом зі зниженою рухомістю», затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я від 01.06.2013 № 460 (далі наказ 460), чітко прописана необхідність зміни положення тіла кожні 2 години, причому вказано, які саме положення рекомендуються.

Без усунення здавлювання профілактика, а у випадках розвитку пролежня – його загоєння неможливі, тож усі подальші заходи лікування не мають жодного сенсу. При цьому побутує хибне уявлення, що вночі пацієнта не слід турбувати. Проте саме в нічний час на ділянках шкіри з пролежнями з'являються виразки. До речі, наказом 460 не передбачається перерва в процедурі зміни положення хворого вночі.

Для зменшення тиску на окремі ділянки тіла, в області яких через фізіологічні особливості найчастіше виникають пролежні (потилиця, лопатки, стегна, ліктьовий відросток, крижі та ін.), рекомендується використовувати спеціальні проти-пролежневі матраци, подушки, прокладки. Основний принцип дії таких засобів – періодичний перерозподіл тиску на різні ділянки тіла людини і, відповідно, його зменшення в зонах ризику, як це відбувається при періодичній зміні положення хворого.

Щоразу при зміні положення хворого необхідно уважно оглядати (в якому гігієнічному стані перебуває підопічний, чи не забруднені шкірні покриви, чи повністю розгладжена, суха та чиста білизна тощо). Проводячи заміну білизни, необхідно

пам'ятати, що при переміщенні пацієнта в жодному разі не можна допускати тертя шкіри, потрібно дотримуватися правильної техніки виконання цих процедур.

Шкіра пацієнтів зі зниженою рухомістю (особливо в осіб літнього віку, у яких унаслідок природних процесів шкірні покриви втрачають свою еластичність, стають тонкими і сухими) потребує ретельного догляду, насамперед у місцях, де найчастіше (залежно від положення хворого) утворюються пролежні. У країнах ЄС та в США відповідно до сучасних рекомендацій, що спираються на досвід ведення пацієнтів зі зниженою рухомістю, у випадках, коли цілісність шкірних покривів не порушена, антисептики для профілактики пролежнів не застосовують, тому інтенсивний правильний догляд за шкірою стає необхідністю. Якщо й використовуються очищувальні засоби гігієни, то лише з нейтральним рН і без подразнювальних компонентів. Легкими масажними рухами втирають креми для догляду за проблемною шкірою, причому ці засоби мають покращувати і прискорювати кровообіг у ділянках нанесення. Для гігієнічних процедур та очищення також може використовуватися фізіологічний розчин.

З метою своєчасного виявлення перших ознак пролежня медична сестра щодня проводить оцінку за розробленими для цього шкалами ризику – Braden або Norton. Стійка гіперемія шкіри, що не минає після усунення впливу тиску, є початковим проявом розвитку пролежня.

Виокремлюють 4 стадії клінічної картини пролежнів:

- для першої характерна еритема (почерво-ніння), що не зникає при натисканні, з чітко вираженими краями; цілісність шкірних покривів не порушена;
- на другій стадії має місце ушкодження шкіри у вигляді поверхневих виразок, відшарування епідермісу, ерозій, везикул, пухирів; поступово ураження розповсюджується на всі шари шкіри аж до жирової клітковини;
- третя стадія характеризується наявністю ушкоджень усіх шарів шкіри аж до фасцій з утворенням глибокої кратероподібної виразки;
- на четвертій стадії спостерігаються глибокі ушкодження всіх м'яких тканин із залученням у процес фасцій, м'язів і кісток.

Лікування залежить від стадії клінічної картини пролежня з урахуванням особливостей кожного пацієнта. Зазвичай пролежні 1-2 стадії лікують консервативним шляхом, пролежні 3-4 стадії підлягають хірургічному лікуванню.

Що стосується використання антисептиків, то для обробки пролежнів підходи в Україні і в країнах ЄС та в США дотепер суттєво різняться. Так, за рекомендаціями Європейської

консультативної групи з пролежневих виразок (EPUAP) та Американської національної консультативної групи з пролежневих виразок (NPUAP), при розвитку клінічної картини, яка відповідає 1-2 стадії пролежня (виразка чиста, що підтверджується мікробіологічними показниками, без гнійних виділень), антисептики не використовуються. Антисептики на спиртовій основі, включно з камфорним спиртом, брильянтовим зеленим, розчином йоду, перекис водню та інші подібні засоби не повинні застосовуватись, адже їхня дія призводить до ще більшого ушкодження епідермісу, клітин глибших шарів шкіри, що може прискорювати розвиток пролежня. Небезпідставно вважається, що використання в таких випадках будь-яких антисептиків у кінцевому підсумку зумовлює знищення корисної мікрофлори. Відбувається її заміна умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами, які й стають етіологічним чинником гнійних ускладнень. Рекомендується застосування фізіологічного розчину, спеціальних захисних пов'язок і мазей на водній основі, які сприяють заживленню ран.

Зі згаданих рекомендацій також випливає, що у випадках розвитку інфікованих пролежнів (з гнійними ускладненнями) в комплексному лікуванні, поряд із виконанням хірургічної процедури, використанням спеціальних абсорбуючих, гідрогелевих чи гідроколідних пов'язок, для очищення пролежневих виразок від гнійних виділень можуть застосовуватись антисептики на основі повідон-йоду, а також похідні полігуанідинів.

У веденні пацієнтів з обмеженою рухомістю особливе місце посідає антисептична обробка рук особами, які доглядають за хворими. З цією метою використовується широкий перелік антисептиків, призначених для гігієнічної обробки рук: на основі спиртів, похідних гуанідинів, повідон-йоду, четвертинних амонійних сполук тощо. За даними авторитетних джерел, вчасно і правильно проведене знезараження рук може попередити інфікування ран, в тому числі пролежнів, у 40-80% випадків. Цю інформацію обов'язково треба повідомляти тим, хто доглядає за тяжкохворими з обмеженою рухомістю. Якщо брати до уваги, скільки часу і сил забере догляд за такими пацієнтами, стає зрозумілим, що жоден лікувальний заклад не зможе витримати подібне навантаження без залучення родичів чи сторонніх осіб. Їх конче необхідно навчити, як правильно та з якою частотою слід переміщати пацієнта в ліжку; варто також дати поради щодо використання протипролежневих засобів (матраців, подушок тощо), проведення гігієнічних процедур, знезараження рук. Особливої уваги набуває оцінка стану шкірних покривів підопічних, щоб своєчасно повідомити медиків про тривожні зміни. Такого роду навчання необхідно включити в програму догляду за хворими з обмеженою рухомістю.

При правильно спланованій та відпрацьованій методикі профілактики можна попередити утворення пролежнів навіть у найтяжчих пацієнтів. Якщо ж запобігти ускладненню не вдалося, ретельно підібрані засоби, в тому числі антисептики, за умов їхнього застосування тільки в разі необхідності, про що йшлося вище, дозволяють вилікувати практично всі пролежні.

Роль гінкго білоба у профілактиці та реабілітації хворих з ішемічним інсультом: клітинні та молекулярні механізми нейропротекції

Сьогодні проблема ішемічного інсульту (ІІ) є однією з найактуальніших у світі, оскільки посідає одне з перших місць серед причин інвалідності та смерті населення.

Як відомо, ІІ – це гостре порушення або припинення кровообігу в головному мозку, внаслідок чого відбувається загибель нейронів та спостерігається виникнення вогнищевої неврологічної симптоматики, що й призводить до інвалідизації або смерті осіб, які перенесли ІІ. Каскад патогенетичних механізмів загибелі нейронів при їх ішемії різноманітний: припинення кровообігу внаслідок оклюзії артерій (атеросклероз як найчастіший чинник) спричиняє недостатнє живлення нейронів, що, у свою чергу, зумовлює запуск анаеробного гліколізу в ділянці ішемії. Внаслідок анаеробного метаболізму продукується менше аденозинтрифосфату (АТФ) та накопичується молочна кислота, яка через порушення балансу рН у головному мозку спричиняє загибель нейронів. Також в ішемізованих ділянках вивільняється глутамат у надлишку, що призводить до надмірного накопичення кальцію в нейронах, ушкодження їх мітохондріального апарату та загибелі. Ішемія також зумовлює продукцію вільних радикалів кисню, що є токсичними для нейронів.

Разом із загибеллю нейронів втрачається структурна єдність нервової тканини та судин, основним чинником чого є вивільнення металопротеаз (цинк- та кальційзалежні ферменти, що руйнують колаген та інші елементи сполучної тканини). Внаслідок цього порушується гематоенцефалічний бар'єр, виникають набряк та запалення, що призводить до вторинної прогресії ураження мозку.

Отже, можна зробити такі висновки: не ішемія безпосередньо, а патологічні біохімічні та молекулярні механізми внаслідок ішемії зумовлюють загибель нейронів та виникнення неврологічної симптоматики, що призводить до інвалідизації населення світу. Тож акцент при лікуванні, профілактиці та реабілітації таких хворих потрібно робити на гальмування цих механізмів та попередження тригерного фактора – ішемії. Оскільки уражені внаслідок ішемії нейрони зберегти неможливо, основним напрямом терапії має бути попередження прогресування ішемії та залучення в патологічний процес здорових нейронів, що первинно не уразилися патологічним процесом.

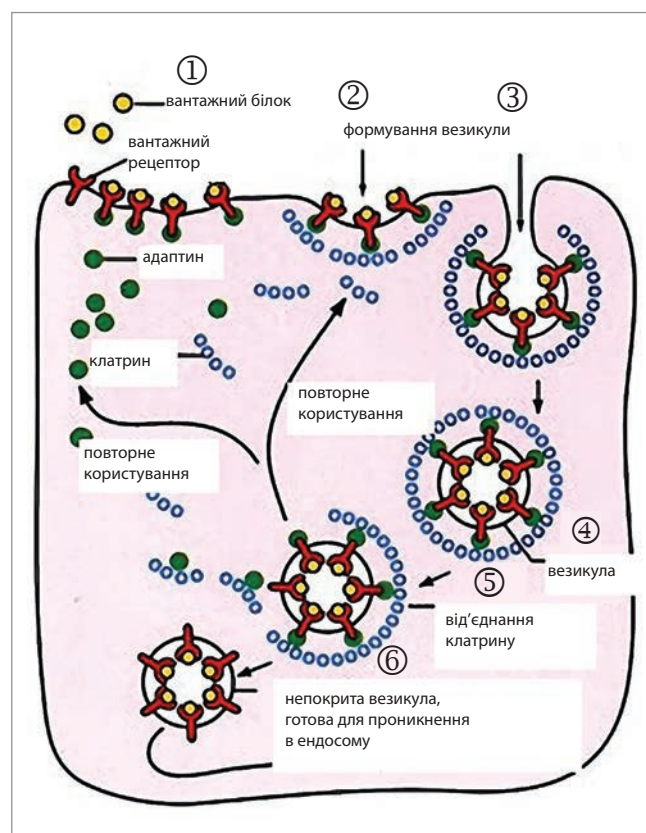


Рис. 1. Утворення везикул при рецепторопосередкованому ендцитозі [18]

Перевагами гінкго білоба є те, що його екстракти (а саме EGb 761) проходять крізь судинну стінку, гематоенцефалічний бар'єр та клітинну мембрану в цитоплазму нервових клітин та беруть участь у молекулярних механізмах, що сприяють їх збереженню та нормальному функціонуванню. Також варто зазначити, що фітосомна форма препарату Гілоба на основі гінкго білоба відіграє фундаментальну роль у полегшенні проникнення екстрактів гінкго білоба в цитоплазму нейронів. Як відомо, результати різних досліджень показали, що гінкго білоба чинить комбіновану дію щодо одужання хворих з ІІ, а саме: вазопротекторну, нейропротекторну, стимуляцію проліферації та міграції клітин – попередників нейронів в ішемізовані ділянки. Але в межах цієї статті основний акцент буде зроблено на нейропротекторну дію та нормалізацію обміну в нейронах.

Конкретні молекулярні механізми одужання хворих після ІІ за допомогою препаратів гінкго білоба ще й досі вивчаються, тому нижче розглядатимуться можливі механізми проникнення екстрактів гінкго білоба в цитоплазму нейронів та їх міграція в інші нейрони.

Рецепторопосередкований ендцитоз як спосіб проникнення екстрактів гінкго білоба в цитоплазму нейронів

Транспорт різних речовин через мембрани клітин може здійснюватися різними шляхами залежно від самої речовини, її розмірів, молекулярної маси тощо. Отже, ендцитоз може відбуватися через рецептори мембрани (на прикладі транспорту іонів кальцію в постсинаптичну щілину через канали рецепторів) та бути везикулярним. Везикулярний ендцитоз буває клатринзалежним та клатриннезалежним (білок-транспортер клатрин може брати / не брати участь у транспорті везикули). Існують три механізми ендцитозу [18]:

- піноцитоз (поглинання клітиною рідин та маленьких білкових молекул);
- фагоцитоз (поглинання великих структур, як-от залишки клітин, бактерії тощо);
- рецепторопосередкований ендцитоз.

Нижче йтиметься про рецепторопосередкований ендцитоз, оскільки він є тим селективним механізмом, завдяки якому відбувається проходження молекул екстрактів гінкго білоба. Варто зазначити, що гінкго білоба у формі фітосом за ефективністю проникнення має переваги перед препаратами гінкго білоба без фітосомної оболонки, оскільки сама фітосома побудована з ліпідів, які краще проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр (у зв'язку з тим, що при високій селективності гематоенцефалічного бар'єра жиророзчинні структури проникають досить легко) [18].

Рецепторопосередкований ендцитоз починається з накопичення вантажних рецепторів (англ. cargo receptors) у спеціальні регіони плазматичної мембрани – ліпідні плоти (англ. lipid rafts), на яких у великій кількості сконцентровані рецептори та білкові канали, що, у свою чергу, перетворюються на покриті ями (англ. coated pits). З внутрішнього боку тієї частини клітинної мембрани накопичується білок-транспортер – клатрин. Вантажні рецептори розпізнають та зв'язуються з молекулами фітосом, які контактують із клітинною мембраною та захоплюють її [29]. Питання щодо того, чи повністю фітосома поглинається клітиною або ліпідні фітосоми залишаються на мембрані з вивільненням речовин, залишається відкритим для досліджень.

Від цього моменту починається формування везикули, яка транспортуватиме речовини гінкго білоба безпосередньо в цитоплазму. Білок-транспортер

клатрин починає формувати клітку навколо везикули, яка створюється для полегшення формування самої везикули та забезпечення її транспорту в належні відділи клітини. Клатрин взаємодіє з вантажним рецептором за допомогою іншого протеїнового комплексу – адаптину, який частково бере участь як у транспорті, так і в підборі належних білкових молекул для транспорту. Механоензим динамін також бере участь у формуванні везикули. Як наслідок, утворюється везикула, що містить діючу речовину, захоплену білками-транспортерами та готову для транспорту (рис. 1).

Після формування везикули та приєднання до неї специфічного таргетного протеїну v-SNARE (який у подальшому бере участь у з'єднанні везикули з рецепторами ранньої ендосоми) везикула починає рухатися в напрямку ранньої ендосоми. У процесі руху клатринове покриття від'єднується від везикули за допомогою адаптину та транспортується до ендоплазматичної мембрани для подальшого формування везикул [18, 29]. Водночас молекули Rab-АТФази приєднуються до везикули. Процес приєднання везикули до ранньої ендосоми здійснюється за рахунок взаємодії Rab-АТФази зі зв'язувальним білком і в подальшому з рецептором на ньому та зв'язуванням специфічних таргетних протеїнів – v-SNARE та t-SNARE. Після цього мембрана везикули та мембрана ендосоми зливаються з вивільненнями активними речовинами гінкго білоба в ранню ендосому. Білки, які брали участь у транспорті та зв'язуванні везикули з ранньою ендосомою, повертаються до ендоплазматичної мембрани (окрім білка t-SNARE) (рис. 2).

Механізми одужання хворих з ішемічним ураженням головного мозку за допомогою гінкго білоба

Відомо, що механізм одужання хворих з ІІ за рахунок вживання препарату гінкго білоба комплексний: гінкго білоба чинить як вазотропну, так і нейропротекторну дію. Як зазначалося вище, одним з основних патогенетичних механізмів некрозу нейронів за умов недостатнього або неіснуючого кровопостачання є депривація глюкози зі зменшенням АТФ, підвищенням концентрації лактату та пошкодженням мітохондріального апарату, що може з часом поширюватися на здорові клітини, які первинно не уразилися ішемією [20]. Завдяки вазотропній дії гінкго білоба сприяє кращому кровопостачанню неуражених клітин, за рахунок чого вони зберігаються. Також гінкго білоба сприяє кращому кровопостачанню ішемізованої ділянки, що дає можливість реалізації процесів нейрогенезу в ураженій ділянці.

Як зазначалося вище, гінкго білоба стимулює обмінні процеси в нейронах, що є однією з найважливіших ланок зберігання їх нормальної функції при лікуванні та реабілітації хворих з ІІ [4]. Нормальна робота нейронів забезпечується за допомогою механізмів синтезу в цитоплазмі речовин (білки для побудови нових структур або заміщення старих, нейромедіатори тощо) та їх транспорту в потрібні нейрони або

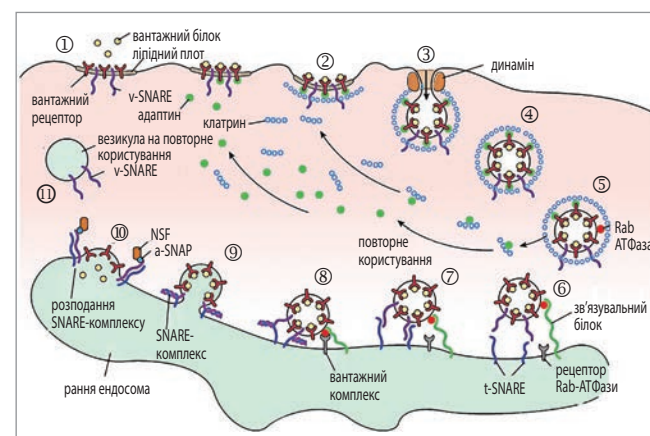


Рис. 2. Рецепторопосередкований ендцитоз [18]

ділянки нейронів за допомогою екзоцитозу та аксонального транспорту. При ішемічних ураженнях головного мозку ці процеси порушуються в ішемізованих, а з часом і в прилеглих нейронах. Стимуляція цих процесів й робить гінкго білоба ефективним у лікуванні та реабілітації хворих з ІІ [39].

Стимуляція екзоцитозу та аксонального транспорту за допомогою речовин гінкго білоба

Після того, як речовини гінкго білоба потрапили шляхом ендоцитозу в цитоплазму нейрона, починається стимуляція обмінних процесів, у першу чергу це синтез нових білків.

Коли нові білки синтезувалися, вони інкапсулюються у везикули та проходять з жорсткої ендоплазматичної сітки в комплекс Гольджі для їх подальшого руху до ендоплазматичної мембрани. У комплексі Гольджі вони сортується, мітяться та проходять пост-трансляційні модифікації в олігосахаридних ланцюгах. Процеси сортування та мічення відбуваються у цис- і транс-відділі цистерн Гольджі. Рух білків з однієї цистерни Гольджі в іншу забезпечується везикулярним транспортом. Сформовані везикули проходять з одного відділу в інший шляхом, подібним до ендо- та екзоцитозу, за допомогою протеїнів COP (coat protein), а саме COP1 та COPII [28]. Ці протеїни, так само як і клатрин, накопичуються навколо везикули та транспортують її в наступний відділ комплексу Гольджі [28].

Після того, як везикула з потрібною речовиною виходить з комплексу Гольджі, починається її рух до клітинної мембрани для вивільнення з клітини

шляхом кальційнезалежного конститутивного екзоцитозу. Везикула транспортується білками до внутрішнього боку цитоплазматичної мембрани (по ходу мікротрубочок цитоскелета) [12]. Там вона, ще не контактуючи із цитоплазматичною мембраною, утримується слабкими міжбілковими зв'язками, після чого формується SNARE-комплекс між білками v-SNARE та t-SNARE, і везикула контактує з клітинною мембраною. На цьому етапі за допомогою процесів молекулярних перестановок та АТФ-залежних модифікацій білків та ліпідів мембрана везикули зливається із цитоплазматичною мембраною, і білки везикули виходять із клітини в міжклітинний простір або кров'яне русло [10]. Звідти вони під час вільного руху по току крові або в міжклітинному просторі захоплюються рецепторами на поверхні інших нейронів та проникають до них шляхом рецепторопосередкованого ендоцитозу або пасивної дифузії (залежно від речовини) (рис. 3).

Речовини гінкго білоба також стимулюють аксональний транспорт (різних білків або інших поживних речовин до нейронів, медіаторів та структурних білків до синапсів тощо) у потрібні структури нервової клітини (нейромедіатори, білки для побудови нових шипів тощо) (рис. 4). Таким чином, забезпечується гомеостаз нейронів, їхня нормальна функція, що є дуже важливим на етапах лікування та реабілітації хворих з ІІ [17].

Висновки

Проблема ІІ залишається актуальною для людства, оскільки є однією з основних причин інвалідизації та смертності населення світу. Основними завданнями при лікуванні та реабілітації хворих з ІІ є усунення ішемії, збереження нейронів, які не загинули внаслідок патологічного процесу, та запобігання розповсюдженню патологічного вогнища.

Гінкго білоба є ефективним засобом для лікування та реабілітації хворих з ІІ, позаяк чинить комбіновану дію, а саме: покращує кровообіг в нервових клітинах, що обумовлює достатнє постачання кисню та поживних речовин для їх нормального функціонування, та стимулює обмін речовин у нейронах.

Препарати гінкго білоба у формі фітосом є ефективнішими за нефітосомальну форму, оскільки не руйнуються травними ферментами, завдяки чому краще проходять в кров'яне русло та крізь гематоенцефалічний бар'єр, можуть прикріплюватися до клітинної стінки для проникнення в клітину шляхом рецепторопосередкованого ендоцитозу.

Гінкго білоба стимулює метаболізм у нейронах через поліпшення синтезу білків та їх перенесення шляхом екзоцитозу та аксонального транспорту, що обумовлює краще функціонування нервової системи та зберігає нейрони, які первинно не уразилися ІІ.

Список літератури знаходиться в редакції.

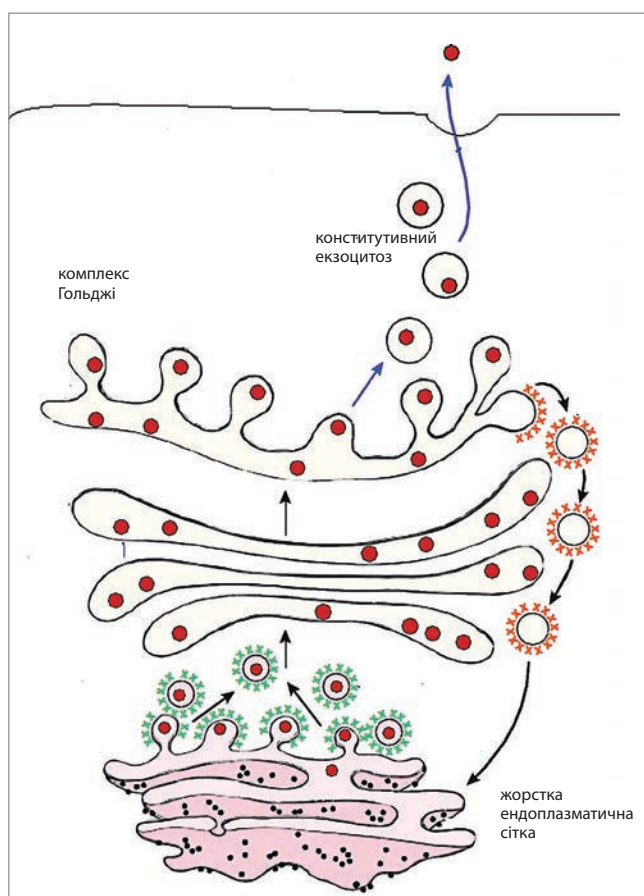


Рис. 3. Екзоцитоз

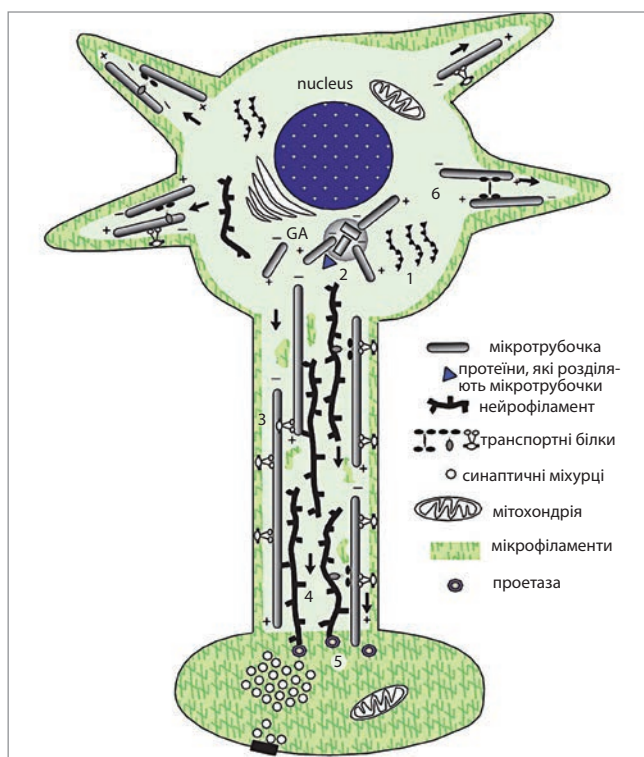


Рис. 4. Аксональний транспорт [17]

Гілоба®

Фітосоми

еквівалентні гінкго білоба екстракту 40 мг



ОБЕРИ ПЕРЕВАГИ ФІТОСОМ!

Дана інформація призначена для працівників охорони здоров'я
Перед призначенням препарату обов'язково ознайомтеся з інструкцією

РП № UA/3693/01/01 від 21.09.2016 р.,
відпускається без рецепту

MEGA
We care

Синуфорте® підвищує ефективність пероральних антибіотиків щодо зменшення загострень і рецидивів хронічного риносинуситу: дослідження в умовах реальної клінічної практики (CHRONOS)

Останніми роками спостерігається підвищення розповсюдженості респіраторних захворювань, зокрема запальних хвороб носа і навколосинових пазух. Хронічний риносинусит (ХРС) – комплексний патологічний стан, який чинить різкий негативний вплив на якість життя пацієнтів та асоціюється зі значними економічними витратами. Ведення цього захворювання залишається складним завданням для лікарів і пацієнтів. Захворюваність на ХРС щороку збільшується, і на сьогодні він належить до найпоширеніших хронічних хвороб. Розповсюдженість ХРС становить 10,9% у Європі та 14% у США.

Точного визначення загострення ХРС не існує. Зазвичай під загостренням розуміють раптове погіршення хронічних симптомів (або появу нових симптомів) у пацієнта зі встановленим діагнозом ХРС. Вірогідність загострення ХРС є приблизно вдвічі вищою у зимовий сезон, коли частіше спостерігаються респіраторні вірусні інфекції. Відповідно до Європейських рекомендацій з ведення риносинуситу й назальних поліпів (EPOS, 2012) загострення ХРС слід лікувати так, як гострий риносинусит, зокрема із застосуванням антибіотиків і кортикостероїдів залежно від тяжкості симптомів.

Існує багато доказів стосовно того, що головним етіологічним фактором при ХРС є запалення і лише меншою мірою – інфекція. Крім того, як короткі, так і пролонговані курси антибіотикотерапії, що застосовуються при загостреннях ХРС, порушують кількісний та якісний склад мікрофлори навколосинових пазух і, таким чином, можуть посилювати дисбіоз, уже наявний при хронічних запальних респіраторних захворюваннях, таких як ХРС.

Неефективність стандартної антибіотикотерапії, підвищення розповсюдженості резистентних штамів патогенів, сумнівна ефективність кортикостероїдів при ХРС без назальних поліпів та нездатність досягти повного контролю над хворобою за допомогою хірургічного втручання свідчать про необхідність розробки нових методів місцевого лікування.

Екстракт цикламену європейського (Cyclamen europaeum – CE) застосовується як топічний лікарський засіб з найдавніших часів. Він позбавлений системних побічних ефектів і загалом є безпечнішим порівняно з ліками для системного застосування. Синуфорте® – сучасний препарат CE, що містить екстракт зі свіжих бульб рослини. Цей екстракт, який отримують із ботанічно чистої сировини, є природним джерелом низки біологічно активних сполук, зокрема сапонінів. Бульби CE ліофілізують без додавання будь-яких допоміжних речовин; розчинником, що забезпечує відновлення ліофілізованого порошку, є вода для ін'єкцій. Синуфорте® призначається в кожен ніздрю 1 р/добу протягом 8 днів.

У раніше проведених дослідженнях було продемонстровано ефективність і безпеку екстракту CE в пацієнтів з гострим риносинуситом (Pfaar O. et al., 2012; Ponikau J. U. et al., 2012).

Метою цього дослідження було вивчити ефективність екстракту CE у лікуванні загострень ХРС при застосуванні в монотерапії або в комбінації з пероральним

антибіотиком, а також порівняти його ефективність із ефективністю стандартної пероральної антибіотикотерапії.

Методи

У проспективне багатоцентрове дослідження включали пацієнтів віком від 18 до 60 років, які відповідали таким критеріям: встановлений діагноз ХРС (МКХ-10: J32.0-4 та J32.8-9); значне гостре посилення симптомів (або поява нових симптомів) у попередні 10 днів, яке потребувало

консультації оториноларинголога; наявність ≥ 2 симптомів ХРС і загальна оцінка тяжкості симптомів 4-7 балів за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) на момент; рішення лікаря про необхідність призначення специфічного лікування або інтенсифікації попередньої терапії.

Основні критерії виключення: ХРС із назальними поліпами; легкий або тяжкий ХРС; непрозорість навколосинових пазух за даними рентгенографії або комп'ютерної томографії; орбітальні або внутрішньочерепні

ускладнення; лікування антибіотиками або кортикостероїдами в попередній місяць; тяжка супутня патологія (імуносупресія, тяжкі ендокринні, респіраторні або метаболічні хвороби тощо); супутній алергічний риніт; вагітність або лактація.

Пацієнтів з легким загостренням ХРС не включали в дослідження, оскільки вони не потребують антибіотикотерапії, а хворих з тяжким загостренням – через необхідність обов'язкового призначення системних антибіотиків.

В усіх клінічних центрах лікарі мали змогу на свій розсуд обирати один із трьох режимів лікування. Пацієнти 1-ї групи отримували пероральний антибіотик + інтраназально екстракт CE (Синуфорте® назальний спрей), 2-ї групи – інтраназально екстракт CE в монотерапії, 3-ї групи – пероральний антибіотик у монотерапії.

Екстракт CE призначали по 1 впорскуванню у кожен ніздрю 1 р/добу протягом 8 днів. Вибір антибіотика здійснювали емпірично відповідно до стандартних протоколів. Найчастіше застосовувались амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, макроліди та цефалоспорины I-III покоління. Антибіотикотерапія зазвичай тривала 7 днів за деякими винятками (наприклад, азитроміцин 500 мг 1 р/добу протягом 3 днів або моксифлоксацин 400 мг 1 р/добу 5-6 днів).

Пацієнти будь-коли могли припинити лікування та участь у дослідженні. Натомість лікарі мали змогу змінювати антибіотик і призначати додаткову терапію (наприклад, системні або топічні кортикостероїди, топічні антимікробні засоби, іригаційну терапію за Прюеттом тощо).

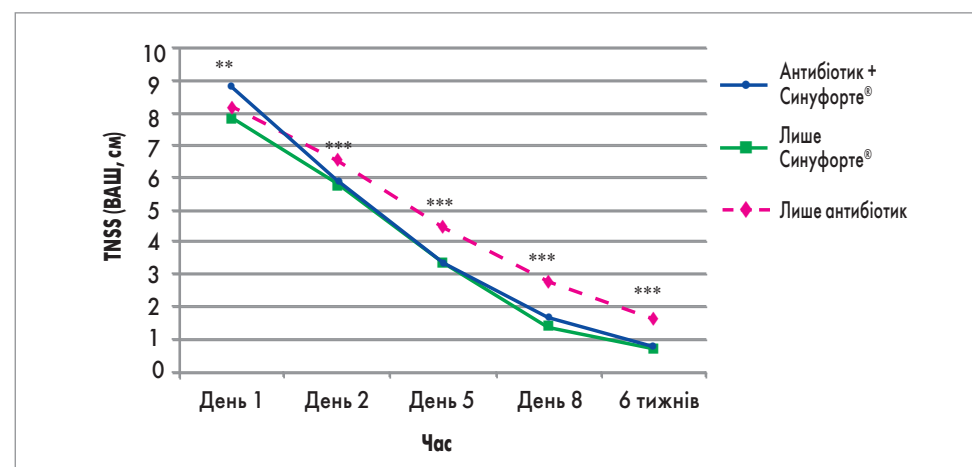


Рис. 1. Зміна оцінки за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) (різниця між групами: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

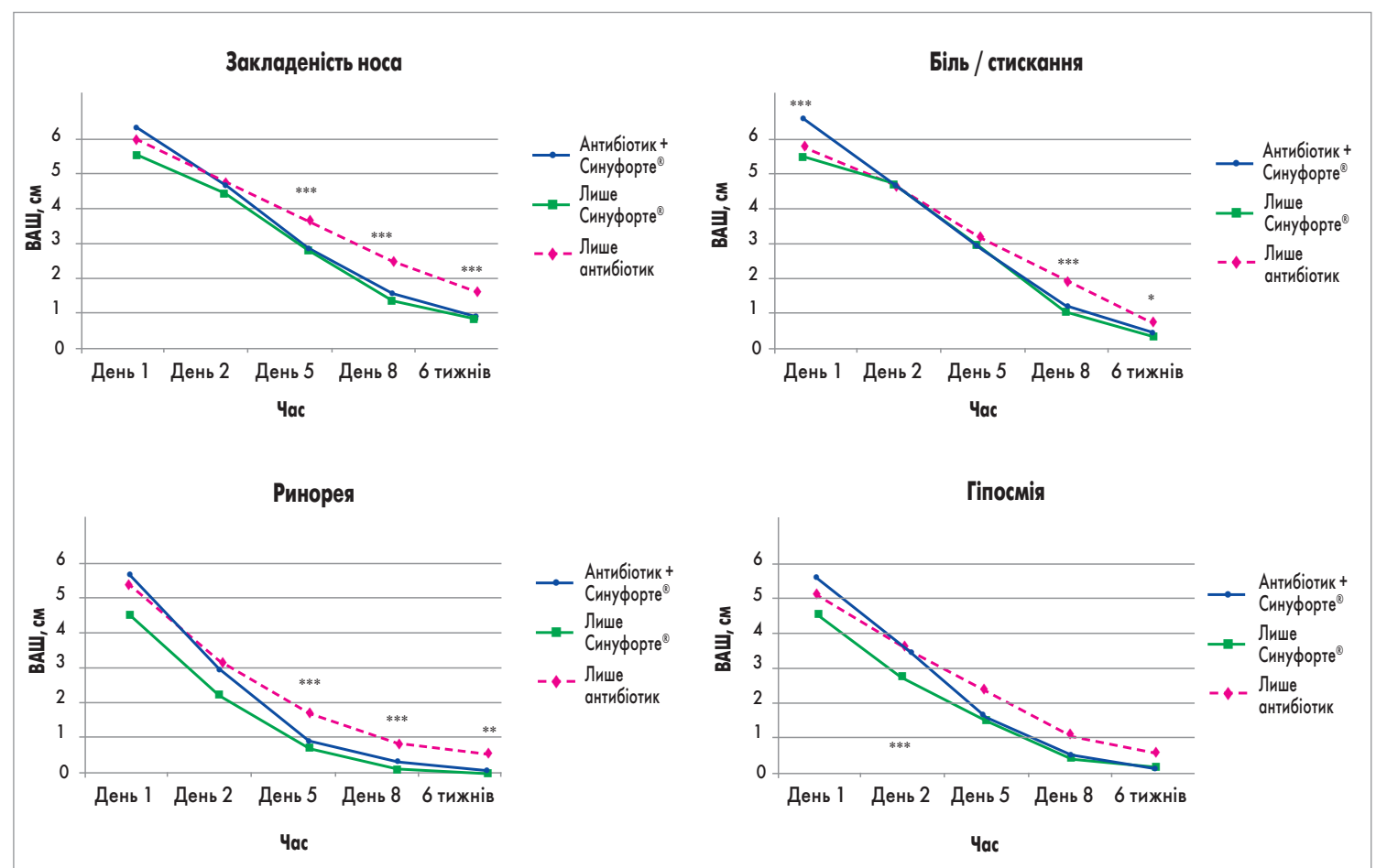


Рис. 2. Зміни окремих назальних симптомів (різниця між групами: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

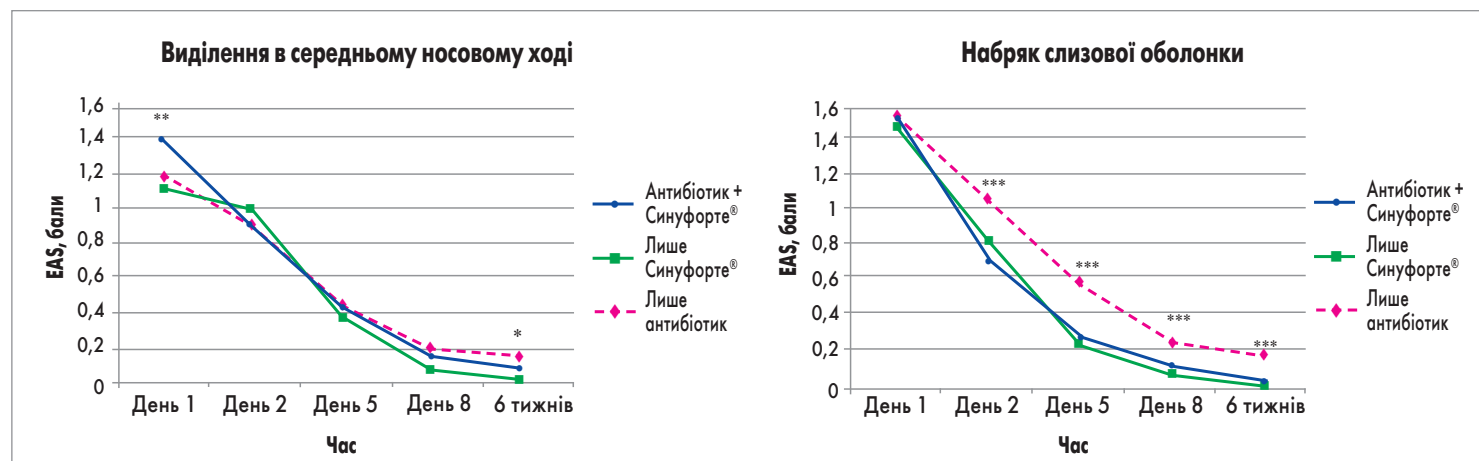


Рис. 3. Зміна ендоскопічного вигляду слизової оболонки (шкала EAS) (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$)

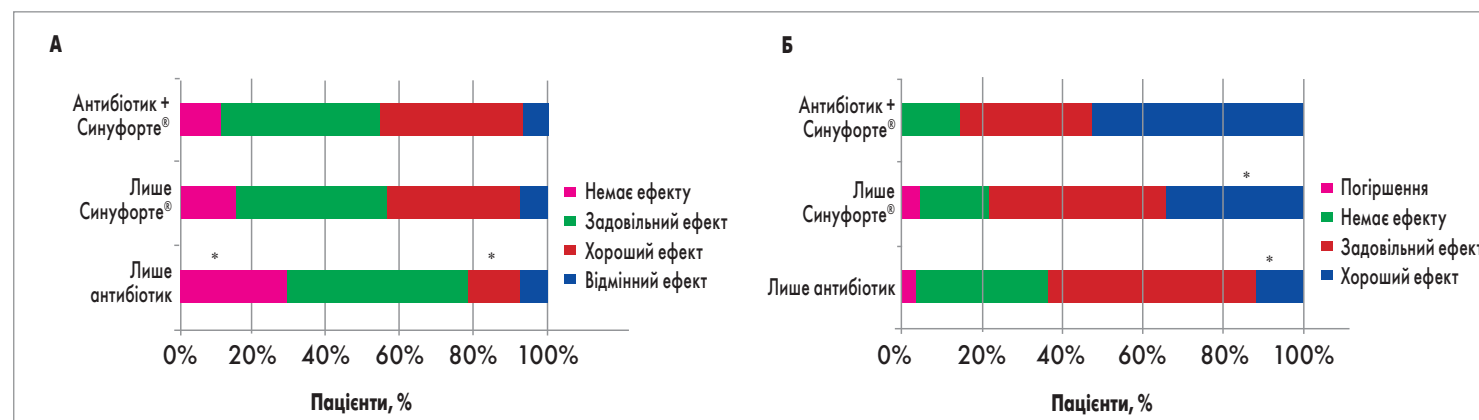


Рис. 4. Оцінка ефективності лікування пацієнтами: А – після завершення терапії (день 8); Б – після короткочасного спостереження (6 тиж) (* $p < 0,01$ vs групи 1)

Будь-які відхилення від протоколу фіксували в індивідуальних картах пацієнтів.

Після первинного візиту пацієнтів спостерігали на 3-й, 5-й, 8-й день (наприкінці лікування) і через 6 тиж.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою таких параметрів: оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту TNSS, оцінка окремих назальних симптомів (закладеність носа, ринорея, біль / відчуття тиску в проекції навіколоносових пазух, гіпосмія), ендоскопічний вигляд порожнини носа (виділення в середньому носовому ході та набряк слизової оболонки за шкалою EAS). Крім того, пацієнти оцінювали ефективність лікування як «відмінно», «добре», «задовільно» або «погано».

Після 6 міс від початку лікування пацієнтам телефонували та запитували про кількість епізодів загострення ХРС після відміни терапії.

Результати

У дослідження включили 317 пацієнтів із загостренням ХРС (135 чоловіків і 182 жінки; середній вік $46,4 \pm 5,0$ року). До 1-ї (антибіотик + Синуфорте®), 2-ї (монотерапія Синуфорте®) та 3-ї групи (монотерапія антибіотиком) увійшли 128, 90 і 99 хворих відповідно.

До лікування оцінка TNSS була вищою в 1-й групі порівняно з 2-ю. Починаючи з 3-го дня лікування і під час усіх наступних візитів оцінка TNSS була значно кращою в 1-й та 2-й групах порівняно з такою в 3-й групі ($p < 0,001$) (рис. 1).

На початку тяжкість окремих назальних симптомів була однаковою в трьох групах, крім ринореї, яка була більш вираженою в 1-й групі порівняно з 2-ю. Лікування Синуфорте® (у монотерапії або в комбінації з антибіотиком) значно ($p < 0,001$) зменшувало закладеність носа, ринорею та біль / відчуття тиску порівняно з монотерапією антибіотиком (рис. 2). Гіпосмія поліпшувалась упродовж лікування однаково в усіх групах (рис. 2). За покращенням окремих назальних симптомів групи монотерапії Синуфорте® та комбінованого лікування Синуфорте® + антибіотик статистично не відрізнялися.

До лікування оцінка виділень у середньому носовому ході була гіршою в 1-й групі порівняно з 2-ю і 3-ю групами; тяжкість набряку слизової оболонки була подібною в трьох групах. Застосування Синуфорте® в монотерапії або разом з антибіотиком забезпечило значне ($p < 0,001$) зменшення набряку починаючи вже від 3-го дня лікування (рис. 3). Після закінчення лікування (8-й день) оцінка виділень у середньому носовому ході була ($p < 0,05$) значно кращою в 1-й і 2-й групах порівняно з такою в 3-й групі (рис. 3). У групах монотерапії Синуфорте® і комбінованого лікування динаміка ендоскопічних параметрів була подібною.

Після 8 днів лікування жоден з учасників дослідження не повідомив про погіршення свого стану. Відсутність ефекту частіше спостерігалася в 3-й групі (монотерапія антибіотиком) і найрідше – в 2-й групі (монотерапія Синуфорте®). Кількість пацієнтів з оцінкою ефективності лікування «задовільно» була подібною в трьох групах; натомість у 3-й групі оцінку «добре» поставили втричі менше пацієнтів порівняно з 1-ю та 2-ю групами ($p = 0,001$; рис. 4). Оцінка «відмінно» надавалася з однаковою частотою в усіх групах (рис. 4).

Після 6 тиж спостереження погіршення стану відзначили лише кілька пацієнтів. За розподілом хворих з оцінкою «відсутність ефекту» або «задовільний ефект» три групи статистично не відрізнялися. Натомість «хороший ефект» у 3-й групі відзначався в 6 разів рідше порівняно з 1-ю групою ($p = 0,007$; рис. 4).

Опитування пацієнтів через 6 міс виявило значно нижчу частоту рецидивів загострень ХРС у 1-й групі (Синуфорте® + антибіотик); рецидиви спостерігалися лише в 3,9% ($n = 5$) пацієнтів цієї групи порівняно з 23,3 та 20,2% в 2-й і 3-й групах відповідно.

В 1-й групі відхилення від протоколу не відзначалося. У 2-й групі антибіотик був доданий до Синуфорте® 5,5% пацієнтів. У 3-й групі через відсутність клінічного ефекту початковий антибіотик був замінений на препарат другої лінії в 5%. Потреби в призначенні системних або топічних кортикостероїдів не було в усіх групах. Пункцію або лаваж навіколоносових пазух

через 3 або 5 днів лікування потребували 3,1 та 13,1% пацієнтів 1-ї та 3-ї груп відповідно; у 2-й групі ці втручання не виконувалися. Іригаційну терапію проводили 2,3; 4,4 та 9,1% пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відповідно. Отже, стосовно потреби в додаткових втручаннях, задоволеність лікарів терапією була значно ($p < 0,05$) вищою в 1-й та 2-й групах (із застосуванням Синуфорте®) порівняно з 3-ю групою.

Тяжких побічних ефектів протягом дослідження не спостерігали. Лише в 7 пацієнтів (у 5 в 1-й та у 2 – у 2-й групі) після інтраназального застосування екстракту СЕ відзначалися легкі небажані реакції (свербіж, чхання, печіння в носі або подразнення горла), які не потребували зміни протоколу або припинення лікування.

Обговорення

Системні антибіотики (при тяжкому захворюванні бактеріальної етіології) та інтраназальні кортикостероїди (при середньотяжкому або тяжкому захворюванні) залишаються основою лікування гострого і хронічного риносинуситу. Проте ці препарати асоціюються зі значними побічними ефектами і не завжди забезпечують достатнє полегшення симптомів, що зумовлює пошук ефективних альтернативних засобів терапії, особливо в пацієнтів із загостреннями ХРС.

Будьби цикламену європейського, рослини родини первоцвітних (Primulaceae), застосовуються для топічного лікування багатьох захворювань з найдавніших часів. Останніми роками ліофілізований екстракт СЕ у формі назального спрею широко використовується при синуситах. Хімічний склад СЕ є складним і до кінця не вивченим. Вважається, що терапевтичну дію забезпечують передусім трипертенові сапоніни, що належать до групи органічних глікозидів. Сапонінова фракція СЕ стимулює назопараназальну секрецію. Після потрапляння в носову порожнину сапоніни СЕ викликають подразнення холінергічних нервових закінчень n. trigeminus у слизовій оболонці, що сприяє швидкому і рясному виходу запального ексудату з навіколоносових пазух із подальшим полегшенням носового дихання

тривалістю приблизно 30 хв. Сапоніни також мають прямий осмотичний ефект і здатні стимулювати мукоциліарний кліренс. У низці попередніх досліджень було встановлено, що застосування екстракту СЕ поліпшує кровообіг у слизовій оболонці носа і розширює судини, які постачають кров до слизових залоз.

У двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях, проведених у Європі (Fokkens W. et al., 2007) і США (Lund V.J., Mackay I.S., 2007), було продемонстровано, що екстракт СЕ зменшує біль у проекції навіколоносових пазух, поліпшує ендоскопічну картину, збільшує рентгенологічну прозорість синусів і підвищує задоволеність терапією лікарів і пацієнтів з гострим риносинуситом. Ці дослідження з високим рівнем доказів (Ib) підтверджують, що екстракт СЕ (Синуфорте®) є раціональною терапевтичною опцією для лікування гострого риносинуситу (рекомендації EPOS, 2012). У дорослих пацієнтів з риносинуситом призначення екстракту СЕ додатково до антибіотиків більш ефективно полегшує симптоми порівняно з монотерапією антибіотиками (Kryukov A.I. et al., 2007; Rybak A.A. et al., 2008).

Представлене дослідження, проведене в умовах реальної клінічної практики, показало, що Синуфорте® в монотерапії або в комбінації з пероральним антибіотиком є значно ефективнішим у лікуванні загострень ХРС порівняно з монотерапією антибіотиком стосовно полегшення назальних симптомів (TNSS, закладеність, ринорея, біль / відчуття тиску), зменшення набряку слизової оболонки та виділень у середньому носовому ході. Найкращі результати щодо профілактики рецидивів загострень після 6 міс спостереження були отримані в групі комбінованого лікування Синуфорте® + антибіотик (зменшення частоти загострень у 4 рази порівняно з монотерапією). Крім того, застосування Синуфорте® асоціювалося зі зменшенням потреби в призначенні додаткових терапевтичних втручань або заміні антибіотика через його неефективність.

Отримані результати узгоджуються з даними попереднього дослідження, в якому додавання Синуфорте® до перорального антибіотика в пацієнтів з гострим риносинуситом підвищило частоту успіху лікування на 15 та на 24% у разі комбінованого застосування з пероральним антибіотиком і топічним кортикостероїдом (Mullol J. et al., 2013).

Висновки

Результати дослідження свідчать, що в пацієнтів із загостренням ХРС середнього ступеня тяжкості екстракт СЕ (Синуфорте®), застосований у монотерапії або в комбінації з пероральними антибіотиками, забезпечує краще полегшення симптомів і тривалий протирецидивний ефект порівняно з антибіотиками в монотерапії. Отже, інтраназальний екстракт СЕ можна вважати альтернативою стандартній антибіотикотерапії в лікуванні неускладненого нетяжкого загострення ХРС. Важливо, що застосування Синуфорте® дозволяє зменшити нераціональне використання антибіотиків і пов'язане з ним підвищення антибіотикорезистентності.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Lopatin A.S., Ivanchenko O.A., Soshnikov S.S., Mullol J.
 Cyclamen europaeum improves the effect
 of oral antibiotics on exacerbations and recurrences
 of chronic rhinosinusitis:
 a real-life observational study (CHRONOS).
 Acta Otorhinolaryngologica Italica. Epub 2017 May 22.

Переклад з англ. Олексій Терещенко



Люди и цифры: проблема ВИЧ в Украине

25 января в Киеве состоялось мероприятие, посвященное 30-летию научно-медицинской и международно-просветительской деятельности одной из наиболее крупных мировых неправительственных организаций, занимающихся борьбой со СПИДом, – фонда АнтиСПИД-США (АНФ). На протяжении трех десятилетий АНФ разрабатывает и внедряет программы по профилактике и лечению СПИДа, а также социализации ВИЧ-позитивных лиц в обществе. Сотни тысяч человек со всей планеты, столкнувшихся с этим заболеванием, получили поддержку в рамках программ фонда АНФ. В 2017 г. в мире более 4 млн человек при содействии фонда прошли тестирование на ВИЧ. Сегодня АНФ располагает 460 клиниками по оказанию помощи в диагностике и лечении ВИЧ-инфекции.

Последние несколько лет АНФ активно работает и в Украине. С 2009 г. 12 регионов нашей страны приняли участие в иницилируемых фондом кампаниях, направленных на представительство и защиту прав и интересов ВИЧ-инфицированных украинцев. Десятки тысяч таких больных получают поддержку в рамках инициатив украинского отделения фонда АНФ. В 2014 г. было открыто официальное представительство фонда АНФ в Украине. Это стало знаменательным событием, учитывая сложное социально-экономическое и внешнеполитическое положение нашей страны, когда у государства по большей части нет широких возможностей заниматься защитой наиболее уязвимых слоев общества. Поддержка таких неправительственных фондов, как АНФ, вселяет надежду в сердца десятков тысяч пациентов с ВИЧ.

Ни для кого не секрет, что проблема ВИЧ в Украине стоит особенно остро. К сожалению, наша страна занимает печальное место лидера среди государств Восточной Европы по масштабности распространения ВИЧ-инфекции. Только официально в Украине зарегистрировано почти 140 тыс. ВИЧ-положительных пациентов, тогда как, по отдельным прогнозам, их реальное число может достигать четверти миллиона человек (Vasilyeva T. et al., 2018). Эти данные демонстрируют, как далеко может зайти проблема без должного внимания госструктур и общественности.

Именно поэтому долгосрочная цель фонда АНФ в Украине – структурные изменения в политике профилактики и лечения ВИЧ-заболевания для повышения качества и стабильности медицинских услуг в данной сфере.

В рамках конференции состоялась открытая дискуссия «Эпидемия ВИЧ в Украине: преодолеть нельзя остановить», в ходе которой высказывались различные мнения о проблеме ВИЧ-инфекции в Украине и мире. В частности, специфику деятельности фонда АНФ в мире и Украине обрисовала **Ярослава Лопатина, глава представительства фонда АНФ в Украине.**

– Уже три десятилетия АНФ обеспечивает профилактику и тестирование на ВИЧ, уход и лечение для ВИЧ-инфицированных пациентов. Сегодня под опекой фонда находится более 856 тыс. пациентов в 39 странах мира. В частности, в Украине почти 30 тыс. ВИЧ-инфицированных могут получить различные медицинские услуги при поддержке АНФ. Благодаря системной работе фонда в Европе с 2009 г. более 1 млн человек прошли быстрое тестирование на ВИЧ. Все это является большим достижением для нас, но мы не останавливаемся, поскольку именно ранняя диагностика ВИЧ-инфекции и своевременное начало лечения имеют решающее значение как для сохранения здоровья и жизни каждого отдельного пациента, так и для преодоления эпидемии в целом. Мы понимаем, что снизить уровень распространения ВИЧ-инфекции в Украине можно лишь путем взаимодействия и реализации совместных программ с правительством Украины, другими неправительственными организациями и институтами охраны здоровья.

Докладчик также положительно отозвалась о переменах в лечебных учреждениях Украины, произошедших

за последние несколько лет: теперь ВИЧ-тест в них стал таким же «рутинным делом», как и тест на определение уровня глюкозы крови. Важнейшую роль играет то, что этот бесплатный тест стал широкодоступным для жителей нашей страны.

По мнению Ярославы Лопатиной, деятельность фонда не может ограничиваться лишь тестированием на ВИЧ-инфекцию, а должна включать и последующие сопровождение и помощь пациенту в лечении – в этом вся суть работы фонда АНФ.

Лариса Гетьман, заместитель генерального директора по надзору за инфекционными заболеваниями общественной организации «Центр общественного здоровья МЗ Украины», в своем выступлении отметила общие усилия государства и фонда АНФ в развитии программ диагностики ВИЧ-инфекции.

– В 2017 г. в Украине ежедневно регистрировалось в среднем 48 новых случаев заболевания. Между тем все еще около половины ВИЧ-инфицированных украинцев не знают о своем статусе. В течение 9 лет совместной работы «Центра общественного здоровья МЗ Украины» и фонда АНФ в Украине модель услуг по тестированию и профилактике ВИЧ-заболевания, предложенную фондом, внедрило более 200 организаций здравоохранения в 12 регионах страны. Это доказывает, что гарантией эффективной борьбы с эпидемией ВИЧ-заболеваний в Украине является общность усилий государства и неправительственных организаций. Национальная система здравоохранения меняется, и мы тоже должны менять свои подходы в борьбе с этой эпидемией в сторону всеобъемлющей поддержки пациентов на этапе диагностики ВИЧ-инфекции и в процессе их связывания с лечебным учреждением, а также гарантировать им бесперебойное 100% обеспечение антиретровирусными препаратами.

Отвечая на вопрос модератора дискуссии о том, планируется ли сделать тест на ВИЧ-инфекцию обязательным для всех, Лариса Гетьман отметила, что подобная инициатива не дает ключа к решению проблемы эпидемии ВИЧ-заболевания. Ответ, по ее мнению, следует искать в повышении уровня информированности граждан относительно проблематики ВИЧ, симптоматики заболевания, выявления на ранних стадиях и т. п.

В дискуссии также приняла участие **Людмила, пациентка с ВИЧ-положительным диагнозом,** подчеркнувшая важность поддержки больных, страдающих от ВИЧ, и информирования общества об этом заболевании.

– Для меня очень нелегко было решиться на такой шаг – публично заявить о своем статусе на таком масштабном мероприятии. Это говорит о том, с какими трудностями встречаются люди, живущие среди нас и страдающие от этого заболевания. Поэтому сегодня я выступаю ради них. К сожалению, в обществе все еще сохраняется миф, что ВИЧ ассоциирован с асоциальным поведением. На миллионы людей, которые до появления страшного диагноза вели абсолютно нормальную жизнь, вешается ярлык... Как никому другому мне известно, с чем сталкивается человек, когда узнает про свой ВИЧ-положительный статус. Он ощущает страх, депрессию, отказывается принять свой диагноз. В этот момент кто-то должен поддержать человека, сказать, что все будет хорошо, объяснить, что нужно делать, чтобы ВИЧ-инфекция не перечеркнула его жизнь. Мне повезло – такой человек оказался рядом, в лице моего лечащего врача. Он дал мне надежду, сказав, что при надлежащем лечении я смогу жить полноценной жизнью. Так оно и получилось. Мне хочется, чтобы такой врач был не счастливой случайностью, а чтобы каждый пациент с ВИЧ-положительным результатом знал: он не один, он не обречен, его жизнь не сломана, он сам хозяин своей судьбе. Я считаю, что уникальность подхода фонда АНФ в Украине заключается в понимании и желании удовлетворить индивидуальные потребности каждого пациента как на этапе адаптации к диагнозу, так и в течение всей последующей жизни.

СПРАВКА «ЗУ»

О критичности ситуации с ВИЧ-инфекцией в Украине могут свидетельствовать следующие цифры. Сегодня в Украине на 100 тыс. населения приходится примерно 312 человек, инфицированных ВИЧ.

Согласно статистике Министерства здравоохранения Украины, наибольшее количество инфицированных ВИЧ в пересчете на душу населения проживает в Одесской области, где на 100 тыс. человек приходится 865,8 инфицированных. На втором месте – Днепропетровщина, где зарегистрирован показатель в 797,5 больных на 100 тыс.; на третьем – Николаевская область, где этот показатель составляет 713,8 ВИЧ-позитивных людей.

Всего с 1987 г. в Украине официально зарегистрировано 312 091 новый случай ВИЧ-инфекции, за это время от СПИДа умер 44 221 человек.

По оценке экспертов, начиная с 2014 г. эпидемиологическая ситуация в нашей стране стремительно ухудшается. Один из основных критериев, по которым отслеживается развитие ситуации вокруг ВИЧ, – количество новых случаев ВИЧ-инфекции. Например, за 10 месяцев 2017 г. этот показатель вырос на 10,1 процента по сравнению с аналогичным периодом 2016 г. – и это соответствует динамике эпидемии. Кроме того, согласно неполным данным за прошлый год (нет информации из временно оккупированных областей Восточной Украины и Крыма), более половины (64%) заболевших украинцев были инфицированы вследствие незащищенного секса, что еще раз говорит о необходимости информационной работы в данном направлении, поскольку подавляющее большинство новых носителей вируса – это молодые люди в возрасте от 15 до 30 лет. Только общими усилиями государства и общества, в лице таких организаций, как фонд АНФ, можно надеяться остановить распространение эпидемии ВИЧ, охватившей нашу страну. Только от наших совместных действий зависит результат и успех. Осознать это необходимо сегодня.



В дискуссии, проходившей в рамках мероприятия, приняли участие как медицинские специалисты, так и представители украинской общественности. В частности, участники обсуждения сошлись в том, что проблема ВИЧ в Украине приобретает угрожающий характер и что в борьбе с этим заболеванием должно принимать участие все общество, для чего необходима широкая информационная кампания. И специалисты, и частные лица, сталкивающиеся в своей деятельности с работой фонда АНФ, высоко оценили усилия его украинского отделения в популяризации проблемы ВИЧ, а также роль фонда в реформе украинского здравоохранения и выразили надежду, что государственные и общественные организации будут всячески способствовать плодотворной работе этого международного научно-медицинского учреждения.

По завершении дискуссии участникам мероприятия был продемонстрирован документальный фильм «Исполнить обещание. 30 лет фонда АНФ», в котором была сделана попытка не только рассказать о создании и работе фонда, но и показать динамику отношения общества к проблеме ВИЧ-заболеваний.

Хочется верить, что такие собрания, интересные не только с научно-медицинской точки зрения, но и важные для всех так или иначе причастных к ВИЧ-заболеваниям (врачей, пациентов и членов их семей), будут проводиться чаще. Нельзя не пожелать успеха фонду АНФ в Украине в его деятельности по борьбе с ВИЧ-заболеваниями и их последствиями.

Подготовил **Роман Меркулов**



К вопросу современной экспресс-диагностики ОРВИ и гриппа

Февраль – самый непредсказуемый месяц зимы, и, по традиции, медицинские новостные сводки запестрели информацией о статистике заболеваемости гриппом и ОРВИ. В конце 2017 года в Украине был зафиксирован рекордный уровень вакцинации против гриппа, однако полностью избежать сезонной вспышки этой инфекции в текущем году, очевидно, не удастся. Что нужно знать о методах диагностики ОРВИ?

Является ли верификация возбудителя значимой для врача и пациента? Каковы возможности экспресс-диагностики гриппа?



На эти и другие вопросы корреспонденту «Медичної газети «Здоров'я України» согласилась ответить врач-инфекционист, иммунолог, заведующая кафедрой терапии факультета последипломного образования ГУ «Луганский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор **Ирина Владимировна Лоскутова**.

Ирина Владимировна, проблема ОРВИ и гриппа не является новой для украинских специалистов. Почему же каждый год в сезон эпидемии врачи сталкиваются с необходимостью поиска ответов на огромное количество вопросов – от обеспечения эффективности противовирусной терапии до возможностей современной диагностики респираторных вирусных инфекций?

– Такая ситуация объясняется достаточно просто. Во-первых, сегодня мы живем в период перемен: в отечественное здравоохранение внедряются принципы доказательной медицины, достаточно быстро появляются новые клинические протоколы, растет доступность зарубежных источников профессиональной литературы. А во-вторых, ОРВИ и грипп имеют чрезвычайно высокий уровень распространенности. Только в Украине ежегодно регистрируется до 10-15 млн случаев ОРВИ. У большинства пациентов с ОРВИ течение инфекции предсказуемо, в результате наступает полная респитуция. Однако в общей структуре достаточно значима доля больных гриппом, сталкивающихся с осложнениями, прежде всего бактериальными. Угроза возникновения последних особенно актуальна у детей раннего возраста, беременных, пожилых пациентов, больных с коморбидными с ОРВИ состояниями, такими как бронхиальная астма, хроническое обструктивное заболевание легких, туберкулез, аутоиммунная, сердечно-сосудистая патология и др. Кроме того, не стоит забывать о многоликости гриппа. Высокий уровень адаптивности гемагглютинаина и нейраминидазы обеспечивает изменчивость и чрезвычайную «живучесть» вируса. При этом инфекция зачастую приобретает черты генерализованной, сопровождающейся явлениями системного токсикоза и геморрагического капилляротоксикоза с преимущественным поражением микрососудистого русла дыхательных путей, легких, мозга, ввиду чего грипп может являться опасным и даже фатальным заболеванием и без присоединения бактериальной флоры. Все мы помним, что в эпидсезоне 2015-2016 гг. в Украине был зарегистрирован 391 случай гриппа с летальным исходом, в том числе у 5 детей в возрасте до 17 лет и 2 беременных. И безусловно боимся повторения. Поэтому грипп – не просто «страшилка», это крайне опасная и непредсказуемая инфекция, которая привлекала, привлекает и будет привлекать пристальное внимание мирового медицинского сообщества.

Как известно, этиотропное лечение ОРВИ вызывает множество вопросов у специалистов. На сегодняшний день свою эффективность в качестве противовирусных средств в терапии респираторных

инфекций доказали только ингибиторы нейраминидазы. Данные препараты действенны только в случае инфекций, обусловленных вирусом гриппа. Значит ли это, что грипп – именно та ОРВИ, которую особенно важно дифференцировать от других возможных инфекций (парагриппозной, адено-, риновирусной и проч.)?

– Не только наличие на фармацевтическом рынке эффективных противогриппозных препаратов является поводом для диагностики вируса гриппа. Эта группа пациентов требует повышенного внимания со стороны врача, ведь течение заболевания, как правило, сопровождается значительно более выраженной симптоматикой, чем, например, парагриппозная или риновирусная инфекция. Ранняя диагностика гриппа на догоспитальном этапе имеет очень важное значение: во-первых, позволяет своевременно назначить этиотропное лечение, уменьшает риск развития осложнений и уменьшают количество госпитализаций. Во-вторых, тяжелое состояние пациента в сочетании с идентификацией возбудителя гриппа является показанием для госпитализации; своевременная госпитализация, в свою очередь, повышает эффективность лечебных мероприятий и снижает риск развития осложнений. Помимо этого, идентификация больных гриппом является важной предпосылкой для начала карантинных мероприятий. Как видим, оснований для проведения дифференциальной диагностики гриппа и других ОРВИ достаточно много. Диагностическая ценность экспресс-тестов особенно повышается в период эпидемии.

Что лежит в основе современной диагностики гриппа?

– Типичный грипп имеет такие важные для диагностики эпидемиологические и клинические особенности, как: 1) связь с эпидемией; 2) высокая контагиозность; 3) краткий инкубационный период (чаще до 1 сут); 4) внезапное начало; 5) максимальные проявления в первые часы заболевания; 6) наличие двух ведущих синдромов – интоксикации и катаральных явлений верхних и нижних дыхательных путей, причем первой возникает именно интоксикация; 7) приступы трахеита; 8) зернистая энантема на мягком небе при гриппе типа В; 9) кратковременная лихорадка – до 3-5 сут; 10) частая и продолжительная постгриппозная астения.

Лабораторные возможности для этиологической диагностики гриппа и других ОРВИ жестко ограничены как физическими возможностями лабораторной службы, так и отсутствием в большинстве лечебно-профилактических учреждений диагностических тест-систем. Существующие ныне методы этиологической диагностики гриппа: вирусологический (выделение культуры вируса), серологический (определение повышения титра антител), молекулярно-генетический (полимеразная цепная реакция) и др. – в настоящее время не имеют широкого распространения в практической деятельности врача на догоспитальном этапе, особенно в случаях, когда диагноз нужно установить быстро, как говорят, у постели больного. Появление в Украине экспресс-тестов для диагностики гриппа открыло широкие возможности для проведения скрининговых эпидемиологических исследований, а также для идентификации отдельных вспышек гриппа.

Что представляют собой экспресс-тесты и какова их чувствительность?

– Речь идет об иммунохроматографическом тесте для выявления антигенов вирусов гриппа А и В в мазках из носа (CITO TEST INFLUENZA A+B). Этот тест позволяет качественно определять антигены вирусов гриппа А и В. Тест идентифицирует все известные на сегодня субтипы и штаммы вирусов гриппа А и В. Материалом для исследования является мазок из носа. Эффективность CITO TEST INFLUENZA A+B составляет 99% (Рекомендации «Быстрые иммунохроматографические тесты для этиологической диагностики инфекционных заболеваний человека», Киев, 2013). Тест очень прост в использовании, не в последнюю очередь благодаря подробной инструкции. Срок получения результатов – всего 10 мин. Лучшее время для экспресс-тестирования на грипп – 48-72 ч от появления первых симптомов. Исследование, проведенное в более поздние сроки, с высокой долей вероятности может оказаться ложноотрицательным. В любом случае, экспресс-тест на грипп – это метод дополнительной диагностики. Заключительный диагноз должен основываться на совокупной оценке клинических и лабораторных данных.

Чего ждать украинцам от вируса гриппа в текущем году?

– В Украинском центре гриппа и острых респираторных инфекций Министерства здравоохранения (МЗ) Украины прогнозируют, что эпидемия гриппа начнется уже в ближайшие дни и угроза сохраниться вплоть до конца марта. Еще в сентябре прошлого года эпидемиологи предупреждали об активизации в 2018-м сразу трех штаммов вируса гриппа, одинаково опасных для населения всех категорий и возрастов. По прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в Украине будут циркулировать: штамм Гонконг H3N2; вирус типа В Брисбен; вирус Мичиган. И если первые два отечественным эпидемиологам уже известны с прошлого года, то третий – новый, мутирующий от штамма А/H1N1, известного как Калифорния, или свиной грипп. Все три штамма поддаются лечению ингибиторами нейраминидазы, однако терапия будет эффективной лишь в случае своевременной диагностики заболевания.

В заключение хотелось бы напомнить, что МЗ Украины не рекомендует использовать для лечения ОРВИ и гриппа антибиотики, противовирусные препараты (кроме озельтамивира и занамивира при наличии показаний), интерфероны, антигистаминные средства, а также продукты, не зарегистрированные как лекарственные средства (всевозможные растительные и витаминные добавки, гигиенические средства и т. д.).

Подготовила **Александра Меркулова**



Захворювання органів дихання?

Імупрет®

7 рослинних
компонентів



-  перешкоджає поширенню інфекції¹
-  зміцнює імунітет²
-  захищає від рецидивів та ускладнень³

Розкриваючи силу рослин

Імупрет®. Показання до застосування: Захворювання верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, ларингіт). Профілактика ускладнень та рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях внаслідок зниження захисних сил організму. **Спосіб застосування та дози:** В залежності від симптомів захворювання, препарат застосовують в таких дозах: гострі прояви: Дорослі та діти від 12 років по 25 крапель або по 2 табл. 5-6 разів на день, діти 6-11 років по 15 крапель або по 1 табл. 5-6 разів на день, діти з 2 до 5 років по 10 крапель 5-6 разів на день, діти з 1 до 2 років по 5 крапель 5-6 разів на день. Після зникнення гострих проявів доцільно приймати ще протягом тижня. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Не рекомендується застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** рідко можуть виникати шлунково-кишкові розлади, алергічні реакції.

1. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) лютий 2004.

2. Імуномодулюючі властивості препарату Тонзилгон Н (О. Мельников) «Здоров'я України» № 5 (136) Лютий 2006; Експериментальне дослідження імуномодулюючих властивостей Тонзилгону Н in vitro (О. Мельников, О.Рильская), ЖУНГБ № 3/2005, (стр 74-76).

3. Стан імунологічної резистентності і ефективність профілактики і лікування ускладнень ГРВІ у дітей. (Є. Прохоров) «Здоров'я України» 29 № 3 (88) Лютий 2004; саногенетична корекція стану мукозального імунітету у дітей з використанням сучасних рослинних імуномодуляторів (О. Цодікова, К. Гарбар) «Сучасна педіатрія» № 3 (43) / 2012; Здоров'я у сезон застуд завдяки комбінованому рослинному препарату (M. Rimmele) Naturamed 5/2010, Medical Nature № 5/2011.

Імупрет® краплі: Р.П. №UA/6909/01/01 від 28.08.17. **Імупрет® таблетки:** Р.П. №UA/6909/02/01 від 28.08.17.

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, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



Клинико-иммунологические аспекты хронического фарингита: от сложного к простому

Хронический фарингит (ХФ) является чрезвычайно распространенной патологией в структуре заболеваний ЛОР-органов. Полиэтиологичность, многоступенчатый патогенез обуславливают широкий список жалоб и клинических симптомов, возникающих у пациентов. Лечение данного заболевания также сопряжено с рядом сложностей, что объясняется и анатомическим расположением, и сложностью диагностики, и ограниченным выбором комплексных препаратов на фармацевтическом рынке.

Сегодня отечественная медицина уверенно движется в сторону стандартизации медицинской помощи. Врачи активно внедряют в повседневную клиническую практику методы диагностики и лечения, основанные на принципах доказательной медицины и описанные в соответствующих клинических протоколах. Так, в оториноларингологии и семейной медицине широко используются современные клинические рекомендации по ведению острого риносинусита, острого тонзиллита. Однако диагностика и лечение ХФ все еще вызывают ряд вопросов как у ЛОР-врачей, так и у специалистов первичного звена. Что же представляет собой ХФ и почему эта патология проста и сложна одновременно?

Сегодня под ХФ понимают хроническое воспаление слизистой оболочки задней стенки глотки. ХФ с каждым годом становится все более распространенным явлением. Более половины городских жителей страдают данным заболеванием. Факторами, способствующими развитию этой патологии, являются загрязнение окружающей среды, вредные привычки, нерациональное питание, так называемая разговорная профессия, длительное нарушение носового дыхания, гастроэзофагеальный рефлюкс, низкая влажность воздуха в помещениях за счет длительного отопительного сезона и использования кондиционеров, инфицированность такими патогенами, как вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирусы герпетической группы и т. д. Например, в современных условиях инфицированность населения ВЭБ составляет 80-100%. При реактивации латентной инфекции развивается клиника острого фарингита, который по своей сути является обострением хронического. Известно, что примерно 70% фарингитов вызываются вирусами, среди которых наиболее частыми патогенами являются риновирусы (около 20%), коронавирусы, аденовирусы, вирусы гриппа (А и В) и парагриппа. В 15-30% случаев определяется бактериальный патоген – β -гемолитический стрептококк группы А. Однако инфекция играет решающую роль скорее при острых фарингитах и обострениях хронического. Персистирующее воспаление в случаях ремиссии хронического процесса не всегда сопряжено с обширной колонизацией слизистой оболочки задней стенки глотки какими-либо патогенами.

Стоит отметить, что ХФ – не однородная по клиническим проявлениям патология. При этом ХФ обычно классифицируют не по этиологическому признаку, а по характеру изменений, развивающихся в слизистой оболочке: катаральный (простой), атрофический (субатрофический) и гипертрофический.

Указанные формы хронического воспаления часто сочетаются. Больных атрофическим фарингитом беспокоят болезненные ощущения при глотании, першение в горле, сухой кашель, ощущение сильного пересыхания в горле, что вызывает нарушение ночного сна, а также усложняет употребление соленой и острой пищи. Этот вид фарингита почти всегда сочетается с атрофией слизистой оболочки носа (атрофический насморк). При обследовании глотки наблюдаются бледность, истончение, сухость слизистой оболочки задней стенки глотки, которая иногда покрыта слоем слизи, засыхающей в виде корок. В случае хронического катарального фарингита пациента беспокоят боли в горле, першение, ощущение кома в горле. Фарингоскопически отмечаются расширение сосудов, отек, гиперемия, инфильтрация слизистой оболочки задней стенки глотки, а также повышение продукции слизи. Пациенты с хроническим гипертрофическим фарингитом жалуются на постоянное чувство инородного тела в глотке. При клиническом осмотре обнаруживаются гранулы на задней стенке глотки или гипертрофия боковых валиков глотки на фоне устойчивых катаральных изменений.

Особенности пато- и иммуногенеза хронического фарингита

В случае проникновения различных возбудителей в слизистую оболочку глотки развиваются гиперемия, отек, геморагии глоточных стенок и формируется фибринозная пленка, состоящая из лейкоцитов, отмерших клеток и бактерий. В дальнейшем течение ХФ достаточно медленное, периоды ремиссии заболеваний сменяются периодами обострений, причиной которых чаще всего становятся переохлаждение,

острые респираторные заболевания и другие факторы, для которых характерно локальное и/или системное снижение иммунитета (Плужников М.С., 2006; Kamargiannis N., 2011).

Иммунодефицитное состояние может сохраняться и в период ремиссии ХФ, что связано с частыми обострениями и неадекватным лечением (Журавлев А.С., 2009).

Исследования последних лет показывают, что наиболее частыми возбудителями острых инфекций верхних дыхательных путей являются: *Streptococcus pneumoniae* – 42% случаев, *Haemophilus influenzae* – 29-38%, *Moraxella catarrhalis* – 17-20%, *Streptococcus pyogenes* – 15-23%. При хронических заболеваниях верхних дыхательных путей, в частности ХФ, инфицированность хламидиями, микоплазмами и вирусами герпетической группы составляет около 59% (Евстигнеев И.В., 2013; Лучшева Ю.В., 2011). Секреторный иммуноглобулин А (sIgA) в обычных условиях предохраняет слизистые оболочки тела от проникновения микроорганизмов в ткани. Он способен связывать токсины и вместе с лизоцимом проявляет бактерицидную и антивирусную активность (Калашник Ю.М., 2009). Для предупреждения проникновения патогенных микроорганизмов слизистая оболочка обладает автономной иммунной системой, компонентами которой являются местные В- и Т-лимфоциты, макрофаги, а также продукты их секреции, в частности цитокины. Местная иммунная система, ответственная за защиту от инфекций на поверхности слизистых оболочек, подвергается различным нарушениям (Журавлев А.С., 2009; Михайленко Х.В., 2013; Заболотный Д.И., 2014). Так, у больных ХФ в периоде нестойкой ремиссии отмечается снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов, что свидетельствует об угнетении функционального состояния макрофагально-фагоцитирующей системы. Также у этих пациентов регистрируется угнетение синтеза ряда цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6 и IL-4) иммунокомпетентными клетками слизистой оболочки ротоглотки, т. е. формируется недостаточность противовирусного и антибактериального иммунного ответа (Меркулова А., Лоскутова И., 2014). При дисбалансе в системе иммунитета организма больного под действием бактерий может произойти угнетение иммунной системы продуктами секреции бактерий и эндотоксинами, высвобождаемыми в процессе бактериолиза. Чем же грозит пациенту такая ситуация?

Дело в том, что при отсутствии иммунологической поддержки возникает опасность развития рецидива заболевания, которая усугубляется наличием других негативных факторов развития ХФ. Многие специалисты придерживаются мнения, что ХФ практически никогда не является самостоятельным заболеванием. Довольно часто это одно из проявлений системного дистрофического заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ; гипо- и антацидного гастрита, гипотонии и дисбактериоза кишечника), различных функциональных нарушений гепаторенальной системы, приводящих к функциональным нарушениям глоточно-пищеводного комплекса – хроническому гастриту, панкреатиту, гастродуодениту, холециститу и др. Одной из наиболее частых причин ХФ является попадание в глотку желудочного сока, который при этом регулярно раздражает ее слизистую оболочку. Это, как правило, происходит во сне, преимущественно при наличии в анамнезе грыжи пищеводного отверстия диафрагмы или гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В таких случаях необходимо в первую очередь устранить главную причину, а именно провести лечение имеющегося заболевания ЖКТ. Без устранения основной причины заболевания любые методы местного лечения ХФ дают недостаточный и непродолжительный эффект (Попович В.И., 2017). Еще одним важным моментом является восстановление полноценного носового дыхания. Пациент с хроническим ринитом, хроническим синуситом, искривленной носовой перегородкой не только дышит ртом, подвергая слизистую оболочку задней стенки глотки дополнительной нагрузке, но и в большинстве случаев имеет такой симптом, как постназальное затекание слизи, что провоцирует персистенцию инфекции в носо- и ротоглотке.

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что полноценное лечение ХФ должно включать:

- адекватную терапию в период обострения (проводимую с учетом наиболее вероятных патогенов);

- устранение основного причинного фактора (лечение ГЭРБ, восстановление носового дыхания, лечение хронических вирусных инфекций и т. д.);
- антибактериальную, антисептическую, противовоспалительную и иммунокорректирующую терапию как в период обострения, так и во время нестойкой ремиссии.

Современная терапия ХФ с позиций доказательной медицины

Следует понимать, что ХФ, как и тонзиллит и синусит, требует лечения, эффективность которого доказана в рандомизированных клинических исследованиях.

Системная антибактериальная терапия ХФ используется только при установлении бактериального патогена или серьезном подозрении на его наличие. Местная антисептическая терапия ХФ, как правило, используется только при обострениях заболевания. Используются щадящие антисептики, не содержащие спиртов и раздражающих компонентов. Стоит отметить, что большинство имеющихся на рынке антисептических средств (спреи, пастилки, растворы для полоскания) не являются лекарственными препаратами (зарегистрированы как гигиенические средства, косметические растворы и т. д.), следовательно, их эффективность вызывает очень большие сомнения. Противовоспалительная терапия проводится как системно (например, ибупрофеном), так и местно (спреи и полоскания на основе бензидамина гидрохлорида). Наибольшую сложность для врача-практика представляет подбор препарата, обладающего доказанным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, при этом безопасным настолько, чтобы быть использованным в период как обострения, так и ремиссии ХФ. Данными свойствами обладает комбинированный препарат Имупрет® («Бионорика», Германия). Он имеет достаточно солидное научное досье, а также большой опыт эмпирического использования при заболеваниях ротоглотки как в Украине, так и в странах Европы. В его состав входят стандартизованные экстракты корня алтея (*Althaea officinalis*), цветков ромашки (*Mßhamomilla*), травы тысячелистника (*Achillea millefolium*), коры дуба (*Quercus robur*), листьев грецкого ореха (*Juglans regia*), травы хвоща полевого (*Equisetum arvense*) и травы одуванчика (*Taraxacum offi cinale*). Имупрет® относится к группе высокоэффективных средств, способных стимулировать неспецифические факторы защиты: повышение фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов, элиминацию микроорганизмов. Использование препарата Имупрет® при ХФ как в период обострения, так и в период ремиссии способствует снижению выраженности болевых ощущений, отека слизистой оболочки, а местное обволакивающее действие уменьшает раздражение слизистой дыхательных путей.

В ходе многочисленных исследований выявлено, что применение препарата Имупрет® способствует повышению противовирусной защиты, преимущественно за счет повышения продукции γ - и β -интерферона, а его противовирусная активность распространяется на широкий спектр вирусов, способных поражать верхние дыхательные пути (Berger T., 2008; Melnikov O., Peleshenko N., Zabolotnaya D., 2013).

Наличие у пациентов, инфицированных ВЭБ, ЦМВ, герпесвирусами, обладающими лимфотропной иммуносупрессивной активностью, определенных изменений в иммунном статусе обосновывает необходимость сбалансированного противовирусного и иммунокорректирующего влияния, без которого контролировать обострения ХФ практически невозможно.

Наряду с выраженным иммуномодулирующим действием Имупрет® обладает и противовирусной активностью, которая чрезвычайно актуальна в условиях персистенции ВЭБ, ЦМВ, герпесвирусов у большинства пациентов с ХФ. Так, недавнее исследование В. И. Поповича и др. (2016) позволило доказать эффективность препарата Имупрет® в лечении острых назофарингитов у детей, вызванных, в частности, ВЭБ-инфекцией. В результате проведения многочисленных исследований показано, что применение препарата Имупрет® способствует повышению противовирусного иммунитета, преимущественно за счет повышения продукции γ - и β -интерферона. Благодаря указанным свойствам комплексный фитониринговый препарат Имупрет® фактически может являться препаратом выбора для лечения ХФ.

Таким образом, лечение ХФ должно быть строго комплексным. Перед лечащим врачом стоят задачи выявления и устранения основного этиологического фактора, а также лечения собственно ХФ как в период обострения, так и в период ремиссии. При этом важным направлением терапии является иммунокоррекция, позволяющая профилактировать обострения ХФ.

Подготовила **Александра Меркулова**

Пацієнт із лихоманкою в амбулаторній практиці



Проблема лихоманки в амбулаторній практиці терапевта чи сімейного лікаря є надзвичайно поширеною та складною, особливо в напруженій епідеміологічній ситуації зимово-весняного періоду. N. Kajiwara і співавт. (2017), проаналізувавши амбулаторні консультації 765 пацієнтів, серед найчастіших причин звернення називають біль у животі, кашель і лихоманку: останню було зафіксовано в 11,1% учасників дослідження. За даними літератури, у відділеннях інтенсивної терапії лихоманка діагностується приблизно в 70% хворих (Circiumaru B. et al., 1999).

Слід відзначити, що в дитячого контингенту саме лихоманка є найпоширенішим приводом для звернення за медичною допомогою (Charpion A. et al., 2016). Високі показники частоти цього стану обумовлюють важливість його вчасного розпізнавання та повноцінного лікування, як етіологічного, так і симптоматичного.

Розвиток лихоманки та її цінність як симптому

Лихоманка є філогенетично давньою реакцією макроорганізму на проникнення мікроорганізмів, а також на інші несприятливі чинники. За потреби поїклотермні істоти (риби, плазуни, амфібії) досягають фебрильних температур за допомогою пошуку відповідного довкілля, а ендотермічні, в тому числі люди, — шляхом ендогенної теплопродукції за рахунок пришвидшення метаболізму. Хоча лихоманка як захисна реакція збереглась у процесі еволюції, більшість лікарів, медичних сестер і пацієнтів прихильно ставляться до застосування антипіретиків (Schaffner A., 2006).

У певний момент життя практично всі люди переносять фізіологічні чи патологічні стани, що супроводжуються лихоманкою. Це можуть бути кількагодинне підвищення температури тіла внаслідок активної імунної відповіді чи тривалі гіпертермічні процеси з надмірним виснаженням. Крім інфекційних захворювань, тригерами розвитку лихоманки можуть бути й інші чинники (запалення, ендокринні розлади, неврологічні хвороби, злоякісні процеси, травматичні ураження мозку, прийом певних медикаментів). Утім, усі ці фактори запускають однотипний ланцюг складних патофізіологічних відповідей від центрального терморегуляторного центру в гіпоталамусі до периферійних нервів, що опосередковують вазодилатацію та активацію потових залоз (Dalal S., Zhukovsky D.S., 2006).

Для медичних працівників лихоманка є важливим сигналом, що свідчить про необхідність втручання з проведенням відповідних діагностичних тестів і лікувальних заходів (O'Grady N.P. et al., 2008; Henker R., Carlson K.K., 2007). У деяких популяціях, наприклад в осіб з нейтропенією, аномально висока температура є підставою для негайного втручання, що має на меті запобігти смерті (Meisenberg B. et al., 2015; Thursky K.A., Worth L.J., 2015). Особливої уваги при гіпертермії потребують також хворі з ушкодженням мозку, синдромом Бругада, пацієнти із сепсисом на штучній вентиляції легень, вагітні (насамперед, на пізніх термінах гестації), діти перших трьох місяців життя (Martin D.D., 2016).

Незважаючи на високу розповсюдженість лихоманки, наукових досліджень з точним визначенням її характерних ознак і симптомів досить мало, що ускладнює своєчасне розпізнавання цього стану, а отже, сповільнює призначення лікування. Також проблемним аспектом є відсутність стандартизації показників температури тіла, що свідчать про лихоманку, та застосування різноманітних приладів і методів для її вимірювання (Ames N.J. et al., 2017).

Не слід нехтувати лихоманкою як симптомом чи спрощувати це поняття до простого підвищення температури

тіла. D. Ogoina (2011) порівнює лихоманку — комплексну фебрильну відповідь організму — з оркестром, яким диригує центральна нервова система шляхом ендокринних, неврологічних, імунологічних і поведінкових впливів. Лихоманка є реакцією організму на різноманітні фактори інфекційного чи неінфекційного походження, і хоча підвищення температури тіла є важливим складником цієї реакції, не слід їх ототожнювати. Складність фебрильної відповіді можна пояснити участю в її реалізації багатьох систем організму, змінами метаболізму та фізіологічних характеристик людського тіла, запуском імунних процесів (Ogoina D., 2011).

Вплив лихоманки на загальний стан пацієнта

Поза сумнівом, лихоманка є важливою та цікавою клінічною ознакою, яка заслуговує на більш точне визначення та створення потужної доказової бази стосовно ознак і симптомів цього стану.

Нещодавнє дослідження N.J. Ames і співавт. (2017) було присвячене оцінці лихоманки за допомогою шкали FAST (The Fever Assessment Tool), розробленої як простий стандартизований засіб для виявлення асоційованих із цим станом симптомів. Опитувальник включає 21 ознаку, що може бути наявна чи відсутня в пацієнта. Переваги оновленого опитувальника FAST — простота термінології, що полегшує його застосування хворими. Так, замість суто фахового поняття «дегідратація» застосовується зрозуміле пацієнтам визначення «спрага» (Ames N.J. et al., 2013).

Автори встановили, що профіль симптомів лихоманки найчастіше включав сонливість, втому/виснаження, слабкість / брак енергії, спрагу, біль в усьому тілі, кашель, відчуття жару, головний біль, погіршення апетиту.

Більшість клініцистів характеризують симптоми лихоманки як озноб, відчуття холоду/жару чи тремтіння, прирівнюючи їх наявність до такої фебрильного стану. Однак проявами підвищення температури можуть бути також розліт болі в усьому тілі, сонливість, утруднення дихання. Крім того, значна частка пацієнтів може не відчувати жодних суб'єктивних змін, що ускладнює адекватну діагностику. Як засвідчують отримані в дослідженні результати, медичному персоналу необхідно більш уважно ставитися до симптомів лихоманки та застосовувати диференційований підхід до призначення антипіретиків (Ames N.J. et al., 2017).

Іншими негативними та небезпечними явищами, що супроводжують лихоманку, можуть бути ендотоксемія, синдром бактеріальної транслокації у кишечнику, ниркова та печінкова недостатність, злоякісна аритмія, неврологічна та когнітивна дисфункція, коагулопатія (Walter E.J. et al., 2016).

Зрозуміло, що описані вище симптоми лихоманки та супутні ризики цього стану погіршують якість життя, перешкоджаючи усім його аспектам: професійному, соціальному, статевому та психологічному. Таким чином, обґрунтованим є симптоматичне лікування фебрильних станів за допомогою сучасних жарознижувальних засобів.

Лихоманка: необхідна захисна реакція чи погіршення стану пацієнта?

Лихоманка досліджується з античних часів, однак у терапевтичних підходах досі зберігається деяка невизначеність з огляду на те, що цей стан є складною фізіологічною відповіддю на інфекційний чи інший чинник, за якої підвищення температури — лише одна зі складових патологічного процесу (Blumenthal I., 1997; Mackowiak P.A., 2005).

Наразі вважають, що роль лихоманки в одужанні від інфекційних процесів низького ризику в кращому разі мінімальна. Показано, що в пацієнтів із грипоподібними захворюваннями нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) знижують вираженість лихоманки, тим самим покращуючи стан пацієнта без негативного впливу на перебіг чи наслідки хвороби, а також без значимих побічних ефектів. Протилежні результати, отримані в низці експериментів на тваринах, можна пояснити тим, що на відміну від учасників клінічних досліджень лабораторні тварини не отримували антибактеріального лікування. Загалом, за умов інфекційних процесів низького ризику слід розглянути можливість застосування симптоматичної антипіретичної терапії; натомість у випадку більш тяжких інфекцій треба індивідуально оцінити співвідношення користі та ризику (Schaffner A., 2006).

Є досить багато доказів того, що при легких захворюваннях, як-от застуда чи грип, роль лихоманки в одужанні мінімальна, а лікування цього стану антипіретиками не погіршує результатів терапії. Зокрема, D.J. Niven і співавт. (2013) виконали систематичний огляд баз даних MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Google Scholar, Кокранівської співпраці та ще двох реєстрів контрольованих досліджень за період від заснування бази до квітня 2012 р. Автори визначали вплив контролю лихоманки за допомогою жарознижувальних препаратів на смертність у тяжких хворих (дорослих, які проходили лікування у відділеннях інтенсивної терапії). До фінального аналізу було включено 5 рандомізованих клінічних досліджень за участю 399 пацієнтів. Науковці встановили, що контроль лихоманки істотно не впливав на смертність у відділеннях інтенсивної терапії: узагальнене співвідношення ризиків при застосуванні антипіретика становило 0,98 (95% довірчий інтервал 0,58-1,63; p=0,9).

Ібупрофен як антипіретик вибору

Відомий представник НПЗП ібупрофен є високоефективним жарознижувальним засобом, який показав себе у численних клінічних дослідженнях як дієвий і безпечний препарат. Наприклад, у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні R.E. Kauffman і співавт. (1992) порівнювали антипіретичну активність ібупрофену, ацетамінофену (парацетамолу) та плацебо в 37 дітей віком 2-12 років з гострими фебрильними станами без фонові коморбідної патології. Учасників було рандомізовано в групи однієї дози парацетамолу (10 мг/кг), ібупрофену (7,5 чи 10 мг/кг) чи плацебо; температура тіла вимірювалася перорально до прийому препарату, через 30 хв після цього, а далі

щогодини після прийому засобу впродовж 8 год. Побічні ефекти моніторувалися під час дослідження та через добу після застосування препарату. Терапія ібупрофеном супроводжувалася більш вираженим зниженням температури тіла та більшою тривалістю жарознижувальної дії, ніж лікування парацетамолом у приблизно рівній дозі. Значимих побічних ефектів не виявлено в жодній з груп лікування. Автори зробили висновок, що ібупрофен є потужним і безпечним жарознижувальним агентом. Рандомізоване подвійне сліпе дослідження A. Van Esch і співавт. (1995), у якому порівнювалася ефективність ібупрофену і парацетамолу, також виявило достовірну перевагу першого в зниженні температури тіла: в середньому цей препарат більш дієво зменшував гарячку (на 0,5 °C), ніж парацетамол.

У великому дослідженні при застосуванні ібупрофену в пацієнтів з тяжким сепсисом не встановлено негативного впливу цього антипіретика на перебіг захворювання чи прогноз (Schaffner A., 2006), а масштабний метааналіз E.R. Southey і співавт. (2009) показав, що за кількістю побічних ефектів ібупрофен є зіставним з плацебо. Метааналіз D.A. Perrott і співавт. (2004) виявив, що ібупрофен характеризується більш вираженою антипіретичною дією, ніж парацетамол, при оцінці через 2, 4 та 6 год після однократного прийому відповідної дози. Це було підтверджено й у метааналізі C.A. Pierce і B. Voss (2009), який включав 85 порівняльних досліджень: ібупрофен є більш ефективним у купіруванні болю та ліквідації лихоманки в дорослих і дітей, ніж парацетамол, і при цьому характеризується такою ж безпекою (хоча в зазначеному аспекті була також зафіксована тенденція до переваги ібупрофену).

ДОВІДКА «ЗУ»

Препарат Гофен («Мега Лайфсайдсиз», Таїланд) — солюбілізований ібупрофен (200 чи 400 мг) у м'яких желатинових капсулах. Гофен забезпечує швидке зниження температури тіла за умов лихоманки, а також демонструє супутню знеболювальну та протизапальну дію. Встановлено, що Гофен біоеквівалентний референсному препарату ібупрофену.

Перевагами Гофену над таблетованими та рідкими (суспензія) формами ібупрофену є більша швидкість дії, порівняно низька вартість курсу лікування, зручність і простота у використанні, низький ризик виникнення небажаних алергічних реакцій за рахунок відсутності допоміжних речовин (барвників, ароматизаторів), що зазвичай містяться в суспензіях.

Використання солюбілізованого ібупрофену (препарату Гофен) супроводжується швидким досягненням максимальної терапевтичної концентрації та вищим її показником, що асоціюється зі швидшим знеболінням і більш вираженим аналгетичним ефектом, ніж у разі застосування таблетованої форми.

ібупрофен ГОФЕН 200 400



«ДРУГЕ ДИХАННЯ» ІБУПРОФЕНУ



✓ РІДКА ФОРМА ІБУПРОФЕНУ

Швидке знеболення
(через 15 хвилин)¹

✓ СУЧАСНА ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА

ClearCap Technology

✓ ДОСТУПНА ВАРТІСТЬ²

MEGA
We care

² Рекомендована вартість Гофен 200 №10 – 33 грн., Гофен 400 №10 – 35 грн.

¹ — Schachtel BP, Thoden WR. Headache. 1998; 28(7):471-4.;

— Olson NZ., et al. Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. J Clin Pharmacol. 2001 Nov; 41(11):1238-47.;

— Packman B., et al. Solubilized ibuprofen: evaluation of onset, relief, and safety of a novel formulation in the treatment of episodic tension-type headache. Headache. 2000 Jul-Aug; 40(7):561-7.

1 капсула м'яка містить: ібупрофену 200 мг або 400 мг; Показання для застосування. Симптоматичне лікування головного, зубного та менструального болю. Гарячка. Спосіб застосування та дози. Препарат рекомендований дорослим і дітям віком від 12 років: початкова доза становить 1-2 капсули м'які (200-400 мг), потім, при необхідності, — по 1-2 капсули м'які (200-400 мг) кожні 4-6 годин. Не приймати більше 6 капсул м'яких протягом 24 годин. Максимальна добова доза — 1200 мг. Капсули м'які, як правило, приймають під час вживання їжі, не розжовуючи, запиваючи водою. Упаковка. По 10 капсул у блістері, по 1 блістеру у картонному конверті. По 6 картонних конвертів у картонній упаковці.

Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для медичних установ та медичних або фармацевтичних працівників. ТОВ «Мега Лайфсайенс». РП.: Наказ МОЗ України №460 від 03.07.2014 №UA/13624/01/01 та UA/13624/01/02. Зміни внесені: Наказ МОЗ України 25.12.2014 №1006.

Останні досягнення у сфері профілактики та лікування алергії й алергічних хвороб у світлі концепції бар'єрної дисфункції

Концептуальні засади щодо профілактики розвитку алергії та алергічних захворювань на початку їх вивчення

Сінна лихоманка була незвичною хворобою на початку XIX ст. і надзвичайно поширеною у його кінці, особливо у Європі та Північній Америці, де саме відбулася промислова революція (Emanuel M.B., 1988). В останній чверті XX ст. разом із бронхіальною астмою (БА) та atopічним дерматитом (АД) сінна лихоманка залишалася головною епідемією країн західного світу, а її аналог — алергія на пилок кедра — мала подібний вплив у Японії (Emanuel M.B., 1988; Strachan D.P., 1989).

Відкриття імуноглобуліну Е (IgE) професором К. Ishizaka в 1966 р. стало важливим моментом у роз'ясненні механізмів алергічних хвороб (АХ) (Ishizaka K. et al., 1966; Ishizaka K., Ishizaka T., 2016; Saito H. et al., 2013). Доступні для продажу набори для визначення алергенспецифічних IgE та розчинні алергени для шкірних тестів, створені після цього відкриття, дозволили пацієнтам точно визначити їхні алергени.

Стратегії лікування та профілактики АХ на ранніх етапах першої епідемії алергії базувалися на концепції уникання алергенів та застосування симптоматичної терапії.

Стратегія профілактики алергії та АХ, заснована на елімінації алергенів

Елімінація алергенів, до яких має місце сенсibilізація, стала фундаментальним підходом у медицині, ефективність якого було доведено не тільки для реакції на один алерген, а й для полівалентних алергій на кшталт БА. Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) за участю 937 дітей віком 5-11 років, хворих на atopічну астму, показало, що впродовж року спостереження в пацієнтів групи втручання (відповідне навчання й уникання контакту з алергенами і тютюновим димом) кількість днів із симптомами БА була меншою, ніж у дітей групи контролю, (3,39 проти 4,20 днів; $p < 0,001$); наступного року тенденція зберігалася: 2,62 проти 3,21 днів відповідно ($p < 0,001$) (Morgan W.J. et al., 2004).

Обнадійливі результати успішного РКД з профілактики АХ шляхом уникання контакту з алергенами були опубліковані в журналі Lancet у 1992 р. Було встановлено, що впродовж року спостереження ≥ 1 АХ, крім харчової алергії (ХА), розвинулися в 40% дітей групи контролю та в 14% учасників, які уникали контакту з алергенами. Однак достовірна різниця зникла через 2 роки спостереження (Arshad S.H. et al., 1992; Hide D.W. et al., 1994). Масштабне мультинаціональне РКД SPACE вивчало ефективність заходів щодо уникання контакту з кліщами домашнього пилу (Halmerbauer G. et al., 2002). Хоча через 12 міс спостереження за когортою новонароджених аналіз показав тенденцію до зниження поширеності сенсibilізації до кліщів у групі втручання в порівнянні з групою контролю, уникання контакту з кліщами не продемонструвало протекторного ефекту стосовно сенсibilізації чи симптоматичної алергії після досягнення віку 24 міс (Horak F. et al., 2004). Інше дослідження елімінації алергенів довкілля передбачало алергеннепроникну постільну

білизну для матері та дитини, ультрафільтраційне прибирання і вінілову підлогу в дитячій кімнаті. У результаті у дітей віком 3 роки з групи високого ризику було отримано більший ризик сенсibilізації до кліщів, але кращі показники функції легень (Woodcock A. et al., 2004).

У попередніх дослідженнях було зафіксовано потужний зв'язок між екземою (АД) та сенсibilізацією до харчових алергенів. Деякі автори навіть вважали останню причиною екземи в дітей. На основі цієї гіпотези були проведені дослідження з уникання алергенів матір'ю під час вагітності та лактації; подальший систематичний огляд встановив, що такі заходи не запобігали ні розвитку АД в дітей, ні сенсibilізації до харчових алергенів (Kramer M.S., Kakuma R., 2012).

Таким чином, хоча уникання алергенів може певною мірою зменшити симптоми БА, попередити за допомогою цього способу розвиток сенсibilізації та виникнення АХ у більшості РКД не вдалося.

Зміна парадигми: від уникання алергенів до індукції толерантності шляхом їх вживання

Обсерваційні дослідження та рекомендації

Стратегія уникання годування дітей алергенною їжею з метою запобігання АХ була головним напрямом профілактики алергій у XX ст., коли причиною сенсibilізації до харчових продуктів вважалася незрілість дитячого кишечника. Надалі Американська академія педіатрії видала рекомендації, що радили уникати годування дітей віком до 6 міс твердою їжею. Ці ж настанови радили відкласти введення в раціон молочних продуктів до досягнення віку 1 рік, яєць — до 2 років, арахісу, горіхів і риби — до 3 років (для дітей високого ризику розвитку АХ) (American Academy of Pediatrics, 2000). Однак точних визначальних рекомендацій на той час створено не було.

Далі метааналіз M.S. Kramer та R. Kakuma (2012) показав, що уникання матір'ю вживання харчових алергенів під час вагітності чи лактації не запобігало розвитку АХ у дітей, а когортне дослідження C. Roduit і співавт. (2014) виявило, що різноманітність харчування впродовж першого року життя попереджає виникнення ХА.

Популяційне кроссекційне дослідження за участю 2589 дітей віком 11-15 міс продемонструвало більший ризик розвитку алергії на курячі яйця за умов включення їх у раціон після першого року життя в порівнянні з першим введенням у 4-6 міс (відношення шансів — ВШ — 3,4; 95% довірчий інтервал — ДІ — 1,8-6,5) (Koplin J.J. et al., 2010). Що стосується алергії на коров'яче молоко, когортне дослідження (n=13 019) показало, що в разі вживання білка коров'ячого молока у віці ≥ 15 днів ризик розвитку алергії значно вищий, ніж при більш ранньому введенні цього продукту (ВШ 19,3; 95% ДІ 6,0-62,1) (Katz Y. et al., 2010). Регулярне вживання риби малюками до досягнення 1 року асоціюється зі зниженням ризику розвитку БА, АД та алергічного риніту впродовж перших 4 років життя в порівнянні з дітьми, які уникали рибних

продуктів (скориговане ВШ 0,76; 95% ДІ 0,61-0,94) (Kull I. et al., 2006).

Після 2008 року рекомендації різних країн з лікування та профілактики ХА висловили позицію не відкладати введення будь-яких продуктів у раціон дитини (Greer F.R. et al., 2008; Host A. et al., 2008; Agostoni C. et al., 2008; Urisu A. et al., 2014). Однак у рекомендаціях з первинної профілактики ХА Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI) було відзначено, що наразі немає достатніх доказів ні для заборони, ні для заохочення раннього введення потенційно алергенних продуктів (курячі яйця, коров'яче молоко, арахіс) (Muraro A. et al., 2011).

Дослідження з профілактики алергії на арахіс

Результати першого РКД на цю тему (LEAP) було опубліковано у 2015 р. (Du Toit G. et al., 2015). Автори дослідження випадковим чином розподілили дітей віком 4-11 міс з АД чи алергією на курячі яйця в групи уникання або вживання арахісу (приблизно 2 г білка арахісу тричі на тиждень). Поширеність алергії на арахіс у п'ятирічному віці була достовірно вищою в групі уникання цього продукту — 13,7 проти 1,9% у групі вживання ($p < 0,001$). Дослідження EAT, що включало 1303 дитини віком 3 міс, вивчало, чи здатне ранне введення 6 продуктів прикорму включно з арахісом запобігти розвитку ХА у віці 1 та 3 роки в порівнянні зі стандартним введенням прикорму відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (виключно грудне годування до 6 міс). Частота алергії на арахіс у групі стандартного введення прикорму становила 2,5%, натомість у групі раннього введення жодного подібного випадку не було виявлено ($p = 0,003$) (Perkin M.R. et al., 2016). Метааналіз, що об'єднав ці РКД, підтвердив ефективність раннього введення арахісу в раціон дитини для запобігання розвитку алергії (Ierodiakou D. et al., 2016). Базуючись на цих результатах, Національний інститут алергічних та інфекційних хвороб рекомендував таке введення арахісу в раціон дитини: за відсутності екземи чи будь-яких ХА — у будь-якому віці відповідно до регіональних традицій; у разі помірної/середньої тяжкості екземи — приблизно в 6 міс; у випадку тяжкої екземи чи алергії на курячі яйця слід визначити сироватковий специфічний IgE чи провести шкірний прік-тест, а далі вводити в раціон арахіс у віці 4-6 міс (Togias A. et al., 2017).

Дослідження з профілактики алергії на курячі яйця

Першим РКД, що вивчало профілактичну дію раннього введення в раціон курячих яєць стосовно алергії на яйця, було дослідження STAR (Palmer D.J. et al., 2013), другим — EAT (Perkin M.R. et al., 2016). У 2017 р. були опубліковані результати інших РКД на цю тему (STEP, BEAT, HEAP, PETIT) (Palmer D.J. et al., 2017; Wei-Liang Tan J. et al., 2017; Bellach J. et al., 2017; Natsume O. et al., 2017). Метааналіз цих досліджень показав, що раннє (у 4-6 міс) введення в раціон курячих яєць асоціюється зі зниженою частотою алергії на яйця (ВШ 0,56; 95% ДІ 0,36-0,87) (Ierodiakou D. et al., 2016).

Взяті окремо, випробування EAT, STEP, BEAT та HEAP не виявили достовірного профілактичного ефекту раннього введення курячих яєць, що можна пояснити малою вибіркою та критеріями включення в дослідження (діти без екземи). Когортні дослідження встановили, що екзема в дітей є фактором ризику розвитку ХА і важкість екземи пов'язана з потужністю сенсibilізації до алергену (Roduit C. et al., 2017; Tsakok T. et al., 2016; Shoda T. et al., 2016; Flohr C. et al., 2014). Своєю чергою, дослідження STAR і PETIT включали дітей з екземою. Набір до STAR був призупинений, оскільки у 31% дітей-учасників була зафіксована алергічна реакція на використовуваний у дослідженні порошок з пастеризованих цільних яєць. У зв'язку із цим дослідження STAR показало тільки тенденцію до сприятливого ефекту раннього введення яєць у раціон, а PETIT стало першим РКД, що встановило профілактичну дію низьких доз яєчного порошку на розвиток алергій на тлі відсутності побічних реакцій. Це випробування показало, що частота алергії на курячі яйця у віці 12 міс була достовірно нижчою у групі вживання яєць — 8 проти 38% у групі контролю ($p = 0,0001$). Ці результати підтверджують, що раннє введення у раціон курячих яєць є ефективним засобом профілактики алергій на яйця в дітей з екземою.

При введенні яєць у раціон слід вжити заходів для попередження алергічних реакцій. РКД свідчать, що введення невеликої кількості термічно оброблених яєць загалом є безпечним для дітей.

Запобігання алергії на коров'яче молоко

Метааналіз двох РКД не виявив достовірного профілактичного ефекту раннього вживання білка коров'ячого молока на розвиток відповідної алергії (ВШ 0,76; 95% ДІ 0,32-1,78) (Ierodiakou D. et al., 2016). Дослідження A.J. Lowe і співавт. (2011) включало 620 немовлят високого ризику із сімейним анамнезом АХ, менше половини з яких мали екзему. Частота алергій на коров'яче молоко впродовж перших 2 років життя дорівнювала 4,2% у групі сумішей на основі соєвого молока та 3,1% у групі традиційних сумішей з коров'ячого молока. Автори вважають, що на результат могла вплинути низька прихильність до призначених сумішей. Дослідження EAT, що включало дітей із загальної популяції, виявило рівень алергії на коров'яче молоко в межах 0,67% у групі стандартного введення прикормів і 0,53% у групі раннього введення (Perkin M.R. et al., 2016). У популяційному дослідженні Y. Katz і співавт. (2010; n=13 019) було встановлено, що серед дітей, які вперше вживали білок коров'ячого молока у віці ≥ 15 днів, частка алергій на коров'яче молоко була істотно вищою, ніж у малюків, яким цей продукт було введено раніше (ВШ 19,3; 95% ДІ 6,0-62,1).

У 2006 р. D.A. Osborn і J. Sinn повідомили про наявність обмежених доказів того, що у порівнянні із сумішшю на основі коров'ячого молока тривале харчування гідролізованою дитячою сумішшю знижує рівень алергій у дітей високого ризику, які з різних причин не могли перебувати повністю на грудному

вигодовуванні. Метааналіз R.J. Boyle і спів-авт. (2016), навпаки, стверджував, що гідролізована суміш не має жодних превентивних ефектів стосовно алергії на коров'яче молоко й інших АХ. Настанови ЕААСІ й Американської академії алергії, астми та імунології рекомендують дітям високого ризику, для яких грудного вигодовування недостатньо, вживати суміші на основі гідролізованого молока (Muraro A. et al., 2014; Fleischer D.M. et al., 2013). При цьому японські рекомендації не вказують, що подібні суміші здатні запобігати АХ (Urisu A. et al., 2014; Ebisawa M. et al., 2017). Таким чином, існує потреба в подальших дослідженнях питання.

ХА та дисфункція шкірного бар'єра при АД

Численні епідеміологічні дослідження продемонстрували, що екзема/АД є потужним фактором ризику сенсibilізації до харчових алергенів та розвитку ХА у дитинстві. У випробуваннях на мишах було показано, що порушення шкірного бар'єра (ШБ) та запалення посилювали сенсibilізацію до алергенів й активували розвиток ХА та/або БА (Fallon P.G. et al., 2009; Noti M. et al., 2014). Британський аналіз даних опитування встановив достовірний незалежний зв'язок алергії на арахіс із застосуванням засобів для догляду за шкірою, що містили арахісове масло (ВШ 6,8; 95% ДІ 1,4-32,9). Це свідчить, що сенсibilізація до білків арахісу може розвинути в дітей унаслідок нанесення арахісового масла на запалену шкіру (Lack G. et al., 2003). Досліди на мишах виявили, що проникнення активованих клітин Лангерганса через щільні контакти епітеліоцитів приблизно в 5 разів вище за наявності запалення при АД, ніж у неуразованій шкірі чи шкірі хворих на іхтіоз або псоріаз (Kubo A. et al., 2009; Nakajima S. et al., 2012; Yoshida K. et al., 2014). Ця явище пояснює механізм черезшкірної сенсibilізації до харчових алергенів у пацієнтів з АД.

ШБ формується насамперед з епідерміса, шарами якого є базальний, остистий, зернистий і роговий. Епідермальний ШБ включає також різні речовини, зокрема природний зволожувальний фактор (ПЗФ), який міститься у корнеоцитах і корнеодесмосомах, що їх сполучають, у міжклітинних ліпідах остистого шару та щільних контактах між клітинами зернистого шару. ПЗФ формується з профілагрину – суміші гігроскопічних складників, які допомагають підтримувати стабільний рівень зволоження шкіри. ПЗФ каталізується блеоцицингідролазою, функція якої пригнічена в пацієнтів з АД (Kamata Y. et al., 2011; Pellerin L. et al., 2014). У 2006 р. було вперше виявлено, що мутації гена FLG, який кодує попередник філагрину профілагрин, супроводжуються схильністю до АД (Palmer C.N. et al., 2006). Мутації гена FLG також асоціюються з екземою, сухістю шкіри та високими трансепідермальними втратами води у віці 3 міс (Flohre C. et al., 2010). У більшості хворих на АД мутації гена FLG відсутні, утім, епідермальне запалення пригнічує експресію філагрину, що призводить до нестачі ПЗФ (Howell M.D. et al., 2007; Kezic S. et al., 2011).

Пацієнти з АД та мутаціями FLG характеризуються підвищенням рівня інтерлейкіну-1, уміст якого зворотно корелює з концентрацією ПЗФ, що, своєю чергою, негативно асоціюється з показником рН поверхні шкіри (Kezic S. et al., 2012). За умов підвищеного рН зростає активність серинових протеаз, що пришвидшує руйнування корнеодесмосом і викликає дисфункцію епідермісу (Caubet C. et al., 2004). Рівні керамідів, що в нормі становлять половину міжклітинних жирів, за умов АД знижені, особливо в уражених ділянках (Imokawa G. et al., 1991; Macheleidt O. et al., 2002).

Мікробіота шкіри також пов'язана з патогенезом АД. У випадку цієї хвороби

кількість *Staphylococcus aureus* вища під час активного дерматиту, ніж до його виникнення чи після лікування, а також корелює з тяжкістю хвороби (Kong H.H. et al., 2012). Штами *S. aureus*, ізолювані з уражених ділянок шкіри пацієнтів з гострим АД, здатні виробляти різноманітні протеолітичні ферменти, тобто руйнувати епідермальний бар'єр, активуючи лізис корнеодесмосом (Miedzobrodzki J. et al., 2002).

Хоча є дані, що склад мікробіоти в дитячому віці виступає предиктором подальшого АД, на цей ризик можна вплинути: застосування пом'якшувальних засобів покращує симптоми АД у 72% популяції дослідження. Мікробний склад поверхні шкіри в осіб, які відповідали на таке лікування, є більш подібним до мікробіоти неуразованої шкіри (більша видова різноманітність, менша кількість стафілококів) (Seite S. et al., 2014).

Запобігання АД шляхом зміцнення ШБ за допомогою зволожувальних засобів

Дисфункція ШБ є ключовим ініціатором розвитку АД (Odhiambo J.A. et al., 2009; Williams H. et al., 2008; Boguniewicz M., Leung D.Y., 2011; Leung D.Y., 2013; Brown S.J., McLean W.H., 2012). Для підтвердження гіпотези, що раннє покращення властивостей ШБ шляхом нанесення на шкіру новонародженого пом'якшувальних засобів здатне захистити від розвитку АД у ранньому дитинстві, було проведено неконтрольоване дослідження та 2 РКД, організовані двома незалежними групами вчених у США / Великій Британії та Японії (Simpson E.L., 2010; 2014; Horimukai K. et al., 2014).

Мультицентрове мультинаціональне американсько-британське дослідження включало дітей високого ризику АХ, у яких у когось з батьків або сиблінгів було діагностовано АД, БА чи алергічний риніт (Simpson E.L. et al., 2014). Батькам групи втручання було запропоновано на вибір 3 пом'якшувальні засоби різної в'язкості. 67,2% батьків надали перевагу крему/гелю, 23,4% – олії, 9,4% – мазі. Засіб рекомендували наносити на всю поверхню тіла дитини, крім волосистої частини голови, розпочинаючи якомога раніше після народження та продовжуючи до 6 міс життя. Медсестра контактувала з батьками в телефонному режимі через 10 днів, 6 та 18 тиж після народження, відвідувала через 12 тиж; остаточний огляд проводився в клініці через 24 тиж. Щоденне застосування засобу достовірно знижувало загальну частоту АД через 6 міс (43% в групі контролю проти 22% в групі втручання). Ці показники відповідають відносному зниженню частоти АД удвічі.

Подібне японське РКД (n=118) передбачало рандомізацію немовлят у групи втручання (щоденне нанесення пом'якшувальної емульсії з першого до 32-го тижня після народження) та контролю (Horimukai K. et al., 2014). Вазелін застосовувався в немовлят обох груп відповідно до національних рекомендацій. Усіх дітей оглядав один дерматолог на 4, 12, 24-му та 32-му тижні життя. Побічних ефектів пом'якшувальної емульсії зафіксовано не було, середня кількість використання засобу становила 7,86±4,34 г. Упродовж перших 32 тиж життя АД перенесли 19 з 59 дітей групи втручання та 28 з 59 дітей групи контролю. Підрахунок кумулятивної частоти за методом Kaplan-Meier показав, що в групі втручання інтактна шкіра зберігалася достовірно довше, ніж у контрольній групі. Регресивний аналіз підтвердив, що ризик АД/екземи в групі втручання значно нижчий (коефіцієнт ризику 0,48; 95% ДІ 0,27-0,86).

Інше недавнє РКД вивчало ефект нанесення пом'якшувального засобу на основі керамідів 2 р/день упродовж перших 6 міс життя на частоту АД та функцію ШБ у 80 дітей високого ризику із сімейним анамнезом АХ (Lowe A.J. et al., 2017). Аналіз

усіх хворих, включених у дослідження, не виявив достовірного впливу заміщення ліпідного бар'єру шкіри на частоту АД чи розвиток сенсibilізації до харчових продуктів. Однак спостерігалася певна тенденція до зниження цих показників у групі втручання у віці 6 та 12 міс. Через 12 міс сенсibilізація до харчових продуктів розвинулась у 19,4% дітей контрольної групи, натомість у групі втручання не було зареєстровано жодного такого випадку. Отже, профілактичне застосування пом'якшувального засобу на основі керамідів двічі на день характеризується більш потужним потенціалом запобігання сенсibilізації до харчових алергенів, ніж однократне нанесення.

Пробіотики і запобігання АД та atopічному маршу

Відповідно до так званої гігієнічної гіпотези існує зворотний зв'язок між контактом з мікроорганізмами та розвитком алергії (Strachan D.P., 1989). Перше РКД для виявлення ефективності пробіотиків як потенційно сприятливих бактерій мікрофлори здорового кишечника для запобігання АХ було проведено у Фінляндії у 2001 р. (Kalliomaki M. et al., 2001). Призначення лактобацил GG у пренатальному періоді та дітям до 6 міс мало наслідком зниження частоти АД при оцінці у 2 роки (відносний ризик 0,52; 95% ДІ 0,32-0,84). Японське когортне дослідження також показало ефективність вживання йогурту в дитинстві для зменшення ймовірності АД та ХА у віці 5 років (Shoda T. et al., 2017). Багато опублікованих досліджень пробіотиків як засобів для профілактики АХ мали суперечливі результати, однак дані метааналізу більшості систематичних оглядів підтвердили ефективність прета постнатального застосування пробіотичних засобів у запобіганні АД. Водночас протекторних ефектів стосовно БА чи візину не було виявлено (Pelucchi C. et al., 2012; Foolad N. et al., 2013; Elazab N. et al., 2013; Panduru M. et al., 2015; Mansfield J.A. et al., 2014). Метааналіз, що поєднував два дослідження пробіотикопрофілактики, достовірного зниження частоти АД не виявив (відносний ризик 0,44; 95% ДІ 0,11-1,83) (Chang Y.S. et al., 2016).

Попередні дослідження встановили, що склад мікробіоти кишечника відіграє важливу роль у розвитку екземи. Систематичний огляд (n=1990) встановив, що на специфічний для екземи склад мікробіоти впливають такі фактори: тривалість гестації, вид пологів, спосіб вигодовування, методи лікування, кількість старших сиблінгів тощо (Chan C.W. et al., 2016). Точних доказів модуляторного впливу кишкової мікробіоти на імунологічні функції у дітей з екземою наразі немає.

І мікробіота кишечника, і мікробіота шкіри тісно пов'язані з АД, хоча механізм цього зв'язку точно не встановлений. Когортне дослідження показало, що застосування антибактеріальних препаратів у перші 2 роки життя є фактором ризику БА, АД та АР у дітей 5 років (Yamamoto-Hanada K. et al., 2017). Це підтримує висновок систематичного огляду 10 досліджень: постнатальний контакт з антибіотиками впродовж першого року життя збільшує ризик екземи (ВШ 1,40; 95% ДІ 1,19-1,64) (Tsakok T. et al., 2013). Є дані стосовно асоціації цефалоспоринової БА та щодо відсутності подібних зв'язків для пеніциліну та макролідів (Yamamoto-Hanada K. et al., 2017; Pitter G. et al., 2016; Marra F., et al., 2009; Metsala J. et al., 2015). Відмінності в результатах можуть бути наслідками різниці в особливостях прийому антибіотиків, характеристиках і розмірі обраної групи дослідження.

АД у дитинстві асоціюється з розвитком БА та риніту в подальшому аж до 5 років спостереження (von Kobyletzki L.B. et al., 2012). Екзема/АД є одним з найпотужніших

факторів ризику не тільки ХА, а й БА та АР. Таким чином, прийом антибіотиків у дитинстві може як прямо впливати на розвиток БА через вплив на мікробіоту, так і непрямо, зумовлюючи АД.

Метааналіз (n=31 742) встановив, що контакт з видимою цвільлю та/або вологістю впродовж перших 2 років життя асоціювався з підвищеним ризиком БА, особливо в маленьких дітей, і симптомами АР у дітей шкільного віку (Tischer C.G. et al., 2011). Урбаністичний стиль життя з проживанням у погано вентильованому будинку перенаселеного міста збільшує ймовірність контакту з цвільлю та ризик змін мікробіоти бактерій-коменсалів, що призводить до дисбіозу шкіри, кишечника та дихальних шляхів. Однією з причин неоднозначних результатів РКД на цю тему можуть бути відмінності у видах цвілі.

Висновки та терапевтична стратегія з огляду на поняття бар'єрної дисфункції

Зміни мікробіоти та дисфункція епітеліального бар'єра, спричинені змінами довкілля протягом останніх декад, швидко збільшили частоту алергій і неінфекційних захворювань у усьому світі. Висунуто багато гіпотез стосовно механізмів, за допомогою яких мікробіота впливає на розвиток АХ (Wang S. et al., 2015; Mennini M. et al., 2017). Зокрема, модуляція бактеріями лімфоїдних клітин і продукція коротколанцюгових жирних кислот можуть протидіяти запальним змінам у кишечнику (Smith P.M. et al., 2013).

Розвиток нових підходів до лікування АД здатен забезпечити не тільки надійніший контроль дерматитів, а й кращу вторинну профілактику АХ. Оскільки АД лежить в основі atopічного маршу, він має бути метою первинної профілактики алергій. Покращити бар'єрну функцію бронхіального дерева в наш час не так просто, однак посилити функцію ШБ можливо шляхом нанесення зволожувальних засобів на поверхню епідерміса після елімінації алергенів з поверхні шкіри. У подальшому органами-мішенями можуть стати носова порожнина та очі, які слід промивати за допомогою спеціальних спреїв і крапель.

Хоча уникнення алергенів не дозволяє попередити АХ, заходи контролю довкілля (елімінація цвілі та кліщів домашнього пилу) є ефективними в пригніченні симптомів БА та візину. Співіснування з непатогенними мікробами-коменсалами здатне захистити ШБ від шкідливого впливу факторів довкілля та знизити частоту АХ. Нанесення зволожувальних засобів на шкіру дитини та вживання пробіотиків також може мати певний профілактичний ефект стосовно розвитку АД.

Урбанізація зумовила зменшення контакту з природним ґрунтом та його компонентами на тлі збільшення взаємодій з хімікатами (фталат, діоксин, парабен тощо), які легше проникають у дитячу шкіру, ніж у дорослу, та можуть викликати негативні наслідки для здоров'я (Overgaard L.E. et al., 2017). Особливості міського способу життя здатні спричинити зміни складу бактерій-коменсалів людського тіла та порушення імунологічного балансу, що призводить до зростання частоти розвитку АХ.

Поточною стратегією запобігання алергії може бути поєднане застосування безпечніших засобів лікування, пероральної індукції толерантності та контролю довкілля включно зі змінами способу життя.

Natsume O., Ohya Yu. Recent advancement to prevent the development of allergy and allergic diseases and therapeutic strategy in the perspective of barrier dysfunction. – Allergology International. Jan 2018; Vol. 67, is. 1, p. 24-31. Published online December 07, 2017.

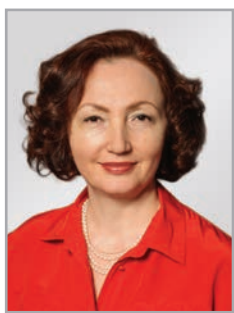
Переклала з англ. **Лариса Стрільчук**



Современные подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций

Последние годы ознаменовались рядом изменений в украинском здравоохранении.

У врачей все чаще возникают вопросы, не имеющие однозначного ответа. Сегодня пересматриваются стандарты диагностики и лечения всевозможных заболеваний, публикуются новые унифицированные клинические протоколы, в широкую клиническую практику все глубже внедряются принципы доказательной медицины. К сожалению, многие врачи остаются за бортом происходящих изменений, не в последнюю очередь благодаря определенному информационному хаосу, возникшему из-за большого количества нововведений. Когда назначать антибиотик? Рекомендовать ли пациентам вакцинацию против гриппа? Эффективны ли противовирусные препараты при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ)? Вот лишь неполный перечень вопросов, которые наиболее часто задают современные украинские врачи общей практики. Тема адекватной терапии ОРВИ и гриппа сегодня актуальна как никогда, ведь за окном февраль, а значит, пик заболеваемости респираторными инфекциями.



Инна Владимировна Гогунская (г. Киев), доктором медицинских наук Инной Владимировной Гогунской.

Именно на эту тему мы решили побеседовать с заместителем руководителя Центра аллергических заболеваний верхних дыхательных путей ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины» (г. Киев), доктором медицинских наук

Инной Владимировной Гогунской. Именно на эту тему мы решили побеседовать с заместителем руководителя Центра аллергических заболеваний верхних дыхательных путей ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины» (г. Киев), доктором медицинских наук

Инна Владимировна, почему сегодня важно говорить об адекватной терапии ОРВИ? Казалось бы, проблема знакома каждому практикующему врачу...

— В первую очередь об ОРВИ и гриппе нужно говорить потому, что проблема, несмотря на знакомство с ней каждого из нас, далека от решения. Прежде всего хотелось бы напомнить, что ОРВИ — это группа респираторных вирусных инфекций, передающихся воздушно-капельным путем и способных время от времени принимать характер эпидемии. Высокая распространенность ОРВИ возводит эту проблему в ранг медико-социальных, поскольку данная группа заболеваний, во-первых, сопряжена со значительной нагрузкой на экономику и систему здравоохранения страны, а во-вторых, является фактором риска развития и прогрессирования большого количества хронических заболеваний. Заболеваемость ОРВИ в мире не имеет тенденции к снижению, все еще не созданы эффективные противовирусные препараты против большинства возбудителей ОРВИ, меры профилактики не всегда очевидны. При этом ОРВИ, включая грипп, занимают лидирующее место среди инфекционных заболеваний: по данным ВОЗ — до 90-95%. Ежегодно в мире гриппом и ОРВИ заболевают примерно 100 млн человек, из которых почти 4 млн погибают вследствие осложнений, вызванных этими инфекционными заболеваниями. Особую опасность представляет собой высокий уровень заболеваемости ОРВИ среди детей раннего возраста, у которых респираторные инфекции составляют 65% всех регистрируемых заболеваний и являются основной причиной госпитализации. Важно отметить, что цифры официальной статистики не вполне отражают реальную картину заболеваемости ОРВИ, ведь значительное количество случаев не регистрируются, поскольку пациенты не обращаются в лечебно-профилактические учреждения, перенося болезнь «на ногах». При этом ОРВИ является причиной 30-50% случаев внебольничных пневмоний, 80% — обострений бронхиальной астмы и 20-60% — хронического обструктивного заболевания легких. Опасность ОРВИ заключается в нарушении устойчивости иммунитета. Вирусиндуцированная дисфункция фагоцитоза

способствует хронизации процесса, возникновению осложнений и обострению сопутствующей патологии. Большинство летальных исходов от гриппа и его последствий в развитых странах имеет место среди людей в возрасте 65 лет и старше. Неудивительно, что проблема выбора эффективной терапии гриппа и ОРВИ по-прежнему находится в зоне повышенного внимания как врачей общей практики — семейной медицины, так и терапевтов, педиатров, отоларингологов, пульмонологов, аллергологов.

ОРВИ является в некотором смысле собирательным понятием, ведь данное заболевание может вызываться целым рядом возбудителей. Важно ли в клинической практике идентифицировать вирус? Имеет ли это значение при выборе схемы лечения?

— Доказано, что в этиологии острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов (риносинусита, тонзиллита, фарингита) и дыхательных путей (трахеита, бронхита) у детей и взрослых преобладают вирусы (до 95% всех случаев), хотя их возбудителями могут быть и различные патогенные микроорганизмы. Инфицирование различными респираторными вирусами (вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, риновирус, реовирус, энтеровирус, ЕСНО, вирусы Коксаки, коронаровирус, бокавирус, метапневмовирус, полиомавирусы, мелакавирус (MELV), герпесвирусы: HSV-I, HSV-II, HSV-IV, YSV-V, HSV-VI) сопровождается определенной клинической картиной, в которой отмечаются характерные формы локального поражения ЛОР-органов и верхних дыхательных путей, а также системные проявления интоксикационного синдрома различной выраженности, позволяющие судить о наиболее вероятном возбудителе ОРВИ. Например, вирус гриппа вызывает заболевание, сопровождающееся преимущественно явлениями выраженной интоксикации, а также трахеитом, бронхитом. Вирус парагриппа в первую очередь тропен к клеткам слизистых оболочек гортани, следовательно, такая ОРВИ протекает, как правило, с явлениями ларингита. Аденовирусы, как известно, провоцируют развитие фарингита, тонзиллита, конъюнктивита, бронхита, абдоминального синдрома. Риновирусы чаще всего являются причиной риносинусита, назофарингита. Безусловно, точно диагностировать тип возбудителя, опираясь лишь на клинические проявления, практически невозможно. Однако дифференциальную диагностику ОРВИ и гриппа проводить нужно, так как последний является, пожалуй, одной из наиболее опасных респираторных инфекций (особенно некоторые его штаммы). Важно понимать, что существующие фармакологические вмешательства при ОРВИ представлены в основном вакцинами и противовирусными препаратами против гриппа при практически полном отсутствии таковых в отношении других возбудителей ОРВИ.

Поэтому сегодня важной задачей является расширение вариантов лечения ОРВИ с разработкой эффективных противовирусных препаратов для наиболее значимых возбудителей и/или безопасных и эффективных модификаторов биологических реакций.

На какие документы должен опираться современный врач в ведении пациентов с ОРВИ?

— Современные подходы к менеджменту пациентов с ОРВИ достаточно подробно описаны в действующем рекомендательном документе «Унифицированный клинический протокол первичной медицинской помощи взрослым и детям. Острые респираторные инфекции» (приказ МЗ Украины от 16.07.2014 № 499). Еще одним важным документом является унифицированный клинический протокол «Острый риносинусит» (приказ МЗ Украины от 11.02.2016 № 85), трактующий острый вирусный риносинусит (ОВРС) как одно из проявлений ОРВИ. Иначе говоря, риносинусит сегодня нельзя рассматривать в качестве осложнения ОРВИ, так как ОВРС и есть ОРВИ, ключевыми проявлениями которой являются назальные симптомы (назальная обструкция, ринорея, постназальное затекание, дискомфорт в области проекции придаточных пазух носа и т. д.). Понимание того, что ОВРС является формой ОРВИ, влечет за собой правильный подход к диагностике и терапии. Последняя, например, должна осуществляться в соответствии с основными принципами лечения ОРВИ. Оба вышеуказанных документа содержат современные данные о патогенезе ОРВИ, который имеет несколько последовательных стадий.

1. Адгезия и внедрение патогена в клетки эпителия дыхательных путей, его репродукция.

Попадание микроорганизма происходит преимущественно через слизистую оболочку верхних дыхательных путей; сопровождается симптомами раздражения респираторного тракта. Для части ОРВИ, как уже отмечалось, существует определенная т.н. избирательность поражения разных отделов верхних дыхательных путей, что помогает клинически дифференцировать ОРВИ по этиологическому фактору.

2. Формирование интоксикационного синдрома и токсико-аллергических реакций (поражение сосудистых стенок, распространение вируса с током крови по организму клинически сопровождается выраженной интоксикацией (общая слабость, озноб, головная боль, ломота в теле).

3. Развитие воспалительного процесса в дыхательной системе.

Активное размножение вируса осуществляется во входных воротах (нос, носоглотка, гортань); сопровождается высвобождением вирионов, поражением клеток эпителия; клинически проявляется катаральным синдромом (ринорея, осиплость голоса, сухой кашель).

4. Обратное развитие инфекционного процесса, формирование иммунитета реализуются в первую очередь снижением выраженности интоксикационного синдрома. Очищение верхних дыхательных путей от пораженных вирусом слоев эпителия, репаративные процессы клинически проявляются ринореей, влажным кашлем, астеническим синдромом. В целом характер течения инфекционного процесса определяется сложной системой защитно-приспособительных реакций макроорганизма, направленных на ограничение репродукции вирусов и их элиминацию. Важно помнить, что во время и после перенесенной ОРВИ имеет место истощение местного и общего иммунитета, формируется иммуносупрессия, и ослабленный организм становится особенно подверженным другим видам инфекции, в частности бактериальным.

Каков объем лабораторных исследований для пациента с ОРВИ следует сегодня считать адекватным и оправданным?

— В большинстве клинических случаев ОРВИ нет необходимости в лабораторной идентификации возбудителя. Для постановки диагноза ОРВИ достаточно клинического обследования пациента (осмотр, передняя риноскопия, фарингоскопия, отоскопия, перкуссия, аускультация грудной клетки, пальпация региональных лимфоузлов). Однако доступными методами диагностики сегодня являются реакции иммунохроматографии и иммунофлюоресценции, полимеразная цепная реакция, вирусологические методики. При этом лечение ОРВИ необходимо начинать как можно раньше, не дожидаясь результатов лабораторных тестов. Тем не менее общепринятое клиническое лабораторное обследование пациентов (например, клинический анализ крови) необходимо проводить с целью уточнения диагноза и ранней диагностики осложнений. Поэтому целесообразно назначить больным клинический анализ крови (преимущественно в случае подозрений на наличие осложнения, сопутствующей хронической патологии), а пациентам с выраженными интоксикационными явлениями — экспресс-диагностику гриппа.

Каковы современные тенденции в лечении ОРВИ?

— Лечение ОРВИ должно начинаться с информирования пациента о естественном течении заболевания и его небольшой продолжительности. Пациент должен понимать, что большинство случаев ОРВИ не требуют назначения многочисленных препаратов, однако он должен также знать о возможности развития серьезных осложнений. Комплексное лечение ОРВИ включает этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. К этиотропным лекарственным средствам, применяемым с целью лечения ОРВИ, относятся противовирусные препараты. Патогенетическая терапия подразумевает назначение антипиретиков и противовоспалительных средств. В качестве симптоматической терапии при ОРВИ по показаниям могут применяться муколитики, местные антисептики, в то же время не рекомендуется использовать деконгестанты. При своевременном назначении эффективной этиотропной терапии в ряде случаев удается обойтись без применения симптоматических средств. В целом эффективность противовирусных препаратов при ОРВИ является предметом для споров. Общеизвестно, что доказанной эффективностью на сегодня обладают лишь противогриппозные средства прямого

действия. При этом в мире и в Украине широко используются препараты интерферона (ИФН) и индукторы эндогенного ИФН. Преимуществами последних являются сбалансированный и контролируемый организм синтез ИФН, что предотвращает развитие побочных эффектов, возможных при передозировке ИФН. Кроме того, индукторы ИФН не обладают антигенностью. Данные препараты вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, обладая при этом низкой токсичностью. На сегодняшний день особое место в лечении ОРВИ занимают релиз-активные препараты, которые модифицируют функции нативных ИФН и являются этиологическими и патогенетическими средствами одновременно. Указанная группа рассматривается как один из современных классов лекарственных средств для лечения ОРВИ. Значительный интерес сегодня вызывает препарат Эргоферон, в состав которого входят антитела в сверхмалых дозах к ИФН- γ (анти-ИФН γ), рецепторам Т-хелперов CD4 $^{+}$ (анти-CD4) и гистамину (анти-H). Эргоферон обладает тройным механизмом действия: усиленным противовирусным, противовоспалительным и антигистаминным эффектом¹.

- Механизм противовирусного действия заключается в способности Эргоферона стимулировать продукцию интерферона (вирус-индуцированная продукция), а также усиливать функциональную активность CD4-рецепторов, что приводит к ускорению реализации всех эффектов; происходит более быстрое распознавание вирусов и усиление противовирусного эффекта.

- Механизмы противовоспалительного и антигистаминного действия Эргоферона обусловлены его способностью оказывать регулирующее влияние на гистаминзависимые реакции, снижать проницаемость сосудов, подавлять высвобождение гистамина, повышать экспрессию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), что уменьшает выраженность и продолжительность отека слизистых, бронхоспазма и кашля.

Среди основных преимуществ Эргоферона следует назвать: физиологичность механизма действия, комплексность эффектов, быстрое купирование основных симптомов ОРВИ, широкий спектр противовирусной активности, отсутствие резистентности, безопасность, возможность использования на любой стадии заболевания, а также в профилактических целях (например, в период эпидемии).

Накоплена ли по данному препарату доказательная база?

— Препарат обладает достаточной доказательной базой. Так, с целью изучения эффективности и безопасности Эргоферона на сегодня в соответствии с принципами международной надлежащей клинической практики (GCP) было проведено 4 многоцентровых рандомизированных клинических исследования, данные о которых размещены на сайте Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov). Например, в исследовании В. Рафальского, А. Аверьянова и др. (2016)², результаты которого были опубликованы в авторитетном издании «Международный журнал инфекционных заболеваний», сравнивалась эффективность и безопасность Эргоферона и противовирусного препарата озельтамивир. Было проведено многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое клиническое

исследование с участием пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, имевших подтвержденный диагноз гриппа А или В. Всего в наблюдение было включено 156 пациентов, составивших популяцию для анализа «по назначенному лечению» (intention to treat). Указанные лица были случайным образом распределены в две группы (по 78 пациентов в каждой), в одной из которых больным назначали препарат Эргоферон, а в другой — озельтамивир. По истечении 5 дней терапии процент больных с нормальной температурой тела ($\leq 37,0^{\circ}\text{C}$) значительно не различался в исследуемых группах. Средняя продолжительность лихорадки у пациентов в группах Эргоферона и препарата сравнения составила $2,1 \pm 1,5$ и $2,3 \pm 1,6$ дня соответственно ($p=0,01$). Длительность клинических симптомов гриппа составляла в среднем около 3 дней

при отсутствии значимых межгрупповых различий. Суммарные баллы оценки качества жизни пациентов к исходу 5 дней приема препаратов были схожи в сравниваемых группах. Частота развития нежелательных явлений значимо не различалась между группами, при этом ни в одной из них не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов. Авторы исследования сделали выводы о том, что Эргоферон сопоставим с озельтамивиром по клинической эффективности в лечении гриппа. Неспецифичность действия Эргоферона, широкий спектр его активности позволяют экстраполировать полученные результаты и на другие ОРВИ. В. Веревишкова (2011), Е.Н. Охотникова (2015), С.А. Крамарев (2014), М.П. Костинов (2011) в своих исследованиях тоже показали эффективность Эргоферона в лечении ОРВИ

различной этиологии, а также в профилактике осложнений.

Таким образом, включение Эргоферона в схему терапии ОРВИ:

- соответствует современным принципам лечения ОРВИ и гриппа;
- обеспечивает одновременно этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение;
- обладает комплексным действием за счет усиленного противовирусного, противовоспалительного и антигистаминного эффектов, что предотвращает полипрагмазию;
- способствует быстрому устранению симптомов ОРВИ и гриппа, независимо от сроков начала терапии;
- разрешен к применению у всех категорий пациентов в возрасте старше 6 месяцев.

Подготовила **Александра Меркулова**



ЕРГОФЕРОН КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ГРВІ ТА ГРИПУ



**Посилена
противірусна дія**



**Потрійний механізм дії: противірусний,
проти запальний та антигістамінний**



**Ефективність в лікуванні грипу
співставна з озельтамівіром***

Лікування вірусних інфекцій 20 таблеток

Ергоферон

Застосовують дорослим та дітям віком від 6 місяців

Без рецепта

ergoferon.com.ua

¹ Інструкція для медичного використання лікарського средства Эргоферон.

² Rafalsky V. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Disease. 2016 Oct; 51: 47-55.

* Rafalsky V. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. International Journal of Infectious Disease. 2016 Oct; 51: 47-55.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

РЛ. МОЗ України № UA/12931/01/01 від 24.05.13 р. Виробник: ЗАТ Сантоніка, ТОВ «НБФ «Матеріа Медика Холдинг»

Ін'єкційна ефективність в таблетках¹

при респіраторних інфекціях



Супракс® Солютаб® цефіксим

Пероральний цефалоспорин III покоління, до спектру дії якого входять основні збудники інфекцій респіраторного тракту/ЛОР-органів²

Забезпечує високий рівень ерадикації H.influenzae та довготривалу ремісію при загостренні ХОЗЛ³

1. Антибіотики в лікарській формі таблетки, що диспергуються, демонструють «ін'єкційну ефективність», тобто ефективність, яку можна порівняти з такою парентеральних лікарських форм препаратів. С.В. Яковлев, Е.В. Довгань. Аспекти ефективності антибіотиків. Справочник поліклінічного врача. № 6, 2014. С. 4-6. 2. Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефіксим при інфекциях дыхательных путей в амбулаторной клинической практике. Поликлиника, 3/2016, с.54-57.3. Цой А.Н., Гучев И.А., Сафонова Е.В. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. Открытое проспективное несравнительное исследование. Лечащий врач, 2011. № 1. С. 86-90.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу СУПРАКС® СОЛЮТАБ®

Склад: діючі речовини: цефіксим; 1 таблетка містить 400 мг цефіксиму (у вигляді цефіксиму тригідрату); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, ароматизатор полуничний (FA 15757 та PV 4284), магнію стеарат, сахарин кальцію, барвник оранжево-жовтий S (E 110). **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються. **Основні фізико-хімічні властивості:** довгаста таблетка білого-оранжевого кольору з рискою з обох боків, із запахом полуниці. **Фармакотерапевтична група.** Антибіотик групи цефалоспоринів III покоління. Код АТХ J01D D08. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** **Механізм дії.** Напівсинтетичний антибіотик із групи цефалоспоринів III покоління для прийому внутрішньо. Має бактерицидну дію. Механізм дії пов'язаний із пригніченням синтезу клітинної стінки бактерій. Цефіксим стійкий до дії бета-лактамаз, що продукуються багатьма грампозитивними і грамнегативними бактеріями. Спектр активності. Грампозитивні бактерії: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*. Грамнегативні бактерії: *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter diversus*. До непенараму сміюі *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, більшість стафілококів (у т.ч. метицилінорезистентні штамми), *Bacteroides fragilis* і *Clostridium spp.* Активність щодо *Enterobacter spp.* і *Serratia marcescens* варіабельна. В умовах клінічної практики цефіксим активний щодо грампозитивних бактерій: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; грамнегативних бактерій: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae*. **Фармакокінетика.** **Абсорбція.** При прийомі внутрішньо біодоступність становить 30-50 % і не залежить від прийому їжі. Максимальна концентрація у дорослих після перорального прийому в дозі 400 мг досягається через 3-4 години і становить 2,5-4,9 мкг/мл, після прийому в дозі 200 мг – 1,49-3,25 мкг/мл. Прийом їжі на абсорбцію препарату із травного тракту істотно не впливає. **Розподіл.** Після разового внутрішньовенного введення 200 мг цефіксиму об'єм розподілу становив 6,7 л, при досягненні рівноважної концентрації – 16,8 л. З білками плазми крові зв'язується приблизно 65 % препарату. Найвищі концентрації препарат утворює в сечі і жовчі. Цефіксим проникає через плаценту. Концентрація в крові пупочного канатика досягала 1/6-1/2 концентрації препарату в сироватці крові матері; у грудному молоці препарат не визначався. **Метаболізм і виведення.** Період напіввиведення у дорослих і дітей становить 3-4 години. Препарат не метаболізується у печінці; 50-55 % від прийнятої дози виводиться із сечею в незміненіму вигляді протягом 24 годин. Приблизно 10 % цефіксиму виводиться з жовчю. **Фармакокінетика в особливих клінічних ситуаціях.** У разі наявності у пацієнта ниркової недостатності можна очікувати збільшення періоду напіввиведення, а отже, більш високої концентрації препарату в сироватці крові та уповільнення його елімінації з сечею. У пацієнтів із кліренсом креатиніну 30 мл/хв при прийомі 400 мг цефіксиму період напіввиведення збільшується до 7-8 годин, максимальна концентрація в сироватці крові становить у середньому 7,53 мкг/мл, а виведення із сечею за 24 години – 5,5 %. У пацієнтів із цирозом печінки період виведення зростає до 6,4 години, час досягнення максимальної концентрації – 5,2 години; одночасно збільшується частка препарату, що елімінується нирками. Максимальна концентрація в сироватці крові і плазмі під фармакокінетичною кривою не змінюються. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: - інфекції дихальних шляхів; - інфекції ЛОР-органів; - гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до цефіксиму або компонентів препарату, інших цефалоспоринів або пеніцилінів (див. розділ «Особливості застосування»). Порфірія. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Пробенецид (та інші блокатори каналцевої секреції) підвищує максимальну концентрацію цефіксиму з місць зв'язування з протеїнами; цей ефект є залежним від концентрації. Карбамазепін може спричиняти підвищення цефіксиму концентрації у плазмі крові, тому доцільно контролювати його рівень у плазмі крові. Ніфедипін підвищує біодоступність цефіксиму. Фуросемід, аміноглікозиди підвищують нефротоксичність препарату. Потенційно, подібно до інших антибіотиків, при застосуванні цефіксиму може виникати зменшення реабсорбції естрогенів та зниження ефективності комбінованих пероральних контрацептивних засобів. **Антикоагулянти кумаринового типу.** Цефіксим слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують терапію антикоагулянтами, наприклад варфарином. Оскільки цефіксим може посилювати дію антикоагулянтів, може виникати подовження протромбінового часу з чи без клінічних проявів кровотеч. Інші форми взаємодій: застосування цефалоспоринів може призводити до хібно-позитивної реакції при визначенні глюкози в сечі за допомогою розчинів Бенедикта, Фелінга або при застосуванні таблеток «Клінітест». Під час застосування цефіксиму може виникати хібно-позитивний прямий тест Кумбса. **Особливості застосування.** **Тяжкі шкірні реакції** У деяких пацієнтів, які отримували цефіксим, повідомлялося про серйозні побічні реакції шкіри, такі як епідермальний токсичний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона та медикаментозний висип на шкірі з еозинофілією і системними проявами (DRESS). У випадках виникнення серйозних шкірних побічних реакцій слід припинити застосування цефіксиму і призначити відповідне лікування та/або вжити необхідних запобіжних заходів. Реакції гіперчутливості Перед застосуванням цефіксиму необхідно ретельно оцінити анамнез пацієнта щодо наявності у них реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспоринони або на інші лікарські засоби. Супракс® Солютаб® слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з алергічними реакціями на пеніциліни. У дослідженнях як in vivo (в організмі людини), так і in vitro було встановлено докази наявності перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринонами. Дані випадки реєструвалися рідко, виникали за анафілактичним типом, особливо після парентерального застосування. Антибіотики слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі будь-яких форм реакції гіперчутливості, особливо після застосування лікарських засобів. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити. **Зміни мікрофлори кишечника** Тривале застосування антибактеріальних лікарських засобів, що зменшують перистальтику кишечника. Слід призначити відповідне лікування та/або вжити необхідних запобіжних заходів. Супракс® Солютаб® має бути відповідним чином зменшена (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). **Анемія.** Після застосування цефалоспоринів були описані випадки виникнення гемолітичної анемії, в тому числі тяжкі випадки з летальним наслідком. Також повідомлялося, що мали місце повторні випадки виникнення гемолітичної анемії після застосування цефалоспоринів у пацієнтів, у яких раніше виникала гемолітична анемія після першого введення цефалоспоринів, включаючи цефіксим. Супракс® Солютаб® містить барвник оранжево-жовтий S (E 110) , що може спричиняти розвиток алергічних реакцій. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** У період вагітності або годування груддю препарат слід застосовувати у разі крайньої необхідності під наглядом лікаря. Відсутні дані щодо емібриотоксичності, проте в якості запобіжного заходу слід уникати застосування лікарського засобу в І триместрі вагітності. Невідомо, чи проникає цефіксим у грудне молоко. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Застосування лікарського засобу Супракс® Солютаб® не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У разі виникнення запаморочення слід уникати керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим і дітям віком від 12 років добова доза становить 400 мг за 1 або 2 прийоми. Таблетку можна проковтнути цілою, запиваючи достатньою кількістю води, або розчинити у воді і випити отриманий розчин одразу після приготування. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі. Таблетку можна розділити на 2 дози. Тривалість лікування залежить від характеру перебігу захворювання і виду інфекції. Після зникнення симптомів інфекції та/або гарячки доцільно продовжувати прийом препарату протягом щонайменше 48-72 годин. З метою запобігання ускладненням застосування цефіксиму при лікуванні інфекцій верхніх дихальних шляхів або сечовивідних шляхів зазвичай продовжується 5-10 днів, а при інфекціях нижніх дихальних шляхів – протягом 10-14 днів. Лікування запалення середнього вуха зазвичай триває 10-14 днів. При інфекціях, спричинених бета-гемолітичним стрептококом групи А, з метою запобігання виникнення пізніх ускладнень (гострого суглобового ревматизму, гломерулонефриту) лікування повинно тривати не менше 10 днів. При неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів у жінок препарат можна застосовувати протягом 1-3 днів. Пацієнтам з нирковою недостатністю препарат варто призначати з обережністю; при кліренсі креатиніну < 20 мл/хв необхідне зменшення добової дози препарату до 200 мг. Для пацієнтів літнього віку немає застережень щодо дозування, пов'язаних з віком. **Діти.** Супракс® Солютаб® у формі таблеток, що диспергуються, застосовувати дітям віком від 12 років (для дітей меншого віку рекомендуються прийом суспензії для точного дозування). **Передозування.** У дорослих добровільно було показано, що в дозах до 2 г на добу препарат має такий самий профіль безпеки, як і при застосуванні рекомендованих терапевтичних доз. **Лікування:** промивання шлунка; симптоматична і підтримуюча терапія. Гемодіаліз і перитонеальний діаліз неефективні. Немає специфічного антитоду. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка, тривала діарея асоціюється з прийомом деяких класів антибіотиків. **Побічні реакції.** При застосуванні цефалоспоринів найчастіше відзначаються шлунково-кишкові порушення, реакції гіперчутливості відзначаються рідко. Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії, сінної гарячки, кропив'янки, бронхіальної астми з алергічним компонентом. При застосуванні цефіксиму рідко виникали наступні побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: глосит, нудота, блювання, печія, біль у животі, діарея, порушення травлення, кандидоз слизової оболонки рота, стоматит, метеоризм. Перехід на прийом 200 мг 2 рази на добу може полегшити діарею. Тяжка,

Эффективность цефиксима и азитромицина в терапии тифоидной лихорадки у детей

Целью данного рандомизированного клинического исследования было сравнить эффективность цефиксима и азитромицина в терапии тифоидной лихорадки у педиатрических пациентов.

Методы. В исследовании приняли участие 60 детей с тифоидной лихорадкой. Пациенты были рандомизированы в 2 группы для получения азитромицина и цефиксима соответственно. Азитромицин назначался в дозе 10 мг/кг/сут в течение 7 дней, цефиксим – 20 мг/кг/сут в течение 14 дней. В качестве критериев включения рассматривались симптомы интоксикации, гастроинтестинальные жалобы, налет на языке, гепато- и спленомегалия, диарея, констипация, а также положительный результат теста Видала и/или культурального исследования.

Результаты. Среднее время до купирования лихорадки в группе азитромицина составило 4,05±1,14 дня, в группе цефиксима – 3,41±0,95 дня. Уровень клинического излечения в группе азитромицина и цефиксима достиг 87 и 93% соответственно.

Выводы. По сравнению с азитромицином цефиксим обладает сопоставимой или несколько более высокой эффективностью в лечении тифоидной лихорадки у пациентов детского возраста.

Begum B. et al. Comparison between azithromycin and cefixime in the treatment of typhoid fever in children. Mymensingh Med J. 2014 Jul; 23 (3): 441-448.

Salmonella enterica: частота мультирезистентности и чувствительность к наиболее распространенным противомикробным препаратам

Острые кишечные инфекции остаются значительной проблемой системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах. **Целью** настоящего исследования было изучить частоту случаев кишечной лихорадки, вызванной *Salmonella enterica*, а также выяснить чувствительность данного патогена к наиболее распространенным антибиотикам.

Методы. Для выделения и идентификации бактериального патогена с помощью стандартных микробиологических методов в общей сложности было изучено 2302 образца крови пациентов с подозрением на острые кишечные инфекции. Чувствительность штаммов *Salmonella enterica* оценивалась с помощью диффузии на дисках по методу Kirby-Bauer. Интерпретация результатов производилась в соответствии с критериями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI).

Результаты. Исследование образцов крови выявило 245 (10,6%) случаев острых кишечных инфекций, ассоциированных с *S. enterica*; из них 162 (66,1%) были вызваны *S. typhi*, а 83 (33,9%) – *S. paratyphi*. Выделенные штаммы сальмонеллы сохраняли высокую чувствительность к цефиксиму (100%), цефтриаксону (100%), ампициллину (97,9%), ко-тримоксазолу (94,6%), азитромицину (96,7%), тетрациклину (95,5%) и хлорамфениколу (97,5%). При этом 226 штаммов сальмонеллы были резистентны к налидиксовой кислоте, а также проявляли сниженную чувствительность к ципрофлоксацину (36,7%) и офлоксацину (54,8%).

Выводы. Хотя уровень мультирезистентности различных штаммов сальмонеллы оказался незначительным, сниженная чувствительность данной группы возбудителей к фторхинолонам ограничивает рутинное эмпирическое применение этих препаратов. Наиболее безопасным выбором для лечения острых кишечных инфекций, вызванных сальмонеллой, являются цефалоспорины.

Bhetwal A. et al. Enteric Fever Caused by Salmonella enterica Serovars with Reduced Susceptibility of Fluoroquinolones at a Community Based Teaching Hospital of Nepal. Int J Microbiol 2017; 2017: 2869458.

Сравнительная эффективность цефиксима и комбинации амоксициллина с метронидазолом в лечении хронического пародонтита

Несмотря на значительные достижения в области лечения стоматологических заболеваний и санитарно-просветительской деятельности, в общей популяции сохраняется высокая распространенность такой патологии, как хронический пародонтит (ХП). Последствия ХП включают нарушение зубодесневого прикрепления, воспаление и разрушение тканей пародонта, постепенное развитие патологической подвижности и в конечном счете потерю зубов. Консервативная терапия ХП включает поддержание гигиены полости рта, удаление зубных отложений, санацию зубодесневого кармана и дополнительное назначение противомикробных препаратов. Цефиксим нечасто использовался в консервативном лечении ХП, поэтому результативность этого антибиотика у пациентов с данной патологией требует изучения. **Целью** настоящего исследования было сравнить эффективность цефиксима и комбинации амоксициллина с метронидазолом после нехирургической консервативной терапии ХП.

Методы. Взрослых пациентов с ХП после завершения консервативного лечения по поводу указанной патологии случайным образом распределили в 3 группы: 1-я выступала в качестве контрольной, 2-я получала дополнительно комбинацию амоксициллина и метронидазола, 3-я группа – монотерапию цефиксимом. Участники 2-й и 3-й групп принимали антибиотики в течение 7 дней. Клиническое состояние пациентов оценивалось по следующим параметрам: десневой индекс, кровоточивость при зондировании, глубина зубодесневого кармана, клинический уровень прикрепления десны.

Результаты. Через 7 дней после начала терапии во всех 3 группах были выявлены значительные клинические улучшения в показателях десневого индекса, кровоточивости и глубины зубодесневого кармана, за исключением четвертого показателя – клинического уровня прикрепления десны. Следует также отметить, что снижение глубины зубодесневого кармана было только статистически (но не клинически) значимым. В контрольной группе улучшение показателей кровоточивости и десневого индекса составило 7 и 19% соответственно. Значительно более выраженное улучшение наблюдалось в группе амоксициллина/метронидазола: 71 и 77% для кровоточивости и десневого

индекса соответственно. В группе цефиксима эти показатели равнялись 62 и 82% соответственно. В сравнении с комбинированной терапией амоксициллином/метронидазолом цефиксим был статистически более эффективен в улучшении значения десневого индекса. По остальным показателям эффективность цефиксима была эквивалентна таковой комбинации амоксициллина с метронидазолом.

Выводы. Как терапия цефиксимом, так и сочетанное применение амоксициллина и метронидазола в рамках комплексной консервативной терапии ХП позволяет достичь статистически и клинически значимых улучшений показателей кровоточивости и десневого индекса. По сравнению с комбинацией амоксициллина и метронидазола цефиксим обладает статистически более выраженным положительным воздействием на значение десневого индекса.

Dukic S. et al. Comparison of cefixime and amoxicillin plus metronidazole in the treatment of chronic periodontitis. Vojnosanit Pregl. 2016 Jun; 73 (6): 526-530.

Эффективность профилактического введения антибиотиков в респираторный тракт в профилактике ВАП

Целью данного систематического обзора и метаанализа было изучить эффективность введения противомикробных препаратов в дыхательные пути для профилактики вентиляторассоциированной пневмонии (ВАП) у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Методы. В рамках систематического обзора были проанализированы соответствующие критериям включения научные публикации, в которых изучалось влияние профилактического введения антибиотиков на частоту ВАП. В качестве конечной точки рассматривалась частота случаев ВАП у пациентов на ИВЛ.

Результаты. В обзор включили 6 сравнительных исследований, в которых были задействованы в общей сложности 1158 пациентов, из них 632 получали профилактическую антибиотикотерапию. Выяснилось, что по сравнению с плацебо или отсутствием терапии профилактическое ингаляционное введение антибиотиков приводит к снижению частоты ВАП (отношение шансов – ОШ – 0,53; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,34-0,84). Вместе с тем положительный эффект наблюдался только в том случае, когда антибактериальный препарат вводился с помощью небулайзера (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,22-0,97), тогда как интратрахеальные инстилляции не позволили достичь существенного снижения частоты ВАП (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,28-1,15). Между группами сравнения не было выявлено статистически значимой разницы в уровне летальности в отделении интенсивной терапии (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,64-1,25). Кроме того, профилактическая антибиотикотерапия не оказывала влияния на частоту ВАП, вызванной мультирезистентными возбудителями (0,67; 95% ДИ 0,17-2,62).

Выводы. Профилактическое введение антибиотика небулайзерным методом приводит к снижению заболеваемости ВАП, однако не оказывает влияния на уровень смертности в отделении интенсивной терапии и частоту случаев ВАП, вызванной мультирезистентными микроорганизмами.

Povoa F.C. et al. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis.

Распространенность резистентных штаммов при инфекциях кровотока у онкогематологических пациентов, перенесших химиотерапию

Целью данного исследования было оценить уровень резистентности патогенных микроорганизмов, выделенных у больных онкогематологической патологией с инфекциями кровотока. Авторы работы полагают, что полученные данные будут способствовать лучшему пониманию реального уровня чувствительности инфекций кровотока к существующим противомикробным препаратам и позволят использовать последние более эффективно.

Методы. Проведены сбор и анализ 657 штаммов, выделенных из образцов крови пациентов с онкогематологическими заболеваниями, проходивших лечение с января 2013 по декабрь 2016 г.

Результаты. Среди изученных образцов в 410 (62,4%) и 163 (24,8%) случаях инфекции кровотока были вызваны грамотрицательными и грамположительными бактериями соответственно. Причиной еще 50 (7,6%) случаев заболевания стали грибковые микроорганизмы. Перечень 5 наиболее распространенных возбудителей включал *Klebsiella pneumoniae* (17,5% случаев), *Escherichia coli* (17,2%), коагулазонегативный *Staphylococcus* (14,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (14,2%) и *Staphylococcus aureus* (3,5%). Распространенность штаммов *K. pneumoniae* и *E. coli*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), составила 25,2 и 55,8% соответственно. Штаммы, продуцирующие БЛРС, в большинстве случаев обладали более высокой резистентностью, чем штаммы, не продуцирующие БЛРС. Уровень резистентности *Enterobacteriaceae* к карбапенемам, пиперациллину/тазобактаму и тигециклину не превышал 14%. Резистентность штаммов *P. aeruginosa* к различным антибиотикам была ≤12%. Нечувствительных к воздействию тигециклина штаммов *Acinetobacter baumannii* выявлено не было. Резистентность штаммов *A. baumannii* к цефиксиму и цефотаксиму составила 7,1%. Доля метициллинрезистентных штаммов в группах коагулазонегативного и золотистого стафилококка равнялась 84,7 и 43,5% соответственно. Грамположительных бактерий, резистентных к ванкомицину, линезолиду и тигециклину, не было выявлено.

Выводы. Из образцов крови пациентов с онкогематологической патологией, проходивших химиотерапию, было выделено широкое разнообразие патогенных микроорганизмов. Большинство из них оказались грамотрицательными, при этом резистентность к антибиотикам обнаруживалась достаточно часто. При подозрении на грамположительную инфекцию кровотока в качестве эмпирической терапии в данной группе пациентов могут быть использованы ванкомицин, линезолид и тигециклин.

Chen S.Z. et al. Distribution and drug resistance of pathogens of blood stream infection in patients with hematological malignancies after chemotherapy. Chinese journal of hematology. 2017 Nov 14; 38 (11): 951-955.

Подготовил **Игорь Кравченко**



Л.С. Бабінець

Безпека й ефективність використання природних компонентів у лікуванні запальних захворювань горла

Запальні захворювання ротоглотки з року в рік залишаються значущою проблемою через високу розповсюдженість у всіх вікових групах. Гостре вірусне або бактеріальне запалення (фарингіт, тонзилофарингіт, ларингіт) супроводжується болем у горлі, першінням, відчуттям сухості та подразним кашлем. Традиційне лікування льодяниками для розсмоктування та спреями, що містять топічні антисептики та анестетики, може призводити до розвитку алергічних і токсичних реакцій.

Тому зрозуміло, що останнім часом усе більшу увагу клініцистів привертають лікарські засоби, які містять біологічно активні речовини природного (переважно рослинного) походження, через їхню клінічну ефективність та безпечність. Однією з добре відомих лікарських рослин є евкаліпт, екстракт якого успішно застосовується в терапії запальних захворювань ротової порожнини та верхніх дихальних шляхів.

Евкаліпт – рід вічнозелених деревних рослин. Їх листя містить від 0,3 до 4,5% ефірної олії, до складу якої входить багато біологічно активних речовин (понад 40 різних компонентів).

Що ми знаємо про евкаліпт?

Евкаліптові дерева можуть сягати 100 метрів заввишки. У процесі росту кора на деревах тріскається і відшаровується, внаслідок чого стовбур оголюється. Аби запобігти ураженню оголених ділянок, евкаліпти еволюційно здобули здатність синтезувати поліфенольні речовини з антисептичними властивостями, які протидіють бактеріям, грибкам, найпростішим та комахам. У медичній практиці застосовують тільки три види евкаліпта: шароподібний (*Eucalyptus globulus*), попелястий (*Eucalyptus cinerea*) та прутоподібний (*Eucalyptus viminalis*). Листя цих рослин – сировина для виготовлення настоїв і настоянок та евкаліптової олії. Завдяки наявності поліфенольних сполук евкаліпт традиційно використовують для інгаляцій, зрошувальних, полоскань при інфекційних процесах ротоглотки і горла.

У чому ж полягає секрет евкаліпта? Основним компонентом евкаліптової олії є цинеол (або евкаліптол – $C_{10}H_{18}O$) – моноциклічний терпен, який міститься також в оліях розмарину, лаванди, м'яти тощо. Дослідження біологічної активності цинеолу показали, що він виявляє протизапальний, антиоксидантний, місцевий знеболювальний, антимікробний, протівірусний, фунгіцидний, антисептичний та імуностимулюючий ефекти. Цинеол активує мукоциліарний кліренс, реалізує відхаркувальну дію, сприяє бронходилатації.

Саме цинеол є основною активною речовиною нового препарату **ЕВКАФІЛІПТ®**, що випускається у формі настойки та спрею. На відміну від синтетичних засобів для лікування запальних процесів горла **ЕВКАФІЛІПТ®** містить натуральні активні компоненти, які не чинять токсичної дії, не викликають селекції резистентних штамів мікроорганізмів, мають низькі алергогенні властивості. Синтетичні

засоби для лікування болю та запалення горла зазвичай містять барвники, підсолоджувачі, ароматизатори та інші речовини, що підвищують ризик розвитку небажаних реакцій. **ЕВКАФІЛІПТ®**, у свою чергу, не містить великої кількості додаткових допоміжних речовин, тому є більш безпечною альтернативою синтетичним засобам.

Механізм дії і огляд досліджень біологічної активності цинеолу

Один з найбільш виражених ефектів цинеолу – антибактеріальний. Цей ефект реалізується шляхом зниження проникності та деструкції цитоплазматичних мембран, лізису білкових структур мікроорганізмів, що забезпечує широкий спектр протимікробної дії відносно грампозитивних та грамотришечних мікроорганізмів. Зокрема, в дослідженнях показана антибактеріальна ефективність цинеолу проти *Staphylococcus aureus*, у тому числі метицилінрезистентного (MRSA), *Escherichia coli*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Candida albicans* (Hendry E.R., Worthington T., 2009; Kifer D., Muzinic V., 2016).

На відміну від синтетичних антибактеріальних засобів цинеол не призводить до селекції антибіотикорезистентних штамів, має низький ризик алергічних і токсичних реакцій.

Масштабне дослідження біологічних ефектів цинеолу виконала група авторів під керівництвом Ж.К. Асанової (2003). Вивчення цинеолу на експериментальних моделях запалення, набряку, болю та культури пухлинних клітин дозволило виявити його помірно антиексудативний, антипроліферативний, а також виражений анагетичний ефект.

N. Yu, Y.T. Sun, X.M. Su і співавт. (2017) показали, що під дією евкаліптолу (цинеолу) достовірно знижувалася бактеріальна колонізація легень у щурів, які зазнавали впливу сигаретного диму, порівняно з тими тваринами, які не отримували евкаліптолу. Про антибактеріальний ефект олії евкаліпта повідомляють й Y. Panahi, M. Sattari, A. Pour Babaie і співавт. (2011), які спостерігали пригнічення росту *Staphylococcus aureus* під дією ефірних олій евкаліпта. Мінімальна інгібуюча концентрація чистого евкаліптолу при цьому дорівнювала 1,95 мкг/мл. Досить цікаве дослідження імунomodуючої активності цинеолу опублікували Y. Li, Y.L. Xu та співавт. (2017). Дослідники інфікували вірусом грипу мишей, яких попередньо імунізували протигрипозною вакциною.

На фоні ад'ювантної терапії евкаліптолом у раніше імунізованих мишей рівні сироваткових імуноглобулінів та секреторного імуноглобуліну А були вищими, ніж у тварин, що не отримували евкаліптолу. Додаткове введення цинеолу тваринам сприяло зменшенню рівня смертності та вірусного навантаження.

Протизапальний та анагетичний його ефекти in vitro описали Santos і співавт. (2000). Припускають, що ці механізми пов'язані з блокадою основних прозапальних цитокінів – лейкотрієну B_4 , простагландину E_2 , інтерлейкіну-1 β , фактора некрозу пухлини (TNF) і тромбосану в активованих макрофагах людини (Juergens et al., 1998; Khan A. et al., 2014; Yadav N., Chandra H., 2017). Цими ж властивостями, ймовірно, обумовлена здатність цинеолу знижувати гіперреактивність бронхів. Протикашльовий ефект цинеолу, ймовірно, асоціюється із впливом на ванілоїдні терморецептори TRPM8, які відповідають за так звану холодову гіпералгезію та широко представлені в шкірі, слизовій оболонці порожнини носа та дихальних шляхах. Активно вивчається й антиоксидантна дія цинеолу. Так, Z. Hu, C. Wang, H. Shen і співавт. (2017) досліджували вплив легких ароматичних речовин (також й евкаліптолу) на мишей в умовах гіпоксії. Було виявлено зменшення вмісту малонового діальдегіду та збільшення активності й експресії генів супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та каталази в різних тканинах за умови низького вмісту кисню. Евкаліптол дослідники розглядають як потенційний антиоксидант. Схожі дані отримали E. Kennedy-Feitosa, R.T. Okuro, V. Pinho Ribeiro (2016), які спостерігали зниження маркерів запалення та рівнів активних форм кисню, супероксиддисмутази, каталази та малонового діальдегіду в мишей-«курців», які попередньо отримували дозу сигаретного диму від 12 сигарет на день протягом 5 діб. Крім того, лікування евкаліптолом супроводжувалося послабленням вираженості гістопатологічних змін у нижніх дихальних шляхах тварин. Автори дослідження зробили висновок, що евкаліптол (цинеол) може бути потенційно корисним агентом для корекції запальних змін у легенях, спричинених курінням, у людей. Тож подальші дослідження цинеолу є перспективними з точки зору оптимізації лікування запальних захворювань респіраторної системи.

До речі, ефективність цинеолу вже випробували на собі не тільки миші та щури. У роботі W. Kehl, U. Sonnemann і співавт. (2004) вивчено

ефективність цинеолу в пацієнтів з гострим негнійним риносинуситом. У це проспективне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було включено 152 пацієнтів з гострим риносинуситом. Цинеол призначали по 100 мг тричі на день упродовж 7 діб. У групі, що лікувалася цинеолом, сума балів суб'єктивних симптомів знижувалася з 15,6 до 6,9 $\pm$ 2,9 бала через 4 дні, до 3,0 $\pm$ 2,8 – через 7 днів. У групі плацебо сума балів суб'єктивних симптомів зменшувалася з 15,6 до 12,2 $\pm$ 2,5 через 4 дні, до 9,2 $\pm$ 3,0 – через 7 днів. Різниця між групами була достовірною.

У дослідженні H. Worth та U. Dethlefsen (2012) цинеол використовували для лікування хворих на бронхіальну астму з огляду на наявність у нього муколітичної, бронхорозширювальної та протизапальної дії. У багатоцентрове подвійне плацебо-контрольоване дослідження було включено 247 пацієнтів з підтвердженим діагнозом бронхіальної астми. Учасники випробування отримували 200 мг цинеолу або плацебо тричі на добу впродовж 6 місяців. Після завершення 6-місячного лікування в групі пацієнтів, що отримували цинеол, покращилася функція легень, зменшилися симптоми астми, поліпшилася якість життя.

Новий натуральний і безпечний засіб для лікування горла

ЕВКАФІЛІПТ® – новий для українських фахівців лікарський препарат, який випускається в базовій формі настойки. Настойка (екстрагент – етанол 96%) в 1 мл містить не менш 0,2 мг цинеолу. Стандартизований вміст діючої речовини в препараті **ЕВКАФІЛІПТ®** відрізняє його від інших рослинних засобів, в яких доза активних інгредієнтів зазвичай не визначена та не підтверджена. Препарат зареєстрований у групі засобів, які застосовуються при захворюваннях порожнини горла, що значно відрізняє його від простих антисептиків і засобів для лікування ротової порожнини.

Завдяки антисептичній, протизапальній, антибактеріальній та антиоксидантній дії ЕВКАФІЛІПТ® доцільно використовувати в лікуванні фарингітів, ларингітів і трахеїтів.

Оскільки препарат містить етиловий спирт, його не слід застосовувати дітям віком до 12 років, вагітним та жінкам у період годування груддю. Препарат протипоказаний при бронхіальній астмі, запальних захворюваннях травного тракту, важкій патології печінки. Настойку **ЕВКАФІЛІПТ®**

приймають внутрішньо, розведений розчин використовують для полоскань та інгаляцій.

ЕВКАФІЛІПТ® плюс — гігієнічний спрей, що містить настойку листя та ефірну олію евкалипта. Наявність олії та маслянистих компонентів обумовлює пом'якшувальну дію на слизову оболонку зіву та ротоглотки. **Тож спрей ЕВКАФІЛІПТ® плюс є доречним у лікуванні пацієнтів, що мають першіння, відчуття сухості та подразнення в горлі.** Антимікробні, антибактеріальні та протизапальні властивості дозволяють рекомендувати спрей ЕВКАФІЛІПТ® плюс не тільки для гігієнічного догляду, а й для профілактики інфекційно-запальних захворювань ротової порожнини та горла, попередження рецидивів.

ЕВКАФІЛІПТ® плюс з тимолом додатково містить природний монотерпеновий фенол ($C_{10}H_{14}O$), який було виділено з найпоширенішого виду чебреців — *Thymus vulgaris*. Тимол — біологічно активна речовина з приємним запахом та вираженими антисептичними, антибактеріальними і фунгіцидними властивостями. Дослідження на тваринних моделях гострого ураження легеневої тканини показало, що тимол подібно до цинеолу інгібує продукцію TNF, інтерлейкінів-6 та -1 β . Крім того, тимол значно знизив активність мієлопероксидази та вираженість гістопатологічних змін в уражених легенях тварин. Таким чином, виявлено, що тимол має протизапальні та антиоксидантні властивості (Yao L., Hou G., Wang L., Zuo X.S., Liu Z., 2017). На окрему увагу заслуговує фунгіцидний ефект тимолу, що пов'язаний з його здатністю змінювати морфологію гіфів, викликати їх агрегацію та лізис. Фунгіцидний ефект тимолу in vitro підтверджений у роботах С.Е. Очоа-Веласко, А.Р. Наварро-Круз та співавт. (2017); de J.R. Oliveira, L.W. Figueira та співавт. (2017); N. Mandras, A. Nostro та співавт. (2016) тощо. **У низці досліджень було також доведено наявність місцевоанестезуючого ефекту тимолу. Механізм знеболення пояснюється взаємодією тимолу з рецепторами γ -аміномасляної кислоти (Bianchini A.E. et al., 2017).**

Надзвичайно цікаві дані отримали С.Ф. Рeginато, Л.А. Bandeira, Р.А. Zanette та співавт. (2017). Дослідники виявили, що гриби *Candida dubliniensis*, які не мали стійкості до флуконазолу, були більш чутливими до синтетичних антисептиків (цетилпіридинію хлориду і триклозану), ніж гриби, резистентні до флуконазолу. Але чутливість флуконазолрезистентних грибів до природних фунгіцидів (евгенол, тимол) залишалася високою, природні фунгіциди продемонстрували більшу активність щодо резистентних грибів, ніж синтетичні антисептики. Необхідно зазначити, що антибактеріальна та фунгіцидна активність тимолу, як і цинеолу, не знижується, формування резистентності до цих речовин не відбувається. При цьому як тимол, так і цинеол зберігають активність проти збудників, що резистентні до синтетичних антибіотиків та фунгіцидів.

В Україні також представлені крем для зовнішнього застосування ЕВКАФІЛІПТ® і таблетки для розсмоктування ЕВКАФІЛІПТ®, що додатково розширює можливості лікаря у формуванні індивідуальної схеми комплексної терапії та профілактики.

Таблетки для розсмоктування ЕВКАФІЛІПТ® — гігієнічно-профілактичний засіб для запобігання виникненню неприємного запаху, очищення та дезодорування ротової порожнини. Компоненти таблеток ЕВКАФІЛІПТ® мають антисептичні, антимікробні та протизапальні властивості та можуть використовуватись у комплексній профілактиці захворювань ротової порожнини та горла. Компоненти крему ЕВКАФІЛІПТ® чинять проти-запальну, антисептичну, відволікаючу та подразнюючу дію. Крем застосовують як допоміжний засіб при гострих респіраторних захворюваннях, які супроводжуються нежитом, кашлем;

симптомах грипу; симптоматичному лікуванні болю в м'язах, у спині, головному болю, що можуть бути у тому числі і проявами інтоксикації при респіраторних захворюваннях.

Таким чином, для лікування запальних захворювань горла раціонально використовувати рослинні препарати — ефективну та безпечну альтернативу синтетичним засобам, наприклад, препарати на основі евкалипта. Основним компонентом евкалиптової олії є цинеол (евкаліптол) — моноциклічний терпен, який має антимікробний, протівірусний, фунгіцидний, протизапальний, антиоксидантний, місцевий знеболювальний,

антисептичний та імуностимулюючий ефекти. В Україні представлені лікарський препарат ЕВКАФІЛІПТ® (настойка листя евкалипта) та гігієнічні спреї ЕВКАФІЛІПТ® плюс і ЕВКАФІЛІПТ® плюс з тимолом, ЕВКАФІЛІПТ® таблетки для розсмоктування та ЕВКАФІЛІПТ® крем для зовнішнього застосування. Засобом ЕВКАФІЛІПТ® притаманні ефекти безпечних природних активних компонентів, а саме антибактеріальні, фунгіцидні, протизапальні та безпечні властивості, що відповідає сучасним вимогам до комплексного лікування та профілактики інфекційно-запальних захворювань глотки.



ПРО ГОРЛО ДБАЄ!

ЕВКАФІЛІПТ®

лікування захворювань горла

ПОЛОСКАННЯ ТА ІНГАЛЯЦІЇ

ЦИНЕОЛ – не менше 0,2 мг/мл!



ЕВКАФІЛІПТ®ПЛЮС
3 ТИМОЛОМ

профілактика захворювань горла

БОЛЕЗАСПОКІЙЛИВА
ДІЯ ТИМОЛУ

Дія:

- антисептична
- протимікробна
- протизапальна



ЕВКАФІЛІПТ®ПЛЮС
профілактика захворювань горла

ПОМ'ЯКШЕННЯ
СЛИЗОВОЇ ЕФІРНОЮ
ОЛІЄЮ ЕВКАЛІПТУ

Дія:

- антимікробна
- антибактеріальна
- протизапальна
- в'яжуча



ЕВКАФІЛІПТ®

Таблетки для розсмоктування
профілактика захворювань горла

ЗМЕНШУЄ
ПОДРАЗНЕННЯ ГОРЛА
ПОЛЕГШУЄ ПРОЯВИ КАШЛЮ

Дія:

- антибактеріальна
- протигрибкова
- протизапальна
- безпечна



ЕВКАФІЛІПТ®

Крем для зовнішнього застосування

ДОРОСЛИМ ТА ДІТЯМ
СТАРШЕ З РОКІВ

Дія:

- протизапальна
- антисептична
- бактерицидна

Застосування:

- гострі респіраторні захворювання
- симптоми грипу та застуди
- нежить, кашель

Виробник: ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Україна, 61010, Харківська обл., м. Харків, вул. Гордієнківська, буд. 1. www.zvezda.kharkov.ua

ЕВКАФІЛІПТ. настойка по 100 мл. Реєстраційне посвідчення UA/15852/01/01 від 09.03.2017. Застосовувати з обережністю при підвищеній чутливості до окремих компонентів. Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем і уважно ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Реклама лікарського засобу. Інформація для фахівців, а також для використання на медичних конференціях, симпозиумах, семінарах та конгресах зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Повна інформація міститься у інструкції для медичного застосування. Ліцензія на виробництво лікарських засобів серія АЕ №637421 від 24.02.2015 року. ЕВКАФІЛІПТ®ПЛЮС. Спрей по 20 та 50 мл. Не є лікарським засобом. ЕВКАФІЛІПТ®ПЛЮС З ТИМОЛОМ. Спрей по 20 та 50 мл. ТУ У 20.4-00481241-025:2014. Не є лікарським засобом. Повна інформація міститься в анотації. Застосовувати для профілактики захворювань ротової порожнини та горла: стоматиту, гінгівіту, фарингіту, ангіни, у випадку підвищеної чутливості до засобу, застосування слід припинити. Зберігати у недоступному для дітей місці. ЕВКАФІЛІПТ®таблетки для розсмоктування. 20 таблеток. Не є лікарським засобом. ТУ У 20.4-00481241-025:2014. Перед використанням уважно ознайомтеся з анотацією. У разі підвищеної чутливості до засобу застосування слід припинити. Зберігати в недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці виробника при температурі від 5 °С до 25 °С. ЕВКАФІЛІПТ® крем для зовнішнього застосування. 25 гр. Не є лікарським засобом. ДСТУ 4765:2007. Перед використанням уважно ознайомтеся з анотацією. У разі індивідуальної непереносимості компонентів, застосування крему слід припинити. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. Не наносити на ушкоджені ділянки шкіри, слизові оболонки носа та очей!



Дисфункция щитовидной железы и система гемостаза

Щитовидная железа (ЩЖ) – железа внутренней секреции, расположенная на передней поверхности шеи и продуцирующая гормоны трийодтиронин (Т3) и тетрайодтиронин (Т4). Регуляция синтеза и секреции гормонов ЩЖ осуществляется через гипоталамо-гипофизарную систему. Гипоталамус секретирует тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), который стимулирует выделение гипофизом тиреотропного гормона (ТТГ).

Между гипоталамусом, гипофизом и ЩЖ существует обратная связь. При избытке тиреоидных гормонов тиреотропная функция гипофиза снижается, а при их дефиците – повышается. Синтезированные тиреоидные гормоны хранятся в связанном с тиреоглобулином (ТГ) состоянии в просвете фолликулов. При снижении концентрации тиреоидных гормонов под действием протеолитических ферментов (протеазы лизосом) происходит гидролиз ТГ и высвобождение Т3 и Т4. Эти гормоны поступают в кровь и связываются с транспортными белками – глобулином и альбумином. В крови в свободном состоянии (не соединены с белками) находятся только 0,04% Т4 и 0,4% Т3, что достаточно для обеспечения их биологического действия. В периферических тканях Т4 конвертируется в Т3, который в 4-6 раз активнее Т4. Т4 является прогормоном или транспортной формой, а Т3 – основной формой. Гормоны ЩЖ связываются с ядерными рецепторами (рецепторами тиреоидных гормонов – РТГ). При связывании Т3 или Т4 с РТГ (Т3 имеет в 10 раз большую аффинность к РТГ по сравнению с Т4) они либо активируют, либо подавляют транскрипцию гена (рис. 1). Гормоны ЩЖ влияют на метаболизм посредством воздействия на углеводный, белковый и липидный обмен, активность Na^+/K^+ -каналов и термогенез.

Заболевания ЩЖ относятся к наиболее распространенным эндокринным нарушениям. В последние годы отмечается значительное увеличение частоты тиреоидной патологии, что связано с ухудшением экологической обстановки, недостаточным поступлением йода с пищей, повышением распространенности аутоиммунных заболеваний. В результате этого возникает патология ЩЖ с различными нарушениями ее функции: гипотиреозом и гипертиреозом.

Тиреоидные гормоны и система гемостаза

При участии гормонов ЩЖ происходит регуляция синтеза большинства белков (факторов свертывания), участвующих в процессе коагуляции. Нарушения гемостаза наблюдаются на всех его этапах у больных с патологией ЩЖ. Впервые связь между заболеванием ЩЖ и венозным тромбозом была описана Н. Kallie в 1913 г. [1], который наблюдал пациента с болезнью Грейвса и церебральным венозным тромбозом. Ученым был сделан вывод о том, что существует связь между этими заболеваниями. Последующие работы подтвердили влияние

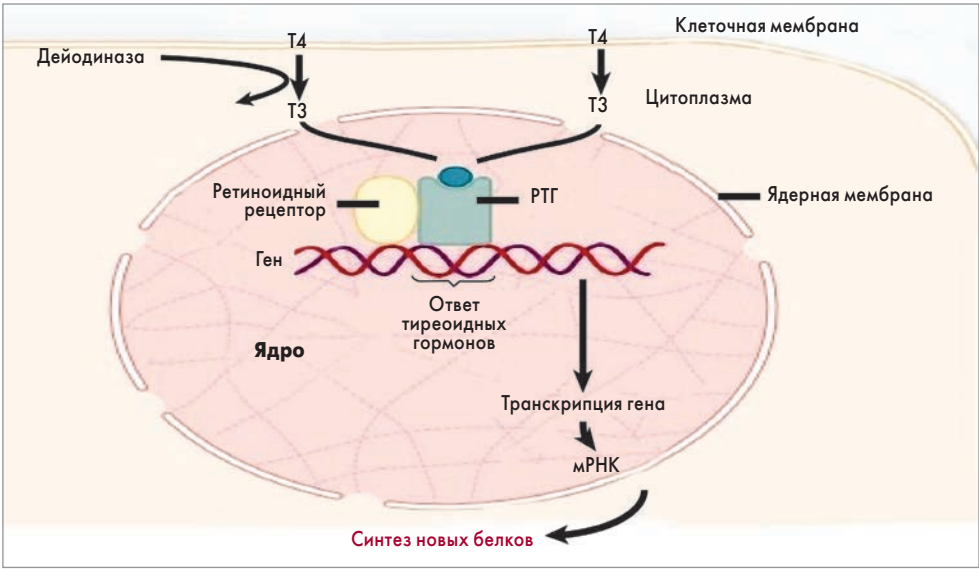


Рис. 1. Механизм действия гормонов ЩЖ

гормонов ЩЖ на коагуляционную систему [2-6].

Гипертиреоз и система гемостаза

Гипертиреоз – это клинический синдром, вызванный повышенным содержанием в крови тиреоидных гормонов, что обусловлено избыточной их продукцией (болезнь Грейвса, рак ЩЖ, аденома гипофиза). Он характеризуется тремором, эмоциональной неуравновешенностью, непереносимостью тепла, синусовой тахикардией, увеличением сердечного выброса, гипертензией, повышенным аппетитом и потерей веса.

Гипертиреоз и избыток гормонов ЩЖ связаны с гиперкоагуляционным состоянием. Это подтверждает гипотезу о том, что гипертиреоз может служить фактором риска венозной тромбоэмболии [7, 8]. Пациенты

с данной патологией проявляют тенденцию к развитию тромбоэмболических осложнений [9, 10].

Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз (первичный)

Тромбоциты

У пациентов с гипертиреозом наблюдаются изменения количества тромбоцитов и их функциональных свойств [11]. Обнаружена связь между гипертиреозом и аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой [12, 13]. I. Cordiano и соавт. показали, что 80% пациентов с гипертиреозом и тромбоцитопенией имели тромбоцитарные антитела [14].

Эндотелий

Эндотелий представляет собой метаболически активную ткань, синтезирующую различные биологически активные вещества. У пациентов с гипертиреозом имеет место повышение

уровня растворимых адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-1, E-, L-, P-селектинов и других эндотелиальных молекул, таких как эндотелин-1, тромбомодулин [15]. В физиологических условиях образование и выделение атерогенных веществ преобладают над тромбогенными. Это является обязательным условием тромборезистентности сосудов. Изменение тиреоидной функции приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушениям в системе коагуляции.

Коагуляционный гемостаз (вторичный)

E. Loeliger и соавт. показали, что при гипертиреозе увеличивается активность факторов II, VII и X [16], а J. Rogers и соавт. [17] отметили повышение FVIII: C, vWF: Ag и vWF: RCo, которые нормализовались после лечения тиамазолом. Недавно С. Егем предоставил данные о повышении уровня фактора X у пациентов с гипертиреозом [18]. Наблюдалось также увеличение содержания фактора фон Виллебранда в 80% случаев у пациентов с гипертиреозом, что может быть связано с повреждением эндотелия или эндотелиальной дисфункцией.

Фибринолиз

При гипертиреозе увеличиваются уровни фибриногена, антитромбина III, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и происходит снижение содержания тканевого ингибитора активатора плазминогена (t-PAI), что свидетельствует о снижении фибринолитической активности [19, 20]. Значения протеина С и плазмин-антиплазминового комплекса были ниже, чем при гипотиреозе. Существует значительная корреляция между увеличенным уровнем гормонов ЩЖ и D-димером, который является биохимическим маркером тромбоза [21]. Уровень D-димера статистически достоверно выше у пациентов с гипертиреозом по сравнению со здоровыми людьми [22, 23].

Изменения коагуляционных параметров при гипертиреозе перечислены в таблице 1.

Таким образом, увеличение концентрации тиреоидных гормонов в крови вызывает протромботический и антифибринолитический эффекты. Это проявляется как изменениями лабораторных показателей, так и клинически значимыми расстройствами коагуляции.

Гипотиреоз и система гемостаза

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный длительным стойким дефицитом гормонов ЩЖ в организме или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне. В настоящее время выделяют:

- первичный гипотиреоз (врожденный и приобретенный), вызванный отсутствием ЩЖ или врожденным нарушением синтеза тиреоидных гормонов;
- вторичный, сопряженный с недостаточной продукцией ТТГ гипофизом;

Таблица 1. Изменения коагуляционных параметров при гипертиреозе

Первичный гемостаз	Вторичный гемостаз (коагуляционный каскад)	Фибринолиз
Тромбоцитопения (метаболическая, иммунная)	Увеличение содержания фибриногена, факторов II, VII, VIII, X. Увеличение уровня фактора фон Виллебранда	Ослабление фибринолиза (гипофибринолиз). Увеличение уровней фибриногена, PAI-1, D-димера; снижение – t-PAI-1
Повышение уровня растворимых адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-1, E-, L- и P-селектинов, эндотелина-1, тромбомодулина		

Таблица 2. Симптомы кровотечений, связанных с гипотиреозом

Первичный гемостаз	Вторичный гемостаз (коагуляционный каскад)	Фибринолиз
Кровотечения из слизистых оболочек	Гематомы	Отсроченное кровотечение
Меноррагия	Послеоперационное кровотечение	
Травма		
Послеоперационное кровотечение		

Таблица 3. Изменения коагуляционных параметров при гипертиреозе

Первичный гемостаз	Вторичный гемостаз (коагуляционный каскад)	Фибринолиз
Тромбоцитопения	Снижение содержания факторов VII, VIII, IX, X, XII. Уменьшение уровня фактора фон Виллебранда	Увеличение активности плазминогена. Снижение концентрации PAI-1
Нарушение функции тромбоцитов		

• третичний, що виникає при ураженні гіпоталамуса і зниженні продукції ТРГ.

Пациєнти з гіпотиреозом мають схильність до кровотеч [24]. Часто спостерігаються помірні кровотечі з слизових оболонок (носове кровотеча, меноррагії), що в основному пов'язано з набутим синдромом фон Виллебранда (тип 1), який реєструється з частотою 2-5% [25].

Симптоми кровотеч, асоційованих з гіпотиреозом, представлені в таблиці 2.

Тромбоцитарно-сосудистий гемостаз (первичний)

Тромбоцити

Кількість тромбоцитів при гіпотиреозі зменшується [26], а також знижується їхня здатність до агрегації та аглютинації [27, 28].

Ендотелій

Значення маркерів судинного пошкодження можуть бути в межах норми [29].

Коагуляційний гемостаз (вторичний)

Гіпотиреоз пов'язаний з зменшенням активності факторів VIII, IX, XI, антигена фактора Виллебранда VWF: Ag і VWF: RCo [30].

Фібринолиз

При гіпотиреозі відзначається збільшення рівня плазміногена і зниження концентрації PAI-1 [31].

Змінення коагуляційних параметрів при гіпертиреозі продемонстровані в таблиці 3.

Механізм розвитку гіпокоагуляції при субклінічному гіпотиреозі показаний на рисунку 2.

Для пацієнтів з гіпотиреозом рекомендується використовувати наступні методи лабораторної діагностики (табл. 4).

Висновки

1. Норушення в системі гемостазу напряму пов'язані з дією тиреоїдних гормонів на синтез/визволення різних факторів зсвертывания.

2. У пацієнтів з гіпертиреозом формується гіперкоагуляційний стан, який проявляється тромбоцитопенією, збільшенням рівнів факторів II, VII, VIII, X, фактора фон Виллебранда, фібриногена, D-димера, PAI-1. Ці пацієнти піддаються ризику тромбоемболічних ускладнень.

3. Для пацієнтів з гіпотиреозом характерно порушення системи гемостазу з формуванням набутого синдрому фон Виллебранда. Характерно проявлення кровоточивості, зниження функціональної здатності тромбоцитів, зменшення активності факторів VII, VIII, IX, X, XII, фактора фон Виллебранда, PAI-1.

4. При порушенні функції ЩЗ рекомендується оцінити наступні лабораторні показники: кількість тромбоцитів, агрегацію тромбоцитів, час кровотечі, протромбіновий час, активований частинковий протромбіновий час,

Таблиця 4. Лабораторні методи діагностики кровотеч у пацієнтів з гіпотиреозом		
Первичний гемостаз	Вторинний гемостаз (коагуляційний каскад)	Фібринолиз
Кількість тромбоцитів	Активоване частинкове тромбопластинове час	Тромбоеластографія
Дослідження функції тромбоцитів: • аналізатори • світлова агрегометрія	Протромбіновий час	
Рівень фактора фон Виллебранда (активність антигену)	Тромбіновий час	
Час кровотечі	Фібриноген	

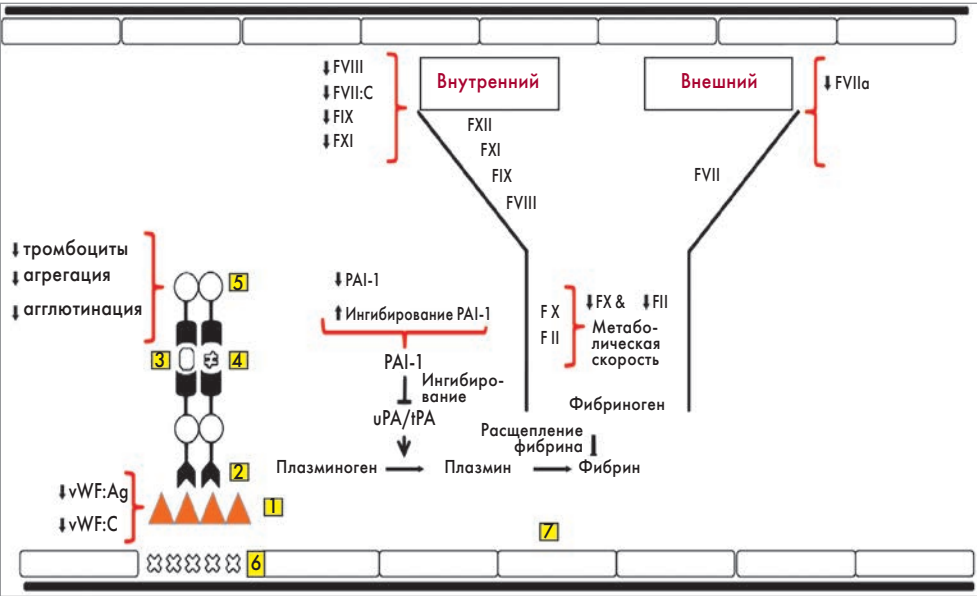


Рис. 2. Механізм розвитку гіпокоагуляції при субклінічному гіпотиреозі
Примечания: 1 – фактор фон Виллебранда, 2 – глікопротеїни тромбоцитів, 3 – фібриноген, 4 – фібрин, 5 – тромбоцити, 6 – колаген, 7 – ендотеліальні клітини.

тромбіновий час, фібриноген, фактори зсвертывания, фактор фон Виллебранда.

5. Коррекція вмісту тиреоїдних гормонів супроводжується

восстановлением гемостатического баланса.

Список літератури знаходиться в редакції.

Громадська Спілка
Всеукраїнський Альянс
Офтальмологів

Запрошуємо Вас взяти участь
у науково-практичній конференції

«OPHTHALMIC HUB»

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця та
Всеукраїнський альянс офтальмологів запрошують Вас на міжнародну
конференцію **Ophthalmic HUB**

ДАТА: 30-31 березня 2018 року, м. Київ

Ophthalmic HUB – сучасний майданчик для спілкування, знайомства
з інноваційними методами діагностики офтальмологічних захворювань,
методами їх лікування, обміну практичним досвідом.

За участі представників American Academy of Ophthalmology
та International Council of Ophthalmology

ТЕМИ КОНФЕРЕНЦІЇ: організація офтальмологічної допомоги,
епідеміологія офтальмологічних захворювань, захворювання поверхні ока,
синдром сухого ока, запальні захворювання очей та придатків, порушення
рефракції, катаракта, глаукома, діабетичні ураження очей,
нейроофтальмологія, захворювання сітківки, лазерні технології, медичне
право, естетична хірургія та багато іншого.

Ophthalmic HUB – зустріч та обговорення нагальних проблем з тими,
хто найчастіше співпрацює з офтальмологами: дерматологами,
косметологами, неврологами, ревматологами тощо, участь у майстер-класах.

ПОДРОБИЦІ ТА РЕЄСТРАЦІЯ на сайті <http://ophthalmic-hub.com>
контактний телефон +380 (44) 361-86-36

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки: Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, Національної академії медичних наук України

Офіційна підтримка: НМАПО імені П. Л. Шуплика

Організатори: LMT, LMT, LMT

Генеральний партнер: TOSHIBA MEDICAL

Офіційний партнер: Medical School

IMF IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

HCM МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

25-27 квітня 2018 року

Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

КІЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi

КРАЇН << 35 60 >> НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ << 400 750 >> ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ << 15000 100 >> ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**

✓ **Науково-практичні заходи**

✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16 @ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99 @ congress@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Трепанация черепа: погражання Творцю сквозь века

В доисторические времена трепанация уже была частью жизни людей. В ритуальной или погребальной трепанации наши предки искали ответы на вопросы, большинство из которых остаются актуальными по сей день. Общим лейтмотивом, по всей видимости, было стремление изменить, исправить, «улучшить» человека.

Вместе с появлением первых, еще очень примитивных, но таких революционных орудий труда («палка-копалка» etc.) были приняты и первые попытки воздействия не только на природу как окружающую среду, но и на природу человечества вообще. Тогдашняя мифология, объяснявшая вчера еще совсем дикому homo sapiens реалии сущего, была буквально пронизана жертвенностью, в том числе по отношению к собственному телу. Жизнь и смерть — наиболее наглядные события в мире тогдашнего человека: он убивал, чтобы выживать, и в какой-то момент это не могло не принять ритуальную форму, чтобы затем, в извечной человеческой связке «понять — использовать — развить», не стать объектом самого пристального изучения.

Прежде чем мы обратимся к обзору зарождения и развития предмета нашей статьи, давайте дадим ему современное определение. Итак, трепанация черепа — это хирургическое вмешательство, неизбежным свойством которого будет нарушение целостности мозговой капсулы, то есть черепа. В большинстве случаев целью такого вмешательства будет удаление внутричерепных образований. Существуют и иные определения («удаление участка кости из черепа», «создание канала между полостью черепа и окружающей средой»), но углубляться в них мы сейчас не станем. Главное мы уже поняли: в трепанации черепа последнему отведена не главная роль. Первую скрипку тут играет мозг, в широком смысле — сознание, личность человек, то есть именно те мотивы, что двигали одетыми в шкуры людьми тысячелетия назад.

Каменный век

Хотя наиболее древние свидетельства о проведенных трепанациях черепа найдены, как и логично предположить, на территории прародины человечества — в Африке, наибольшее число материалов археологи обнаружили в Европе и Азии.

В каменном веке трепанацию черепа проводили везде (что еще раз подтверждает неслучайный характер этого явления) и, очевидно, с одинаковой интенсивностью. В Германии зафиксировано не менее 36 таких операций, причем, что забавно, тогдашние «хирурги» были столь же высокопрофессиональны, как и современные: согласно имеющимся данным, более 90% пациентов пережили операцию успешно. Это автоматически ставит местных краниохирургов на первое место рейтинга своей эпохи.

Что можно сказать об их пациентах? Девять из десяти были взрослыми мужчинами (а стало быть, ценными для племени, так что операции не могли носить только ритуального характера: речь шла о «чистой медицине»), четверти из них трепанацию производили на лобной кости, у других обнаруживается Т-образный рубец. Остальным операция делалась на теменных костях, и только незначительная часть производилась через затылочные кости.

С территории Франции до нас дошло почти две сотни черепов, две сотни свидетельств о выполненных около 5 тыс. лет назад трепанациях. Примерно половину из найденного удалось изучить настолько подробно, что появилась возможность говорить о результатах операций. У «французских коллег» статистика не столь потрясающая, как у их восточных соседей, но тоже весьма недурна. Почти в половине случаев трепанация черепа закончилась успешно, о чем свидетельствуют заживленные края в отверстиях и результаты экспертиз, показывающие, что пациенты жили еще многие годы после «хирургического вмешательства».

Англия «подарила» нам всего пять трепанированных черепов, хронологически определяемых рамками с IV до II тысячелетия до н. э. В трех случаях из пяти можно уверенно констатировать успешность проведенных операций. Все «пациенты» ожидаемо были мужчинами, ведь охотникам или воинам племени грозила куда большая опасность получить по голове тяжелым тупым предметом вроде дубины или камня, заменявших тогдашним бойцам копье, меч и лук.

Иберийский полуостров не стал исключением в европейском медицинском концерте каменного века: найденные там свидетельства не очень отличаются от вышеописанной практики. Любопытный факт: трепанации, произведенные на территории современной Португалии, значительно чаще заканчивались успешно, нежели у «испанских хирургов».

Сумела выделиться и Италия: найденный там череп, датированный примерно V-IV тысячелетием до н. э., принадлежал взрослой женщине, умершей в возрасте за пятьдесят. При этом представительница слабого пола перенесла трепанацию задолго до своей смерти, но, по всей видимости, не в медицинских целях, а как часть ритуального действа.

Что же Украина? Похвастаться особе нечем: найдено лишь два интересных в этом плане черепа, один из которых женский. В одном случае трепанация носила ритуальный характер, возможно, по-смертный, а в другом, по всей видимости, привела к смерти (или не смогла предотвратить ее).

Чем же оперировали тогдашние «хирурги»? (В скобках заметим, что кавычки здесь вовсе не означают хоть сколько-нибудь презрительного или насмешливого отношения с нашей стороны. Это

не более чем акцент на отсутствовавшем в те времена разделении «медицинского труда». Племенной шаман, как известно, был и терапевт, и провизор, и хирург одновременно.)

К сожалению, именно о «хирургических инструментах» этой эпохи нам известно не так уж много. Очевидно, что это были орудия для сверления и резьбы, но описать их подробнее не представляется возможным. Можно лишь уточнить, что в те далекие времена не существовало специфических медицинских инструментов для трепанации: использовались те же средства, что и для обработки камня, резьбы по дереву, керамике и т. п.

Бронза и железо

Продолжается размежевание трепанации: операции все еще производятся в ритуальных (в том числе в качестве обряда инициации) и погребальных целях, но и чисто медицинские причины занимают важное место. Причем, судя по всему, пытались устранить уже не исключительно последствия боевых (на войне) или профессиональных (на охоте) травм, но и болезни. Например, некоему древнему жителю Апеннинского полуострова трепанация производилась для лечения менингита. Другим отличием, свидетельствующим о происходящих переменах и новых возможностях в данной области, было исчезновение гендерного и возрастного монополизма среди пациентов. Отныне это были не только взрослые мужчины: теперь трепанация черепа производилась женщинам (не менее четверти пациентов бронзового века) и детям (каждый десятый прооперированный). В Израиле обнаружены останки девятилетнего ребенка, трепанация черепа которому была выполнена в целях борьбы с цингой. Пациент операции не пережил, но, судя по имеющейся информации, дело изначально было обречено на неудачу: у мальчика были проблемы с обменом веществ, на который трепанация черепа, как известно, повлиять бессильна.



Указанные тенденции (увеличение числа операций, равно как и расширение круга пациентов и задач, потенциально могущих быть разрешенными с помощью трепанации) продолжались и в век железа. Более того, если для эпохи бронзы характерен рост числа женщин-пациентов, то в железном веке появились первые достоверно известные нам женщины-хирурги, вполне профессионально для своего времени занимающиеся трепанацией черепа.

Найденная в Австрии, неподалеку от Зальцбурга, могила такой врачевательницы свидетельствует не только о росте технической оснащенности (речь идет об инструментах), но и о высоком общественном положении «хирурга». А это говорит о том, что трепанации тогда были не только массовыми, но и достаточно успешными. В те времена без практических успехов добиться такого положения в суровом военизированном мужском обществе женщине было довольно-таки трудно.

Какие инструменты использовались для трепанации черепа в эпоху бронзы и железа? И вновь «германская медицина» впереди планеты всей: на территории Австрии археологами был обнаружен специальный трепан, применяемый тогдашними врачами для своих операций. Могила другого врача, найденная в Баварии, обогатила наши знания об эпохе наличием еще одного инструмента: по внешнему виду и функциональным особенностям его можно классифицировать как медицинскую пилу для трепанации. Подобные пилы были найдены на территории Румынии и Чехии, причем современные исследователи однозначно относят их к числу специальных инструментов для трепанации черепа.

Возле развалин Ниневии (территория современного Ирака), обнаружен бронзовый цилиндр, подпиленный с одной стороны таким образом, чтобы образовались зубья. В данном случае речь тоже может идти о специальном инструменте для трепанации.



Первые краниохирурги и их инструментарий

Представлены и другие инструменты ланцетовидного характера, но достаточно будет указать на то, что в этот период произошло окончательное разделение между орудиями труда и чисто медицинскими инструментами.

Античность

Бурное развитие европейской цивилизации Средиземноморья в эпоху античности вывело проблематику трепанации черепа на новый уровень. Возросшие возможности цивилизации подарили нам теоретическую базу: речь идет о таких памятниках медицинской мысли, как трактаты грека Гиппократ, труды римских врачей Цельса, Гелиодора, Галена и др. Все это не могло не дать позитивных результатов в плане развития познаний в области трепанации черепа: росли возможности, а значит, и «аппетиты». Мы уже говорили о беспрестанно расширяющихся рамках применения трепанации — от чисто обрядовых и культовых целей до медицинских, от излечения травм до борьбы с хроническими, врожденными или «внутренними» болезнями.

Так, например, неподалеку от города Фиденэ в Италии археологами были найдены останки ребенка примерно 5-6 лет. Его череп носит следы предпринятой попытки излечения врожденной гидроцефалии путем трепанации. Попытки, к сожалению, неудачной: ребенок предположительно не прожил после операции и месяца. Но сам факт того, что римские врачи решились на такое (при этом опираясь на теоретическую базу трудов Галена), отражает появление новых горизонтов в этой области медицины.

Надо добавить, что, как и во многих других случаях, развитию теоретической базы трепанации черепа немало поспособствовали непрерывные захватнические кампании римлян во многих районах Европы, Азии и Африки: со свойственной Риму обстоятельностью весь полученный военными врачами практический опыт собирался, систематизировался и обобщался, обогатив наши знания в данной области. Тот факт, что большинство этих кампаний заканчивались успешно, также сыграл немалую роль: очевидно, что провал покорения Германии, обозначившийся после гибели трех римских легионов в Тевтобургском лесу, ничего не добавил в копилку знаний — просто потому что от легионов ничего не осталось, а торжествующие германцы себя тогда теоретическими изысками не утруждали. К счастью для трепанаций и Рима, это был, пожалуй, единственный подобный пример.

Во то же время в Китае, где трепанация была известна за 2 тыс. лет до н. э., но никогда не пользовалась особенной популярностью, случилась забавная история, иллюстрирующая тезис первой части данного предложения: по легенде, китайский военачальник, хронически страдавший от сильной головной боли, был настолько шокирован предложением сделать ему трепанацию черепа, что заподозрил известного врача Хуа Тхо, автора идеи, в покушении на свою жизнь. И отрубил голову несчастному новатору от медицины.

В Средиземноморье тоже иногда казнили врачей, но все же по-фактам: так, был убит врач, не сумевший настоять на проведении трепанации черепа фараону непосредственно после того, как египетский правитель получил травму, неудачно свалившись с колесницы. Приближенные фараона, не желающие рисковать его драгоценным здоровьем, оттягивали опасную процедуру до последнего, а когда она все же была проведена, было уже поздно. Незадолго до этого казнили, свалив на беднягу собственные ошибки.

В области инструментария античность подарила нам термин «трепан» (греческ. τρυπαν — сверло) и название операции (лат. trepanatio). Для операции использовались трепаны с пилообразными зубцами, а также венечный, перфоративный и буравчатый. В Риме было налажено производство прекрасных специализированных медицинских инструментов для трепанации, что подтверждается не только сохранившейся теоретической базой, но и находками археологов. Лучшие инструменты изготавливались из стали, но имелись также железные и бронзовые аналоги. Создавались и достаточно сложные механизмы вроде вращающихся венечных трепанов и т. п. Римская медицина, как видим, была на высоком уровне.

Продолжение следует.

Подготовил Роман Меркулов



ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

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

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**;
поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2,
електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 330 грн;
- на 6 місяців – 660 грн;
- на 12 місяців – 1320 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн,
на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн,
на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн,
на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 420 грн,
на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн,
на півріччя – 140 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати **+380(44) 364-40-28(29)**; e-mail: **podpiska@health-ua.com**
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн,
на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Ппульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн,
на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 280 грн,
на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»
Передплатний індекс – **49291**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 210 грн

НАША АДРЕСА: Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: **+380 (044) 364-40-28**, e-mail: **podpiska@health-ua.com**, www.health-ua.com

Здоров'я України[®]

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

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



Синуфорте®

СИЛА ПРИРОДИ,
ЩО ЛІКУЄ
СИНУСИТ

- Природньо очищує навколоносові пазухи
- Застосовується 1 раз на добу
- Має високу лікувальну ефективність*

Зареєстрований
як лікарський засіб



Показання. Гострі або хронічні рецидивуючі синусити: катаральні або гнійні гайморити, фронтити, етмоїдити, сфеноїдити або комбіновані синусити. У комбінації з антибіотиками: гострі гнійні синусити (з явищами генералізованої інфекції або орбітальних ускладнень). Гострий ексудативний та хронічний ексудативний отити. Гострі та хронічні риніти у стадії загострення. Постопераційна реабілітація після ендоскопічних оперативних втручань.

Спосіб застосування та дози. При кожному натиску розпилювач-дозатор розпилює 0,13 мл (2–3 краплі) препарату, що становить разову дозу. Вища добова доза препарату становить 0,26 мл. Дорослим та дітям віком від 5 років 1 раз на добу, по 1 розпиленню у кожен носовий хід. Рекомендується застосовувати через день, залежно від перебігу захворювання, допускається щоденне застосування. Тривалість одного курсу лікування 6–8 днів при щоденному застосуванні або 12–16 днів при застосуванні через день.

Склад. 1 флакон містить порошку ліофілізованого соку та водного екстракту зі свіжих бульб цикламену європейського (Cyclamen europaeum), гемолітичний індекс 1:6000 – 1:12000, розчинник — вода для ін'єкцій. Для інтраназального застосування. Код АТХ. R01AX. **Побічні реакції.** Короточасне відчуття слабкого або помірного печіння у носоглотці, чхання, рефлекторні явища у вигляді слинотечі, слюзотечі та почервоніння обличчя; нетривалий головний біль; у результаті капілярного діapedезу — виділення з носа блідо-рожевого кольору. У жодному із зазначених випадків немає потреби у припиненні лікування. **Протипоказання.** Кістозно-поліпозні параназальні синусити; підвищена чутливість до компонентів препарату. **Умови зберігання.** Свіжоприготовлений розчин зберігати у холодильнику не більше 15 днів (при температурі 2 °С – 8 °С). **Умови відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АТ Лабораторіо Рейг Жофре / Іспанія. Заявник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Р.П. UA/6478/01/01. *Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Синуфорте. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

