



Член-корреспондент НАМН України  
**Борис Маньковский**



**Подводя итоги 2018 года:  
достижения и перспективы  
современной диабетологии**

Читайте на сторінці **21**

Доктор медицинских наук, профессор  
**Ольга Голубовская**



**К 100-летию «испанки»:  
грипп в вопросах и ответах**

Читайте на сторінці **8**

Доктор медицинских наук, профессор  
**Игорь Березняков**



**Антибиотикотерапия:  
стратегия и тактика  
рационального применения,  
или Как избежать  
типичных ошибок**

Читайте на сторінці **12**

від **45** кг<sup>1</sup>

від **15** кг<sup>2</sup>

від **5** до **15** кг<sup>3</sup>

Регістраційні посвідчення: № UA/7234/02/01, необмежений з 08.05.2015 р.; № UA/7234/03/01, необмежений з 01.08.2017 р.; № UA/7234/03/02, необмежений з 14.07.2017 р.

## АЗИМЕД®

Інфекції долає просто,  
незалежно від зросту

- ▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу<sup>4</sup>
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день<sup>1, 2, 3, 5, 6</sup>

Азимед®, таблетки<sup>1-5</sup>

Діюча речовина: azithromycin (азитроміцин); 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакологічна група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин.

Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні піодерматози, лікування не-тяжких форм Акне вульгаріс;
- інфекції, що передаються статевим шляхом: неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*.

Противопозання. Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Свербіж, висипання; нудота, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу<sup>6</sup>).

1 Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.

2 Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.

3 Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг.

4 Оцінка взаємозамінності Азимеда — біоеквівалентність доказана! І. А. Зупанець, д. мед. н., професор; Н. П. Безуглая, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н.; І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ГП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорация «Артериум», Київ. №1 (167) / 2013, «Ліки України».

5 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, таблетки.

6 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, порошок для оральної суспензії.

Міжнародне непатентоване найменування: Azithromycin. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сакаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 07.12.2018 р.

Азимед®, порошок для оральної суспензії<sup>2-3, 6</sup>

Склад. Діюча речовина: азитроміцин (azithromycin).

1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 100 мг;

2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії: 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин 200 мг; Допоміжні речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксипропілцелюлоза, ксантанова камінь, кремнію діоксид колоїдний безводний, ароматизатор вишня, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль.

Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії.

Фармакологічна група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин.

Код АТХ J01F A10.

Показання. Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину:

- інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит);
- інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія);
- інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні піодерматози.

Противопозання. Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків.

Побічні реакції. Рідко з боку крові та лімфатичної системи, психіки, органів слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу<sup>6</sup>).

Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок д/оральної суспензії:

- для отримання 25 мл однорідної суспензії необхідно додати 11 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 400 мг азитроміцину;

- застосовують дітям з масою тіла від 5 кг до 15 кг.

Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок д/оральної суспензії:

- для отримання 35 мл однорідної суспензії необхідно додати 14,5 мл дистильованої або прокип'яченої і охолодженої води у флакон з 1200 мг азитроміцину;

- застосовують дітям з масою тіла більше 15 кг.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua

Ближче до людей  
ARTERIUM

# БІСЕПТОЛ®

сульфаметоксазол + триметоприм  
(ко-тримоксазол)



Синергізм протибактеріальної дії сульфаметоксазолу і триметоприму



Синусит, середній отит



Фарингіт, ангіна



Бронхіт, пневмонія, пневмоцистна пневмонія



Цистит гострий і хронічний, пієлонефрит, уретрит, простатит



Діарея, шигельози, холера, ін.

## СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ<sup>1</sup>

### Дорослі та діти віком від 12 років

Початкова доза:

2 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

При тяжких інфекціях:

до 3 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

Підтримуюча терапія більше 14 днів:

по 1 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

### Діти 6 – 12 років

1 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях: щонайменше 5 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання

СКОРочЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БІСЕПТОЛ®.

**Склад.** Діючі речовини: сульфаметоксазол, триметоприм (co-trimoxazole); 1 таб. 120 мг містить сульфаметоксазолу 100 мг, триметоприму 20 мг; 1 таб. 480 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг. **Фармакологічні властивості.** Комбінований препарат бактерицидної дії. Сполучення компонентів, що діє на один ланцюг біохімічних перетворень, призводить до синергізму протибактеріальної дії та повільнішого розвитку нечутливості бактерій. **Показання.** Гострий і хронічний бронхіт, бронхоектази, пневмонія (у тому числі спричинена *Pn. carinii*), фарингіт, ангіна (при інфекціях, спричинених  $\beta$ -гемолітичними стрептококами групи А, частота ерадикації не цілком достатня), синусит, середній отит, гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр; черевний тиф і паратиф, шигельози, діарея мандрівника; гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, нокардіоз, актиномікоз, токсоплазмоз, південноамериканський бластомікоз. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до триметоприму, сульфаметоксазолу та інших компонентів препарату. Гострий гепатит, порушення функції печінки, тяжка печінкова недостатність. Захворювання крові. Тяжка ниркова недостатність, яка характеризується кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Препарат протипоказаний пацієнтам, які проходять курс хіміотерапії. Препарат не можна призначати у комбінації з дофетилідом. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі та діти віком від 12 років. Звичайна початкова доза становить 2 таб. Бісептолу® 480 мг або 8 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу (вранці та ввечері) після їди, запивати великою кількістю рідини. При тяжких інфекціях можна призначати вищі добові дози – до 3 таб. Бісептолу® 480 мг або 12 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії тривалістю більше 14 днів рекомендується приймати по 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. **Діти 6–12 років.** Рекомендована добова доза для дітей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла (розподілити на два прийоми). Рекомендована добова доза для дітей віком від 6 до 12 років становить 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях, за винятком гонореї, має становити щонайменше 5 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Триденний курс лікування може бути достатнім для жінок з неускладненим гострим циститом. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5–7 днів. При неускладненій гонореї можливий однокорисний курс лікування – по 5 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу або дводенний курс лікування – по 4 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу. Препарат застосовують для лікування дітей віком від 6 років. Дітям віком до 6 років рекомендується призначати інші лікарські форми препарату (суспензія). Бісептол® не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Найчастіше небажані реакції під час лікування Бісептолом® – з боку травного тракту (нудота, блювання, відсутність апетиту) та шкірні реакції (висип, кропив'янка). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа АТ, вул. Марш. Дж. Пілсудського, 5, 95–200, Паб'яніце, Польща. Р.П. UA/3027/01/01, UA/3027/01/02 від 15.08.2016. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®.

Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики.



# Триметоприм/сульфаметоксазол у сучасних рекомендаціях з антимікробної терапії

**Триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК, ко-тримоксазол, Бісептол®) – безпечний, ефективний та економічно доступний комбінований антибактеріальний засіб, який широко застосовується в лікуванні численних інфекцій. Після впровадження в клінічну практику в 1970-х рр. протягом наступних 30 років комбінація ТМП/СМК посіла центральне місце в лікуванні різноманітних інфекцій у дорослих і дітей. На початку 2000-х рр. через зміну патернів резистентності та появу нових антибіотиків традиційна роль ТМП/СМК як препарату для емпіричної терапії була переглянута, проте сьогодні він залишається цінною альтернативою антибіотикам широкого спектра та є незамінним в особливих клінічних ситуаціях. Окрім того, ТМП/СМК розглядається як фармакоекономічно вигідна патогенспрямована терапія, здатна зменшити чи сповільнити розвиток резистентності до антибіотиків, зазвичай рекомендованих для емпіричної терапії.**

## ТМП/СМК – раціональна комбінація компонентів

Встановлено, що оптимальне співвідношення сироваткових концентрацій двох препаратів для синергічної дії становить 20 частин сульфаметоксазолу до 1 частини триметоприму. Фармацевтичні препарати ТМП/СМК мають фіксоване співвідношення 1:5 (наприклад, 80 мг триметоприму та 400 мг сульфаметоксазолу), за якого досягаються пікові сироваткові концентрації обох препаратів в оптимальній синергічній пропорції.

Сульфаметоксазол належить до групи сульфаніламідів, механізм дії яких полягає в конкурентному щодо пара-амінобензойної кислоти зв'язуванні з дигідрофолатсинтазою. Цей фермент каталізує в бактеріальній клітині перший етап синтезу фолієвої кислоти. Ефектом блокування біосинтезу фолату є, зокрема, пригнічення синтезу аденіну, гуаніну та тиміну. Це призводить до порушення реплікації ДНК і пригнічення поділу мікробної клітини. Триметоприм, структурний аналог птеридину, пригнічує інший етап у цьому самому ланцюзі синтезу: конкурентно блокує фермент дигідрофолатредуктазу, перешкоджаючи синтезу активної форми фолієвої кислоти – тетрагідрофолату. Результатом такої послідовної блокади синтезу мікробного фолату є потужний бактерицидний ефект.

У нещодавньому дослідженні був описаний новий механізм потужної синергічної дії компонентів ТМП/СМК. За допомогою генетичних і біологічних методів була визначена раніше невідома метаболічна петля зворотного зв'язку, в якій тетрагідрофолат є критично необхідним для продукції попередника фолієвої кислоти – дигідроптеринпірофосфату (ДГППФ). Було встановлено, що триметоприм потенціює активність сульфаметоксазолу шляхом інгібування синтезу ДГППФ. Своєю чергою, сульфаметоксазол інгібує накопичення дигідрофолату, що підвищує активність триметоприму (Minato et al., 2018).

У людини ТМП/СМК не проявляє значної токсичності, що зумовлено значно меншою спорідненістю лікарського препарату до ферментів людини й можливістю використання екзогенної фолієвої кислоти клітинами людини.

## Клінічне застосування ТМП/СМК

Відповідно до європейських та американських клінічних настанов

ТМП/СМК рекомендований як перша лінія терапії неускладнених інфекцій сечових шляхів, інфекцій шкіри і м'яких тканин, а також позагоспітальних інфекцій, спричинених метицилінрезистентним золотистим стафілококом (ESCMID, 2010; IDSA, 2014; EAU, 2018). Інші показання, за яких ТМП/СМК може бути корисним, узагальнені в таблиці 1.

В Україні ТМП/СМК має такі зареєстровані показання:

- інфекції ЛОР-органів і дихальних шляхів: гострий і хронічний бронхіт,

бронхоектази, пневмонія (зокрема, спричинена *Pneumocystis carinii*), фарингіт, ангіна, синусит, середній отит;

- інфекції нирок і сечовивідних шляхів: гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, м'який шанкр;

- інфекції травного тракту: черевний тиф і паратиф, шигельоз, діарея мандрівника, холера;

- інші бактеріальні інфекції: гострий і хронічний остеомієліт, бруцельоз, нокардіоз, актиномікоз, токсоплазмоз, південноамериканський бластомікоз.

Таблиця 1. Показання до застосування ТМП/СМК

Показання	Коментар
<b>Показання, схвалені Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA)<sup>1</sup></b>	
Інфекційне загострення хронічного бронхіту	За даними метааналізу, за ефективністю та безпекою ТМП/СМК не поступається синтетичним пеніцилінам (Korbila et al., 2009)
Середній отит	FDA – тільки в педіатричній популяції, MHRA – також у дорослих пацієнтів. Клінічні дослідження підтвердили ефективність препарату при загостренні хронічного середнього отиту та гострому середньому отиті (van der Veen et al., 2007; Leiberter et al., 2001)
Діарея мандрівників	Лікування та профілактика (CDC, 2018)
Інфекції сечових шляхів	У чоловіків – препарат першого вибору. У жінок – препарат першого вибору в регіонах із поширенням резистентної <i>E. coli</i> <20% або як альтернативний препарат (EAU, 2018)
Шигельоз	Загальноприйнятий препарат для лікування шигельозу (Sureshbabu et al., 2012). Ефективність доведена в Кокранівському огляді (Christopher et al., 2010)
Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jirovecii</i> чи <i>Pneumocystis carinii</i>	Лікування та профілактика (Kosaka et al., 2017; Park et al., 2018)
Токсоплазмоз	Лікування та профілактика (CDC, 2018)
<b>Інші показання до застосування<sup>2</sup></b>	
Антибіотикопрофілактика у ВІЛ-інфікованих осіб	Зменшує захворюваність, смертність і вірусне навантаження, збільшує кількість CD4 (Mermin et al., 2004)
Acne vulgaris	Особливо в пацієнтів, які не переносять інші пероральні препарати, та при тяжкому запальному акне (Guzman et al., 2018; McCarty et al., 2011)
Коклюш	Альтернативний препарат у пацієнтів віком 2 міс і старше (CDC, 2006). Згідно з Кокранівським оглядом, ефективно запобігає поширенню коклюшу (Alntunajji et al., 2007)
Інфекції, спричинені <i>Staphylococcus aureus</i>	Активний in vitro та in vivo проти метицилінчутливого та метицилінрезистентного <i>S. aureus</i> (Avery et al., 2012)
Позалікарняна пневмонія	У разі інфікування чутливим штамом за результатами бактеріологічного дослідження
Інші інфекційні захворювання	Туберкульоз, хвороба Уїлла, меліойдоз, лістеріоз, ізоспороз, малярія, нокардіоз

Примітки. <sup>1</sup>Станом на 27 жовтня 2018 р.

<sup>2</sup>Показання, схвалені регуляторними органами інших країн (MHRA – Велика Британія, TGA – Австралія та ін.), та/або показання, для яких продемонстрована ефективність ТМП/СМК у клінічних дослідженнях.

Таблиця 2. Мікроорганізми, проти яких ТМП/СМК може бути ефективним

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Acinetobacter</i> spp.</li> <li>• <i>Aeromonas hydrophila</i></li> <li>• <i>Alcaligenes xylosoxidans</i></li> <li>• <i>Bartonella henselae</i></li> <li>• <i>Bordetella pertussis</i></li> <li>• <i>Brucella</i> spp.</li> <li>• <i>Burkholderia cepacia</i></li> <li>• <i>Burkholderia mallei</i></li> <li>• <i>Burkholderia pseudomallei</i></li> <li>• <i>Chlamydia trachomatis</i></li> <li>• <i>Chryseobacterium meningosepticum</i></li> <li>• <i>Citrobacter</i> spp.</li> <li>• <i>Enterobacter</i> spp.</li> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> <li>• <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>• <i>Hafnia alvei</i></li> <li>• <i>Kingella</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Klebsiella granulomatis</i></li> <li>• <i>Klebsiella pneumoniae</i></li> <li>• <i>Legionella</i> spp.</li> <li>• <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>• <i>Moraxella catarrhalis</i></li> <li>• <i>Morganella morganii</i></li> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>• <i>Neisseria gonorrhoeae</i></li> <li>• <i>Neisseria meningitidis</i></li> <li>• <i>Nocardia</i> spp.</li> <li>• <i>Plesiomonas shigelloides</i></li> <li>• <i>Pneumocystis jirovecii</i></li> <li>• <i>Proteus mirabilis</i></li> <li>• <i>Proteus vulgaris</i></li> <li>• <i>Providencia rettgeri</i></li> <li>• <i>Providencia stuartii</i></li> <li>• <i>Salmonella typhi</i></li> <li>• Non-typhi <i>Salmonella</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Serratia</i> spp.</li> <li>• <i>Shigella</i> spp.</li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Staphylococcus epidermidis</i></li> <li>• <i>Staphylococcus saprophyticus</i></li> <li>• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></li> <li>• <i>Streptococcus agalactiae</i></li> <li>• <i>Streptococcus faecalis</i></li> <li>• <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>• <i>Streptococcus pyogenes</i></li> <li>• <i>Streptococcus viridans</i></li> <li>• <i>Toxoplasma gondii</i></li> <li>• <i>Tropheryma whippelii</i></li> <li>• <i>Vibrio cholerae</i></li> <li>• <i>Yersinia enterocolitica</i></li> <li>• <i>Yersinia pestis</i></li> <li>• <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></li> </ul>
--	--	---

Останніми роками зростає інтерес до ширшого клінічного застосування ТМП/СМК як нової стратегії боротьби з поширенням мультирезистентних бактерій (Cassir et al., 2014). За даними найбільшої системи моніторингу антибіотикорезистентності в Європі EARS-Net, у 2012 р. більшість ізолятів *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae* були стійкими принаймні до одного з протестованих антибіотиків, зокрема цефалоспоринів III покоління, фторхінолонів та аміноглікозидів. Великою проблемою є також поширення штамів – продуцентів β-лактамаз розширеного спектра, котрі є стійкими до більшості β-лактамів (навіть карбапенемів) та асоціюються з резистентністю до інших груп антибіотиків. Отже, існує негайна потреба в оптимізації використання наявного арсеналу антимікробних засобів, зокрема за рахунок обґрунтованого призначення «класичних» антибіотиків, як-от ТМП/СМК. У дослідженні Woods і співавт. (2012) було встановлено, що протягом останніх 10 років частота призначення ТМП/СМК значно збільшилася, але це призвело до зростання поширеності резистентних клінічних ізолятів.

У таблиці 2 представлений антимікробний спектр ТМП/СМК. У разі підтвердження чутливості за даними бактеріологічного дослідження призначення ТМП/СМК є раціональною патогенспрямованою стратегією антибіотикотерапії, що дає змогу зменшити вартість лікування та ризик розвитку резистентності. У дослідженні van der Eerden і співавт. (2005) було продемонстровано, що така стратегія асоціюється зі зменшенням небажаних реакцій майже в 4 рази порівняно з емпіричним призначенням антибіотиків широкого спектра.

Важливою перевагою ТМП/СМК є нейтральний або позитивний вплив на кишкову мікрофлору. За даними Kofteridis і співавт. (2004), тривале лікування ТМП/СМК значно зменшує кількість грамнегативних умовно-патогенних мікроорганізмів (*Enterobacteriaceae* spp.) у кишковому тракті, при цьому не впливає на кількість симбіотичних ентерококів (*E. faecalis*, *E. faecium*) та облігатних анаеробів (*Bifidobacterium* spp.).

ТМП/СМК включений до Орієнтовного переліку життєво необхідних ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). У новій класифікації антибіотиків (ВООЗ, 2017) ТМП/СМК віднесений до найбільш пріоритетної категорії ACCESS («Доступ»). За рекомендаціями ВООЗ, антибіотики цієї категорії мають завжди бути наявними як препарати першого вибору для лікування різноманітних найпоширеніших інфекцій.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Андрон Буряк



**В новому році  
ми щиро бажаємо вам міцного здоров'я,  
щастя та успіхів у всіх ваших починаннях!**

**Колектив компанії Bionorica**



**ЗМІСТ**

**ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я**

**У новий рік – з новими можливостями в педіатрії ..... 18**  
**Оперативно про головне ..... 37**

**КРУГЛИЙ СТИЛ**

**Медицинская реформа: взгляд общественных организаций**  
**С.М. Гордиенко ..... 22-25**  
По итогам круглого стола, 12 декабря, г. Киев

**КОНФЕРЕНЦІЯ**

**Доцільне використання антибіотиків – запорука успішного лікування інфекцій без небезпечних наслідків**  
**І.Г. Березняков, С.В. Зайков, О.К. Дуда та ін. .... 33**  
За матеріалами наукового засідання, 29 листопада, м. Київ

**ФАХОВА ДУМКА**

**Подводя итоги 2018 года: достижения и перспективы современной диабетологии**  
**Б.Н. Маньковский ..... 21**

**ПУЛЬМОНОЛОГІЯ**

**Оптимальная длительность антибактериальной терапии внебольничных нетяжелых пневмоний у взрослых**  
**И.Г. Березняков ..... 6**  
По материалам научной школы-семинара, 29 ноября, г. Киев

**Оптимізація лікування пневмонії: індивідуальний діагностично-лікувальний підхід ..... 16-17**

**ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ**

**Триметоприм/сульфаметоксазол у сучасних рекомендаціях з антимікробної терапії ..... 3**  
**К 100-летию «испанки»: грипп в вопросах и ответах**  
**О.А. Голубовская ..... 8-10**  
**Сепсис – синдром чи інфекційна хвороба? Еволюція дилеми**  
**В.С. Копча ..... 19-20**

**АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ**

**Антибиотикотерапия: стратегия и тактика рационального применения, или Как избежать типичных ошибок**  
**И.Г. Березняков ..... 12-13**

**НЕВРОЛОГІЯ**

**Тразодон при бессонии: систематичний огляд**  
**К.Й. Джаффер, Т. Чанг, Б. Вейнл та ін. .... 28-29**

**ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ, ГЕПАТОЛОГІЯ**

**Руководство EASL по лечению пациентов с декомпенсированным циррозом (2018): в центре внимания асцит и варикозные кровотечения ..... 40-41**  
**Нормолакт: багаторічний досвід ефективності та безпечності ..... 42**

**ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА**

**Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Жильбера**  
**А.А. Мельник ..... 35-36**

**ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ**

**Академик Любовь Трофимовна Малая. Героическая симфония ..... 38-39**



**АЗИМЕД®**  
**Інфекції долає просто, незалежно від зросту**

- ▶ Доведена біоеквівалентність препарату щодо оригінального засобу\*
- ▶ Простий і ефективний курс лікування, прийом лише 1 раз на день<sup>1, 2, 3, 5, 6</sup>

**Азимед® таблетки<sup>1</sup>**. Лічна речовина: азитроміцин (азитроміцин). 1 таблетка містить азитроміцину дигідрату, у перерахуванні на азитроміцин, 500 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01FA10. **Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит), інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія), інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруозна еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешкет, імпетиго, вторинні підерматози, лікування нетяжких форм Акіне вульгаріс. Інфекції, що передаються статевим шляхом: нeускладнений та ускладнений уретрит/цистит, стригучий лишай/пеліоїда. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до азитроміцину, еритроміцину, до будь-якого макролідного або кетолідного антибіотика, до будь-якого іншого компонента препарату. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід призначати одночасно з похідними ріжків. **Побічні реакції.** Свербіж, висипання, нудота, діарея, головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу).

**Азимед®, порошок для оральної суспензії<sup>1, 2, 3</sup>**. Склад. Лічна речовина: азитроміцин (азитроміцин). 1) Азимед®, 100 мг/5 мл по 20 мл, порошок доральної суспензії; 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин, 100 мг; 2) Азимед®, 200 мг/5 мл по 30 мл, порошок доральної суспензії; 5 мл суспензії містить азитроміцину дигідрату в перерахуванні на азитроміцин, 200 мг. Додаткові речовини: сахароза, натрію фосфат, гідроксиметилцелюлоза, ксантанова каміль, крахмал дріждийний безводний, ароматизатор ванілін, ароматизатор банан, ароматизатор ваніль. **Лікарська форма.** Порошок для оральної суспензії. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01FA10. **Показання.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит), інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія), інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруозна еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешкет, імпетиго, вторинні підерматози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, до будь-якого іншого компонента препарату або до інших макролідних антибіотиків. Через теоретичну можливість ерготизму азитроміцин не слід застосовувати одночасно з похідними ріжків. **Побічні реакції.** Різдво з боку крові та лімфатичної системи, пошкодження слуху, серцево-судинної системи, системні порушення; нечасто та рідко з боку нервової системи, шкіри; часто з боку травного тракту — нудота, блювання, діарея, дискомфорт у животі та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу).

- 1 Азимед® 500 мг №3 від 45 кг.
- 2 Азимед® 200 мг/5 мл по 30 мл дітям від 15 кг.
- 3 Азимед® 100 мг/5 мл по 20 мл дітям від 5 кг до 15 кг.
- 4 Оцінка взаємозамінності Азимеда — біоеквівалентності доказана! І. А. Зупанець, д. мед. н., професор; Н. П. Безуглая, к. мед. н., доцент; В. В. Либина, к. біол. н., І. Н. Орлова, І. В. Кудрис, Ю. Г. Кувайсков. Національний фармацевтичний університет, Харків; ПП «Государственный экспертный центр Министерства здравоохранения Украины»; Корпорація «Артеріум», Київ, №1 (167) / 2018, «Ліки України».
- 5 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, порошок для оральної суспензії.
- 6 Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Азимед®, порошок для оральної суспензії.

Міжнародне незалежне найменування: Азітрімусіл. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація викладена для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 07.12.2018 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»  
«Артеріум» Фармацевтична Корпорація  
www.arterium.ua



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА  
АСОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРІВ М. КИЄВА  
МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ

**ЧЕТВЕРТА АКАДЕМІЧНА ШКОЛА З ПЕДІАТРІЇ**  
**14-16 березня 2019 р.**



«Rixos-Prykarpattya»  
вул. Городище, 8, м. Трускавець  
Львівська область

**Науковий керівник**  
Голова асоціації педіатрів м. Києва, завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО імені П.Л. Шупика, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор  
Бекетова Г. В.

**Теми конференції:**

- хвороби дихальної системи;
- гастроентерологічні захворювання;
- захворювання сечо-вивідних шляхів;
- хвороби серцево-судинної системи;
- захворювання ендокринної системи;
- невідкладні стани в педіатрії;
- принципи організації медичної допомоги в Україні та в країнах ЄС;
- міжнародні стратегії ВООЗ / ЮНІСЕФ та інші актуальні питання педіатрії.

В рамках Академічної школи заплановані пленарні засідання, сателітні симпозиуми, майстер-класи, дискусійний клуб, мультидисциплінарні розбори хворих під керівництвом провідних фахівців з педіатрії, дитячої гастроентерології, пульмонології, алергології, неврології, нефрології, ендокринології, кардіоревматології, генетики, а також доповіді та майстер-класи іноземних експертів з Німеччини, Польщі, Великобританії, Данії.

**ОРГКОМІТЕТ:**  
Олег Могильний +38 067 548-49-09 oleg.mogilny@mamo.kiev.ua  
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59 manager@mamo.kiev.ua  
Артем Бараннік +38 067 499-83 -31 info@mamo.kiev.ua



# Оптимальная длительность антибактериальной терапии внебольничных нетяжелых пневмоний у взрослых

По материалам научной школы-семинара «Рациональное использование антибиотиков», 29 ноября, г. Киев

**На сегодняшний день, согласно действующему протоколу, при оказании медицинской помощи больным негоспитальной и нозокомиальной (госпитальной) пневмонией у взрослых (приказ МЗ Украины № 128 от 19.03.2007) длительность антибактериальной терапии (АБТ) внегоспитальной пневмонии (ВП) должна составлять дополнительно 3-5 дней после нормализации температуры тела, то есть ориентировочно 7-10 дней. Нужно ли сокращать сроки АБТ и какие антибиотики (АБ) использовать, рассказал в своем докладе заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадьевич Березняков.**

— С момента появления АБ в клинической практике взгляды на необходимую продолжительность АБТ претерпевали значительные изменения. Первые АБ назначали на 1,5-4 дня, ориентируясь только на достигнутый клинический эффект. Но уже в середине 40-х годов прошлого века стало понятным, что лечить пневмонию необходимо дольше. Аргументами в пользу продления АБТ после разрешения симптомов ВП послужили:

- предупреждение возникновения рецидивов;
- профилактика развития антибиотикорезистентности;
- неполное разрешение клинической симптоматики к моменту ожидаемого прекращения приема антибиотиков (сохранение кашля, отклонений в клинических анализах или при рентгенографии органов грудной клетки).

Насколько эти аргументы обоснованы? В работе I.V. Rice (2008) были проанализированы случаи повторных ВП после полного выздоровления. Оказалось, что даже если возбудитель был один и тот же (например, пневмококк), то серотипы отличались от первоначального патогена. Это указывает скорее на реинфекцию, а не на рецидив. Стоит ли продлевать в таком случае курс АБТ?

Как показывают результаты ряда исследований, длительный прием АБ не только не уменьшает, а напротив, повышает риск развития антибиотикорезистентности. Так, АБТ более 5 дней, а также прием β-лактамов АБ в предшествующие 30 дней являются факторами риска фарингеального носительства пневмококков, резистентных к пеницилину (Guillemot D. et al., 1998). Кроме того, продленная терапия удорожает лечение, повышает риск возникновения побочных явлений и снижает приверженность к лечению.

В руководстве Национального института здоровья Великобритании по лечению пневмонии (2014) приведены ориентировочные сроки закономерного регресса симптомов ВП: в течение 1-й недели лечения следует ожидать исчезновения лихорадки, через 4 нед должны значительно уменьшиться боли в грудной клетке и продукция мокроты, через 6 нед — кашель и одышка. Через 3 мес после начала лечения большинство симптомов должно исчезнуть, но утомляемость может все еще сохраняться. Только через 6 мес большинство пациентов возвращаются к норме. Поскольку основной мишенью АБ является инфекционный возбудитель и эти препараты не относятся ни к противовоспалительным, ни к симптоматическим средствам, то сохранение клинических показателей не будет поводом для пролонгации курса АБТ за исключением тех больных, которые имеют признаки клинической нестабильности.

В 2007 году были обновлены американские рекомендации по лечению пневмонии, которые действуют и сегодня. В этом документе впервые появляется предложение американского профессионального сообщества сократить продолжительность АБТ больных ВП до 5 дней при условии, что у пациента отсутствует лихорадка на протяжении 48-72 часов и имеется не более одного признака клинической нестабильности (Mandell L.A. et al., 2007).

**Признаки клинической нестабильности, которые указывают на необходимость продления АБТ:**

- одышка >24 дыхательных движений/мин;
- тахикардия >100 уд./мин;
- SaO<sub>2</sub> <90%;
- PaO<sub>2</sub> <60 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом;
- систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст.

Такая рекомендация стала отражением результатов нескольких исследований. Так, метаанализ 15 рандомизированных испытаний (n=2796) показал отсутствие преимуществ

длительных (>7 сут) курсов АБТ как в отношении снижения риска смертности, так и в отношении снижения риска клинических неудач (Li J.Z. et al., 2007). В исследовании G. Dimopoulos и соавт. (2008), в котором сравнивали эффективность кратких и продленных курсов монотерапии ВП одним и тем же АБ у детей и взрослых, также не было установлено преимуществ продленных курсов АБТ. По-видимому, краткие (не более 7 дней) курсы АБТ у взрослых больных с нетяжелой ВП столь же эффективны, что и более продолжительные. Вместе с тем эксперты Британского торакального общества рекомендуют проводить АБТ в течение 7 дней у больных с неосложненной нетяжелой ВП (Lim W.S. et al., 2009). Но при этом длительность АБТ должна составлять ≤8 дней у пациентов, ответивших на лечение, в соответствии с критериями клинической стабильности (Woodhead M., 2011).

Каким образом может быть сокращена продолжительность АБТ с сохранением эффективности? Одна из таких возможностей — использование АБ с длительным периодом полувыведения. Таким АБ является азитромицин. Основной массив международных исследований с применением азитромицина был выполнен в 90-е годы. Интерес представляет метаанализ 18 рандомизированных испытаний (n=1664), в который были включены сравнительные исследования азитромицина с β-лактамами и макролидами. Результаты метаанализа показывают, что азитромицин превосходил другие макролиды (отношение шансов (ОШ) 0,60; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,36-1,00) и β-лактамы (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,29-1,76) в отношении снижения риска клинических неудач (Contopoulos-Ioannidis D. G. et al., 2001).

**Сегодня для азитромицина утверждены 3- и 5-дневные курсы лечения. Одним из высокоэффективных препаратов азитромицина на украинском рынке является Азимед® производства ПАО «Киевмедпрепарат» (корпорация «Артериум»). Этот препарат в виде капсул или таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может быть рекомендован взрослым:**

- внутрь по 0,5 г 1 р/сут на протяжении 3 дней;
- внутрь по 0,5 г 1 р/сут в 1-й день терапии, затем 0,25 г 1 р/сут со 2-го по 5-й день лечения. Для детей рекомендовано применять Азимед® в виде порошка для оральной суспензии.

Сокращение сроков АБТ возможно не только с применением АБ с длительным периодом полувыведения. В исследовании L.M. Dunbar и соавт. (2003) сравнивали применение высокодозовых кратких курсов левофлоксацина со стандартным курсом у больных с ВП (n=528). Левофлоксацин назначали по 750 мг 1 р/сут на 5 дней или по 500 мг 1 р/сут на 7 дней. Нормализации температуры тела (p=0,001) и исчезновения гнойной мокроты (p=0,01) на 3-й день терапии достигало большее число пациентов, принимавших высокодозовую АБТ. При этом переносимость лечения в обеих группах была сопоставима: статистически достоверная разница между группами была только в отношении головной боли, которая встречалась у 0,5% пациентов с высокодозовой терапией, и 0,1% в группе стандартной терапии (p<0,05).

**Одним из представителей левофлоксацина на украинском рынке является препарат Флюксим® (корпорация «Артериум»). Флюксим® выпускается ПАО «Киевмедпрепарат» в форме таблеток, покрытых оболочкой, с дозировкой левофлоксацина 500 мг (по 5 и 10 таблеток в упаковке), а также ПАО «Галичфарм» в форме раствора для инфузий во флаконах по 100 мл (500 мг левофлоксацина).**



И.Г. Березняков

Может ли парентеральное введение АБ быть полезным в сокращении продолжительности лечения? Метаанализ Т.К. Magras (2004), включивший 7 рандомизированных исследований (n=1366), показал, что парентеральное введение АБ не имеет никаких преимуществ перед пероральным ни в отношении клинической эффективности, ни по влиянию на уровень смертности. Что касается продолжительности АБТ, в работе Р. Leophante, Р. Choutet и соавт. (2002) не было выявлено разницы в эффективности коротких (5 дней) и продолжительных (10 дней) курсов парентерального введения цефтриаксона. Другими словами, парентеральное введение АБ при ВП в амбулаторных условиях не имеет доказанных преимуществ перед пероральным. Назначение комбинации антибиотиков (например, β-лактама с макролидом) также не следует рассматривать в качестве обоснования сокращения продолжительности АБТ у больных ВП. Нет доказательств, что комбинация антибиотиков может сократить сроки АБТ.

**Парентеральное введение АБ оправдано:**

- в случаях невозможности приема препарата внутрь (неукротимая рвота, нарушение всасывания и т.д.);
- при настоянии пациента;
- при отказе или невозможности госпитализации.

В работе R. el Mou ssaoui и соавт. (2006) приняли участие 186 больных с ВП (классы I-IV по шкале PSI) в возрасте ≥18 лет. Всем пациентам назначали амоксициллин в/в на 3 дня, затем у больных с улучшением и температурой тела менее 38 °С проводили рандомизацию на 2 группы: амоксициллин внутрь по 750 мг 3 р/сут 5 дней или плацебо 5 дней. Необходимо отметить, что более 20% участников через 3 суток терапии не соответствовали критериям для рандомизации — сохранялась фебрильная лихорадка или плохое самочувствие. Среди тех, кто был рандомизирован на прием АБ или плацебо, клиническая эффективность на 10-й и 28-й дни была сопоставимой, длительный курс АБТ не имел преимуществ. Как видно, ограниченные клинические данные свидетельствуют об эффективности 3-дневной парентеральной АБТ аминопенициллинами у больных группы низкого и среднего риска (не выше IV класса по шкале PSI). Критерии достаточности 3-дневной парентеральной АБТ четко не определены, но обязательно включают в себя снижение температуры тела ниже фебрильной и улучшение других симптомов ВП. При этом практически каждому пятому больному ВП после 3-дневной парентеральной АБТ потребуются продолжение введения АБ (внутри или парентерально).

Успешную терапию нетяжелой ВП 5-дневным курсом АБ в своем исследовании провели также А. Uranga и соавт. (2016). Ученые отмечают, что АБТ в течение 5 дней была даже более эффективна у пациентов высокого риска (IV-V классы PSI), чем АБТ в течение 10 дней.

Таким образом, в случае удовлетворительного ответа на лечение в первые 72 часа длительность АБТ больных нетяжелой ВП составляет 5 дней. Критерии удовлетворительного ответа на стартовую АБТ, по-видимому, будут уточняться, но в настоящее время в качестве основного признака может использоваться снижение температуры тела меньше 37,8 °С к исходу третьих суток лечения при наличии не более чем одного, связанного с ВП, признака клинической нестабильности (указаны выше). Более длительная АБТ может потребоваться пациентам с плохим ответом на лечение, с ВП стафилококковой этиологии с бактериемией, с осложненной (эмпиема, абсцесс) или легионеллезной ВП (Hayashi Y., Paterson D.L. 2011). Универсального по продолжительности курса АБТ не существует. В каждом конкретном случае срок АБТ будет определяться исходной тяжестью заболевания, состоянием иммунитета, наличием сопутствующих заболеваний и/или осложнений, периодом достижения клинического эффекта, выбором АБ.

Подготовила Мария Марчук

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

## Редакційна колегія

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

## Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

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

## Контактні телефони

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

## Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.  
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com  
Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ»,  
м. Київ-35, вул. Механізаторів, 10.  
Підписано до друку 19.12.2018.  
Замовлення 19122018. 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).

# ІМУСТАТ

## ШВИДКА ДОПОМОГА при ГРИПІ\*\*

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**Якість підтверджено  
сертифікатом  
GMPПРОФІЛАКТИКА  
ТА ЛІКУВАННЯ  
ГРИПУ А І ВЗНИЖУЄ  
ЧАСТОТУ  
РОЗВИТКУ  
УСКЛАДНЕНЬ,  
ПОВ'ЯЗАНИХ  
З ГРИПОМЗНИЖУЄ  
ТРИВАЛІСТЬ  
І ТЯЖКІСТЬ  
ПЕРЕБІГУ  
ХВОРОБИ ТА  
ЇЇ ОСНОВНИХ  
СИМПТОМІВМАЛО-  
ТОКСИЧНИЙ  
ЛІКАРСЬКИЙ  
ЗАСІБНЕ МАЄ  
НЕГАТИВНОГО  
ВПЛИВУ НА  
ОРГАНІЗМ  
ЛЮДИНИ ПРИ  
ЗАСТОСУВАННІ  
У РЕКОМЕНДОВАНИХ  
ДОЗАХ

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Лікарський засіб має протипоказання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Ліцензія на виробництво лікарських засобів Серія АБ №598086. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/9052/01/02. Інформація призначена виключно для розміщення в аптеках. \*За результатами конкурсу споживачів владарів «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua. \*\*Даний вираз є рекламним слогом і не свідчить про гарантований ефект від застосування даного лікарського засобу.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ  
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

# Целіста<sup>®</sup>

## – І ГОРЛО ЧИСТЕ!\*

- Антимікробна та протигрибкова дія<sup>1</sup>
- Зниження антибіотикорезистентності<sup>1</sup>
- Імуностимулююча дія<sup>2</sup>

- Без цукру!
- Без спирту!
- Без консервантів!



**Склад:** 1 мл розчину містить мірамістину 0,1 мг; допоміжні речовини: вода очищена. **Лікарська форма.** Спрей та розчин для ротової порожнини. **Фармакотерапевтична група.** Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Код АТХ D08A J. **Показання.** Комплексне лікування гострого і хронічного тонзиліту; фарингіту; комплексне лікування кандидозу слизової оболонки ротової порожнини; стоматиту, гінгівіту; профілактика мікробних ускладнень після оперативних втручань на слизовій оболонці порожнини рота. **Протипоказання.** Індивідуальна чутливість до мірамістину. **Побічні реакції.** З боку імунної системи: реакції гіперчутливості. В окремих випадках можливе короточасне відчуття печіння, що зникає самостійно через 15-20 секунд після застосування лікарського засобу і не потребує його відміни. **Діти.** Спрей дозволений дітям віком від 3 років. Розчин – не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C. Не заморозувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Спрей – 50 мл у флаконі з насадкою-розпилювачем у паці. Розчин – 100 мл у флаконі з мірним стаканчиком. **Категорія відпуску.** Без рецепта. РП МОЗ України Целіста розчин - UA/16403/01/01 від 08.11.2017 р., Целіста спреї - UA/16494/01/01 від 13.12.2017 р.

## Джерела інформації:

1. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів.
2. Аванесов А.М., Калантаров Г.К., ГОУ ВПО "Університет дружби народів", Москва, УДК 616-002.2

\*Даний вираз є рекламним слогом і не свідчить про гарантований ефект від застосування даного лікарського засобу.

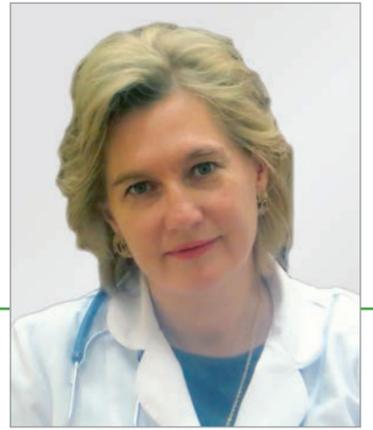
\*\*За результатами конкурсу споживачів "Вибір року" в Україні 2016, 2017. www.choice-of-the-year.com.ua

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження виключно на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



О.А. Голубовская, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

## К 100-летию «испанки»: грипп в вопросах и ответах



О.А. Голубовская

**To Prevent Influenza!**

Do not take any person's breath. Keep the mouth and teeth clean. Avoid those that cough and sneeze. Don't visit poorly ventilated places. Keep warm, get fresh air and sunshine. Don't use common drinking cups, towels, etc. Cover your mouth when you cough and sneeze. Avoid Worry, Fear and Fatigue. Stay at home if you have a cold. Walk to your work or office. In sick rooms wear a gauze mask like in illustration.

**Avoid Worry, Fear and Fatigue**  
 («Избегайте беспокойства, страха и усталости») – написано на информационном плакате, выпущенном во время пандемии «испанки» 1918 г. (фото из национального архива США)

Ровно 100 лет назад разразилась пандемия гриппа, унесшая, по некоторым данным, 100 млн жизней. «Странная болезнь эпидемического характера появилась в Мадриде, – сообщило в мае 1918 г. агентство новостей «Фабра». – Эпидемия имеет неопасную форму, пока не зарегистрировано ни одного смертельного исхода».

Вероятно, такое мнимое благополучие и стало причиной того, что органы здравоохранения не предприняли соответствующих мер, и к началу второй волны в августе того же года ни одна из стран не была готова к эпидемии.

Вторая волна началась одновременно во Франции, Сьерра-Леоне и США и по своей агрессивности вызвала шок у медицинской общественности: в считанные дни смертность в 10 раз превысила аналогичные показатели прошлого года и первой волны. К тому же, если жертвами сезонных штаммов гриппа были старики и дети, то от «испанки» в 90% случаев погибали люди от 15 до 35 лет (именно на такую возрастную группу пришлось большинство смертей от пандемического гриппа А(H1N1)pdm09 в печальный сезон 2009–2010 гг.). Большинство смертельных исходов были вызваны пневмонией как осложнением гриппа. Однако особенностью данного штамма вируса являлось преобладающее первичное поражение легких с возникновением так называемой геморрагической пневмонии, которая обычно заканчивалась смертью в течение 48 ч от момента появления первых клинических симптомов заболевания.

В связи с исключительной скоростью распространения и высокой летальностью были истощены многие ресурсы стран – от местных амбулаторий до похоронных бюро; не хватало гробов, в небольших селеньях некому было хоронить людей, и их сбрасывали в ямы или просто оставляли в домах и на улицах. В США врачи из восточных штатов предупреждали своих коллег на Тихоокеанском побережье: «Скорее соберите всех имеющихся столяров и плотников – пусть они делают гробы. Кроме того, нужно заранее организовать рытье могил силами дорожных рабочих. Иначе вы не будете успевать хоронить покойников». В первые месяцы погибло около 20 млн человек – это огромная цифра, особенно для того времени. Жертвами недуга стали австрийский художник Эгон Шиле; французский поэт и драматург Гийом Аполлинер; французский драматург Эдмон Ростан; немецкий философ Макс Вебер; украинская киноактриса Вера Холодная; российский революционер Яков Свердлов.

Перспектива возникновения еще одной подобной катастрофы и тяжелое бремя сезонного гриппа делают этот вирус вторым после ВИЧ наиболее изучаемым вирусом в мире.

В настоящее время грипп продолжает оставаться наиболее распространенной инфекционной болезнью на Земле. Почти каждый человек за свою жизнь болеет им несколько раз. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во время эпидемических вспышек инфицируется до 30–50% населения пораженного региона, ежегодно грипп приводит к смерти от 250 тыс. до 500 тыс. человек и вызывает тяжелую болезнь еще у нескольких миллионов.

До сих пор грипп остается практически неконтролируемой и малоправляемой инфекцией. Несмотря на то что показатель смертности от неосложненного сезонного гриппа невысок и составляет 0,01–0,2%, он резко увеличивается при возникновении болезни у пациентов пожилого и старческого возраста, у больных с хроническими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями, а также у беременных и детей раннего возраста. Наоборот, новые пандемические штаммы гриппа («испанский», «свиной») имеют способность поражать наиболее молодые и работоспособные слои населения и служить причиной значительно большей летальности – до 10%.

За последние 300 лет произошло по меньшей мере десять глобальных пандемий гриппа, все они вызваны вирусом гриппа типа А. Три из них – в прошлом веке, одна – в этом:

- 1918–1919 гг. – «испанский» грипп (серотип H1N1);
- 1957 г. – «азиатский» грипп (серотип H2N2);
- 1968 г. – «гонконгский» грипп (серотип H3N2);

• 2009 г. – «свиной» грипп (серотип H1N1).

Значимость проблемы гриппа существенно определяется способностью возбудителя обмениваться генетической информацией с вирусами гриппа животных и птиц, что приводит к образованию многочисленных реассортантов – мутантов, которые имеют новые патогенные свойства и вирулентность.

Быстрое развитие клинических симптомов гриппа, его непредсказуемость и тяжелое экономическое бремя, высокая смертность в случае возникновения новых пандемических штаммов всегда заставляли врасплох мировое общество, оставляя для служб здравоохранения мало времени для подготовки к резкому увеличению случаев заболевания и смерти. Вакцины – самое надежное средство для сокращения заболеваемости и смертности – были в наличии для пандемических вирусов 1957, 1968 и 2009 гг., но поступали слишком поздно, чтобы оказать какое-либо заметное воздействие. Это обусловило огромные социальные и экономические разрушения, а также потери жизней.

Сегодня, 100 лет спустя после «испанского» гриппа, мы также ожидаем достаточно тяжелый сезон. Почему? Причины несколько. Во-первых, доминирование в циркуляции вируса гриппа А(H3N2)/Сингапур, который в прошлом сезоне в США стал причиной около 900 тыс. госпитализаций и около 80 тыс. смертей. Во-вторых, традиционно низкий охват вакцинацией в Украине, составляющий 0,3–0,5%. В-третьих, отсутствие должного доступа к медицинской помощи в результате непродуманных и не адаптированных к нашим условиям реформ станет причиной позднего поступления больных, а временной фактор при ведении больных с гриппом является решающим.

Почему грипп так опасен, что нужно помнить при ведении таких пациентов,

какие на сегодняшний день есть доступные в Украине средства профилактики и лечения, что делать, чтобы снизить риски тяжелых осложнений в наших условиях, – мы решили подать информацию о нынешнем состоянии проблемы в виде наиболее часто встречающихся вопросов и ответов на них.

### ? Что из себя представляет вирус гриппа и какие существуют его разновидности?

Существуют три типа вирусов гриппа – А, В и С. Вирусы гриппа типа А подразделяются на подтипы и в зависимости от сочетания поверхностных белков – гемагглютинаина (Н) и нейраминидазы (N) – имеют соответствующие обозначения, например грипп А (H3N2). В настоящее время среди людей циркулируют подтипы гриппа А (H1N1) и А (H3N2). Циркулирующий вирус гриппа А (H1N1) обозначается также как А(H1N1)pdm09, поскольку он вызвал известную нам пандемию 2009 г. В названии вирусов также отображают место их выделения в том или ином году, например Сингапур, Мичиган и т. д. Вирусы гриппа А чрезвычайно изменчивы.

Вирусы гриппа типа В не имеют подтипов, обладают гораздо меньшей изменчивостью, чем грипп А, могут вызывать значительный подъем заболеваемости, но пандемий не вызывают никогда; вирус гриппа типа С имеет стабильный геном, следовательно, не обладает изменчивостью и способен вызвать лишь единичные случаи нетяжелого заболевания.

Все вирусы гриппа представляют собой относительно большие сферические частицы, геном представлен одноцепочечной РНК, которая кодирует синтез вирусных белков. Снаружи вирус покрыт двойным липидным слоем, представляющим оболочку вируса, над которой поднимаются два типа «шипов»

(гликопротеиды) – гемагглютинин (Н) и нейраминидаза (N). Н – полипептид, обеспечивающий прикрепление вируса к клетке. Некоторые штаммы вируса характеризуются видоспецифичностью, которая обусловлена способностью Н связываться с разными сиаловыми кислотами эпителия дыхательных путей. Так, вирус птичьего гриппа связывается с  $\alpha_{2,3}$ -сиаловыми рецепторами, а вирус гриппа человека – с  $\alpha_{2,6}$ -сиаловыми рецепторами. N – гликопротеидный комплекс, который отвечает за способность вирусной частички проникать в клетки хозяина и выходить из них после репродукции.

Н и N являются факторами агрессии вирусов гриппа. Выраженность интоксикации при гриппе определяется свойствами Н, а N оказывает выраженное иммунодепрессивное действие. Оба поверхностных антигена способны изменяться, в результате чего появляются новые антигенные варианты вируса.

### ? Какие разновидности вирусов гриппа самые опасные для человека?

Вирус гриппа А более вирулентный и контагиозный, чем вирусы гриппа В и С. Это обусловлено тем, что вирус гриппа А человека содержит две разновидности N (N1, N2) и три разновидности H (H1, H2, H3); вирус В содержит по одной разновидности N и H, поэтому он имеет лишь разные серотипы внутри самого вида; вирус С содержит только H и не содержит N, но имеет рецептор, разрушающий энзим. Вирусу С не свойственна изменчивость.

Среди всех штаммов гриппа А самые опасные – H1N1. Разновидности именно этих штаммов вызвали пандемии 1918 и 2009 гг.; смертность при заражении ими достигает 10% от числа зарегистрированных случаев.

Еще более опасны для человека вирусы гриппа птиц. Некоторые «птичьи»

субтипы способны поражать людей, но не способны обеспечить передачу инфекции внутри человеческой популяции.

Впервые птичий грипп стал смертельным для трехлетнего ребенка из Гонконга, умершего в 1997 г. У него был выделен штамм гриппа А (H5N1). На сегодня известно, что у людей случаи заболевания вызывали следующие субтипы птичьего гриппа: H5N1, H7N1, H7N2, H7N7, H9N2, H10N7. Наиболее часто это происходит в Юго-Восточной Азии, Африке. В Украине случаев инфицирования птичьим гриппом зарегистрировано не было.

В клинике принципиальным отличием указанных штаммов вируса гриппа является то, что они способны за короткое время вызывать тяжелейшую первичную пневмонию с быстрым развитием дыхательной недостаточности, которая и является основной причиной смерти. В последний раз эпидемия с доминированием H1N1 мы наблюдали в сезоне 2015-2016 гг., когда в Украине согласно только официальной статистике погибло около 400 человек.

### ? Все ли вирусы гриппа одинаково изменчивы и как возникают пандемии?

К вирусам гриппа А чувствительны люди, птицы и некоторые млекопитающие. При одновременном заражении клетки разными штаммами вирусных сегменты их геномов смешиваются в разных комбинациях, поэтому новые вирионы могут содержать наборы генов, полученных от разных вирусов. Такая комбинация фрагментов вирусной РНК называется генетической перетасовкой, или реассортацией. Идеальной естественной «ареной» для реассортации и появления новых субтипов гриппа являются свиньи, поскольку они чувствительны к вирусам человеческого и птичьего гриппа. Так могут появиться новые пандемические штаммы вируса.

В целом мутации вируса гриппа обеспечиваются двумя механизмами. Антигенный дрейф представляет собой механизм образования мутаций преимущественно в антигенных участках (доменах) Н, что приводит к неполному изменению антигенной специфичности Н, вследствие чего этот белок «ускользает» от действия части антител, которые образовались к штамму вируса гриппа, циркулировавшего до того. Например, грипп А H2N2 (Сингапур) 225/99 спустя некоторое время был выявлен в виде нового, несколько измененного штамма как грипп А H2N2 (Нью-Дели) 033/01. Такие изменения наблюдаются практически каждый год.

Антигенный шифт сопровождается резким изменением Н и/или Н в связи с явлением реассортации вирусных геномов. В этом случае при замене гена, который кодирует Н, одного серотипа на другой возникает вариант с существенными отличиями в антигенной специфичности, т. е. новый субтип. Шифт регистрируют 1 раз в 10-12 лет и более. Отсутствие у населения иммунитета к нему и высокая вирулентность возбудителя приводят к быстрому распространению инфекции во всем мире — пандемии.

По вирулентности и эпидемиологической значимости вирусы гриппа В уступают вирусам гриппа А. Скорость мутаций внутри вируса гриппа В втрое меньше, чем у вируса гриппа А, но достаточная, чтобы стать причиной отсутствия крепкого иммунитета. Их изменчивость имеет более постепенный характер, что свидетельствует об эпидемиологических

особенностях вируса гриппа В — существенные эпидемии возникают 1 раз в 3-4 года. Вследствие ограниченного круга циркуляции в природе антигенная изменчивость этого вируса ограничивается только антигенным дрейфом.

Вирус гриппа С вызывает заболевание у людей и свиней, в отличие от вирусов гриппа А и В не обуславливает эпидемий, но может быть причиной вспышек в организованных детских коллективах.

### ? Кто болеет гриппом в природе и какой механизм передачи возбудителя?

Резервуаром и источником возбудителя является больной человек, а в отдельных случаях еще и животные. Инфицирующая доза вируса для человека составляет около 0,0001 мл назального секрета. В инкубационном периоде вирусы гриппа выделяются в единичных случаях, в разгар заболевания — довольно интенсивно. Обильное выделение вируса сохраняется и в период реконвалесценции после нормализации температуры тела при наличии остаточных катаральных симптомов в дыхательных путях; оно продолжительнее у детей, чем у взрослых.

Механизм передачи — воздушно-капельный. С капельками слюны во время кашля и чихания возбудитель выбрасывается на расстояние до 3-3,5 м. Заражение возможно также через предметы домашнего обихода (полотенце, посуда, дверные ручки), контаминированные руки и т. п.

Восприимчивость населения к гриппу очень высока у людей всех возрастных групп.

Продолжительность эпидемии гриппа обычно составляет 3-6 нед. Эпидемии, вызванные вирусом типа А, возникают через каждые 1-2 года, типа В — каждые 3-4 года.

### ? Какие основные клинические симптомы гриппа, позволяющие отличить его от других острых респираторных вирусных инфекций?

Инкубационный период гриппа очень короткий, наиболее часто составляет 1 день. Легкие формы гриппа трудно дифференцировать с другими респираторными вирусными инфекциями, но среднетяжелые и тяжелые формы гриппа имеют некоторые характерные черты. Грипп начинается остро с повышения температуры тела, степень ее повышения, как правило, прямо пропорциональна тяжести заболевания, однако это не абсолютный и не единственный критерий тяжести. Иногда и при субфебрильной температуре у пациентов сильно выражены явления интоксикации (ломота в теле, резкая слабость, сердцебиение). Для гриппа не характерен выраженный катаральный синдром в первые дни болезни, насморк и кашель могут присоединиться на второй и даже третий день. Характерными являются жжение в ротоглотке, боль и саднение за грудиной; последний симптом может проявиться только во время покашливания. При осмотре ротоглотки обращает внимание характерная зернистость, известная у нас как симптом Морозкина. В целом важно помнить, что оценка степени тяжести должна включать совокупность клинических симптомов и что любой пациент с изначально нетяжелым течением может утяжелеть в любой момент, поэтому весьма важно уметь прогнозировать тяжесть течения болезни, основываясь на данных циркуляции разных штаммов вируса и соответствующих групп риска.

### ? Кто подвергается наибольшему риску тяжелого течения гриппа?

В случае инфицирования гриппом А (H3N2) чаще всего это дети до 2 лет и лица старше 65 лет с сопутствующими болезнями сердца и сосудов. Среди них наблюдаются наивысшие показатели смертности.

Для гриппа А(H1N1)pdm09 группами риска также являются лица с избыточной массой тела, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, беременные, лица, длительно принимающие ацетилсалициловую кислоту. Пик смертности в случае инфицирования этими вирусами по опыту пандемии 2009-2010 гг. приходится на возрастную группу 25-49 лет.

### ? Какие дополнительные методы диагностики гриппа необходимо использовать в наших условиях?

Во время высокой активности гриппа в амбулаторных условиях можно тестировать следующие категории больных, если это тестирование может повлиять на тактику их ведения:

- пациентов с гриппоподобным заболеванием (с температурой или без нее) с высоким риском тяжелого течения болезни: ослабленные лица, обострения болезней легких (хронического обструктивного заболевания легких) и т. д.;

- пациентов вне групп риска для решения вопроса о назначении специфического лечения, принятия решения о назначении антибиотиков и/или химиопрофилактики контактным лицам.

Во время низкой активности гриппа клиницисты в амбулаторных условиях могут рассмотреть вопрос о тестировании на грипп пациентов с острыми респираторными заболеваниями — ОРЗ

(с температурой или без нее), особенно лиц с ослабленным иммунитетом.

Во время высокой активности гриппа в стационаре можно обследовать:

- всех поступающих больных с респираторными заболеваниями, включая пневмонию с температурой или без нее;
- всех больных с острым ухудшением хронических болезней легких и сердца (хроническое обструктивное заболевание легких, бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность), так как это ухудшение может быть связано с гриппом;
- всех поступающих больных с ослабленным иммунитетом и респираторными симптомами с лихорадкой или без нее;
- всех больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) без четкого альтернативного диагноза.

В период низкой активности гриппа клиницистам следует тестировать на грипп всех поступающих пациентов с ОРЗ вне зависимости от наличия температуры, имеющих эпидемиологическую связь с человеком, у которого недавно был диагностирован грипп или который недавно прибыл из региона с известной гриппозной активностью.

Также клиницисты могут рассмотреть возможность тестирования пациентов с ОРЗ, особенно детей и взрослых с ослабленным иммунитетом или высоким риском осложнений, если результаты могут повлиять на назначение противовирусного лечения и/или химиопрофилактики гриппа.

Материалом для исследования служат мазки из ротоглотки, носа, эндотрахеального секрета.

Продолжение на стр. 10.

## ГРИП МОЖЕ ВИКЛИКАТИ ЖИТТЄВО НЕБЕЗПЕЧНІ УСКЛАДНЕННЯ

### ШВИДКА ДІАГНОСТИКА ГРИПУ НА ДОГОСПІТАЛЬНОМУ ЕТАПІ<sup>1</sup>:

- скорочує час до початку етіотропного лікування
- зменшує ризик розвитку ускладнень
- зменшує кількість госпіталізацій
- дозволяє своєчасно розпочати карантинні заходи

### ДІАГНОСТУЙТЕ ГРИП ВЧАСНО!



**✓ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ**  
**ШВИДКИЙ ТЕСТ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ГРИПУ**  
**CITO TEST® Грип**

ПО МАЗКУ З НОСА

- Результат через 10 хвилин
- Визначає віруси грипу типів А та В

### ШВИДКИЙ ТЕСТ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ГРИПУ



**ШВИДКО**  
**10 хв.<sup>2</sup>**



**ЕФЕКТИВНО**  
**99%<sup>2</sup>**



**ДОСТУПНО**  
**В АПТЕКАХ,**  
**shop.pharmasco.com**

Інформація для медичних установ та лікарів.

<sup>1</sup> Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги (УКПМД) «Острые респираторные инфекции, в том числе грипп». Наказ Министерства охраны здоровья 15 июня 2014 року № 34

<sup>2</sup> Інструкція з використання.

<sup>3</sup> Декларація про відповідність №100 від 29.11.2017.

ТОВ «ФАРМАСКО»  
тел./факс: +38 (044) 537 08 04  
e-mail: contact@pharmasco.com  
www.pharmasco.com



**15 РОКІВ**  
**УСПІХУ**  
**ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ**

**О.А. Голубовская**, д.м.н., профессор, заведуюча кафедрою інфекційних захворювань  
Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

# К 100-літтю «іспанки»: грип в питаннях і відповідях

Продолжение. Начало на стр. 8.

## ❓ Какие тесты используют для диагностики гриппа?

В мире для диагностики гриппа используют молекулярные методы исследования (быстрые молекулярные тесты, амплификация нуклеиновых кислот), ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), экспресс-тесты для диагностики гриппа (Rapid Influenza Diagnostic Tests – RIDT), реакцию иммунофлюоресценции (РИФ) для определения антигенов вируса гриппа. Предпочтительными являются молекулярные методы диагностики, но в случае их массовой недоступности, как в нашей стране, необходимо использовать любые другие тесты. В настоящий момент в Украине доступны экспресс-тесты, определяющие антигены вируса гриппа методом иммунохроматографического анализа. Быстрые тесты определяют 2 типа вируса – грипп А и В. Очень важно помнить, что пик активности выделения вируса приходится на 48-72 ч от начала заболевания. Поэтому рекомендовано проводить тестирование именно в этот период.

Важна также правильность (качество) забора образца для исследования. Золотым стандартом у взрослых и старших детей считается носоглоточный образец, который берется из верхней части задней стенки глотки и дужек неба. В случае использования тестов для самоконтроля и для маленьких детей лучше брать глубокий мазок из носа. Для этого тампон вводят в соответствующую анатомическую область и осторожно вращают несколько раз, касаясь стенок носа или носоглотки. Необходимо получить максимальное количество слущенных клеток, содержащих вирус, а не только слизи. Тампон с образцом опускают во флакончик с буферным раствором, который тщательно перемешивают и наносят на тест-кассету. Результат доступен уже через 10 мин. Положительным считается тест, если наряду с контрольной линией появляются полоски тестовых линий разного цвета, которые специфичны для вируса гриппа типа А или В.

**Положительные результаты широкодоступного в практике экспресс-теста имеют важное диагностическое значение в период эпидемии**, т. к. позволяют врачу быстро определиться с тактикой дальнейшего ведения пациента. Подтверждение диагноза гриппа в амбулаторных условиях дает возможность врачу вовремя начать специфическое лечение, своевременно госпитализировать пациента, избежать необоснованного назначения антибиотиков и предпринять противоэпидемические меры.

Отрицательные результаты экспресс-теста не исключают диагноз при наличии типичной клинической картины и требуют дальнейшей проверки путем проведения молекулярных методов исследования.

Серологические тесты являются в основном ретроспективными в диагностике гриппа. Кроме того, для подтверждения диагноза следует брать парные сыворотки, а не однократное исследование крови.

## ❓ Какие препараты применяют для лечения гриппа?

Наиболее эффективны препараты прямого действия на вирус. На сегодняшний день в мире доступны следующие группы препаратов:

- ингибиторы вирусной нейраминидазы: озельтамивир фосфат, занамивир, перамивир;
- ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы: балокаксавир марбоксил.

Основной особенностью применения таких препаратов является то, что они наиболее эффективны в первые 48 ч от начала заболевания, а лучше – в первые сутки. В этом и заключается основная проблема: подавляющее большинство больных обращается (а в ряде случаев и направляются на стационарное лечение) позднее этого срока. Очень важно, чтобы эти препараты были в широком доступе не только в стационарах, которые госпитализируют больных с гриппом (инфекционные отделения, отделения пульмонологии, интенсивной терапии и т. д.), но и в аптечной сети для применения их в амбулаторной практике. Это снизило бы количество не только тяжелых форм болезни, но и госпитализаций.

Остальные противогриппозные препараты, в частности адамантаны (ремантадин), из-за проблем резистентности в настоящее время не применяют. Также неэффективны для лечения гриппа различные иммуномодуляторы.

Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), доступный в нашей стране озельтамивир может применяться для лечения гриппа у пациентов от 14 дней и старше. Так как у нас отсутствует готовая суспензия для детей, приготовить раствор можно самостоятельно, растворив капсулу 75 мг в 5 мл воды, и применять следующим образом, набрав нужное количество из емкости:

- при весе ребенка 15 кг и менее – 30 мг 2 раза в день (2 мл в шприце на один прием);
- 15-23 кг – 45 мг 2 раза в день (3 мл в шприце на один прием);
- 23-40 кг – 60 мг 2 раза в день (4 мл в шприце на один прием).

Ингаляционный препарат занамивир применяется у больных от 7 лет. Остальные противогриппозные препараты прямого действия (перамивир для внутривенного введения и пероральный балокаксавир) у нас не зарегистрированы. Особенностью их применения является однократный прием у пациентов с гриппом, начиная от 2 и 12 лет соответственно.

Комбинацию противовирусных препаратов при лечении гриппа не используют. Лечение озельтамивиром продолжается в течение 5 дней при неосложненном гриппе. В случае развития осложнений, особенно у лиц с иммунодефицитами, можно удлинять сроки терапии, поскольку репликация вируса у таких больных затягивается.

## ❓ Можно ли назначать противовирусные препараты беременным?

Пероральный озельтамивир можно назначать беременным женщинам с гриппом, поскольку только он имеет наибольшее количество исследований, позволяющих убедиться в его безопасности и эффективности.

## ❓ Кому необходимо назначать противовирусное лечение?

Назначать противовирусное лечение взрослым и детям с подозрением на грипп или с подтвержденным диагнозом необходимо как можно раньше независимо от вакцинального статуса в следующих случаях:

- лицам любого возраста, госпитализированным с подозрением на грипп, вне зависимости от сроков начала заболевания;
- амбулаторным пациентам с тяжелым прогрессирующим заболеванием независимо от сроков болезни;
- амбулаторным пациентам с высоким риском тяжелого течения гриппа;
- детям младше 2 лет и лицам старше 65 лет;
- беременным и женщинам в течение 2 нед после родов.

Противовирусное лечение также можно рассматривать у всех амбулаторных пациентов с гриппом в первые 48 ч от начала заболевания.

## ❓ Какие существуют методы профилактики гриппа?

Самой действенной профилактикой является вакцинация. Следует помнить, что вакцинация может не защитить от заболевания, но предотвращает его тяжелое течение.

ВОЗ рекомендует вакцинацию для следующих групп населения:

- беременные женщины на любой стадии беременности;
- дети от 6 мес до 5 лет;
- пожилые люди 65 лет и старше;
- люди с хроническими заболеваниями;
- работники здравоохранения.

Поскольку иммунитет формируется непосредственно к той разновидности вируса, которая вызвала заболевание, а сам вирус чрезвычайно изменчив, ВОЗ ежегодно меняет состав вакцинных штаммов. В этом году рекомендован следующий состав гриппозных вакцин:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-like virus;
- B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage);
- B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage).

В зависимости от количества содержащихся вирусных частиц имеются трех- и четырехвалентные вакцины. Последние дополнительно содержат «прошлогодний» штамм вируса гриппа B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage).

## ❓ Когда нужно вакцинироваться от гриппа?

Оптимальное время – до конца октября, но можно в течение всего сезона, в том числе после начала активности гриппа в обществе.

## ❓ Могут ли вакцинироваться лица с аллергией на яичный белок?

Согласно рекомендациям CDC, лица с аллергией на яичный белок в виде крапивницы могут получать любую лицензированную, рекомендованную и подходящую по возрасту вакцину против гриппа. Лица, у которых развивались симптомы, отличные от крапивницы (ангиодистрофия, ОРДС, головокружение или повторная рвота), или лица, у которых применялся адреналин при оказании неотложной помощи, также могут получать любую вакцину (следует вводить в стационаре). Введение вакцины должно контролироваться врачом, который способен распознавать тяжелые аллергические реакции и управлять ими.

## ❓ Проводится ли постконтактная химиопрофилактика гриппа и если да, то у кого?

Применение ингибиторов вирусной нейраминидазы достаточно эффективно

для профилактики гриппа, однако ни в коем случае их нельзя применять рутинно. CDC рекомендует только постконтактную профилактику и только в следующих случаях:

- для предотвращения гриппа у лиц с высоким риском осложнений в течение первых 2 нед после вакцинации;
- для предотвращения гриппа у лиц с высоким риском осложнений, которые не могут быть вакцинированы из-за противопоказаний;
- у пациентов с тяжелыми иммунодефицитами или получающих иммунодепрессанты.

Химиопрофилактика не рекомендуется, если прошло более 48 ч от первого контакта с больным. Рекомендуемая продолжительность химиопрофилактики – 7 дней после последнего известного контакта с пациентом. Для контроля вспышек в учреждениях (дома престарелых, интернаты) и больницах CDC рекомендует проводить химиопрофилактику в течение минимум 2 нед и продолжать еще неделю после выявления последнего случая заболевания.

Рекомендации по химиопрофилактике показаны всем, включая вакцинированных от гриппа лиц.

## ❓ Какие существуют методы предотвращения заболевания гриппом, помимо вакцинации, и его распространения?

К таким рекомендациям относятся следующие положения:

- избегать тесного контакта с больными людьми;
- избегать мест скопления людей во время начавшегося сезона гриппа;
- больным гриппоподобным заболеванием необходимо оставаться дома в течение всего периода болезни;
- при кашле и чихании нужно прикрывать нос и рот салфеткой;
- часто мыть руки с мылом и водой или раствором на спиртовой основе;
- нельзя прикасаться к глазам, носу и рту во избежание проникновения вируса;
- необходимо мыть и дезинфицировать различные поверхности;
- маску необходимо надевать на больных, ходить в масках по улице и в местах общего пользования бесполезно.

В заключение хочется сказать, что грипп – весьма опасное и коварное заболевание, при котором временной фактор имеет решающее значение для сохранения жизни пациентам. Следует помнить, что всего за несколько дней у некоторых категорий больных, в основном из групп риска, могут развиваться необратимые изменения. Поэтому ответственность людей – вовремя обращаться за медицинской помощью, особенно если есть риск тяжелого течения заболевания; ответственность врачей первичной медико-санитарной помощи – следить за динамикой развития эпидемического процесса, правильно информировать своих пациентов о тех группах риска, к которым они могут принадлежать и, конечно, правильно вести пациентов в амбулаторных условиях или вовремя направлять их на стационарное лечение. Объявлена эпидемия или нет, есть ли в наличии специфические препараты для лечения гриппа или нет – все это не должно влиять на тактику ведения больных, мы руководствуемся исключительно стандартами оказания медицинской помощи, все остальные вопросы находятся вне зоны компетенции практикующих врачей.

## АНОНС

ГО «Українська асоціація  
за доцільне використання антибіотиків»

Харківська медична академія  
післядипломної освіти

Благодійний фонд «РІМОН»

ТОВ «Проджектс Інн»



Цикл конференцій-засідань

## Школа доцільного використання антибіотиків

30-31 січня 2019 р., Чернівці – Івано-Франківськ

20-21 лютого 2019 р., Суми – Полтава

27-28 березня 2019 р., Вінниця – Хмельницький

22-23 травня 2019 р., Львів – Ужгород

25-26 вересня 2019 р., Одеса – Миколаїв

23-24 жовтня 2019 р., Черкаси – Кременчук

27-28 листопада 2019 р., Тернопіль – Рівне

До участі запрошуються лікарі всіх спеціальностей, педіатри, лікарі амбулаторно-поліклінічної ланки, лікарі стаціонарів, співробітники профільних кафедр, сімейні лікарі та ін.

Для лікарів участь у конференції безкоштовна за умови попередньої реєстрації. Заповнити реєстраційну форму та ознайомитися з програмою заходу можна на сайті: <http://rimon.in.ua>

### Оргкомітет

ТОВ «Проджектс Інн»

Україна, Київ, 01001, бізнес-центр «Панорама»,

вул. Велика Житомирська, 20, 7-й поверх.

Тел./факс: +38 (044) 537-52-77.

<http://projects-inn.com>

Координатор проекту – Ірина Грузд, тел.: +38 (093) 295-03-16;

e-mail: [irina.gruzd@projects-inn.com](mailto:irina.gruzd@projects-inn.com)

Всеукраїнський альянс  
катарактальних і  
рефракційних  
хірургів



НМАПО  
ім. П.Л. Шупика



Асоціація  
дитячих офтальмологів  
і оптометристів України

## Третій український РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР'19

Third Ukrainian  
Refraction Plein Air'19



### Дорогі колеги!

Продовжуючи традицію проведення науково-практичних конференцій в столиці держави на засадах досконалості з неповторною українською гостинністю, ми працюємо над підготовкою науково-практичної конференції офтальмологів, дитячих офтальмологів та оптометристів України з міжнародною участю «РЕФРАКЦІЙНИЙ ПЛЕНЕР'19», який відбудеться

17-18 жовтня 2019 року

Умови участі в конференції, тренінгах, конкурсах, публікаціях

на сайті: [www.uapo.org.ua](http://www.uapo.org.ua).

Реєстрація учасників конференції і тренінгів

проводиться до 15 вересня 2019 року, та обов'язкова для всіх учасників. Тези доповідей надіслати на електронну пошту [jannachovalova@ukr.net](mailto:jannachovalova@ukr.net) до 1 вересня 2019 р.

Місце проведення:

Міжнародний конгрес-центр, Український дім, вулиця Хрещатик, 2,  
02000, м. Київ, Україна.

Широ вітаємо вас  
із прийдешнім  
Новим роком  
та Різдвом  
Христівим!

Із найщирішими вітаннями,  
колектив компанії Takeda в Україні

UA/TAK/1218/0037

# Антибиотикотерапия: стратегия и тактика рационального применения, или Как избежать типичных ошибок

**С момента появления в начале XX века антибиотики (АБ) значительно сократили заболеваемость, улучшили симптоматику и снизили смертность во благо здоровья человека и животных. Однако вследствие неправильного и чрезмерного их назначения многие микроорганизмы приспособились и стали резистентными к АБ 1-й и даже 2-й линии. Ряд микроорганизмов приобрели или приобретают резистентность практически ко всем АБ, например карбапенем-резистентные энтеробактерии и полирезистентные бактерии рода *Acinetobacter*.**

Тема нерационального использования АБ, а также растущей стремительными темпами антибиотикорезистентности (АБР) не только актуальна для дальнейшего развития современной медицины, ветеринарии, но и затрагивает интересы общества в целом.



Мы обратились к эксперту в области антибиотикотерапии, президенту ГО «Украинская ассоциация за рациональное использование антибиотиков», заведующему кафедрой терапии Харьковской медицинской академии послеполомного образования, доктору медицинских наук, профессору Игорю Геннадьевичу Березнякову с вопросами, касающимися проблемы АБР как в Украине, так

и в мире, причин ее возникновения, методов борьбы.

**?** **Проблеме АБР посвящено множество международных конференций и симпозиумов, аналитических статей и систематических обзоров. Актуальна ли она для нашей страны и насколько в сравнении с Европой и миром?**

— АБР, или способность микроорганизмов противостоять АБ, либо ускользать от их воздействия, является основной причиной снижения эффективности антибактериальных средств. Главный, хоть и не единственный фактор возникновения и распространения АБР — нерациональное использование АБ, прежде всего при нетяжелых вирусных и вирусно-бактериальных инфекциях, склонных к самостоятельному разрешению.

Приведу такой пример. Острыми синуситами болеют и дети, и взрослые, причем нередко по несколько раз в год. В подавляющем большинстве случаев эти инфекции вирусные. На долю бактерий приходится не более 2% синуситов у взрослых и примерно 8% — у детей. Однако данное заболевание является пятой по частоте причиной назначения АБ врачами первичного звена. То есть у огромного числа пациентов АБ используются не по назначению, поскольку они не оказывают воздействия на вирусы.

Проблема АБР имеет всемирное значение, и Украина не является исключением. Благодаря внедрению АБ в клиническую практику средняя продолжительность жизни увеличилась примерно на 10 лет. Снижение же эффективности данного класса медикаментозных средств или ее утрата могут отбросить нас в доантибиотическую эру.

**?** **Проводились ли в последнее время эпидемиологические исследования в нашей стране, которые показали распространённость АБР?**

— Да, такие исследования проводились. В частности, ключевыми возбудителями внебольничных инфекций дыхательных путей являются пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильные палочки (*Haemophilus influenzae*). Данные о чувствительности пневмококков доступны в трех временных интервалах: за 2008–2009, 2011–2013 и 2014–2016 годы. К счастью, в Украине сохраняется высокая чувствительность этих микроорганизмов к β-лактамам АБ. В соответствии с критериями Института клинических и лабораторных стандартов США (CLSI), она составляет 97% к амоксициллину и 98% — к цефтриаксону. Несколько хуже обстоит дело с чувствительностью пневмококков к макролидам (азитромицину и кларитромицину): она снизилась с 96–98% в 2008–2009 гг. до 88% в 2011–2013 гг. и до 84% в 2014–2016 гг. соответственно. Это означает, что в настоящее время мы вправе использовать макролиды для эмпирической терапии пневмококковых инфекций. Однако при сохранении нынешней тенденции такая возможность вскоре может исчезнуть. Дело в том, что в случае превышения определенного порога распространения резистентности к какому-то классу АБ эмпирическое использование медикаментов этого класса (т. е. без определения чувствительности

возбудителей у конкретного пациента) сопряжено с высоким риском клинических неудач — замедленного выздоровления больных, осложненного течения заболевания, возможно, даже гибели пациента. Для пневмококковых инфекций этот порог оценивают в 20–30%. Другими словами, если чувствительность пневмококков к макролидам будет составлять <80% (тем более <70%), эмпирическое использование этого класса АБ при пневмококковых инфекциях станет невозможным.

Что касается гемофильных палочек, хорошая новость состоит в том, что в Украине они сохраняют 100% чувствительность к амоксициллину/клавуланату, цефтриаксону, респираторным фторхинолонам (лево- и моксифлоксацину). Тем не менее доля гемофильных палочек, продуцирующих β-лактамазы, в последние годы возросла с 4,6 до 7%. Большую трудность представляет интерпретация результатов определения чувствительности этих микроорганизмов к макролидам. Так, согласно критериям CLSI, чувствительность гемофильных палочек в Украине к азитромицину составляет 97,9%, а по критериям EUCAST (определение антибиотикочувствительности по правилам Европейского Совета) — всего 2,1%. Хотелось бы, чтобы микробиологи по обе стороны Атлантического океана быстрее достигли взаимопонимания по спорным вопросам интерпретации чувствительности бактерий к АБ и снабжали клиницистов надежной информацией, влияющей на выбор лечения пациентов.

**?** **Какие причины возникновения АБР? Как распространяется устойчивость к АБ?**

— Различают природную и приобретенную АБР. Природная резистентность чаще всего связана либо с отсутствием у бактерий мишени для действия конкретного АБ, либо невозможностью для данного препарата до этой мишени «добраться». Например, β-лактамы связываются с транс- и карбоксипептидазами (т. н. пенициллинсвязывающими белками), которые участвуют в синтезе пептидогликана — основного белка наружной стенки бактериальных клеток. Однако некоторые бактерии, в частности микоплазмы, не имеют наружных стенок. Поэтому для β-лактамов попросту отсутствуют мишени для антимикробного действия, а микоплазмы обладают природной устойчивостью к воздействию β-лактамов.

АБР может возникать вследствие приобретения новой генетической информации извне либо в результате изменения собственной генетической информации. В первом случае происходит обмен генетической информацией (например, с помощью плазмид) между резистентной к АБ и чувствительной к ним бактерией, в результате чего последняя приобретает гены, кодирующие устойчивость к АБ. Эффективность данного механизма резко повышается при наличии физического контакта между бактериями. Изменение же собственной генетической информации происходит в результате мутаций, которые оказались жизнеспособными. Эти мутации, как правило, спонтанные, а их частота не зависит от воздействия антибактериальных препаратов.

Устойчивость к АБ распространяется посредством перемещения мобильных элементов между бактериями (тех же плазмид, к примеру); в результате клонального распространения резистентных штаммов; вследствие селективного давления АБ на микроорганизмы. В более общем плане антибиотикорезистентные бактерии приобретаются и распространяются при непосредственных контактах с носителями таких микроорганизмов, в случае лечения в госпиталях (где АБ используются наиболее широко, в результате чего именно больницы становятся резервуарами, в которых накапливаются бактерии, устойчивые к многим классам антибактериальных средств), во время поездок в эпидемиологически неблагополучные регионы, при употреблении продуктов питания, зараженных резистентными бактериями (АБ широко применяются в растение- и животноводстве не только для борьбы с инфекциями, но и в качестве стимуляторов роста) и т. д.

**?** **Относительно недавно ВОЗ организовала и стала ежегодно проводить новую кампанию под названием «Всемирная неделя правильного использования АБ». Какие цели этой кампании? Когда она проводилась в этом году? Принимала ли Украина активное участие в ее проведении?**

— В этом году Всемирная неделя правильного (рационального) использования АБ проходила с 12 по 18 ноября. Целей у этой кампании несколько. Во-первых, необходимо добиваться осознания проблемы устойчивости к АБ не только работниками системы здравоохранения, но и органами государственной власти. Во-вторых, разъяснить, что рациональное (правильное, надлежащее, должное) применение АБ будет способствовать сохранению эффективности этого класса медикаментов. В-третьих, побудить не только специалистов здравоохранения и сельского хозяйства, членов правительств, но и всех людей участвовать в борьбе с распространением АБР.

Украина активно участвует в проведении этой кампании. Пожалуй, наиболее значимым событием прошедшей Всемирной недели рационального использования АБ стало проведение в Киеве 15–16 ноября I Международного конгресса «Рациональное использование антибиотиков в современном мире. Antibiotic resistance STOP!». По итогам конгресса была принята резолюция, которая обсуждалась на заседании профильного комитета Верховной Рады Украины. На следующий год в это же время запланировано проведение II международного конгресса.

Добавлю, что популяризация разумного применения АБ не имеет привязки к одной неделе в середине ноября. Этой же цели служат школы рационального использования АБ, одним из организаторов которых является ОО «Украинская ассоциация за рациональное использование антибиотиков». Школы проводятся ежемесячно в двух городах Украины в холодное время года. Так, через 2 недели после завершения конгресса такие школы состоялись в Чернигове и Киеве.

**?** **В каких областях медицины наиболее остро звучит проблема АБР? Могут ли врачи общей практики столкнуться с устойчивостью к АБ или это удел специалистов, работающих в стационарах?**

— Чаще других с проблемой АБР имеют дело врачи отделений реанимации и интенсивной терапии. Это вызывает особую тревогу, поскольку от адекватного выбора антибактериального препарата, его дозы, кратности и пути введения нередко зависит жизнь пациента. Но с проблемой устойчивости бактерий к АБ сталкиваются и врачи общей практики.

Например, на протяжении многих лет для лечения инфекций органов дыхания и мочевыводящих путей широко использовался ко-тримоксазол (комбинация триметоприма и сульфаметоксазола). В связи с ростом резистентности пневмококков, гемофильных и кишечных палочек к данному препарату врачи амбулаторно-поликлинической службы практически прекратили его назначать. Сокращение применения ко-тримоксазола, по-видимому, привело к частичному восстановлению чувствительности к этому медикаменту среди клинически значимых возбудителей инфекций. Так, чувствительность пневмококков к ко-тримоксазолу в Украине в 2014–2016 гг. составила 75% (в то время как в 2011–2013 гг. она была <10%). Если тенденция к восстановлению чувствительности к данному антибактериальному препарату (не только пневмококков, но и гемофильных и кишечных палочек) сохранится, то, хотелось бы верить, что недорогой и хорошо изученный ко-тримоксазол вернется в арсенал АБ, которым пользуются врачи общей практики.

**?** **Оправданы ли стратегии жесткого контроля назначения АБ в стационаре? Следует ли использовать такой подход в учреждениях, оказывающих первичную медицинскую помощь?**

— АБ не являются медикаментами для оказания скорой и неотложной медицинской помощи, поэтому я поддерживаю меры по жесткому контролю их назначения в стационаре. Подобные подходы многократно тестировались в научных исследованиях, их эффективность не вызывает сомнений.

В 2017 г. эксперты ВОЗ разделили АБ на 3 группы: доступные, применяемые с осторожностью и препараты резерва. В группу доступных АБ включены пенициллины, цефалоспорины I-го поколения, аминогликозиды, доксицилин, клиндамицин, метронидазол и некоторые другие. В группу препаратов, применяемых с осторожностью, вошли ингибиторозащитные уреидопенициллины, цефалоспорины 3-го поколения, карбапенемы, фторхинолоны, макролиды, гликопептиды. Некоторые из них

по ограниченному числу показаний фігурують і в першій групі. Остатні АБ (цефалоспорины 4-го і 5-го поколінь, поліміксини, оксазолидиноны і др.) включені в третью групу – АБ резерва. Если предложенную класифікацію признають целесообразной, ограничительные меры будут относиться только к АБ второй и третьей групп.

Что касается учреждений, оказывающих первичную медицинскую помощь, то лучшим выходом представляется отпуск всех без исключения АБ по рецептам, нежели внедрение класифікації експертів ВОЗ. Например, азитромицин включен в группу доступных АБ только по следующим показаниям: хламидиоз, гонорея, острая инвазивная бактериальная диарея/дизентерия, а также холера (у детей). В других случаях он фигурирует в перечне препаратов, применяемых с осторожностью. В результате врач первичного звена сталкивается с ограничениями в использовании антибиотиков при лечении больных острым бронхитом (хотя АБ необходимы нечасто, только макролиды и доксициклин активны в отношении бактериальных возбудителей этого заболевания – микоплазм, хламидий и бордетелл), пациентов с частыми обострениями хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), несмотря на адекватную ингаляционную терапию комбинацией длительно действующих антихолинэргического препарата и  $\beta_2$ -агониста (в этих случаях эксперты Всемирной инициативы по борьбе с ХОЗЛ (GOLD) рекомендуют добавить азитромицин) и т. д.

#### Что необходимо учитывать при назначении эмпирической антибактериальной терапии в современной терапевтической/хирургической практике?

– Во-первых, спектр предполагаемых возбудителей заболевания, а также данные о распространении среди них резистентности к наиболее часто используемым АБ (региональные и локальные – в данном лечебном учреждении или его отделении). То есть выбранный АБ должен быть активным в отношении вероятного патогена. Во-вторых, фармакокинетические/фармакодинамические характеристики АБ. К примеру, ципрофлоксацин активен в отношении пневмококков, но его использование для лечения пневмококковых инфекций будет грубой врачебной ошибкой, поскольку польза от назначения фторхинолонов в подобных случаях возможна только тогда, когда отношение площади под фармакокинетической кривой к минимальной подавляющей концентрации АБ превышает 30, а при применении ципрофлоксацина оно составляет 18-22.

В-третьих, следует выбрать адекватную дозу препарата. Так, у больных с массой тела свыше 120 кг разовая доза цефтриаксона – 2,0 г, вместо привычной – 1,0 г. В-четвертых, наличие сопутствующих заболеваний. Тяжелые заболевания печени вынуждают отказаться от приема некоторых АБ (азитромицин, амоксициллин/клавуланат, моксифлоксацин и пр.), другие препараты назначаются в меньших дозах (клиндамицин, ко-тримоксазол и т. д.). В свою очередь, снижение функции почек влияет на разовую дозу многих АБ (она может снизиться) или режим дозирования (интервал между введением очередных доз может увеличиваться). В-пятых, необходимо учитывать путь введения АБ. Продленная инфузия пиперациллина/тазобактама у больных, находящихся в критическом состоянии, по сравнению с болюсным или кратковременным (за 30 мин) введением того же препарата ассоциируется с улучшением клинических исходов (повышением выживаемости). В-шестых, прием пациентом других лекарственных средств. Например, амоксициллин/клавуланат нельзя смешивать в растворах для внутривенного введения с кортикостероидами или растворами, содержащими глюкозу, либо декстрозу. При назначении аминагликозидов больным, получающим петлевые диуретики (фуросемид), существенно возрастает риск ототоксичности.

#### Можно ли ожидать ренессанса старых, давно забытых АБ или надежды на преодоление АБР следует связывать только с разработкой новых, сильных и мощных АБ?

– К сожалению, рассчитывать на появление в клиническом арсенале новых эффективных АБ в ближайшем будущем не приходится. Какие-то препараты, конечно, будут выведены на рынок, но их ничтожно мало.

Что касается возрождения старых АБ, то этот процесс продолжается уже много лет. Прежде всего следует упомянуть полимиксины (колистин и полимиксин В), а также фосфомицин (динатриевая соль для внутривенного введения). Сказанное отчасти относится и к нитрофурантоину. Этот препарат был внедрен в клиническую практику в далеком 1953 г. В связи с ростом устойчивости кишечной палочки к ко-тримоксазолу и фторхинолонам он снова выходит на передний план лечения больных с циститами.

#### Существуют ли немедикаментозные способы борьбы с АБР? Можно ли посредством пробиотиков, пребиотиков, иммуномодуляторов или других препаратов повысить чувствительность микроорганизмов к АБ?

– Технологии, альтернативные использованию АБ, можно разделить на заместительные (вещество, продукт или технология не классифицируются как традиционные АБ, но решают те же задачи, т. е. уничтожают или ингибируют рост бактерий) и комплементарные (используются вместе с АБ и существенно влияют на объемы рынка отдельных антибактериальных препаратов). К альтернативным технологиям относятся вакцинация, использование бактериофагов, пробиотиков, растительных лекарственных средств и многие другие. Способны ли они помочь в борьбе с АБР? Несомненно, да.

Растительные лекарственные средства уже сейчас широко используются при лечении нетяжелых вирусно-бактериальных инфекций – синуситов и острого бронхита. Возможно, они найдут свое место в профилактике инфекций (и, соответственно, предупреждении последующего назначения АБ), а также в терапии инфекций с множественной АБР возбудителя. Мне, по крайней мере, приходилось видеть успешные экспериментальные работы на эту тему.

Немалый потенциал содержат в себе и пробиотики – живые микроорганизмы, которые при использовании в адекватных количествах оказывают пользу для здоровья организма-хозяина. Пребиотики же не имеют самостоятельного значения, поскольку представляют собой неперевариваемые пищевые добавки (фруктоолигосахариды, инулин, трансгалактозиллированные или соевые олигосахариды), которые избирательно способствуют пролиферации пробиотиков, однако могут быть эффективны в сочетании с последними (такие комбинации называются синбиотиками).

Возможными направлениями применения пробиотиков для борьбы с АБР (вместе с пребиотиками или без них) могут быть: профилактика колонизации слизистых антибиотикорезистентными бактериями; использование пробиотиков с лечебной целью (вместо АБ); профилактика инфекций (и последующего приема АБ); профилактика инфекционных осложнений антибактериальной терапии, которые могут потребовать изменения режима назначения АБ (например, антибиотикассоциированной диареи, вызванной неконтролируемым размножением токсигенных штаммов *Clostridium difficile*). Обнадеживающие клинические данные получены по каждому из перечисленных направлений, а их обсуждение может стать темой отдельного интервью.

Подготовила Елена Николаева



**Науково-практична конференція  
ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ УЇК-ЕНД: ВІКОВІ АСПЕКТИ**  
Полтава  
14-16 лютого 2019

**ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦІЇ**

- ✓ фактори ризику та причини захворювань шлунково-кишкового тракту;
- ✓ вдосконалення діагностики та лікування захворювань шлунково-кишкового тракту;
- ✓ розбір складних клінічних випадків;
- ✓ вікові особливості перебігу захворювань шлунково-кишкового тракту.

**ДО УЧАСТІ ЗАПРОШУЮТЬСЯ**  
гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, педіатри, дієтологи та лікарі інших спеціальностей

Співголова організаційного комітету  
доктор медичних наук, професор  
**Скрипник І.М.**

Співголова організаційного комітету  
доктор медичних наук, професор  
**Белоусова О.Ю.**

**ОРГКОМІТЕТ:**  
Олег Могильний +38 067 548-49-09 [oleg.mogilnyi@mamo.kiev.ua](mailto:oleg.mogilnyi@mamo.kiev.ua)  
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59 [manager@mamo.kiev.ua](mailto:manager@mamo.kiev.ua)  
Артем Бараннік +38 067 499-83-31 [info@mamo.kiev.ua](mailto:info@mamo.kiev.ua)

**УКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ НЕЙРОХІРУРГІВ**

ДУ «ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. АКАД. А.П. РОМОДАНОВА НАМН УКРАЇНИ»  
ЦЕНТР НЕЙРОХІРУРГІЇ КЛІНІЧНОЇ ЛІКАРНІ «ФЕОФАНІЯ»  
ГО «МІЖНАРОДНА АСОЦІАЦІЯ МЕДИЦИНИ»

Щорічна конференція Асоціації нейрохірургів України з міжнародною участю

**«Шляхи поліпшення функціональних результатів лікування у нейрохірургії»**

с.Полянція, Івано-Франківська обл., 13-15 березня 2019 р.  
Готель «Фомич»

Триденна програма включатиме обговорення та інтерактивні дискусії присвячені актуальним питанням сучасної нейрохірургії:

- нейро-ендоскопії;
- мінімально-інвазивній нейрохірургії;
- нейрореанімації та нейроанестезіології;
- ендovasкулярній нейрохірургії;
- функціональній нейрохірургії;
- Нейрореабілітації;
- дитячій нейрохірургії та нейроонкології.

**Мова: українська, англійська, російська без синхронного перекладу**

**Реєстрація та додаткова інформація на сайті**  
[2019.uwnsm.com.ua](http://2019.uwnsm.com.ua)

**ОРГКОМІТЕТ:**  
Олег Могильний +38 067 548-49-09 [oleg.mogilnyi@mamo.kiev.ua](mailto:oleg.mogilnyi@mamo.kiev.ua)  
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59 [manager@mamo.kiev.ua](mailto:manager@mamo.kiev.ua)  
Артем Бараннік +38 067 499-83-31 [info@mamo.kiev.ua](mailto:info@mamo.kiev.ua)

**ОРГКОМІТЕТ:**  
Олег Могильний +38 067 548-49-09 [oleg.mogilnyi@mamo.kiev.ua](mailto:oleg.mogilnyi@mamo.kiev.ua)  
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59 [manager@mamo.kiev.ua](mailto:manager@mamo.kiev.ua)  
Артем Бараннік +38 067 499-83-31 [info@mamo.kiev.ua](mailto:info@mamo.kiev.ua)

# Оптимізація лікування пневмонії: індивідуальний діагностично-лікувальний підхід

**Світова статистика свідчить, що пневмонія посідає третє місце серед причин смерті (World Health Organization, 2016). Захворюваність і смертність, тривале перебування в стаціонарі та значні витрати на лікування пов'язані насамперед із бактеріальною – як негоспітальною (НП), так і госпітальною (ГП) – пневмонією (Eber M. et al., 2010; Gibson G. et al., 2013; Park H. et al., 2015). Найтяжчий перебіг і найвищий рівень смертності спостерігаються при вентилятор-асоційованій пневмонії (ВАП) (Kyaw M. et al., 2015). Майже половина всіх випадків сепсису й септичного шоку спричинені пневмонією (Martin G., 2012).**

Відповідно до наявних діагностичних критеріїв, пневмонію слід підозрювати в разі появи ознак системної інфекції (лейкоцитоз, гарячка, озноб), респіраторних симптомів (задишка, кашель, харкотиння) та нових радіографічних інфільтративних змін у легенях (Wunderink R., Waterer G., 2014). Проте таким критеріям може відповідати щонайменше три різні ситуації – бактеріальна пневмонія, вірусна пневмонія, неінфекційні запальні респіраторні захворювання, диференціація яких має вирішальне значення для успішності та ефективності лікування.

Більшість тестів, які використовуються на сьогодні для встановлення діагнозу та виявлення збудника, застаріли й мають погані характеристики. Наприклад, чутливість рентгенографії легень не перевищує 50% із позитивним прогностичним значенням <30% (Self W. et al., 2013). Ситуація значно погіршується в пацієнтів із супутніми серцево-легеневими захворюваннями та імуносупресією, котрі мають найвищий ризик смерті від респіраторних інфекцій нижніх дихальних шляхів (Gautam S. et al., 2018).

Другим ключовим діагностичним тестом є запропонований у XIX столітті мікробіологічний метод, що залишається золотим стандартом для виявлення бактерій і грибків та визначення їхньої протимікробної чутливості. Цей метод має два недоліки: 1) низька чутливість, що не дає змоги виявити збудника в 50% випадків ГП та 60% НП (Waters B., Muscedere J., 2015; Jain S. et al., 2015); 2) тривалий час до отримання результату – 36-72 год для бактеріальних інфекцій та ≥2 тиж для грибкових інфекцій. Останній зумовлює необхідність призначати антибіотики емпірично, що особливо небезпечно в разі мультирезистентності збудника. При грибкових інфекціях ситуація взагалі стає критичною, оскільки емпіричні протигрибкові засоби призначають лише при нейтропенії (Bosshard P., 2011).

Більше того, часто антибіотики, переважно широкого спектра, призначають навіть тоді, коли в цьому насправді немає потреби, що призводить до виникнення резистентності мікробів, яка, на думку експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, є однією з найбільш глобальних загроз для здоров'я людини (Bush K. et al., 2011; US Centers for Disease Control and Prevention, 2013; Murphy T., 2015).

Окрім того, надмірне застосування антибіотиків підвищує ризик розвитку реакцій гіперчутливості – анафілаксії, токсичного епідермального некролізу, медикаментозного висипу з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром). Ще однією небезпекою є несприятливі взаємодії з іншими лікарськими засобами та клас-специфічна токсичність, зокрема нефротоксичність ванкоміцину,

аміноглікозидів, амфотерицину та поліміксинів (Mehta R. et al., 2004; Perazella M., 2012). Описані нові механізми токсичності бактерицидних антибіотиків – здатність спричиняти дисфункцію мітохондрій та окисне ушкодження (Kalghatgi S. et al., 2013).

Антибіотики зумовлюють дисбіоз із тривалим порушенням мікробіомів кишечника та легень (Zaura E. et al., 2015). Його наслідками є вторинні інфекції, зокрема *Clostridium difficile*, яка лише у США є причиною близько 29 тис. смертей на рік (Lessa F. et al., 2015). Дослідження на тваринах доводять, що дисбіоз кишечника підвищує схильність до пневмонії (McAleer J., Kolls J., 2018; Budden K. et al., 2017; Schuijt T. et al., 2016). У цих умовах можлива активізація умовно-патогенної флори, що викликає вторинну пневмонію (Nakansson A. et al., 2018). Змінюється також реакція організму на інфекцію, що має значення в патогенезі цукрового діабету, астми, атеросклерозу й запальних захворювань кишечника (Lynch S., Pedersen O., 2016; Sommer F. et al., 2017).

## Альтернативні діагностично-лікувальні підходи

Насамперед потрібно брати до уваги фахові методичні рекомендації, що узагальнюють сучасні доказові дані ведення ГП, НП і ВАП (Mandell L. et al., 2007; Kalil A. et al., 2016). Проте вони мають обмежене значення в разі рідкісних інфекцій та в особливих категоріях пацієнтів із порушеною імунною чи серцево-легеневою функцією. Значні проблеми виникають і при критичному перебігу хвороби. Тоді слід застосовувати іншу стратегію – індивідуальний підхід (рис.), що потребує

вичерпного уявлення про механізми хвороби, їх оцінку в конкретного пацієнта за допомогою сучасних методів, молекулярного опису збудника, особливостей макроорганізму й імунологічних явищ, які виникають унаслідок їх взаємодії. Це дає змогу застосовувати цілеспрямовану терапію для їх корекції (Gautam S. et al., 2018).

Практична реалізація персоналізованого ведення хворого на пневмонію насамперед визначається клінічною ситуацією. Це може бути пацієнт із легкою формою НП без супутніх обтяжувальних факторів, якого можна лікувати в амбулаторних умовах, і пацієнт, який потребує госпіталізації чи навіть лікування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ).

В амбулаторних умовах немає ні можливості, ні потреби в застосуванні складних діагностичних процедур, таких як забір матеріалу шляхом бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) чи бронхоскопії. У цьому випадку основним завданням є швидка й надійна диференціація бактеріальної та вірусної пневмонії й неінфекційного захворювання легень. Із цією метою можна застосувати кількісну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Через непрактичність очікування результатів мікробіологічного дослідження для вибору антибіотика ідентифікацію збудника слід проводити за допомогою швидких методів – вірусні ПЛР на матеріалі з верхніх дихальних шляхів, мас-спектрометрія харкотиння та/або визначення біомаркерів, асоційованих із патогенами (наприклад, пневмококовий антиген у сечі). У такий спосіб можна довести наявність інфекції та розпочати лікування препаратами, до яких збудник чутливий, зменшуючи надмірне використання антибіотиків і, як наслідок, поширення резистентності.

Натомість при тяжкому перебігу пневмонії, що потребує лікування у ВІТ, мають використовуватися складніші та дорожчі діагностичні методи. Наприклад, транскриптомний аналіз для виявлення кандидатів на цільову імунomodуляцію, оскільки вартість стероїдів, які зменшують тривалість перебування у ВІТ, але мають багато побічних ефектів, зіставна з вартістю проведення таких досліджень. Для швидкого вибору високоселективних антибіотиків можна проводити мікробне секвенування нового покоління.

Ідеальний терапевтичний режим включає селективні протимікробні препарати з мінімальною токсичною дією на макроорганізм і спеціальну імунomodуляцію, щоб повернути пацієнта до преморбідного стану (Gautam S. et al., 2018).

## Сучасні методи виявлення збудника

**Біомаркери** виявляють обмежену кількість збудників і не дають інформації про їхню чутливість до антибіотиків, але їх визначення є недорогим, широкодоступним і швидким, а в деяких випадках високоспецифічним. Це, наприклад, визначення антигенів легіонел, пневмокока та гістоплазми в сечі, антитіл до мікоплазм і хламідій, галактоманану (пов'язаний з аспергільозом) і β-глюкану (неспецифічний грибковий маркер). Так, визначення пневмококового антигена в сечі подвоїло виявлення збудника при НП (9,4 проти 5,4%), хоча цей тест був нечутливим у 40% випадків (Wunderink R. et al., 2018).

**ПЛР** надзвичайно ефективна для діагностики вірусної інфекції та широко використовується для виявлення респіраторних вірусів у верхніх дихальних шляхах. Обмеження методу: дисоціація між інфекціями верхніх і нижніх дихальних шляхів, погана чутливість до герпес-вірусів, зокрема вірусу простого герпесу (HSV) та цитомегаловірусу (CMV). Цей метод можна застосовувати й для діагностики бактеріальних інфекцій, зокрема для виявлення гена *MecA* в *Staphylococcus aureus*. Кількісна ПЛР дає змогу оцінити ступінь відносного мікробного навантаження та патогенне домінування, що є важливим показником потенційної патогенності. Перевагою ПЛР є швидкість отримання відповіді, що дає можливість за 2-4 год призначити потрібний препарат. Це зменшує емпіричне (сліпе) застосування антибіотиків (Houck P. et al., 2004; Garin N., Marti C., 2016).

**Матрично-активована лазерна десорбційно-іонізаційна час-пролітна мас-спектрометрія (MALDI-TOF MS)** ідентифікує збудник шляхом протеомного профілювання. Цей метод є недорогим і дає змогу отримати результат за лічені хвилини (Angeletti S., 2017). Він не лише ідентифікує патогенні мікроорганізми, а й дозволяє з'ясувати механізми резистентності: виявлення продуктів гідролізу β-лактаму, ацетилювання фторхінолону чи білків, що її викликають, пеніцилін-зв'язувального білка 2a, що зумовлює стійкість *S. aureus* до метициліну (Oviano M. et al., 2017; Griffin P. et al., 2012). Розробляються додаткові методики, що дають змогу безпосередньо оцінювати чутливість до антибіотиків шляхом вимірювання стабільної інкорпорації в білках мічених



Рис. Персоналізований підхід до діагностики та лікування пневмонії

ізотопом амінокислот, що є сурогатним параметром швидкого мікробного росту (Jung J. et al., 2014).

**Мікробне секвенування нового покоління** (NGS – next generation sequencing) може визначити нуклеотидні послідовності частини (16S rPHK) або цілого (WGS) бактеріального геному за один робочий цикл, що триває декілька годин. Це дає інформацію про вірулентність і резистентність збудника, а також його тип, що важливо для вивчення сплахів інфекції. Ці методи дають змогу всебічно та неупереджено вивчати дихальні мікробіоти й ідентифікувати мікроорганізми, які погано ростуть у поживних середовищах, наприклад мікобактерії, хламідії тощо (Kemp M. et al., 2010; Woo P. et al., 2008). Аналіз послідовності 16S rPHK – швидкий і недорогий метод порівняно з WGS, але він не дає уявлення про нерибосомальні гени, в тому числі ті, що опосередковують резистентність і вірулентність. На основі методики WGS наразі проводяться створення каталогів локусів резистентності, що дозволить прогнозувати сприйнятливості мікробів до антибіотиків (Ellington M. et al., 2017; Li Y. et al., 2017; Coll F. et al., 2018; Nguyen M. et al., 2018). Іншим важливим завданням методів мікробного секвенування є диференціація справжніх патогенів, колонізаторів і корисних коменсалів. Одним із простих методів визначення патогенів є демонстрація їх екологічного домінування в бактеріальній популяції (Dickson R. et al., 2014; Kelly B. et al., 2016; Yin Y. et al., 2017); надійнішим – виявлення генів і факторів вірулентності, котрі експресуються після того, як мікроб набуває патогенних властивостей (Morschhauser J., 2010; Coates R., 2014). Через високу вартість і малу доступність цей метод використовується лише в розвинених країнах у критично хворих осіб або в пацієнтів із хронічними респіраторними інфекціями.

#### Персоналізоване лікування та оцінка його ефективності

Маючи дані, які підтверджують наявність пневмонії, ідентифікованого збудника та його чутливості, і дані про стан імунітету пацієнта, можна скласти план лікування з такими цілями: 1) зниження мікробного навантаження – антибіотики та підтримка механізмів внутрішньої опірності; 2) оптимізація здатності до відновлення через пригнічення гіперактивних і неадаптивних імунних шляхів (Gautam S. et al., 2018).

Кліренс бактерій у хворих на пневмонію визначається співвідношенням опірності макроорганізму та впливу протимікробних препаратів. Деякі пацієнти можуть мати досить міцний імунітет для ерадикації інфекції навіть без антибактеріальної терапії. Протилежна ситуація – в пацієнтів із нейтропенією, що залежать від антибіотиків до повного одужання. Більшість хворих перебувають у діапазоні між цими крайнощами, тому лікар відповідає за індивідуалізацію схеми призначення антибіотиків, щоб досягти максимального ефекту з мінімальною негативною дією. Тут мають значення вибір антибіотика, його доза та тривалість застосування, а також застосування непротимікробних препаратів, зокрема рекомбінантних протимікробних пептидів (Gautam S. et al., 2018).

**Антибіотикотерапія при бактеріальній пневмонії** докладно розглянута в другій частині (див. у наступному номері).

**Протимікробна терапія при вірусній пневмонії.** У 36% пацієнтів, які лікувались у ВІТ із приводу тяжкої НП, виявляли вірус без бактеріальної коінфекції

в рідині БАЛ. Найчастішими збудниками були: риновірус – 23,6%, вірус парагрипу – 20,8%, метапневмовірус людини – 18,1%, вірус грипу – 16,7%, респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) – 13,9% (Choi S. et al., 2012). На сьогодні при грипі рекомендовано застосовувати інгібітори нейрамінідази (озелтамівір). Специфічне лікування інших вірусних інфекцій залишається невизначеним. Високу ефективність у разі інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів, зумовлених RSV при гематоонкологічних хворобах, продемонстрував рибавірин із мінімумом побічних ефектів при пероральному застосуванні. Він також ефективний проти вірусів парагрипу та метапневмовірусу людини (Waghmare A. et al., 2016; Gorcea C. et al., 2017; Trang T. et al., 2018).

У 21% пацієнтів без імунodefіциту, що перебувають на тривалій механічній вентиляції легень, виявляють бронхопневмонію із високим титром HSV у рідині БАЛ і специфічні для герпетичної інфекції ядерні включення (Luyt C. et al., 2007). Іншим частим збудником у цієї категорії пацієнтів є CMV (Parazian L. et al., 2016). Ці інфекції лікують у хворих із імунodefіцитами, проте імунокомпетентним особам терапія також показана (Waghmare A. et al., 2016).

**Інші види терапії, спрямовані на збудника.** Замість антибіотиків при пневмонії можна застосовувати синтетичні протимікробні пептиди, літичні бактеріофаги, нейтралізуючі антитіла чи антитіла, спрямовані на токсини патогену, наприклад пневмолізін (de la Fuente-Nunez C. et al., 2017; Yang H. et al., 2014; Corti D. et al., 2017; Anderson R., Feldman C., 2017). Наразі активно вивчаються літичні бактеріофаги – віруси з потужним бактерицидним впливом на реплікативні форми бактерій, високоспецифічні до певних видів, що мінімізує дисбіотичний вплив. Окрім того, вони мають низький потенціал щодо розвитку протимікробної резистентності чи токсичності (Bodier-Montagutelli E. et al., 2017).

**Терапія, спрямована на підвищення опірності макроорганізму.** Прикладом такої стратегії є імунотерапія, котру на сьогодні застосовують переважно при хронічних інфекціях (туберкульозі, аспергільозі) за відсутності належного ефекту від антибіотиків (Salzer H. et al., 2016; Armstrong-James D. et al., 2017). При гострій пневмонії вивчаються терапія химерним антигенним Т-рецептором і додаткова терапія цитокінами. Описано випадок одужання пацієнта з ідіопатичною лімфопенією CD41 і рефрактерною до антибіотиків хворобою легень, спричиною *Mycobacterium avium-intracellulare*, після введення рекомбінантного інтерлейкіну-2 (Trojan T. et al., 2009).

Варто також покращувати загальну опірність, наприклад стимулювати кашель і мукоциліарний кліренс шляхом покращення реології слизу, насамперед у критично хворих та інтубованих пацієнтів (Nakagawa N. et al., 2005; Konrad F. et al., 1994). Із цією метою вивчається ефективність модулятора CFTR (муковісцидозного трансмембранного регулятора провідності) івакафтору (Van Goor F. et al., 2009; Solomon G. et al., 2017).

**Терапія, що покращує здатність до відновлення макроорганізму.** Здебільшого тяжкість перебігу пневмонії визначається не вірулентністю збудника, а дефектами реакції макроорганізму на патоген. Це зумовлено ушкодженням важливих механізмів імунологічного захисту чи надмірним запаленням. На останній механізм орієнтовані імунодепресанти, але на практиці глюкокортикоїди істотно пригнічують обидва механізми.

Проте при одночасному застосуванні антибіотиків механізми резистентності відіграють менш важливу роль у ліквідації мікробів, отож застосування імуносупресорів у цій ситуації є виправданим (Gautam S. et al., 2018). З огляду на це особливо корисними є макроліди, які не лише знищують збудник, а й зменшують запалення. Це доведено результатами метааналізу, що демонструють зменшення смертності від НП навіть у пацієнтів із резистентними до макролідів збудниками (Sligl W. et al., 2014).

З іншого боку, протимікробна терапія може загострювати імунологічні розлади. Внаслідок лізису патогенів вивільняються патоген-асоційовані молекулярні патерни (PAMP) – реакція Яриша – Герксгеймера. Наприклад, у хворих на СНІД дефекти імунітету призводять до значної проліферації грибків у легенях. Початок протимікробної терапії спричиняє їх лізис із масивним вивільненням компонентів клітинної стінки (β-глюкан), що стимулює інтенсивну запальну реакцію через дектин-1 аж до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому (Kutty G. et al., 2016). Тому з метою уникнення цієї імунопатологічної реакції необхідно одночасно призначати кортикостероїди. Сироватковий рівень С-реактивного протеїну >150 мг/дл у хворих на пневмонію є маркером запальної відповіді й може бути критерієм призначення кортикостероїдів для зменшення патологічного запалення (Torres A. et al., 2015; Blum C. et al., 2015).

Вивчається також можливість застосування антагоністів рецепторів розпізнавання патогенів, які в принципі можуть повністю зупинити виникнення запалення під дією збудника (Joosten L. et al., 2016). Проте ця стратегія потребує подальшого вивчення й може бути прийнятною лише на ранніх стадіях хвороби (Lima C. et al., 2015).

**Вторинна терапія, спрямована на наслідки інфекції та лікування.** У пацієнтів з адекватною імунною відповіддю легенева інфекція перебігає без ускладнень завдяки швидкому видаленню збудника та розрешенню запалення. Проте тяжка інфекція в осіб із порушеною здатністю до відновлення може спричинити сепсис.

**Розрішення запалення.** Початкова стадія сепсису проявляється надмірною запальною реакцією на мікробні PAMP і DAMP (молекулярні патерни, асоційовані з безпекою), які утворюються внаслідок ушкодження тканин. Далі виникає низка тісно пов'язаних і взаємопідсилювальних процесів активації: 1) комплементу; 2) ендотеліальних клітин → набряк тканин, вихід лейкоцитів за межі судин; 3) нейтрофілів → окисні та протеазні ушкодження; 4) згортання → мікротромбоз, коагулопатія. Кінцевим результатом є тяжке системне запалення, котрому протидіють численні імунні механізми: елімінація прозапальних цитокінів, апоптоз і еферозитоз нейтрофілів, зміна запального фенотипу макрофагів на репаративний (Fullerton J., Gilroy D., 2016).

Нині вивчається застосування ліпідів – резолвінів, ліпоксинів, марезинів – із метою розрешення запалення (Serhan C., 2017). Встановлено захисну роль ацетилсаліцилової кислоти при НП, яка стимулює утворення потужних ліпоксинів (Falcone M. et al., 2015, 2016; Spite M., Serhan C., 2010); триває її вивчення при сепсисі (Eisen D. et al., 2017). Аналогічну дію мають статини, проте дані щодо їх користі при пневмонії поки що суперечливі (Novack V. et al., 2012; Batais M. et al., 2017).

**Корекція імуносупресії.** При вірусній і бактеріальній інфекції пригнічується

місцева імунна відповідь у легенях. Якщо пневмонія прогресує до сепсису, приблизно через 3 дні виникає глибока імуносупресія, що істотно підвищує ризик вторинних інфекцій, близько половина з яких є респіраторними (van Vught L. et al., 2016). Ця пізня стадія сепсису, відома як SARS-синдром (компенсаторний синдром протизапальної відповіді), зумовлює високу смертність (Hotchkiss R., 2003, 2013).

Гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулювальний фактор (GM-CSF) сприяє утворенню гранулоцитів, посилює їх виживання, фагоцитарну функцію та проникнення в тканини. Він також відновлює білок HLA-DR, зниження якого є важливим біомаркером імунопаралічу при сепсисі. Ефективність і безпечність GM-CSF доведена в подвійному сліпому багаточетовому дослідженні в пацієнтів із низькою експресією HLA-DR. Під впливом GM-CSF експресія HLA-DR повністю нормалізувалася, спостерігалось зменшення тривалості механічної вентиляції та перебування у ВІТ порівняно з групою плацебо (Meisel C. et al., 2009).

Інтерферон-γ, цитокин Т-хелперів 1, є потужним стимулятором гранулоцитів, що сприяє кліренсу бактерій і грибків. Його використання в людини поки що мало вивчене, але є дані про добру переносимість та ефективність у певних категоріях хворих, зокрема при аспергільозі й кандидозі (Dignani M. et al., 2005; Armstrong-James D. et al., 2010).

Інтерлейкін-7 переважно впливає на адаптивний імунітет, сприяючи проліферації Т-клітин, їх активації, виживанню та проникненню в інфіковані тканини. Наразі вивчається можливість його застосування при пневмонії та сепсисі (Boomer J. et al., 2011; Shindo Y. et al., 2017; Jensen I. et al., 2018).

**Захист і відновлення мікробіому.** Наслідком антибактеріальної терапії є викорінення коменсалів, які пригнічують надмірний ріст патогенних бактерій (Buffie C., Pamer E., 2013). Окрім того, метаболізуючи харчові волокна, кишковий мікробіом синтезує коротколанцюгові жирні кислоти, що позитивно впливають на системний імунітет і забезпечують цілісність епітелію кишечника. Дисбіоз порушує ці механізми, призводить до транслокації кишкових бактерій і PAMP, унаслідок чого виникає тривале тліюче місцеве запалення, а іноді – явна інфекція (Kitsios G. et al., 2017; Meng M. et al., 2017). Також дисбіоз підвищує ризик розвитку пневмонії, про що згадувалося вище.

Крім мінімізації негативного впливу антибіотиків, існує декілька варіантів захисту мікробіому. Наприклад, паралельне застосування ентеросорбентів, які знижують кишкову концентрацію антибіотика без істотного впливу на його концентрацію в плазмі, тим самим захищаючи кишковий мікробіом (de Gunzburg J. et al., 2018). Іншим варіантом є використання пероральних пробіотиків, що знижує частоту ВАП приблизно на 20% і зменшує колонізацію *Pseudomonas aeruginosa* в дихальних шляхах (Forestier C. et al., 2008; Siempos I., Ntaidou T., Hua F. et al., 2016). Нещодавно проведений метааналіз виявив статистично значущу користь від застосування пробіотиків у критично хворих осіб (Manzanares W. et al., 2016). Є також докази істотного зменшення ризику інфекції *Clostridium difficile* за умови їх використання (Goldenberg J. et al., 2017).

Далі буде.

Підготувала Ольга Королюк



## Дорогі колеги!

Вітаю вас з Новим роком та Різдвом Христовим!

Зимові свята є особливими для кожного з нас.

Якщо свято Нового року — це час оновлення та оптимізму, то Різдво Христове — це свято надії і миру, доброї волі та благодійності.

Бажаю вам міцного здоров'я, щирого кохання, фінансового підйому, сонячного настрою та радості від кожного нового дня.

Нехай у наступному році на вас чекають нові перспективи, життєвий успіх, добробут та процвітання!



**Олександр Доровський,**

голова наглядової ради ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»

## У новий рік — з новими можливостями лікування в педіатрії

**Основна вимога до лікарських засобів, що застосовуються в педіатрії, — висока безпечність препарату. Уже не перший рік група компаній «Здоров'я» віртуозно поєднує ефективність і безпечність у своїх препаратах для використання в педіатричній практиці.**

На сьогодні в арсеналі «Здоров'я» — більше 48 найменувань таких відомих педіатричних препаратів у різних формах та дозуваннях, як Аквамекс, АлергоМакс, Алтемікс, Ангілекс, Ацетал, БронхоМакс, Вітамін D<sub>3</sub>, Гліцеринові супозиторії, Грипоцитрон Бальзам, Грипоцитрон-Бронхо, Грипоцитрон Кідс, Грипоцитрон Риніс, Диметинден-Здоров'я, Ібунорм Бебі, Метизолон, Назо Бебі, Назо-спрей Бебі, Ніфурозид-Здоров'я, Отикаїн-Здоров'я, Парацетамол Бебі, Парацетамол супозиторії, Ре-Соль, Сорбентогель, Слабілак-Здоров'я, Хепідерм-Здоров'я тощо. Цей список продовжує поповнюватися, тому що існує реальна потреба в препаратах, адаптованих для дітей за лікарською формою, дозою, складом і профілем безпеки.

У 2018 р. на ринку з'явилися нові препарати — Диметинден-Здоров'я® краплі для лікування алергічних захворювань, препарат вітаміну D<sub>3</sub> у формі орального розчину 15 000 МО/мл, дитячий назальний деконгестант Назо Бебі® для полегшення симптомів застуди.

У квітні цього року компанія «Здоров'я» випустила на ринок перший генерик амброксолу, який можна використовувати у вигляді інгаляції, — Амброксол-Здоров'я. Тепер лікування кашлю при застудних захворюваннях із застосуванням препарату Амброксол-Здоров'я у формі розчину для інгаляцій значно збільшить кількість пацієнтів, які зможуть дозволити собі сучасне лікування з використанням небудайзера. Компанія «Здоров'я» дуже добре відома препаратами для лікування горла, що стали одними з лідерів у своїх фармакотерапевтичних групах, наприклад Ангілекс-Здоров'я. У червні 2018 року компанія першою випустила генерик імпорного препарату, що містить комбінацію повідон-йоду та аллантоїну, — Бетайод плюс для лікування інфекційних захворювань ротової порожнини та горла. Бетайод плюс представлений у 2 формах: ополіскувач для горла (концентрат по 50 мл) і спрей для ротової порожнини (30 і 50 мл). Ще дві новинки 2018 року — Аргінін актив і Магнемакс-Здоров'я. Аргінін актив у формі розчину для перорального застосування містить такі важливі амінокислоти, як аргінін і бетаїн; може застосовуватися як засіб для корекції ацетонемічних станів у дітей віком від 3 років та для підвищення апетиту при порушенні обмінних процесів. Магнемакс-Здоров'я — перший препарат вітчизняного виробництва у формі орального розчину, який можна використовувати немовлятам і дітям для лікування підтвердженого дефіциту магнію в організмі.

Також у 2018 р. вийшов новий антацидний препарат Гастраль суспензія на основі натрію альгінату, натрію гідрокарбонату, кальцію карбонату. Новий засіб зможуть використовувати маленькі пацієнти та вагітні жінки для боротьби з печією та іншими симптомами гастроєзофагального рефлюксу.

У 2019 р. на ринку з'являться ще декілька нових препаратів. Зокрема, Диметинден-Здоров'я® у формі таблеток та Ферролек® у трьох лікарських формах (крапель, сиропу та м'яких капсул) для корекції залізодефіциту в дітей від народження.

Новинкою стане препарат Ністатин-Здоров'я, що рекомендується застосовувати в педіатричній практиці для лікування стоматитів. До складу цього лікарського засобу входить ністатин, який вперше на вітчизняному фармацевтичному ринку буде представлений у формі суспензії. Крім того, заплановано випуск препарату Діосмектит — першого генерика імпорного лікарського засобу, який містить у своєму складі діосмектит, що використовується для лікування діареї в дорослих, дітей і немовлят.

На сьогодні компанія «Здоров'я» — єдина вітчизняна компанія в Україні, яка має в портфелі найбільший спектр педіатричних лікарських засобів та щорічно продовжує виводити на ринок нові сучасні препарати, що забезпечують потребу в лікуванні багатьох напрямів дитячих хвороб, а саме: ГРВІ, гастроентерологічні розлади, дерматологічні захворювання, захворювання бронхолегеневої системи, алергічні прояви та порушення, пов'язані з обміном речовин.

Замість висновків зауважимо, що «Здоров'я» — фармацевтична компанія з понад 110-річною історією, яка сьогодні входить до переліку провідних фармкомпаній України. Завдяки великій виробничій базі компанія успішно конкурує зі світовими лідерами фарміндустрії не лише щодо кількості представлених на ринку препаратів, але й щодо їх високої якості. У компанії функціонує власний відділ наукових розробок, який безперервно працює в напрямі створення нових перспективних молекул і поліпшення існуючих зразків. Практикуючому лікарю важливо мати це на увазі, оскільки вітчизняні препарати перестали бути вимушеною дешевою альтернативою іноземним лікам. Українські засоби на сьогодні якісні, високотехнологічні, відповідають міжнародним стандартам і стають надійними інструментами в щоденній практиці лікаря. Асортимент препаратів «Здоров'я» — яскраве цьому підтвердження.

Таблиця. Клінічні ситуації, в яких можуть застосовуватися препарати компанії «Здоров'я»

Уже представлені на ринку препарати		
Назва препарату	Вікова група	Клінічне застосування
<b>Лікування ГРВІ (назальні форми)</b>		
Аквамакс краплі, спрей	Немає обмежень за віком	Нежить
Грипоцитрон Риніс краплі, спрей	Назальні краплі з 1 року, спрей — з 6 років	
Назо-спрей Бебі	Діти віком 1-6 років	
Назо Бебі краплі	Від народження	
<b>Лікування ГРВІ (пероральні форми)</b>		
Грипоцитрон Кідс Лимон порошок	Діти віком від 2 до 12 років	Нежить, підвищення температури тіла, біль різного походження
Грипоцитрон Кідс Оранж порошок		
Ібунорм Бебі суспензія	Діти віком від 3 міс до 12 років (з масою тіла ≥5 кг)	Підвищення температури тіла, біль різного походження
Парацетамол Бебі суспензія	Діти від 2 міс до 12 років	
<b>Лікування ГРВІ (місцеві форми)</b>		
Грипоцитрон бальзам	Діти віком від 3 років	Лікування симптомів ГРВІ
Ангілекс-Здоров'я ополіскувач і спрей	Діти віком від 6 років	Запалення горла
Бетайод плюс ополіскувач і спрей	Ополіскувач — діти віком від 6 років Спрей — діти віком від 8 років	
Парацетамол супозиторії ректальні	Супозиторії по 80 мг для дітей віком 14 міс (маса тіла 4-6 кг), по 160 мг — для дітей 6-12 міс (маса тіла 8-12 кг)	Підвищення температури тіла, біль різного походження
Отикаїн-Здоров'я краплі	Немовлята	Лікування отиту
<b>Дерматологічні захворювання</b>		
Метизолон крем	Діти віком від 4 міс	Атопічний дерматит, дитяча екзема
Хепідерм-Здоров'я крем	Немає вікових обмежень	Пелюшковий дерматит
<b>Гастроентерологічні розлади</b>		
Гліцеринові супозиторії	Від народження	Запори різної етіології
Слабілак-Здоров'я краплі	Діти від 4 років	
Гастраль м'ятна суспензія	Діти віком від 6 років	Шлунково-стравохідний рефлюкс, у тому числі у вагітних
Ре-Соль порошок	Немає обмежень за віком	Інтоксикаційний синдром
Сорбентогель гель оральний	Від народження	
Ніфурозид-Здоров'я суспензія	Від 1 міс	Кишкова інфекція
<b>Лікування гострих і хронічних захворювань бронхолегеневої системи</b>		
Ацетал таблетки	Дітям від 2 років	Кашель з відходженням мокротиння
Ацетал С порошок		
Амброксол-Здоров'я, розчин для інгаляцій та перорального застосування	Від народження	
Грипоцитрон-Бронхо, краплі та сироп	Краплі дітям від 2 міс Сироп дітям від 3 років	Симптоматичне лікування кашлю без відходження мокротиння
Бронхомакс сироп	Від 2 років	Запалення верхніх дихальних шляхів
<b>Лікування порушень, пов'язаних з обміном речовин</b>		
Аргінін актив розчин пероральний	Від 3 років	Ацетонемічний стан, поліпшення апетиту
Магнемакс-Здоров'я розчин пероральний	Від 1 року	Лікування підтвердженого дефіциту магнію в організмі
Вітамін D <sub>3</sub> краплі	Діти з 2-го тижня життя	Профілактика рахіту
<b>Лікування алергічних реакцій</b>		
Алергомакс сироп	Діти віком від 6 міс	Алергічні захворювання
Диметинден краплі	Від 1 міс	
<b>З'являться в аптеках у 2019 році</b>		
Диметинден-Здоров'я, таблетки	Від 3 років	Алергічні захворювання
Ністатин-Здоров'я, суспензія	Від народження	Кандидозний стоматит
Ферролек у формі крапель, сиропу, м'яких капсул	Діти від народження	Залізодефіцитна анемія
Діосмектит порошок	Від народження	Лікування діареї



В.С. Копча, д.м.н., професор, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

# Сепсис – синдром чи інфекційна хвороба? Еволюція дилеми

Не так важливе знання, як розуміння, тобто не лише обізнаність, але й проникнення в суть.  
Р. Декарт

**Взялися за написання цієї статті спонукали дві обставини. Перша – редакторська діяльність. Беручи участь у редагуванні роботи одного науковця, натрапив на беззастережне тлумачення ним сепсису як «синдрому системної запальної відповіді – ССЗВ, або SIRS». Друга – клінічний випадок, який у силу обставин майже збігся в часі з опрацюванням заданої теми.**

Сепсис – украй тяжке і небезпечне інфекційне захворювання. Тому він виділений в окрему самостійну нозологічну форму задовго до відкриття його збудників. Сепсис відомий медицині з античних часів – більше 2 тисячоліть. Проте медичні задачі, що визначають ситуацію із сепсисом, не вирішені. Водночас сучасні зміни інфектологічних обставин висувають нові вимоги.

Лікування сепсису, як і всякого захворювання, ґрунтується на відомостях про його патогенез. Однак найзначніші труднощі виникають саме при визначенні й викладі суті патогенезу сепсису. Вказані труднощі пов'язані з тим, що із сепсисом взаємодіють лікарі практично всіх клінічних спеціальностей, а також анестезіологи/реаніматологи – фахівці синдромального профілю.

Як відомо, у 1991 р. у Чикаго на погоджувальній конференції Американської асоціації товариства критичної медицини і торакальних хірургів було ухвалено визначення сепсису як синдрому системно-запальної відповіді (ССЗВ, SIRS), безпосередньою причиною розвитку якого визначена гіперпродукція прозапальних цитокінів – фактору некрозу пухлини-альфа (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкіну-1 (IL-1), інтерлейкіну-6 (IL-6) та інших, зміни вмісту яких в організмі отримали на папері ефектні характеристики: «медіаторний каскад», «цитокінова буря», «цитокінова пожежа» тощо [1-3].

Але саме після цього (чи внаслідок цього?) сепсис і став найбільш летальним з усіх бактеріальних інфекцій. Від нього стало помирати більше хворих, ніж від усіх бактеріальних інфекцій разом узятих. Згодом помилковість таких уявлень продемонстрували більше 30 проспективних рандомізованих досліджень, що показали не лише неефективність, але й небезпеку дорогої антицикотінової протизапальної терапії [4-8].

Отже, синдромальне уявлення про патогенез сепсису не відповідає природі цього захворювання. Відтак, лікування таких пацієнтів, що базується на синдромальній патогенетичній основі, залишається неефективним і від сепсису продовжують помирати до 50% хворих [4-9].

Оскільки відомо, що на початку було слово, то всяка реорганізація повинна починатися з роз'яснень і уточнень.

Інфекційні захворювання характеризуються чіткою клінічною своєрідністю і різноманітністю через те, що збудники кожної з інфекційних недуг містять специфічний набір різних антигенів, а кожна з інфекцій відрізняється своїми особливостями розвитку патологічного процесу. Проте на тлі особливої різноманітності кожного з інфекційних захворювань сепсис відзначається ще більшою оригінальністю, тому що його розвиток зумовлений подвійною своєрідністю – антигенною і патогенетичною. Вказані особливості вимагають об'єктивного з'ясування.

Мета роботи – звернути увагу лікарів на невідповідності «нових» уявлень про сепсис, нав'язаних лікарському співтовариству і безумовно прийнятих не лише анестезіологами-реаніматологами та хірургами, але й багатьма інфекціоністами.

Сепсис суттєво відрізняється від усіх інших інфекційних захворювань. За його наявності не буває стертих і легких форм. Такі хворі не контагіозні, тому що для розвитку зазначеної недуги потрібне не лише інфікування та формування інфекційного процесу, але й одночасне виснаження протекторних і репаративних ресурсів імунітету пацієнта.

Одномоментне поєднання всіх вказаних патогенетичних обставин настільки малоімовірно, що зараження сепсисом безпосередньо від хворого до здорового практично не реалізується.

Сепсис – поліетіологічна інфекція, збудниками якої можуть бути бактерії і гриби, здатні зумовлювати бактеріємію і фунгемію. Небактеріємичні збудники дифтерії, холери, правця, ботулізму, кашлюку і подібні до них ніколи не спричиняють сепсис. Натомість збудниками сепсису є переважно маловірулентні та умовно-патогенні бактерії і гриби – постійні мешканці відкритих і напіввідкритих порожнин людського організму. Питання, чому споконвічне співіснування з ними, ймовірно, необхідне з позицій імунітету, але в окремих випадках виливається в сепсис, залишається остаточно не з'ясованим [4-6]. Високовірулентні мікроорганізми не фігурують у ролі збудників сепсису як тому, що контакт з ними різко обмежений цілеспрямованими зусиллями протиепідемічної служби, так і тому, що захворювання, зумовлені високовірулентним збудником, наприклад, *S. typhi*, хоча й може розвинути в клінічній формі сепсису, реструється тільки як «черевний тиф», але не сепсис.

Отже, сепсис – генералізоване ациклічне інфекційне захворювання бактеріальної та/або грибової етіології, що розвивається в імунодефіцитному організмі з характерними патоморфологічними і патогістологічними змінами в органах і тканинах [4-6]. Представлене нозологічне визначення з етіологічним уточненням може вважатися достатнім, тому що дозволяє зрозуміти природу хвороби, пояснити причину появи і розвитку характерних для сепсису симптомів і особливостей його клінічного перебігу, а також підводить необхідну теоретичну базу під діагностику і успішну терапію.

Віруси та найпростіші не виявлені як збудники сепсису через клінічні та патоморфологічні дослідження [10, 11].

За захворювання сепсисом, як і будь-якою іншою інфекційною хворобою, розпочинається з формування вогнища інфекції. Первинне вогнище при сепсисі з моменту його утворення формується як сепсисне («септичне»), тобто місце проліферації і дисемінації збудника/збудників, які інтенсивно пригнічують функції імунітету хворих. На відміну від інфекційного, сепсисне вогнище залишається не лише місцем репродукції збудника/збудників, але й стає джерелом їхньої дисемінації з формуванням нових, вторинних, додаткових сепсисних вогнищ і посиленням негативного тиску антигенів збудників сепсису на функції імунітету.

Стан імунітету є, як відомо, фактором, що зумовлює розвиток сепсису. Генералізована інфекція може перебігати як завгодно тяжко, але, поки розмноження збудника/збудників в інфекційному вогнищі/вогнищах контролюється імунітетом, розвиток недуги відбувається циклічно і закінчується одужанням, якщо не відбувається небезпечних ускладнень, що порушують доброякісну циклічність.

З моменту утворення сепсисного запального вогнища хвороба неминує прогресувати, якщо сепсисний самопідтримуваний процес не буде перерваний терапевтичним втручанням. У такому випадку репродукція збудника/збудників у сепсисних вогнищах контролюється імунітетом не належним чином або зовсім не контролюється, через що інфекційне вогнище стає сепсисним, а захворювання

розвивається ациклічно, тобто як сепсис. Первинно сформоване сепсисне вогнище на початковому етапі підтримує постійну, але не обов'язково інтенсивну бактеріємію/фунгемію, тому стан хворих на цій стадії хвороби може залишатися середньотяжким, а самопочуття – відносно задовільним.

Період хвороби, коли в організмі є тільки первинно сформоване сепсисне вогнище і пов'язана з ним сепсисна бактеріємія/фунгемія, отримав назву «початкова септицемія». Септицемічний період є початковим, тому він може тривати при ще відносно задовільному самопочутті. Якщо буде призначено адекватне лікування в період початкової септицемії, результат може виявитися найкращим. Для повноговилікування буде потрібно тільки пригнічення і/або ліквідація збудника/збудників як першопричини недуги.

Тривалість періоду септицемії – від декількох діб до декількох тижнів, що становить в середньому близько 7-10 діб. Без спеціального лікування септицемія не може закінчитися одужанням, тоді як несепсисна бактеріємія, якщо не відбувається небезпечних ускладнень, зберігає можливість спонтанного одужання.

Внаслідок інтенсивного розмноження збудника/збудників у сепсисному вогнищі/вогнищах організм хворого переповнюється інфекційними агентами та їхніми токсинами з розвитком характерної інтенсивної сепсисної бактеріємії і сепсисної інтоксикації. Антигени і суперантигени збудника/збудників сепсису пригнічують протекторну і репаративну функції імунітету, через що сепсис розвивається з безперервною послідовністю, тобто дуже стрімко. Тому спонтанне одужання при цій хворобі не досяжне [5].

Усі особливості сепсисного процесу: септицемія (інтенсивна бактеріємія з дисемінацією збудника/збудників і утворенням вторинних сепсисних вогнищ), відсутність легких і стертих форм хвороби, щораз більша тяжкість і неможливість спонтанного одужання – ациклічність, які довго були і продовжують бути предметом непорозуміння і суперечок, логічно й обґрунтовано пояснюються сепсисною імунною недостатністю [6].

Оскільки сепсисний процес неухильно прогресує, стадія септицемії (сепсисної бактеріємії) закономірно змінюється стадією септикопемії – завершальною стадією сепсису, коли формуються сепсисні гнійно-запальні вогнища. Треба підкреслити, що хоча початкова септицемія може і не супроводжуватися вираженою інтоксикацією, ймовірно особливо тяжкі клінічні варіанти сепсису, тоді як небезпечна інтоксикація розвивається з першої години хвороби. Сюди належать сепсис з тромбозом синусів, отогенний сепсис, особливо тяжкий гінекологічний сепсис, найгостріший сепсис з первинним інфекційно-токсичним (сепсисним) шоком.

У стадії септицемії, тобто при сформованому первинному сепсисному вогнищі і в початковому періоді формування вторинних сепсисних вогнищ, стан хворих, як вже вказувалося, може залишатися не обов'язково тяжким, тому що з ще «незміцнілих» сепсисних вогнищ в їхнє довкілля виділяється відносно невелика кількість збудників. Ситуація різко змінюється, коли настає час «дозрівання» і «спороження» в довкіллі і крові декількох сепсисних



В.С. Копча

Продовження на стор. 20.

## Сепсис — синдром чи інфекційна хвороба? Еволюція дилеми

Продовження. Початок на стор. 19.

вогнищ. Збудники та їхні токсини несподівано (не-наче без причини) наповнюють організм хворого, через що, здавалося б, відносно благополучний пацієнт без високої гарячки раптом стає украй тяжким з лякаючими стрибками температури і приголомшливими ознобами. Різкі підйоми і падіння температури з остудою і поганим самопочуттям — гектична гарячка (*febris hectica*) — дуже характерна для септикопемічної стадії сепсису, яка є клінічним проявом «спорожнення» в навколишні тканини і кров «дозрілих» сепсисних вогнищ.

Саме у цьому і полягає відмінність сепсису від усіх інших бактеріальних захворювань [4-6]. Септикопемічний період є завершальним з характерною різко вираженою і наростаючою злоякісністю.

Вторинні септикопемічні запальні вогнища викликають органи ураження — сепсисну пневмонію, сепсисний пієлонефрит, сепсисний менінгіт та ін., а пов'язана з ними тяжка інтоксикація призводить до поліорганної недостатності, яка за відсутності спеціального лікування може стати причиною фатального наслідку.

Септикопемічна інтоксикація може призвести до інфекційно-токсичного (сепсисного) шоку, який теж може закінчитися смертю. Лікування хворих у септикопемічній стадії надзвичайно складне і вимагає спеціальної професійної підготовки і практичного досвіду.

Уявлення про септицемію і септикопемію як стадій, що відображають динаміку сепсису, склалися в результаті клінічних спостережень декількох поколінь лікарів упродовж XIX-XX століть. Септицемія і септикопемія — характерні клінічні особливості, властиві тільки сепсису.

Сепсисна імуносупресія транзитрна. Вона ліквідується в процесі етіотропного та імунівідновлювального лікування з пригніченням і/або ліквідацією збудника/збудників у сепсисному вогнищі/вогнищах. Тяжкість і тривалість процесу визначаються інтенсивністю проліферації збудника/збудників у сепсисному вогнищі/вогнищах.

Таким чином, сепсис — інфекційне захворювання бактеріальної та/або грибкової етіології із самопідтримуваним механізмом розвитку й особливою тяжкістю, яка зумовлена генералізованим характером інфекційного процесу й толерантністю збудників до імунітету хворих і проявляється ациклічністю хвороби, тобто злоякісністю. Причина ациклічності — пригнічення захисних і відновних функцій імунітету хворих антигенами і суперантигенами збудників сепсису. Ациклічність означає неухильне наростання тяжкості та незмінний перехід початкової септицемічної стадії хвороби в завершальну септикопемічну, через що одужання при сепсисі без спеціального лікування неможливе. Етіотропна терапія таких хворих полягає в пригніченні і/або ліквідації збудників сепсису як першопричини захворювання, а відновлення порушених функцій імунітету є основою абсолютно необхідного патогенетичного лікування.

Клінічно сепсис являє собою неодноразове захворювання. Треба розрізняти найгостріший, гострий і хронічний сепсис.

### Найгостріший сепсис

Найгостріший сепсис триває від декількох годин до 1-2 діб. Звідси його друга назва — «блискавичний» сепсис. Його реєструють відносно нечасто — у близько 1% від усіх випадків сепсису [7].

Обов'язковим компонентом такого варіанта хвороби є інфекційно-токсичний (сепсисний) шок. Це украй небезпечний вид шоку, тому що він розвивається саме при сепсисі — найбільш тяжкому і небезпечному з усіх інфекційних захворювань. Летальність при сепсисному шоці в межах 70% і більше.

Доцільно розрізняти:

а) ранній шок — артеріальний тиск (АТ) менше 90 мм рт. ст., що зберігається впродовж години, незважаючи на здійснюване лікування;

б) рефрактерний шок — АТ менше 90 мм рт. ст., що зберігається більше години, незважаючи на лікування.

Діагностика найгострішого сепсису, враховуючи гостроту процесу, можлива тільки на клінічному рівні і в усіх без винятку випадках має бути екстреною.

Доцільно підкреслити найхарактерніші клінічні ознаки інфекційно-токсичного шоку:

- страждальний вираз обличчя;
- погіршення самопочуття з можливим збудженням або депресією і різкою слабкістю;
- тахікардія і тахіпноє, що не відповідають температурі тіла, випереджаючи її;
- блідість покривів, особливо шкіри обличчя;
- гіпергідроз з характерними великими краплями поту на обличчі та інших ділянках тіла за відсутності гарячки (холодний піт);
- можливе зниження температури шкіри рук і стоп, хоча при грампозитивному шоці покриви можуть залишатися сухими і теплими.

АТ при інфекційно-токсичному шоці становить 90/50 або 80/40 мм рт. ст. (чи на 40 мм рт. ст. нижче звичного для хворого максимального рівня), а на пізній стадії можливі 50/0 мм рт. ст. Необхідно уточнити, що 0 (нуль) у цих випадках означає, що нижній рівень АТ не визначається загальноприйнятим способом, але й не вказує на повну відсутність нижнього рівня АТ.

Виявлення більшості з перерахованих ознак дозволяє достовірно розпізнати інфекційно-токсичний шок і визначити його ступінь.

Потім потрібне клінічне уточнення можливої групової етіологічної приналежності розпізнаного найгострішого сепсису, що має прикладне значення для його етіотропної терапії.

Грампозитивний найгостріший сепсис пов'язаний переважно з альфа-токсигеном *S. aureus*, що має дисциркуляторну і кардіодепресивну дію [4].

Симптоматика:

- 1) раптовий (найгостріший) підйом гарячки;
- 2) швидкий (в межах доби, а можливо, і в перші години) розвиток гострої серцево-судинної, переважно судинної, недостатності;
- 3) страх смерті.

Представлені ознаки можуть бути використані при їхньому виявленні (за наявності належного клінічного досвіду) як аргумент на користь застосування екстреної антистафілокової терапії.

Можливі додаткові симптоми грампозитивного стафілокового сепсису у вигляді великих підшкірних крововиливів — сугіляцій, підшкірних геморагій, вторинних гнійничкових висипань.

Великі підшкірні геморагії (сугіляції) при найгострішому стафілоковому сепсисі повинні розцінюватися як прогностично украй несприятлива ознака.

Грампозитивний найгостріший сепсис пов'язаний безпосередньо з ендотоксином грампозитивних бактерій — ліпополісахаридом бактеріальної стінки, що викликає явища периферичної судинної недостатності без ознак недостатності серцевої [4].

Характерний найгостріший початок з різким розвитком гарячки, а потім падінням АТ і розвитком симптоматичного шоку. На шкірі послідовно змінюються мармуровість, застійні колаптоїдні плями, які на кінцевій стадії хвороби можуть набирати вигляду великих гіпостатичних (трупних) плям, а також внутрішньошкірні та підшкірні крововиливи. Добре помітна схожість симптомів грампозитивного і грампозитивного сепсису на цій стадії недуги пояснюється розвитком шоку з переважанням у клінічній картині симптоматики саме шоку.

Класичним прикладом найгострішого грампозитивного сепсису є сепсис менінгокової етіології.

Менінгокова інфекція може перебігати з характерним геморагічним висипом, який є ознакою її генералізації — менінгококцемії. Проте сама менінгококцемія ще не є ознакою розвитку менінгокового сепсису, адже вона може перебігати доброякісно і тоді, крім помірної гарячки і геморагічного висипу при задовільному або середньотяжкому

стані, інших проявів хвороби не буде. Прогноз такого випадку сприятливий, особливо при призначенні антибіотика з групи бета-лактаміних. Але ситуація може різко змінитися, якщо при появі менінгококцемії розвиваються симптоми інфекційно-токсичного шоку. Тоді і формується найгостріший менінгоковий сепсис як ускладнення генералізованої стадії менінгокової інфекції.

### Гострий сепсис

Основною і найчастішою клінічною формою сепсису є гострий сепсис. Подібно до найгострішого, він також може бути спричинений грампозитивними та грампозитивними збудниками. Грампозитивний гострий сепсис перебігає у цілому клінічно більш різноманітніше й відносно сприятливіше, ніж грампозитивний, і реєструється приблизно в 3 рази частіше, ніж грампозитивний [4]. Можливий етіологічно змішаний варіант гострого сепсису (*mixtsepsis*), коли у хворого виявляються два і більше збудників, які можуть належати до різних класів грампозитивних і грампозитивних бактерій, що цілком відповідає поліетіологічній природі сепсису.

Характерним клінічним проявом гострого сепсису, незалежно від його грампозитивної або грампозитивної етіології, є гарячка. Хоча гектична гарячка належить до класичних проявів сепсису, її можна спостерігати не більш ніж в 1/3 хворих переважно в другому, завершальному септикопемічному періоді хвороби. Але вона може проявлятися і з першого дня недуги, якщо розвивається первинна септицемія або септикопемія. Практично можливі всі інші (крім *febris hectica*) варіанти температурних кривих і навіть повна відсутність гарячки (афебрильний сепсис).

Шкірні прояви при гострому сепсисі спостерігаються у вигляді:

- гнійних, переважно гнійничкових висипань, особливо на шкірі обличчя;
- геморагічних некрозів;
- дрібноміхурцевого (міліарного) висипу (*Cristalina miliaria*).

Гнійні/гнійничкові ураження шкіри (фурункули, панариції, пароніхії, гнійничкові вогнища на верхній губі і підборідді при сепсисі з синус-тромбозом) є переважно первинними гнійно-запальними процесами, що вказують на джерело і характер сепсисної (кокової) інфекції. Можливі і вторинні гнійно-запальні шкірні прояви на тлі розвинутого сепсису як результат дисемінації гнійної інфекції з первинного сепсисного вогнища або вторинних сепсисних вогнищ.

Геморагічні некрози шкіри є одним з можливих проявів сепсисної гіперкоагуляції безпосередньо в судинах шкіри. Вони можуть локалізуватися на дистальних відділах кінцівок, на пальцях, міжпальцевих складках, на тильних і долонних поверхнях кистей і стоп. Вказані некрози спостерігаються у вигляді утворень 3-7 мм у діаметрі, для них не характерна множинність і вони не обов'язково супроводжуються вираженою болючістю.

Міліарний висип — дуже характерний клінічний елемент гострого сепсису у вигляді дрібного (близько 1 мм в діаметрі) везикулярного висипу, розташованого в місцях з тонкою шкірою (нижня частина грудей, верхня частина живота, пахвинні ділянки). Колір вмісту везикул злегка жовтуватий або прозорий, тому на загальному тлі вони не виділяються, через що є видимими ще частіше, ніж геморагічні некрози на дистальних частинах кінцівок.

Ураження внутрішніх органів є запальними процесами, які спричинені бактеріями або грибами — збудниками гострого сепсису. Вони можуть бути первинними, наприклад, пневмонія, міокардит, пієлонефрит, генітальні запальні процеси, гнійний холецистит, менінгіт, остеомієліт та ін., з яких формується первинне запальне сепсисне вогнище. Але значно частіше запальні процеси внутрішніх органів при гострому сепсисі розвиваються в завершальній септикопемічній стадії гострого сепсису, оскільки є, по суті, метастатичними запальними вогнищами.

Далі буде.



# Подводя итоги 2018 года: достижения и перспективы современной диабетологии

**Уходящий год оказался богат событиями в области эндокринологии: были опубликованы результаты сразу нескольких крупных клинических исследований, а также пересмотрены существующие клинические рекомендации по лечению сахарного диабета (СД).**



образований им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Бориса Никитича Маньковского.

**?** Борис Никитич, в свете новых изменений в рекомендациях очень хотелось бы услышать, что мы уже на пути к победе над СД.

— Я надеюсь, когда-нибудь нам действительно удастся победить это заболевание, но сейчас об этом говорить рано. Если говорить о СД 1 типа, то никаких переломных событий в его диагностике и лечении в этом году не произошло. Пока что мы не можем воздействовать на причину развития заболевания или его прогрессию, но можем диагностировать на достаточно ранних стадиях (даже на стадии нормогликемии) у предрасположенных лиц. Предотвратить развитие СД 1 типа, к сожалению, мы также пока не можем.

Что касается СД 2 типа, то 2018 год действительно был ознаменован определенным прогрессом в лечении этого заболевания. Были представлены результаты новых крупных клинических исследований препаратов, которые не только (и не столько) снижают уровень глюкозы крови, но и способны влиять на прогноз — уменьшать смертность и риск осложнений. Одной из таких групп препаратов являются ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 типа (НЗКТГ-2). Так, в крупном клиническом исследовании DECLARE-TIMI изучали один из препаратов данной группы дапаглифлозин. В исследовании EMPRISE анализ реальной клинической практики показал снижение риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) у пациентов с СД 2 типа независимо от исходного наличия сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) в сравнении с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). В завершеном досрочно исследовании CREDENCE канаглифлозин показал ренопротекторный эффект. Если суммировать результаты указанных исследований, можно заключить, что практически все используемые в настоящее время препараты НЗКТГ-2 (эпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) способны снижать риск госпитализаций по поводу СН и прогрессирование синдрома, а также обладают нефропротекторным действием. Эти два эффекта наблюдаются у всех препаратов группы, то есть являются классовыми. Что касается возможности снижения сердечно-сосудистой смертности, единственным представителем ингибиторов НЗКТГ-2, доказавшим положительное влияние на снижение смертности, является эпаглифлозин (исследование EMPA-REG OUTCOME). Таким образом, нефропротекторное действие (снижение риска развития и прогрессирования хронической болезни почек у больных СД) и снижение риска госпитализации по поводу СН доказаны для всех трех молекул — ингибиторов НЗКТГ-2 (эпаглифлозина, канаглифлозина, дапаглифлозина), а снижение сердечно-сосудистой смертности — пока что только для эпаглифлозина. Скорее всего, данные препараты будут и дальше изучаться. Однако на сегодняшний день это уже прорыв в терапии СД 2 типа и новый подход к лечению.

Также в 2018 году были представлены результаты исследования агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) албиглутид, который тоже показал снижение сердечно-сосудистой смертности. Было объявлено, что и дулаглутид продемонстрировал положительные результаты. Пока что заявлен только анонс, окончательные результаты исследования еще не опубликованы.

Таким образом, в нашем арсенале появились две группы препаратов, влияющих на прогноз. В связи с этим были пересмотрены международные клинические

рекомендации по лечению СД 2 типа. Новые рекомендации изданы совместно экспертами американской и европейской ассоциаций по изучению СД, то есть ведущими мировыми научными организациями в этой области. Они достаточно принципиально отличаются от предыдущей версии. Ранее препаратом первой линии был метформин, а далее врач имел возможность назначать любой из сахароснижающих препаратов. Сегодня метформин остается препаратом первого ряда, однако при выборе второго препарата врач должен взвесить сердечно-сосудистые риски пациента и оценить наличие ССЗ. Если у пациента имеется сердечно-сосудистая патология (а у преимущественного большинства пациентов с СД 2 типа она есть), следует назначить ингибиторы НЗКТГ-2 или агонисты рецепторов ГПП-1. Причем в момент написания рекомендаций были известны результаты нескольких исследований, исходя из которых в рекомендациях отмечено превосходство эпаглифлозина перед канаглифлозином, тогда как лираглутид превосходит другие препараты этой группы. Сейчас исследования продолжаются, поэтому возможны изменения в рейтинге. Но в любом случае оба класса препаратов — как ингибиторы НЗКТГ-2, так и агонисты рецепторов ГПП-1 — сохраняют обозначенные выше позиции в рекомендациях.

**?** Если у пациента с СД 2 типа нет ССЗ, тактика остается такой же?

— У больных СД всегда повышен риск сердечно-сосудистых заболеваний. Если у пациента не задокументировано наличие сердечно-сосудистой патологии, вероятно, она просто не диагностирована. Предположим, у пациента действительно такого заболевания нет. В таком случае мы должны отталкиваться от других факторов — вероятного риска гипогликемии, массы тела и стоимости лечения. У пациентов с риском развития гипогликемии вторым препаратом после метформина может быть выбран ингибитор НЗКТГ-2, агонист рецепторов ГПП-1, ингибитор ДПП-4 или тиазолидиндион. Другим важным аспектом, который нужно учитывать, является масса тела пациента. Если прибавка веса нежелательна, то стоит отдавать предпочтение препаратам, способствующим его снижению. Это опять же ингибиторы НЗКТГ-2 и агонисты рецепторов ГПП-1. Ну и вопрос стоимости лечения крайне актуален в нашей стране. Если цена является ключевым аспектом при выборе терапии, то стоит обратить внимание на производные сульфонилмочевины (желательно выбирать препараты, ассоциирующиеся с низким риском гипогликемии), тиазолидиндионы, если есть необходимость интенсифицировать терапию — неаналоговый инсулин. Даже самые эффективные препараты не будут работать, если пациент не будет их принимать из-за высокой стоимости.

**?** В начале 2018 года Американская диабетическая ассоциация обновила стандарты медицинской помощи, где одним из важнейших направлений обозначена коморбидность при СД. Какая работа в этом направлении ведется в Украине?

— Вы подняли крайне важный вопрос. В обновленных стандартах появились моменты, на которые раньше не обращали должного внимания. Например, когнитивные расстройства и деменция при СД. Замечу, что эта проблема входит в сферу научных интересов и нашей кафедры диабетологии. Мы ведем над ней собственную исследовательскую работу. Известно, что риск деменции в два раза повышен у больных СД 2 типа, причем это касается как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера. Даже если у пациента нет деменции, но имеются когнитивные расстройства, этот факт нельзя игнорировать. Когда врач назначает сложный комплексный режим инсулинотерапии или сахароснижающей терапии человеку, который просто не в состоянии запомнить и выполнить врачебные рекомендации, результат такого лечения будет неудовлетворительным. Другими словами, больной СД 2 типа имеет не только повышенный уровень глюкозы в крови, но и целый ряд других нарушений — повышенное артериальное давление, дислипидемию, ожирение (эти коморбидные состояния хорошо знакомы врачам). Такой

пациент также нередко имеет когнитивную дисфункцию, неалкогольную жировую болезнь печени (с исходом в гепатит или цирроз), повышенную склонность к депрессии. То есть пациент с СД 2 типа зачастую имеет целый комплекс заболеваний, и практическому врачу следует об этом помнить.

**?** Разрабатывая тему коморбидности при СД 2 типа, вы сотрудничаете с другими кафедрами и специалистами?

— В последние годы тема коморбидности становится все более актуальной и интересной не только для эндокринологов, но и офтальмологов, невропатологов, хирургов. К примеру, в ежегодной конференции, проводимой Украинской диабетической ассоциацией, уже который год участвуют смежные специалисты — кардиологи, офтальмологи, хирурги-онкологи. Ведь лечение СД выходит за пределы одной лишь сахароснижающей терапии. Показано, что СД 2 типа повышает риск развития целого ряда онкологических заболеваний (например, рака эндометрия, рака печени и других локализаций). Поэтому к изучению проблемы СД 2 типа и рака в последнее время активно подключаются специалисты в области онкологии во всем мире. Механизмы канцерогенеза при СД 2 типа остаются до конца не изученными. Но факт остается фактом — риск формирования новообразований повышен, так что эндокринологи и онкологи в ближайшие годы будут сообща работать над этой проблемой.

**?** Одним из краеугольных камней менеджмента СД 2 типа является модификация образа жизни и психосоциальная помощь. Могут ли врачи и пациенты обеспечить выполнение этих рекомендаций в наших реалиях?

— Полностью согласен с тем, что изменение образа жизни необходимо. Но должен признать, что в настоящее время это вряд ли выполнимо. У врача мало времени, он в ряде случаев сам недостаточно обучен и мотивирован в этом вопросе. Будем откровенны, далеко не все врачи ведут здоровый образ жизни — курят, мало двигаются, имеют избыточный вес. Вряд ли такой врач сможет мотивировать пациента к изменению привычного для него уклада жизни. Даже если врач в хорошей форме и сам является образцом, не всегда удается уговорить пациента, который десятилетиями вел неправильный образ жизни, вдруг радикально его изменить. Однако не следует отчаиваться и оставлять эту затею, поскольку без модификации образа жизни даже самые эффективные сахароснижающие препараты работают хуже или не работают вовсе.

**?** В условиях реформирования системы здравоохранения сегодня значительная роль в лечении пациентов с СД 2 типа отведена семейному врачу. Какие задачи стоят сегодня перед семейными врачами, а какие остаются прерогативой эндокринологов?

— Я считаю, что семейные врачи способны выполнить достаточно большой объем работы в лечении СД 2 типа. Прежде всего, на их плечи целиком ложится скрининг для выявления СД. Назначение базовых препаратов (метформина) и контроль диабета на фоне проводимой терапии также входят в компетенцию семейного врача. В соответствии с действующим протоколом, семейные врачи могут назначать метформин и производные сульфонилмочевины. Вместе с тем не вижу никаких препятствий к тому, чтобы семейные врачи назначали ингибиторы НЗКТГ-2 (эти препараты имеют хороший профиль безопасности и не вызывают гипогликемии), ингибиторы ДПП-4 (практически не имеют побочных эффектов). На мой взгляд, семейные врачи могут использовать более широкий спектр сахароснижающих препаратов и активнее их назначать. Эндокринолог включается в работу с пациентом при невозможности компенсации диабета, необходимости назначения агонистов рецепторов ГПП-1, при переводе на инсулин, а также в случае развития осложнений.

Вместо заключения хочу пожелать нашим врачам в первую очередь крепкого здоровья, а во вторую — оптимизма. Конечно, сегодня нам крайне сложно его сохранять. Однако, если посмотреть на ситуацию объективно, мы все-таки движемся вперед: расширяем международные контакты, организуем научные конференции, проводим исследования и пробуем новые методы лечения. Поэтому давайте оставаться оптимистами и не останавливаться на достигнутом.

Подготовила Мария Марчук

# Медицинская реформа: взгляд общественных организаций

**12 декабря Комитет Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения к Международному дню всеобщей доступности медицинской помощи провел заседание круглого стола на тему: «Партнерство в общественном управлении здравоохранением для повышения человеческого потенциала нации».**

Мероприятие прошло при участии представителей Национальной академии медицинских наук Украины, Всеукраинского врачебного общества, медицинских ассоциаций и обществ – членов Национального совета врачей Украины, Украинского медицинского экспертного сообщества.

На обсуждение были вынесены актуальные вопросы национальной политики здравоохранения, управления отраслью, качества и доступности медицинской помощи, регулирования профессиональной деятельности, самоуправления и непрерывного развития.

Сегодня для достижения целей национальной политики здравоохранения необходимо внедрение современной системы управления отраслью. Отсутствие четко определенной комплексной стратегии привело в последнее время к накоплению ошибок в управлении и высоким уровням рисков.

Такая ситуация вызывает необходимость совершенствования законодательства и стратегического планирования для обеспечения развития отрасли и немедленного принятия неотложных тактических мер по коррекции курса медицинской реформы. В частности, в неотложном преобразовании нуждается система стандартизации услуг и их тарификации, кадровая политика (в качественном и в количественном аспектах), пришло время наладить эффективные коммуникации и координировать местные вопросы политики здравоохранения.

Особого внимания заслуживает предоставление по европейским стандартам полномочий и ответственности в вопросах качества медицинского обслуживания, профессиональной компетентности и непрерывного развития, которые не могут быть решены государственными чиновниками.

По результатам обсуждения вынесенных на рассмотрение вопросов участниками круглого стола была принята резолюция с соответствующими рекомендациями всем заинтересованным сторонам процесса реформы отечественной системы здравоохранения.

**Председатель комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения, доктор медицинских наук, профессор Ольга Богомолец** представила «Стратегию сохранения человеческого потенциала в Украине» и озвучила главный критерий правильной медицинской реформы, которая должна вести к увеличению продолжительности жизни и снижению смертности украинцев: «Это программа основана на повышении длительности жизни наших граждан до 80 лет и дольше за счет снижения смертности от инфарктов, инсультов, онкологических и других опасных заболеваний. Сегодня средняя продолжительность жизни в нашей стране – 71 год, притом что в Европе – свыше 80 лет. Ежегодно украинцев становится меньше на 200-300 тыс. Количество детей за годы независимости уменьшилось на 5,6 млн. Только в девяти странах мира ожидаемая продолжительность жизни упала ниже показателей 70-х годов. И Украина – среди них, что является следствием провальной политики МЗ Украины, которая не отвечает потребностям сохранения человеческого потенциала».

Прежде всего О. Богомолец предлагает ввести опыт Польши и Израиля по использованию телекардиомониторинга. И такая дистанционная персонализированная кардиологическая опека может помочь радикально уменьшить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Для этого каждому пациенту, у которого был инфаркт или аритмия, дается прибор, который отправляет дистанционно его кардиограмму в круглосуточный центр мониторинга.

«В Польше благодаря такой системе получили снижение смертности от инфаркта вдвое, – подчеркнула О. Богомолец. – Вторая причина высокой смертности – онкологические заболевания, но на онкобольных детей в наш бюджет заложено только 50% от необходимого при дефиците 44 млн грн. Нашли всем и на все, но не на онкобольных детей. А на онкобольных взрослых заложили всего лишь 30% от необходимого».

По словам профессора Богомолец, в стране необходимо создать всеукраинскую сеть мобильных диагностических центров. Это одна из идей проекта общественной платформы «Украина 80+», созданной О. Богомолец, которая призвана увеличить продолжительность активной жизни украинцев минимум до 80 лет.

«До сих пор даже не внедрено государственное медицинское страхование, хотя Минздрав должен был выполнить эту программу еще в 2016 году. Необходимо провести

увеличение финансирования здравоохранения как минимум на 100 млрд гривен в год. Всеобщее обязательное медицинское страхование – это создание отдельного государственного фонда, в который предприниматели платят сами за себя, работодатели – за своих сотрудников, а за малоимущих платит государство. 200-300 грн в месяц – это колоссальный ресурс для развития медицинской сферы, лечения и спасения жизней. Все онкобольные, больные с инфарктами, инсультами, диабетом, гипертонией и многими другими заболеваниями при таком подходе будут полностью обеспечены необходимым лечением. Эта модель успешно работает в Австрии, Японии, Польше и многих других странах. И я призываю строить именно такое государство, которое будет беречь и защищать своих людей», – заключила Ольга Богомолец.

**Заместитель председателя комитета Верховной Рады по вопросам здравоохранения Олег Мусий** в приветственном слове к участникам круглого стола отметил, что система управления здравоохранением требует внесения изменений, когда, кроме государства, управленческие функции получают врачи и новая медицинская реформа позволит децентрализовать здравоохранение и социально защитить медработников.

«Мы зарегистрировали в парламенте законопроект «О врачебном самоуправлении». Для этого предлагается создать Украинское врачебное общество (УВО) с целью организации врачебного самоуправления. УВО будет негосударственным самоуправленческим институтом, обеспечивающим профессиональную независимость врачей в осуществлении медицинской практики», – заявил О. Мусий.



**Проректор по научно-педагогической работе Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Александр Толстанов** в своем докладе представил государственно-общественную, бюджетно-страховую модель управления системы здравоохранения, которая подразумевает:

- применение новых финансовых механизмов оплаты медицинских услуг;
- многоканальность финансирования бюджетами разных уровней, средствами социального и добровольного медицинского страхования, сооплатой пациента и др.;
- объединение средств общины региона на здравоохранение в финансовые пулы на региональном уровне (система единого заказчика первичной, вторичной и экстренной медицинской помощи);
- четкое определение структуры, функций и пропорций по видам медицинской помощи;
- введение договорных отношений между заказчиками и поставщиками медицинских услуг;
- экономическое стимулирование труда.

Для этого важно определить гарантированный пакет медицинской помощи:

- 100% покрытие первичной и экстренной помощи;
- частичная сооплата пациента для вторичной и третичной медицинской помощи;
- частичное или полное возмещение стоимости лекарств при амбулаторном лечении.

Развитие новой национальной модели здравоохранения начнется после принятия соответствующих законов, утверждения ее общей концепции и принятия стратегии развития.

**Председатель комитета по вопросам медицинского страхования Лиги страховых организаций Украины Татьяна Бутковская** в своем детальном докладе представила убедительные факты кризисного положения в системе здравоохранения Украины.

Согласно сравнительному методу определения эффективности здравоохранения, который проводится в рейтинге стран по эффективности медицинского обслуживания агентством Bloomberg, Украины нет.

Основной причиной являются низкие показатели эффективности здравоохранения, по которым осуществляется оценка. Показатели по Украине выглядят следующим образом:

- средняя ожидаемая продолжительность жизни – 71,9 года;
- государственные расходы на здравоохранение в процентах от ВВП на душу населения – менее 1%;
- стоимость медицинских услуг в пересчете на душу населения – 166,9 \$ США.

Состояние финансирования здравоохранения в Украине для обеспечения доступности и качества медицинских услуг населения выглядит катастрофически.

Национальные счета Украины за 2016 год: общий объем финансирования (общие расходы на здравоохранение) – 181 549 900 000 грн (7,62% ВВП).

Распределение общих расходов на здравоохранение по источникам финансирования следующий:

- государственные расходы – 44,8% (81 354 500 000 грн), что составляет 3,41% от ВВП;
- расходы домохозяйств – 52,8% (95 882 100 000 грн);
- частные фирмы – 1,7% (3 087 100 000 грн);
- доноры – 0,7% (1 271 100 000 грн).

В 2017 году общий объем финансирования составил 180 269 млн грн (6,9% ВВП) с последующим распределением:

- государственные расходы – 87 497 млн грн (3,37% ВВП);
- расходы домохозяйств – 92 838 500 000 грн (3,6% ВВП).

Из этого следует неутешительный вывод – объем государственных расходов на здравоохранение уменьшается, а объем частных ресурсов увеличивается с 7 727 960 000 грн в 2003 году до 98 969 220 000 грн в 2016 году – в 12,8 раза.

Приведенные факты финансирования здравоохранения Украины свидетельствуют о катастрофическом дефиците ресурсного обеспечения здравоохранения из бюджета с перекладыванием основного бремени на домохозяйства (недоуплата медицинских услуг) и требует безотлагательного принятия решения по объединению финансов (публичных, частных и др.) для обеспечения системы здравоохранения и универсального доступа граждан к получению медицинских услуг.

Львиную долю расходов домохозяйств необходимо перевести в легализованную форму источников финансирования за счет работодателей и бюджетных механизмов, таких как обязательное медицинское страхование.

Речь идет не о страховой медицине, а о медицинском страховании, в основе которого организация, оплата и контроль медицинских услуг (маршрутизация, стандарты, информационные технологии, контроль качества и стоимости, производительность, защита пациентов – застрахованных лиц и т. д.).

Сделать это можно с помощью системного формирования источников финансирования здравоохранения, в основе которого лежит государственно-частное партнерство и бюджетно-страховая структура финансирования здравоохранения.

Фрагментарная трансформация системы финансирования здравоохранения приводит к пагубным последствиям и ее разрушению.

Платформа, которую создали Украинский союз промышленников и предпринимателей, Академия медицинских наук Украины, киевское отделение ОО «Украинская ассоциация содействия охране здоровья населения», Лига страховых организаций Украины, является открытой площадкой социального диалога всех сторон для совместного сотрудничества партнеров по формированию и реализации проекта Национальной стратегии здравоохранения Украины.

**Начальник лечебно-организационного управления НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Игорь Шкробанец** в своем докладе представил детальный анализ состояния национальной политики в области здравоохранения.

По словам И.Д. Шкробанца, ВОЗ, осуществляя мониторинг моделей построения системы здравоохранения

в разных странах мира, определяет наличие официальной национальной политики и стратегии в области здравоохранения, соответствие государственным потребностям и приоритетам как ключевым показателям в оценке государственной системы управления здравоохранением. К сожалению, в Украине нет научно обоснованного документа, который определял бы национальную политику и стратегию в области здравоохранения и отражал общегосударственные потребности и приоритеты. Следствием этого является принятие Минздравом несистемных управленческих решений, которые несут соответствующие риски. Для примера: Приказом МЗ Украины от 19 марта 2018 г. № 504 утвержден Порядок предоставления первичной медицинской помощи, в результате чего возникает проблема с обеспечением доступности первичной медицинской помощи для граждан, ведь врачи не могут заключать с пациентами более 1,8-2 тыс. деклараций. Дефицит кадров в системе здравоохранения на сегодня составляет около 40 тыс. врачей и более 20 тыс. среднего медицинского персонала. Только в первичном звене не хватает более 7 тыс. врачей. Кроме того, сегодня в сфере здравоохранения работают 27% врачей и 13% медицинских сестер пенсионного возраста. Особенно неблагоприятно складывается ситуация в сельской местности, где количество населения, приходящегося на одного врача, в несколько раз превышает установленный МЗ Украины ориентировочный норматив нагрузки из расчета 2 тыс. человек, а радиус обслуживания достигает 15-20 км.

В большинстве регионов материально-техническое обеспечение учреждений здравоохранения, оказывающих первичную медицинскую помощь, не соответствует таблице оснащения, утвержденной приказом МЗ Украины от 26.01.2018 г., в частности техническими транспортными средствами, компьютерным оборудованием. Согласно определенным нормативам, на сегодня оснащено медицинскими инструментами/инвентарем около 30% амбулаторий, компьютерным оборудованием – 40% амбулаторий, более 30% медучреждений не обеспечены автотранспортом. Непонятно, как устанавливаются для врачей первичного звена размеры зарплаты, доплаты и надбавки, в частности помощь на оздоровление во время основного ежегодного отпуска (постановление Кабинета Министров Украины от 11.05.2011 г. № 524), надбавка за выслугу лет (постановление Кабинета Министров Украины от 29.12.2009 № 1418), за продолжительность непрерывной работы, работу с дезинфицирующими средствами и т. д.

Серьезное беспокойство вызывает обнародованный МЗ Украины 2 января текущего года проект постановления Кабинета Министров Украины «О внесении изменений в постановление Кабинета Министров Украины от 21 ноября 2012 № 1114 «Об утверждении Типового положения о бригаде экстренной (скорой) медицинской помощи». Этим проектом предлагается ввести парамедицинские бригады экстренной помощи в Украине. В случае введения в действие предложенных норм по истечении переходного периода (до 1 января 2023 г.) врачебные и фельдшерские бригады экстренной медицинской помощи прекратят свое существование. Правовые основы деятельности реформы экстренной (скорой) медицинской помощи не соответствуют требованиям законодательства Украины, где четко определено, что экстренную медицинскую помощь предоставляют медицинские работники, а не парамедики. Правовые, организационные и другие принципы оказания экстренной медицинской помощи также определяются законом, поэтому другие нормативно-правовые акты, в частности постановления правительства, направленные на реформирование этой службы, не имеют юридической силы.

Принятие проекта влечет за собой угрозу оттока квалифицированных врачей, которые не согласятся перейти на должность парамедика, и фельдшеров, которые не получили квалификацию парамедика и не научились управлять специальным транспортным средством, медицинских сестер и водителей, которые не получили квалификацию медицинского техника. Недооценена роль врача на догоспитальном этапе. Как свидетельствуют статистические данные, опытные врачи умеют спасать жизни больных в сложных ситуациях. В таких случаях огромную роль играет не только время прибытия на вызов, но и квалификация медиков, их опыт и умение безотлагательно принимать решения.

Электронная система здравоохранения (eHealth) запущена без создания системы защиты информации центральной базы данных, предусмотренной постановлением Кабинета Министров Украины от 25.04.2018 г. № 411. Новыми правовыми актами Кабинета Министров Украины предусмотрено возложение полной ответственности за обеспечение защиты персональных данных пациентов на поставщиков услуг. Такая ситуация порождает значительные риски и формирует недоверие к реформе у медицинского персонала и граждан.

Также реформа системы здравоохранения предусматривает устранение коррупционных схем при проведении тендерных закупок в системе здравоохранения, передачу функции государственных закупок от МЗ Украины в международные организации путем закупки медицинских препаратов через международные организации системы

ООН, другие международные организации и фонды. При этом население Украины третий год подряд не имеет гарантированных государством лекарств. Длительные задержки поставок уже закупленных лекарственных средств и медицинских изделий делают невозможным получение медицинской помощи за бюджетные средства, в частности в случае сердечно-сосудистых, сосудисто-мозговых и онкологических заболеваний, которые являются основными причинами смертности населения Украины.

Необходимо создание и принятие на Национальном уровне программно-целевого научно обоснованного документа, определяющего национальную политику и стратегию в области здравоохранения, который отражал бы общегосударственные нужды и приоритеты на длительный период времени.

Уполномоченный координатор Украинского медицинского экспертного сообщества Константин Надутый отметил, что еще в 2014 году, начиная разработку Концепции новой национальной системы здравоохранения Украины, ее создатели сразу определили другое видение модели управления и обозначили такую модель как государственно-общественную.

«Сегодняшняя реформа, к сожалению, демонстрирует абсолютно противоположный вектор. Даже первый существенный шаг – создание закупочного агентства Национальной службы здоровья Украины (НСЗУ) – ярко свидетельствует о стремлении абсолютного доминирования в сочетании с игнорированием, забвением или даже отменой важных составляющих целостной системы управления отраслью.



Модель управления, которая формируется сейчас, скорее напоминает тоталитаризм, чем взгляд в будущее. Если забыть об адекватном финансировании и материально-техническом обеспечении – НСЗУ хуже Госплана (если кто помнит).

Совершенно другие подходы к управлению отраслью заложены в наших законопроектах, зарегистрированных в Верховной Раде: создание сбалансированной комплексной системы, включение полного комплекта необходимых элементов, распределение полномочий и ответственности между всеми игроками – местным и профессиональным самоуправлением, разными государственными институтами, бизнесом и др. Это современный менеджмент, а не махровый феодализм, навязываемый нам за гранты «цивилизованных благодетелей».

Нынешняя кадencia действующего руководителя МЗ объявила всех, кто имеет другое мнение, врагами реформы. В то же время нынешние «новации» – это не что иное, как мошеннически позаимствованные извращенные фрагменты более ранних национальных наработок, ориентиром которых был доказательный менеджмент и лучшие мировые практики.

Так что ответ на вопрос, кто враг реформ и народа Украины, еще впереди.

Украинское врачебное сообщество стремится присоединиться к европейской семье свободных профессиональных сообществ. Европейский суд еще в 2001 году определил 41 либеральную профессию, среди которых врачи, медсестры, провизоры. Эти профессии не для госслужащих. Не может чиновник и даже юрист решить вопрос, требующий профессиональной оценки.

Что предлагает МЗ и его лоббисты? Укрепление чиновничьей диктатуры, внедрение инструментов управляемой МЗ фильтрации рядов профессионалов. В ЕС в среднем 32-33 врача на 100 тыс. населения. У нас уже – 25. И правительство считает, что это слишком много. Ситуация стремительно ухудшается.

Наш ответ на волюнтаризм, антиукраинскую кадровую политику в здравоохранении состоит во внедрении врачебного самоуправления.

Кому-то год назад трудно было сориентироваться в оценке целенаправленности закона «О финансовых гарантиях медицинского обслуживания». Но то, что происходит здесь и сегодня в кадровой политике, уже должно обратить на себя пристальное внимание.

Предыдущие докладчики раскрыли часть элементов в основном нового для нашего общества института. Важно понять, что его отсутствие может дорого обойтись каждому пациенту и государству в целом, а не только врачам. Там, где между врачами и пациентами стали юристы, их проблему оплатят обе стороны. Уже с высоких трибун звучит идея «врач должен бояться пациента», – заявил в своем выступлении Константин Надутый.

Заведующий отделением эндоскопической и краниофациальной нейрохирургии Института нейрохирургии им. А. П. Ромоданова НАМН Украины, кандидат медицинских наук Андрей Гук в докладе отметил: «Реформа здравоохранения в Украине является актуальной со времени провозглашения независимости Украины в 1991 году, но бремя нерешенных проблем в охране здоровья из года в год только увеличивается и достигло своего апогея именно с момента подписания Соглашения об ассоциации Украины с ЕС в 2014 году.

Предыдущие попытки реформировать систему здравоохранения Украины не носили устойчивости и преемственности



и были направлены, как правило, на адаптацию «той или иной модели западных стран», без учета национального контекста и реального состояния экономики Украины.

Утверждение правительством «Концепции реформы финансирования системы здравоохранения», «Концепции развития системы общественного здоровья», принятие Верховной Радой Закона Украины № 2168-VIII «О государственных финансовых гарантиях медицинского обслуживания населения» не решают вопросов улучшения доступности и качества оказания медицинской помощи и дальнейшего функционирования учреждений здравоохранения при неадекватном ресурсном обеспечении, катастрофическом дефиците медицинских кадров, невозможности привлечения частных инвестиций.

По оценке Европейского регионального бюро ВОЗ, современное состояние здоровья украинской нации характеризуется низким уровнем продолжительности жизни, крайне высокими показателями заболеваемости и смертности, отсутствием возможности получать гражданами Украины надлежащую медицинскую помощь.

Организационные, правовые, финансовые, управленческие, экономические, структурные, кадровые, информационные и другие фундаментальные ошибки мешают Украине получать выгоду от собственного человеческого капитала и мешают проведению комплекса экономических и социальных мер, которые прямо или косвенно способствуют достижению высокого уровня здоровья украинцев, увеличению продолжительности и улучшению качества их жизни.

Единственный путь решения системных проблем в сфере здравоохранения – это стратегически ориентированная государственная политика, основной задачей которой является определение здоровья гражданина как одного из основных приоритетов государства, создание, развитие и обеспечение функционирования новой национальной системы охраны здоровья».

Продолжение на стр. 24.

С.М. Гордиенко, к.м.н., г. Киев

# Медицинская реформа: Взгляд общественных организаций

Продолжение. Начало на стр. 22.

Президент Ассоциации стоматологов Украины, доктор медицинских наук, профессор Ирина Мазур подчеркнула важность непрерывного профессионального развития (НПР) специалистов сферы здравоохранения. Непрерывный процесс обучения и совершенствования профессиональных компетенций после получения высшего и последилового образования в интернатуре позволяет специалисту поддерживать или улучшать стандарты своей деятельности в соответствии с потребностями здравоохранения. НПР продолжается в течение всего периода профессиональной деятельности специалиста. Основной целью НПР является повышение качества оказания медицинской помощи путем совершенствования профессиональных знаний и умений.

Формальное образование врачей проводится исключительно учреждениями последилового образования МЗ, имеющими лицензию на осуществление образовательной деятельности, в соответствии с утвержденными учебными планами и программами и включает получение врачом новых знаний и навыков (резидентура, специализация, стажировки и т. п.), что подтверждается выдачей дипломов определенного образца.

Неформальное образование проводится и контролируется врачом самоуправлением и направлено на получение новых знаний, умений и других компетенций; этот вид не предусматривает получения признанных государством квалификаций по уровням образования и, соответственно, документа об образовании установленного законодательством Украины образца. Неформальное образование как вид НПР направлено на внедрение современных технологий и новых методов лечения в практическое здравоохранение, улучшение медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи и их выполнение врачами. Врачебное самоуправление контролирует качество сертифицированных учебных мероприятий НПР врачей при проведении неформального образования и осуществляет их сертификацию. Неформальное образование осуществляется через провайдеров НПР, а также врачебное самоуправление (профессиональные организации, ассоциации) в виде научно-практических конференций, семинаров, дистанционных форм обучения.

Создание национальной системы непрерывного медицинского образования врачей, которая объединит усилия учебных заведений последилового образования МЗ Украины (провайдеры формального образования врачей), врачебного самоуправления (провайдеры неформального образования) и профессиональных медицинских ассоциаций (провайдеры неформального образования), является стратегической задачей системы здравоохранения Украины.

Профессор кафедры медицинского обеспечения Украинской военно-медицинской академии Министерства обороны Украины, доктор медицинских наук Алла Степаненко в своем докладе отметила, что гармонизация системы здравоохранения Украины с европейскими принципами разработки клинических протоколов на основе доказательной медицины состоялась благодаря реализации двух проектов Евросоюза в Украине: Support to the Development of a System of Medical Standards in Ukraine («Поддержка развития системы медицинских стандартов в Украине», EUROPEAID – NICARE No. 2003 / 065-429; 2004-2006) и Support to Secondary Healthcare Reform in Ukraine («Содействие реформе вторичной медицинской помощи в Украине», EuropeAid/123236/C/SER/UA; 2007-2009).

Официальное внедрение европейских принципов обеспечено приказом МЗ Украины от 28.09.2012 № 751 «О создании и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи в системе Министерства здравоохранения Украины». Благодаря этому мультидисциплинарные рабочие группы МЗ Украины на основе научной методологии (инструмента AGREE – Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) выбирали качественные зарубежные клинические руководства (КР), по международной методологии (ADAPTE Collaboration) осуществляли адаптацию КР (она проводится в странах, где не разрабатывают КР самостоятельно, к ним относится и Украина) с последующим профессиональным переводом, на основе которого разрабатывали унифицированные клинические протоколы медицинской помощи и/или медицинские стандарты по определенной теме. Через три года эти документы пересматриваются и обновляются.

Этот алгоритм был разрушен в 2016 г. В частности, приказом от 29.12.2016 № 1422 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Украины от 28.09.2012 № 751» (далее – приказ 1422) в систему здравоохранения было введено понятие



«новый клинический протокол медицинской помощи – клиническая установка, выбранная Министерством здравоохранения Украины», исключен этап адаптации КР, разрешена подготовка нескольких новых клинических протоколов для одной клинической ситуации (заболевания) на выбор врача.

Зарубежные эксперты предостерегали руководство МЗ Украины: «Большинство международных положений, разработанных в странах с высоким уровнем доходов, таких как США, Великобритания и большинство европейских государств, не могут быть просто приняты и применены в странах с низким и средним уровнем дохода из-за таких факторов, как финансовые ограничения, культурные и популяционные различия, доступность/недоступность медикаментов и лечебных процедур, ожидания пациентов, различные правила доступа к медицинскому обслуживанию и т. д.»

Европейские методологические основы разработки протоколов на национальном уровне провозглашают: «В странах с низким уровнем ресурсов адаптация установок высокого качества является путем, которым надо идти. Это может быть сделано на научной основе с использованием методологии и инструментария ADAPTE» (Middle East Fertility Society Journal, June 2013; 18: 2).

Руководителям МЗ Украины следует осознавать, что внедренные приказом 1422 так называемые новые клинические протоколы должны быть финансово и ресурсно обеспечены и что именно МЗ отвечает за это, а не врачи.

Необходимо заметить, что все КР является зарубежными разработками, и проблеме перевода (по сути, доступности) таких документов МЗ Украины переложил на медицинские учреждения и врачей. Приказом 1422 декларируется ситуация «одновременного наличия нескольких новых клинических протоколов медицинской помощи при одном и том же заболевании». Это означает, что протоколы будут иметь различия, то есть в распоряжении врача опять не будет четкого документа с единственными доказательными ориентирами.

Приказом 1422 изымается локальный протокол медицинской помощи как документ, действовавший в медицинских учреждениях Украины. В связи с этим отечественные учреждения здравоохранения лишены возможности оказывать эффективную помощь, поскольку отсутствуют внутренние формализованные инструкции о порядке и сроках выполнения медицинских вмешательств, нет индикаторов и критериев качества этой работы. Однако, как показывает практика, медицинские учреждения, которые ранее разрабатывали локальные медицинские протоколы, пользовались ими и чувствовали их влияние на качество работы, продолжают это делать и дальше.

Представленные в приказе 1422 «нововведения» МЗ Украины позиционирует как «важный шаг на пути реформирования системы». Де-факто это путь назад, в обратную сторону от европейских и мировых принципов разработки клинических протоколов, а значит, и от надлежащего качества медицинской помощи.

Профессиональным ассоциациям врачей Украины по разным специальностям нужно поднимать вопрос о возвращении к научным основам европейской методологии выбора (инструмент AGREE) и адаптации КР (методология ADAPTE). В основу клинических протоколов должны быть положены научно обоснованные КР, отвечающие требованиям AGREE. Каждая из профессиональных ассоциаций имеет право рекомендовать врачам их использовать. Во многих странах именно так и происходит, и украинское медицинское сообщество может двигаться

таким же путем, поскольку клинические протоколы имеют исключительно медицинскую профессиональную направленность, к тому же во многих странах подобные документы утверждаются профессиональными медицинскими организациями.

Президент общественной организации «Украинское агентство оценки технологий здравоохранения», доктор фармацевтических наук, профессор Константин Косяченко указал, что государственная политика в сфере производства, контроля качества и реализации лекарственных средств направлена на поддержку и внедрение новых технологий, а также на развитие высокоэффективных и безопасных препаратов, обеспечение потребностей в необходимом ассортименте путем проведения соответствующих программ и приоритетного финансирования. Государство обеспечивает доступность самых необходимых лекарственных препаратов (Закон Украины «О лекарственных средствах»). В том, что касается физической и экономической доступности медицинской помощи, критическую роль играют следующие факторы: последовательное финансирование; приемлемые цены; надежная система снабжения; мониторинг роли и места новых и существующих технологий.

Традиционно затраты на основные лекарственные средства покрываются за счет государственных средств и социального медицинского страхования. При таком подходе соблюдается принцип социальной справедливости и солидарности. Забота о здоровье сограждан – это лучшее долгосрочное вложение капитала.

Украинским законодательством определена процедура обращения лекарственных препаратов, в том числе их регистрация, перерегистрация, контроль потребления, исключение из обращения и т. д.

В прошлом году был принят закон «О государственных финансовых гарантиях медицинского обслуживания населения». При этом разработка отраслевых стандартов в сфере здравоохранения, проведение государственной оценки медицинских технологий осуществляются в порядке, установленном Кабинетом Министров Украины. Тенденции, наблюдаемые как в мире в целом, так и в нашей стране в частности, привели к формированию потребности в развитии методов комплексного клинико-экономического анализа в медицине: растущая стоимость медицинской помощи (вследствие старения населения, постоянного появления новых дорогостоящих технологий и растущих ожиданий пациентов) при ограниченных возможностях финансирования; нерациональное использование ограниченных ресурсов (из-за использования вмешательств без должных показаний, применение малоэффективных и опасных технологий).

Сложная экономическая ситуация в отечественном здравоохранении обуславливает необходимость рационального расходования ресурсов в еще большей степени, чем в других странах. Между тем при постоянной нехватке средств в Украине широко распространены применение малоэффективных устаревших лекарственных препаратов и лечебных вмешательств, дублирование диагностических исследований при переводе больного из поликлиники в стационар, нередко неоправданное применение дорогостоящих технологий диагностики и лечения, неэффективное использование имеющейся ресурсной базы.

В большинстве развитых стран в тесной кооперации с процессом регистрации существует система оценки технологий здравоохранения (Health Technology Assessment – HTA), цель которой – предоставить необходимые данные специалистам здравоохранения, принимающим решения на национальном уровне, для формирования объективной оценки по внедрению показателей «затраты – эффективность» для новых медицинских технологий.

Понятие «технологии здравоохранения» распространяется на лекарственные иммунобиологические препараты, диагностические методы, оборудование, диагностические и оперативные вмешательства, а также на стандарты оказания медицинской помощи.

Система HTA включает в себя раннюю диагностику и активный мониторинг развивающихся технологий, что позволяет разработчикам и директивным органам контролировать внедрение новых подходов в медицине. HTA помогает также выстроить приоритеты в распределении ресурсов, чтобы гарантировать максимально рациональное использование ресурсов и ценообразование; определить проблемы здравоохранения и его потребности в будущем для осуществления длительного планирования.

HTA была впервые применена в Швеции в 1980-х годах, на сегодня в Европе система представлена во всех странах в виде независимой организации или в структуре министерства здравоохранения.

При проведении аналитического обзора украинских рекомендаций по фармакотерапии в нормативно-правовых документах можно выявить проблемы, среди которых отсутствие терминологической согласованности и структурной упорядоченности, отсутствие мультидисциплинарного подхода и несогласованность внедрения нормативных документов по стандартизации медицинской помощи.

В описании фармакотерапии есть существенные недостатки: 1) почти в 20% протоколов описание фармакотерапии не детализировано, задекларирована лишь необходимость ее проведения;

2) более 75% протоколов содержат ссылки на группы препаратов, но уровень детализации и принципы группировки

не согласованы, отсутствуют указания на соответствующие классификаторы, не всегда удается определить, какие же лекарственные средства имелись в виду;

3) более половины протоколов содержат ссылки на конкретные препараты, но используются как международные, так и торговые названия;

4) в протоколах встречаются незарегистрированные в Украине лекарственные средства;

5) указываются дозы и способы применения, отличные от таковых в инструкциях по медицинскому применению препаратов;

6) отсутствует обоснование включения/невключения препаратов.

Таким образом, нормативные документы по стандартизации фармакотерапии и других медицинских технологий, включая лабораторную диагностику, диагностические и оперативные вмешательства, целесообразно усовершенствовать на основе единой методологии с использованием средств доказательной медицины, фармакоэкономики. Пересмотр, согласование и утверждение должны происходить централизованно.

Ключевой структурой для выполнения вышеизложенных задач должен стать специализированный экспертный орган в сфере контроля производства, качества и реализации лекарственных средств, усилия которого будут направлены на поддержку и внедрение новых технологий, обеспечение доступности необходимых лекарственных препаратов, — комитет (агентство) по оценке технологий здравоохранения.

**Научный советник ПАО «Фармак» Виталий Усенко** сделал акцент на том, что медицинская реформа в Украине обошла такое важное звено системы здравоохранения, как фармацевтическая помощь. В контексте реформы здравоохранения провизор и фармацевт могут стать отличными помощниками и союзниками семейного врача. Например, направление провизора к семейному врачу может ускорить процесс заключения контрактов между потребителями медицинских услуг и семейными врачами и таким образом способствовать увеличению охвата населения первичной медицинской помощью. Провизора или фармацевта пациент видит чаще, чем врача, так почему бы не использовать этот дополнительный ресурс?

Что касается европейских стран, то каждая из них в соответствии с национальной культурой, традициями и системой здравоохранения использует собственное определение фармацевтической помощи и перечень услуг, предоставляемых в ее рамках, то есть в ЕС данное понятие учитывает национальную специфику. Фармацевтическая помощь во многих странах ЕС регулируется в рамках национальных законов о лекарственных средствах.

В Украине, во-первых, нужно дать четкое определение таких терминов, как «фармацевтическая помощь», «фармацевтическая услуга», «аптека», «надлежащая аптечная практика», «фармацевтическая безопасность лекарственного средства». Этот вопрос рассматривался на комитете ВР по здравоохранению.

Надо вновь вернуться к проекту закона Украины «О лекарственных средствах» № 2162-д, который уже рассматривался на комитете ВР по здравоохранению и так и не был принят. Законопроект № 2162 был доработан и 13.07.2018 вынесен на обсуждение народными депутатами Украины О.В. Богомолец, А.Ф. Шипко, Т.Д. Бахтеевой и др. Во исполнение этого закона необходимо будет принять соответствующие подзаконные акты КМУ и МЗ.

В больницу фармацевтическую помощь необходимо подзаконными актами внедрять правила надлежащей аптечной практики, взяв за основу Joint FIP / WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services (WHO, 2011) и адаптировав их с учетом отечественных реалий.

На данном этапе правила надлежащей аптечной практики, в отличие от надлежащей производственной практики и надлежащей практики дистрибуции, должны быть добровольным отраслевым стандартом, который согласуется с профессиональными организациями самоуправления фармацевтической деятельности и определяется центральным органом исполнительной власти, обеспечивающим формирование и реализующим

государственную политику в сфере здравоохранения. Профессиональные организации самоуправления фармацевтической деятельностью могут быть инициаторами внедрения этих добровольных стандартов в виде добровольной аккредитации и не быть связаны с лицензионными условиями для аптек.

В рамках надлежащей аптечной практики могут использоваться протоколы больничной помощи и протоколы фармацевтической помощи. Сейчас существуют протоколы провизора (фармацевта), утвержденные приказом МЗ Украины от 11.10.2013 № 875. Необходимо их актуализировать к потребности реформирования системы здравоохранения. Это возможно только в случае, когда будет четко определено фармацевтической помощи и фармацевтической услуги в законе Украины «О лекарственных средствах».

Также необходимо определиться с подходом к стандартам и протоколам лечения в Украине. Приказом 1422 отменена дальнейшая разработка локальных клинических протоколов. Подобный подход может привести к хаосу. Без национальной адаптации стандартов и протоколов не обойтись. Уже более года это обсуждается, но, кажется, понимание не изменилось. Между странами может быть существенная разница в подходах, возможностях, оборудовании, лекарственных средствах и т. п. Прямое использование иностранных протоколов и стандартов не работает и не может быть введено, если просто их перевести. Также невозможно будет подсчитать стоимость медицинских и фармацевтических услуг.



Выход — выбрать какие-то одни стандарты (NICE плюс рекомендации европейских профессиональных ассоциаций), перевести их на украинский язык, адаптировать к украинским реалиям и возможностям, превратив в единые национальные стандарты. Могут разрабатываться и локальные стандарты (с учетом возможностей и инфраструктуры региона), но они не должны противоречить национальным.

Те стандарты, которые не охвачены (такое может быть, так как модели систем здравоохранения отличаются), следует разработать самим. Относительно национального формуляра целесообразно использовать подобный подход. В качестве примера может быть рассмотрен Британский формуляр, который связан со стандартами медицинской помощи от Nice, если адаптировать его к украинским реалиям и возможностям.

Работу по переводу и адаптации стандартов и протоколов NICE и рекомендаций европейских врачебных ассоциаций может выполнять агентство по оценке технологий здравоохранения.

Те методы лечения и препараты, которые есть в Украине, но отсутствуют в стандартах NICE и Британском формуляре, могут пройти оценку со стороны указанного агентства. Так поступали в ряде стран с ограниченными ресурсами. Полностью с нуля разработать все национальные стандарты ни ресурсов, ни кадров не хватит.

Те препараты, которые не попадут в стандарты, могут оставаться на рынке, но, если их использование не является результативным, возмещение их стоимости или закупки за бюджетные средства и за счет страховых компаний не будут проводиться. Информация по степени их доказательности должна быть доступной для потребителей, врачей, провизоров.

В рамках этих подходов были представлены предложения в проект USAID Safemed «Безопасные, доступные и эффективные лекарства для Украины» относительно использования генерических лекарственных средств и импортозамещения для обеспечения Украины доступными лекарствами. Много предложений в ходе этого сотрудничества были учтено.

**Главный врач медицинского центра «Клиницист» Алексей Орлов** рассмотрел актуальные аспекты мотивации труда в сфере здравоохранения Украины. По его словам, для большинства медицинских работников финансовое стимулирование не является основным мотивом, чем пользуются менеджеры и государственного, и частного сектора. Следует заметить, что саморазвитие,



постоянное образование, собственное здоровье для медика имеет более чем важное значение в повседневной работе. Для этого государство должно обеспечить надежность рабочего места, экономическую стабильность и развитие программ дополнительных благ.

Доминирующими мотивами занятости в сфере здравоохранения служат гарантия постоянной работы; защищенность; регулярность оплаты труда; финансовый рост; возможность реализовать себя в профессиональной деятельности; перспективы карьерного роста; признание со стороны коллектива и руководства; уважение в обществе.

Сегодня в Украине медики не чувствуют базовых стимулов для работы в своей стране и в сфере здравоохранения. Политика МЗ носит демотивационный и унижающий медицинского работника характер. Действует принцип «абсолютной монетизации отношений». Чтобы покончить с этим, нужно: обеспечить уверенность в завтрашнем дне; предоставить социально-экономический пакет (страхование жизни и рисков работы, особые условия кредитования, социальное жилье и др.); законодательно утвердить минимальную заработную плату медицинского работника выше среднего уровня заработной платы в Украине; обеспечить материально-техническое оснащение больниц и возможность профессионального развития; создать информационное поле о возможностях украинской медицины и достижениях украинских врачей.

Только в условиях стабильности и уверенности в завтрашнем дне медицинский работник может эффективно выполнять свои функции.

Участники круглого стола выразили мнение, что реформы в системе здравоохранения Украины крайне необходимы, но они должны быть системными, профессиональными, безопасными для каждого украинца, понятными и поддержанными народом Украины. Именно такой должна быть национальная система здравоохранения. В то же время она должна опираться на отечественный положительный опыт, знания и принципы Всемирной организации здравоохранения, выводы Европейской хартии пациентов (ЕС, Рим, 2002), Соглашение об ассоциации Украины и ЕС.

Эксперты, прежде всего представители общественных организаций (работодателей, страховщиков и пациентов), должны широко привлекаться Минздравом и правительством для завершения доработки концепции и стратегии трансформации системы здравоохранения Украины, отвечающей современным и перспективным потребностям страны, с последующим их утверждением. Внедрение полноценной системы государственного обязательного медицинского страхования и системы содействия развитию добровольного медицинского страхования путем принятия соответствующего закона должно стоять в повестке дня на ближайшие два года.

Необходимо разработать и принять комплексный закон, регулирующий функционирование системы здравоохранения, включая оказание медицинской помощи, финансирование и управление медицинским обслуживанием («Закон об охране здоровья населения Украины», «Кодекс законов о здравоохранении Украины»).

Здоровье — большая социальная ценность, поскольку уровень здоровья нации прямо влияет на социально-экономический прогресс. Здоровье играет важную роль в формировании и развитии способностей каждой человеческой личности. Как отметил в свое время немецкий философ Артур Шопенгауэр, «Девять десятых нашего счастья зависят от здоровья».

Подводя итоги круглого стола, Олег Мусий сказал, что мероприятие показало многогранность проблем отечественного здравоохранения. Минздрав не хочет слышать профессионалов, о чем свидетельствует отсутствие представителей МЗ на заседании. Построение новой национальной системы медицинской помощи должно начинаться с четкого определения целей политики здравоохранения. Реформы должны осуществляться исключительно ради увеличения продолжительности здоровой жизни украинцев. Изменения должны учитывать предыдущие наработки, быть целесообразными и эффективными, как и предлагается в законопроектах Комитета ВР по вопросам здравоохранения. Непрогнозируемые эксперименты чиновников от медицины недопустимы, ведь главным стратегическим элементом развития общества является человеческий капитал.



# Тразодон при безсонні: систематичний огляд

**Безсоння характеризується труднощами засинання, частими нічними пробудженнями та/або раннім пробудженням, що супроводжується значним порушенням активності вдень. Первинне безсоння – це органічне захворювання невідомої етіології, за якого розлади сну тривають понад 1 міс. Вторинне безсоння може бути спричинене психіатричними або соматичними розладами, зовнішніми факторами, змінами циркадного ритму, деякими лікарськими препаратами та ін. Ефективне лікування безсоння складається з нефармакологічних підходів та медикаментозної терапії.**

Агоністи бензодіазепінових рецепторів, як-от золпідем, протягом останніх років розглядалися як препарати вибору для короточасного лікування безсоння. Проте нещодавні дослідження показали, що одним з найчастіше застосовуваних снодійних препаратів є тразодон, схвалений Управлінням з контролю за безпекою продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA) для лікування депресії. З огляду на широке застосування тразодону в пацієнтів із безсонням був проведений огляд літератури з метою оцінки ефективності й безпеки цього препарату в лікуванні розладів сну.

У базі даних MEDLINE з використанням ключових слів «безсоння», «тразодон», «седативний», «снодійний» виконали пошук клінічних досліджень, опублікованих англійською мовою в період 1983–2016 рр. Загалом було знайдено 173 статті; з них 55 стосувалися теми дослідження. Два оглядачі незалежно один від одного здійснили детальну оцінку повнотекстових публікацій і для остаточного аналізу відібрали 45 статей (табл.).

## Фармакологія тразодону

Тразодон – похідне тріазолопїрдину, що з 1982 р. застосовується для лікування депресії. Препарат належить до класу антагоністів

та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (SARI). Тразодон діє як антагоніст серотонінових рецепторів 2 типу (5-HT<sub>2</sub>), антагоніст α<sub>1</sub>-адренергічних рецепторів та інгібітор транспортера зворотного захоплення серотоніну (SERT). Тразодон модулює супресію кортизолу гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю, що, ймовірно, сприяє ефективності препарату при безсонні. Точний механізм дії лікарського засобу не до кінця вивчений, проте вважається, що його головним фармакологічним ефектом є блокада серотонінових рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> (1 мг тразодону блокує приблизно половину рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> в головному мозку). У вищій дозі (50 мг) тразодон діє антагоністично до H<sub>1</sub>-рецепторів гістаміну та α<sub>1</sub>-адренорецепторів. Блокування 5-HT<sub>2A</sub>-, H<sub>1</sub>- та α<sub>1</sub>-рецепторів чинить снодійний ефект, відзначений при застосуванні тразодону в низьких дозах (25–100 мг). У цих дозах препарат індукує і підтримує сон, не формуючи толерантності та сонливості в денний час, передусім завдяки короткому періоду напівжиття (3–6 год). Натомість для отримання антидепресивного ефекту необхідне одночасне блокування 5-HT<sub>2A</sub> та SERT, що досягається в разі призначення більш високих доз (150–600 мг). За умови

поєднаної антагоністичної дії щодо 5-HT<sub>2A</sub> та SERT також може з'являтися толерантність.

## Клінічні дослідження тразодону при безсонні

У більшості досліджень, включених до огляду (95,5%; 43/45 досліджень), показана ефективність тразодону в лікуванні безсоння. У 21 дослідженні препарат застосовувався в пацієнтів із депресивними симптомами, в яких безсоння було спричинене власне депресією або прийомом антидепресантів. У 23 дослідженнях тразодон вивчався в лікуванні безсоння, не пов'язаного з депресією (зокрема, в пацієнтів з первинним безсонням, у вагітних, жінок у постменопаузі, осіб з хворобою Альцгеймера та іншими деменціями, пацієнтів з раком, наркозалежних на тлі замісною терапією метадон, пацієнтів з алкогольною залежністю, хворих психіатричного профілю, пацієнтів із соматоформним больовим розладом та здорових осіб).

## Ефективність при первинному безсонні

У плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні 306 пацієнтів віком 21–65 років отримували тразодон 50 мг (n=100), золпідем 10 мг (n=102) або плацебо (n=104) на ніч протягом 14 днів. Сон оцінювали за допомогою відповідного опитувальника. Протягом 1-го тижня тразодон зменшував час засинання значно ефективніше порівняно з плацебо (Walsh et al., 1998).

Roth і співавт. (2011) у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні встановили, що тразодон 50 мг, призначений за 30 хв перед сном, ефективно підтримує сон.

Zavesicka і співавт. (2008) оцінювали клінічну ефективність когнітивної поведінкової терапії (КПТ) як єдиного методу та в комбінації з тразодоном. Результати показали, що найефективнішим у лікуванні первинного безсоння є поєднання КПТ і тразодону.

Wichniak і співавт. (2007) застосовували тразодон (25–150 мг/добу) для довготривалого (3 міс) лікування первинного безсоння і дійшли висновку, що препарат підвищує якість сну та покращує функціонування у денний час.

У дослідженні Morin і співавт. (2016), що нині триває, 224 дорослих планують рандомізувати для поведінкової терапії або золпідему (I фаза), а потім пацієнтам, які не досягли ремісії, протягом 6 тиж призначити тразодон (50–150 мг/добу), золпідем або поведінкову терапію (II фаза). Очікується, що результати цього дослідження нададуть корисну інформацію щодо оптимального лікування первинного безсоння.

## Ефективність при вторинному безсонні

### Безсоння, пов'язане з депресією.

У 1980-х роках у дослідженнях було продемонстровано ефективність тразодону в лікуванні безсоння в пацієнтів із депресією. Ці дослідження фокусувалися переважно на антидепресивній активності препарату (застосовувалися дози ≥100 мг) і використовували суб'єктивні інструменти для оцінки сну. У дослідженнях Wheatly і співавт. (1985) та Ather і співавт. (1984) тразодон підвищував якість сну за візуальною аналоговою

шкалою, найчастішим побічним ефектом була сонливість. У 3 клінічних дослідженнях застосовували Лідський опитувальник оцінку сну (LSEQ); після 6 тиж лікування тразодоном 150 мг/добу пацієнти повідомляли про більш легке засинання й підвищення якості сну.

У 8 більш пізніх дослідженнях за участю пацієнтів з дистимічними або депресивними симптомами вивчали ефективність тразодону в лікуванні безсоння, зумовленого депресією або прийомом антидепресивних препаратів. У дослідженні Mashiko і співавт. (1999) 75 пацієнтів отримували тразодон 50 мг/добу впродовж 2 тиж, потім їх рандомізували для терапії тразодоном 50, 75, 100 мг/добу протягом 4 тиж. Усі дози препарату зменшували розлади сну, які оцінювалися за відповідним розділом рейтингової шкали депресії Гамільтона (HAM-D). Проте найкращий результат продемонструвала доза 100 мг. У пацієнтів із безсонням, що виникло як побічний ефект застосування антидепресантів (інгібіторів моноаміноксидази, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну), тразодон був ефективним і безпечним.

У 2000-х роках седативні властивості тразодону вивчали в дослідженнях за участю пацієнтів із дистимією та депресією. У дозі 100 мг препарат збільшував тривалість повільнохвильового сну й загальну тривалість нічного сну. У багатоцентровому дослідженні Saletu-Zyhlarz і співавт. (2003) із залученням 549 пацієнтів тразодон з контролем вивільненням протягом 6 тиж лікування значно зменшував симптоми депресії й покращував якість сну за шкалою HAM-D. У дослідженні Sheehan і співавт. (2009) 206 пацієнтів рандомізували для прийому тразодону 150–375 мг; усі дози препарату були ефективними в лікуванні безсоння. У пілотному дослідженні Giannaccini і співавт. (2016) вивчали взаємозв'язок між мелатоніном і тразодоном у пацієнтів із безсонням, асоційованим з розладами настрою; результати показали, що нормалізація сну й покращення настрою під впливом тразодону принаймні частково опосередковуються його взаємодією з мелатоніном.

**Безсоння, не пов'язане з депресією.** Тразодон вивчався у 19 дослідженнях при вторинному безсонні, не пов'язаному з депресією. За допомогою полісомнографії (ПСГ) було встановлено, що тразодон збільшує тривалість глибокого (повільнохвильового) сну, не порушуючи нормальної архітектури сну. У пацієнтів з алкогольною залежністю тразодон у дозах 50–200 мг значно покращував сон за даними ПСГ і Пітсбургського індексу якості сну (PSQI), при цьому відміна препарату асоціювалася зі збільшенням вживання алкоголю.

У дослідженнях, проведених протягом останніх 10 років, тразодон продемонстрував ефективність і безпеку в лікуванні вторинного безсоння, пов'язаного з постменопаузою, раком пізніх стадій, деменцією, підтримувальною терапією метадон, посттравматичним стресовим розладом і соматоформними больовими розладами. У пацієнтів психіатричного профілю, які перебували на стаціонарному лікуванні, тразодон виявився значно ефективнішим за кветіапін щодо збільшення загальної тривалості сну (Tanimukai et al., 2013). У дослідженні Samargos і співавт. (2014) було встановлено, що тразодон у дозі 50 мг/добу є ефективним і безпечним у лікуванні безсоння в пацієнтів із хворобою Альцгеймера.

Седативні ефекти тразодону також оцінювались у вагітних із безсонням. Пацієнтка (n=67) рандомізували на 3 групи для

# ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг

Мультимодальний модулятор серотонінової системи<sup>1</sup>

## БАЛАНС ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕКИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ СНУ, ТРИВОЗІ ТА ДЕПРЕСІЇ<sup>2</sup>



- Швидке усунення ключових симптомів депресії<sup>3, 4, 6</sup>
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й агітацію<sup>5, 7</sup>
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію<sup>9</sup>
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок<sup>8</sup>
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті<sup>9</sup>

Коротка характеристика лікарського засобу Триттико.  
Триттико є похідним тріазолопїрдину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресії, що поєднуються з тривожними порушеннями сну, і відзначається швидким початком дії. Триттико стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттико не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку серцево-судинної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттико є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Інші можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.  
Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріунте Ангеліні Франческо — А.К.Р.Ф. — Сп.А., Біа Веккіо Дел Піннокіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія.

Р/л МОЗ України для Триттико таблетки пролонгованої дії 75 мг № UA/9939/01/01 та 150 мг № UA/9939/01/02 від 07.08.2014

**Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.**

1. Stahl University of California, San Diego, Debra Ann Morissette Neuroscience Education Institute «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-ERRATUM», Article in CNS spectrums - December 2014.

2. A. Foglietti et al. Redesigning Trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs. 2012; 26: 1033-1040.

3. Ego CS0008, «Числові зміни в оцінці депресивних симптомів». МІЖП 1611, 2013, P. 161-162.

4. Ego-Frecks. Trazodone — its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropharmacological Hung. 2010 Dec;12(4):47-52.

5. Saletu-Zyharz G.M., Abu-Baker M.H., Anderson P. et al. Neuropharmacology — 2001. — V. 44. — P. 139-149.

6. Karper S. Current Medical Research and Opinion, 21 (8) 2005.

7. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Kasman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895.

8. Fink H.A., MacDonald R., Batis R., Witt L.J. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2003 Sep; 92(4):441-4.

9. Lebert E. Dement Geriatr Cogn Disord. 17, 2004.

**Dileo FARM**  
04119, г. Киев, ул. Ю. Ильенко, 83-Д, оф. 404, тел.: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27

**ANGELINI**

Таблиця. Характеристики досліджень, у яких вивчали тразодон при первинному та вторинному безсонні

Дослідження (рік)	Характеристики пацієнтів	Дизайн	Дозування тразодону	Тривалість лікування	Інструменти для оцінювання якості сну	Висновки
Morin і співавт. (2016)	Первинне безсоння, вік – ≥21 рік (n=224)	Рандомізоване контрольоване II фази	50-150 мг/добу	6 тиж	Щоденник сну, ПСГ	Дослідження триває
Roth і співавт. (2011)	Первинне безсоння, вік – 18-65 років (n=16)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	50 мг/добу	3 тиж	ПСГ	Тразодон ефективно підтримує сон
Zavesicka і співавт. (2008)	Первинне безсоння, середній вік – 46 років (n=20)	Рандомізоване порівняльне (КПТ vs КПТ + тразодон)	100 мг/добу	8 тиж	Оцінювання пацієнтами, ПСГ	КПТ як монотерапія та в комбінації з тразодоном є ефективною для короткотермінового ведення хронічного первинного безсоння
Wichniak і співавт. (2007)	Первинне безсоння, середній вік – 46 років (n=20)	Рандомізоване порівняльне (КПТ vs КПТ + тразодон)	25-150 мг/добу	3 міс	LSEQ	Тразодон покращує якість сну та функціонування в денний час
Walsh і співавт. (1998)	Первинне безсоння, вік – 21-65 років (n=306)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	50 мг/добу	2 тиж	Опитувальник	Тразодон зменшує час засинання, збільшує тривалість і покращує якість сну
Giannaccini (2016)	Вторинне безсоння (розлад настрою), середній вік – 46 років (n=17)	Пілотне	10-20 мг/добу	1 міс	HAM-D	Тразодон нормалізує сон і настрої
Eraslan і співавт. (2014)	Вторинне безсоння (постменопауза), середній вік – 51 рік (n=83)	Відкрите рандомізоване (тразодон vs зопіклон)	50-100 мг/добу	4 тиж	HAM-D	Тразодон і зопіклон покращували якість сну та зменшували сексуальну дисфункцію
Camargos і співавт. (2014)	Вторинне безсоння (хвороба Альцгеймера), вік – >60 років (n=36)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	50 мг/добу	2 тиж	Актиграфія	Доза тразодону 50 мг/добу є безпечною й ефективною в лікуванні безсоння
Tanimukai і співавт. (2013)	Вторинне безсоння (рак), середній вік – 61 рік (n=267)	Спостережне	12,5-50 мг/добу	Не зазначено	Аналіз призначень препаратів проти безсоння	Тразодон може бути ефективним у лікуванні безсоння та нічних кошмарів у пацієнтів із раком
Khazaie і співавт. (2013)	Вторинне безсоння (III триместр вагітності) (n=67)	Рандомізоване плацебо-контрольоване	50 мг/добу	6 тиж	Актиграфія	Тразодон покращує якість сну під час вагітності
Doroudgar і співавт. (2013)	Вторинне безсоння (пацієнти психіатричного стаціонару), вік – 18-65 років (n=64)	Спостережне	102 мг (12,5-300 мг/добу)	До 2 тиж	Опитування пацієнтів, журнал сну	Тразодон був кращим за кветіапіл у збільшенні тривалості сну та зменшенні кількості нічних пробуджень
Stein і співавт. (2012)	Вторинне безсоння (замісна терапія метадонем), середній вік – 38 років (n=137)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	50-150 мг/добу, самостійне титрування	6 міс	PSQI, ПСГ	Тразодон не покращував суб'єктивних та об'єктивних показників якості сну
Camargos і співавт. (2011)	Вторинне безсоння (деменція), середній вік – 79 років (n=178)	Ретроспективне	50 або 100 мг/добу	Не зазначено	Не зазначено	Тразодон є ефективним у лікуванні безсоння, асоційованого з деменцією
Galecki і співавт. (2010)	Безсоння	Публікація польською мовою	Публікація польською мовою	Публікація польською мовою	Публікація польською мовою	Тразодон може бути ефективним у лікуванні безсоння, рідко спричиняє побічні реакції
Paterson і співавт. (2009)	Здорові чоловіки, вік – 21-34 роки (n=12)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	100 мг/добу + кофеїн	–	ПСГ, ЕЕГ	Тразодон зменшував час засинання та збільшував тривалість сну
Sheehan (2009)	Вторинне безсоння (депресія) (n=412)	Рандомізоване плацебо-контрольоване	150-375 мг/добу	8 тиж	HAM-D	Тразодон покращував сон і добре переносився
Friedmann і співавт. (2008)	Вторинне безсоння (алкогольна детоксикація), вік – 18-65 років (n=173)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	50-150 мг/добу	12 тиж	PSQI	Тразодон підвищує якість сну, проте в разі відміни може зумовлювати збільшення вживання алкоголю
Paterson і співавт. (2007)	Здорові чоловіки, вік – 21-34 роки (n=12)	Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване	100 мг/добу + кофеїн	4 тиж	ПСГ, LSEQ	Тразодон і золпідем зменшували суб'єктивний час засинання
Saletu і співавт. (2005)	Вторинне безсоння (соматоформні больові розлади) (n=11)	В умовах сомнологічної лабораторії	100 мг/добу	–	ПСГ, психометрія	Тразодон нівелював порушення сну, спричинені соматоформним больовим розладом
Kaynak і співавт. (2004)	Вторинне безсоння (жінки з депресією), вік – 20-50 років (n=12)	Подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване	100 мг/добу	14 днів	ПСГ, PSQI	Тразодон є ефективним у лікуванні безсоння, зумовленого антидепресантами
Schwartz і співавт. (2004)	Вторинне безсоння (пацієнти психіатричного стаціонару) (n=15)	Відкрите рандомізоване (тразодон vs залеплон)	50-100 мг/добу	За потребою	–	Тразодон може мати переваги над залеплоном щодо індукції більш тривалого та глибокого сну
Saletu-Zyharz і співавт. (2003)	Вторинне безсоння, пацієнти з депресією всіх вікових груп (n=549)	Відкрите	50-300 мг/добу (тразодон із контрольованим вивільненням)	6 тиж	HAM-D	Безсоння було симптомом, який найбільше покращувався внаслідок лікування тразодоном
Karam-Hage & Brower (2003)	Вторинне безсоння (алкогольна залежність), середній вік – 44 роки (n=50)	Відкрите пілотне	105±57 мг на ніч	4-6 тиж	Опитувальник проблем зі сном	Тразодон і габапентин значно покращували сон
Le Bon і співавт. (2003)	Вторинне безсоння (алкогольна залежність) (n=16)	Подвійне сліпе плацебо-контрольоване	Титрування до 200 мг/добу	4 тиж	ПСГ	Тразодон може бути ефективним у лікуванні безсоння, асоційованого з відміною алкоголю
Saletu-Zyharz і співавт. (2002)	Вторинне безсоння (депресія), здорові добровольці (контроль) (n=22)	Сліпе перехресне плацебо-контрольоване	100 мг/добу	1 ніч	ПСГ, SASAQs	Тразодон 100 мг збільшував загальну тривалість сну й підвищував його ефективність, проте не впливав на тривалість засинання
Saletu-Zyharz і співавт. (2001)	Вторинне безсоння (дистимія), середній вік – 50 років (n=22)	Сліпе перехресне плацебо-контрольоване	100 мг/добу	1 ніч	ПСГ, SASAQs	Тразодон 100 мг покращував об'єктивні й суб'єктивні показники якості сну та пробудження, зокрема підвищував тривалість повільнохвильового сну
Warner і співавт. (2001)	Вторинне безсоння (ПТСР) (n=74)	Опитування щодо корисності тразодону	50-200 мг/добу	–	Емпіричне запитання	Тразодон є ефективним у пацієнтів із хронічним ПТСР, безсонням і частими кошмарами
Mashiko і співавт. (1999)	Вторинне безсоння (депресія) (n=75)	Рандомізоване неконтрольоване (пошук оптимальної дози)	50, 75 або 100 мг/добу	6 тиж	Оцінювання пацієнтами	Тразодон 50-100 мг/добу зменшував порушення сну, найефективнішою була доза 100 мг
Haffmans & Vos (1999)	Вторинне безсоння (брофаромін у пацієнтів із депресією) (n=17)	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване	50 мг/добу	1 тиж	ПСГ, HAM-D	Тразодон у низьких дозах може бути ефективним і безпечним у лікуванні безсоння, зумовленого інгібіторами MAO
Yamadera і співавт. (1999)	Здорові чоловіки (n=12)	Нерандомізоване неконтрольоване	50-100 мг/добу	2 ночі	ПСГ	Тразодон збільшував тривалість повільнохвильового сну
Arriaga і співавт. (1997)	Вторинне безсоння (велика депресія) (n=9)	Сліпе	50-250 мг/добу	5 тиж	ЕЕГ	Тразодон покращував об'єктивні показники сну та підвищував кількість періодів повільнохвильового сну
Nierenberg і співавт. (1994)	Вторинне безсоння (флуоксетин, бупропіон у пацієнтів із депресією) (n=17)	Рандомізоване подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване	50-100 мг/добу	6,5 днів (в середньому)	PSQI	Тразодон є ефективним снодійним у пацієнтів із безсонням, асоційованим із прийомом антидепресантів
Parrino і співавт. (1994)	Вторинне безсоння (дистимія) (n=6)	Нерандомізоване неконтрольоване сліпе	50-100 мг/добу	6 тиж	ПСГ, ВАШ	Тразодон значно збільшує тривалість повільнохвильового сну
Van Bommel і співавт. (1992)	Вторинне безсоння (депресія) (n=8)	Нерандомізоване неконтрольоване сліпе	300-400 мг/добу	5 тиж	ПСГ	Тразодон не впливав на повільнохвильовий сон, проте пригнічував REM-сон
Scharf & Sachais (1990)	Вторинне безсоння (депресія) (n=6)	Нерандомізоване неконтрольоване сліпе	150-400 мг/добу	8 тиж	ПСГ	Тразодон значно зменшував симптоми депресії та покращував полісомнографічну архітектуру сну
Ware & Pittard (1990)	Здорові чоловіки (n=6)	Подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване	50-200 мг/добу	4 ночі	ПСГ	Тразодон значно збільшував час глибокого сну, не впливаючи на нормальну архітектуру сну
Jacobsen (1990)	Вторинне безсоння (інгібітори MAO в пацієнтів із великою депресією) (n=48)	Відкрите	50-75 мг/добу	–	–	Тразодон у низьких дозах може бути ефективним і безпечним у лікуванні безсоння, зумовленого інгібіторами MAO чи іншими причинами
Botros і співавт. (1989)	Вторинне безсоння (депресія) (n=20)	Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах	50 мг/добу	3 тиж	Опитувальники сну	Тразодон покращував якість сну
Davey (1988)	Вторинне безсоння (депресія) (n=183)	Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах	50 мг 3 р/добу чи 150 мг 1 р/добу	6 тиж	LSEQ	Тразодон 150 мг чинив більш виражений позитивний вплив на якість сну протягом перших тижнів лікування
Moon & Davey (1988)	Вторинне безсоння (депресія) (n=39)	Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах	150 мг/добу	6 тиж	HAM-D, LSEQ	Тразодон 150 мг полегшував засинання та підвищував якість сну
Mouret і співавт. (1988)	Вторинне безсоння (депресія) (n=10)	Нерандомізоване неконтрольоване	400-600 мг/добу	5 тиж	ПСГ	Тразодон може бути показаний для лікування пацієнтів із депресією та безсонням
Blackler і співавт. (1988)	Вторинне безсоння (депресія) (n=227)	Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах	150 мг/добу	6 тиж	LSEQ	Тразодон підвищував якість сну, полегшував засинання та краще переносився порівняно з іншими антидепресантами
Ather і співавт. (1985)	Вторинне безсоння (депресія), пацієнти похилого віку (n=149)	Рандомізоване подвійне сліпе в паралельних групах	100-300 мг/добу	6 тиж	ВАШ	Тразодон покращував суб'єктивну оцінку сну
Wheatley (1984)	Вторинне безсоння (депресія) (n=146)	Рандомізоване контрольоване	100-150 мг/добу	6 тиж	HAM-D, ВАШ	Прийом тразодону 1 або 2 р/добу сприяв покращенню сну
Montgomery (1983)	«Поганий сон» за суб'єктивною оцінкою, вік – 61 рік (n=9)	Нерандомізоване неконтрольоване	150 мг/добу	3 тиж	ПСГ, ВАШ	Тразодон покращував суб'єктивну оцінку сну протягом перших 2 тиж

Примітки: ПСГ – полісомнографія; КПТ – когнітивно-поведінкова терапія; LSEQ – Лідський опитувальник якості сну; HAM-D – шкала депресії Гамільтона; PSQI – Пітсбурзький індекс якості сну; ЕЕГ – електроенцефалографія; SASAQs – шкала самостійної оцінки якості сну та пробудження; ПТСР – посттравматичний стресовий розлад; ВАШ – візуальна аналогова шкала; MAO – моноаміноксидаза.

прийому тразодону (50 мг/добу), дифенгідраміну або плацебо. Для визначення загальної тривалості й ефективності сну використали актиграфію. Дослідники дійшли висновку, що застосування тразодону для лікування безсоння в III триместрі вагітності може попередити післяпологову депресію.

### Безпека

Основні побічні ефекти тразодону є відносно легкими й включають денну сонливість, головний біль й ортостатичну гіпотензію. Остання зумовлена агоністичною дією стосовно  $\alpha_1$ -адренорецепторів і є потенційно серйозним станом, особливо в пацієнтів похилого віку, схильних до падіння й травми. У 2-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у пацієнтів із хворобою Альцгеймера тразодон 50 мг добре переносився, побічні ефекти були легкими і минали самостійно (Camargos et al., 2014). Результати цього дослідження щодо

безпеки тразодону в пацієнтів похилого віку узгоджуються з даними інших робіт.

При застосуванні тразодону в дозах >100 мг/добу повідомлялося про такий побічний ефект, як денна сонливість. З огляду на це під час лікування препаратом пацієнтам не рекомендовано керувати автомобілем.

Рідкісними побічними ефектами тразодону є припізм (1/1000-1/10 000) і підвищення лібідо, через що він вважається ефективним у лікуванні сексуальної дисфункції. До рідкісних небажаних реакцій на лікування тразодоном також належать диспепсія та зниження апетиту.

Тразодон має мінімальні антихолінергічні властивості, тому асоціюється з нижчою частотою кардіоваскулярних побічних ефектів порівняно з трициклічними антидепресантами.

Узагальнюючи дані щодо безпеки, можна констатувати, що в цілому тразодон є безпечним і добре переноситься. Проте,

призначаючи цей засіб для лікування безсоння, слід пам'ятати, що його профіль побічних ефектів відрізняється від такого традиційних снодійних.

### Висновки

Включені в огляд дослідження демонструють, що тразодон є ефективним і безпечним препаратом для лікування безсоння в різних популяціях пацієнтів, зокрема у хворих із коморбідною депресією, дистимією, соматоформними больовими розладами, деменцією, алкогольною залежністю, психіатричними розладами. Тразодон є високоефективним при безсонні, асоційованому з вагітністю, постменопаузою або посттравматичним стресовим розладом, а також у здорових дорослих із розладами сну, спричиненими вживанням кофеїну. Важливими перевагами тразодону є сприятливий профіль переносимості та мінімальний ризик формування залежності.

У випадках, коли безсоння є проявом або результатом депресивного епізоду, тразодон є препаратом вибору, особливо в пацієнтів із супутньою кардіоваскулярною патологією. У подальших дослідженнях доцільно вивчити ефективність і безпеку тразодону в педіатричній популяції, різних вікових групах пацієнтів із вторинним безсонням (внаслідок апное уві сні, хронічного болю, фібриміалгії і т. ін.), а також оцінити здатність препарату завдяки нормалізації сну покращувати прогноз інших захворювань.

Список літератури знаходиться у редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Jaffer K.Y., Chang T., Vanle B. et al. Trazodone for Insomnia: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci*. 2017 Aug 1;14 (7-8): 24-34. eCollection 2017 Jul-Aug.

Переклав з англ. Андрон Буряк



# Доцільне використання антибіотиків — запорука успішного лікування інфекцій без небезпечних наслідків

**29 листопада в Києві відбулося конференц-засідання «Школа доцільного використання антибіотиків». Організаторами заходу були ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків», Харківська медична академія післядипломної освіти (ХМАПО), Благодійний Фонд Розвитку Інновацій Медицини «РІМОН» та ТОВ «Проджектс Інн».**

Наукова програма Школи включала основні питання сучасної антибіотикотерапії (АБТ): визначення ключових збудників залежно від локалізації інфекційного процесу; встановлення чутливості патогенів до антибіотиків (АБ); діагностика, лікування та профілактика уражень печінки на тлі АБТ; застосування пробіотиків для профілактики та лікування ускладнень АБТ; АБТ деяких окремих захворювань (хелікобактерна інфекція, хвороба Лайма, гострий бронхіт, негоспітальна пневмонія, синусити, хронічні обструктивні захворювання легень). Лекторами заходу були президент ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків», завідувач кафедри терапії ХМАПО, доктор медичних наук, професор Ігор Геннадійович Березняков; кандидат медичних наук Дмитро Юрійович Сидоров (кафедра терапії ХМАПО), доктор медичних наук, професор Сергій Вікторович Зайков (кафедра фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика, м. Київ), завідувач кафедри інфекційних хвороб НМАПО ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Олександр Костянтинів Дуда, медичний менеджер «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалс Україна» Наталія Васецька; кандидат медичних наук Владислав Ігорович Березняков (кафедра загальної практики — сімейної медицини ХМАПО).

У засіданні взяли участь понад 100 медичних працівників, серед яких було найбільше терапевтів, педіатрів та лікарів загальної практики, хоча захід відвідали і представники вузьких спеціальностей (гінекологи, інфекціоністи, пульмонологи, фізіотерапевти, хірурги, анестезіологи тощо).

У теперішніх умовах проблема доцільного застосування таких медикаментів, як АБ, особливо актуальна, оскільки широка експансія цих засобів, передусім препаратів широкого спектра дії, здатна призвести до низки негативних наслідків. Серед таких факторів є селекція АБ-резистентних штамів мікроорганізмів, спалахи атипичних інфекцій (на популяційному рівні), а також порушення мікробіоти кишечника, дихального тракту та інших органів і систем, зростання схильності до деяких хвороб (на індивідуальному рівні). Саме тому впровадження стратегій доцільної АБТ дозволить попередити настання так званої постантибіотичної ери, під час якої навіть типові інфекції стануть смертельно небезпечними, а госпітальні — невилковними. У зв'язку з відсутністю можливості повноцінного використання АБ неможливими будуть оперативні втручання та інвазивні діагностичні

процедури, а спектр ускладнень АБТ ще більше розшириться.

Як зазначив президент ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків», професор І.Г. Березняков, нечутливість бактерій до АБ можна розподілити

на резистентність, яка буває природною та набутою, та рефрактерність — нечутливість до терапевтичного впливу цих препаратів. Механізми нечутливості до АБ різного хімічного складу є різними, крім того, процес формування АБ-резистентності є динамічним, і упродовж життєвого циклу попередньо чутливий мікроорганізм здатен ставати стійким і передавати стійкість наступним поколінням мікробних клітин. Крім передачі нечутливості від бактерії до бактерії, є також передавання стійких мікроорганізмів від людини до людини, що прискорює процес розповсюдження резистентності патогенів.

Чутливість до АБ повинна досліджуватися на регіональному рівні, щоб лікар мав можливість зробити висновок про локальні мікроорганізми. Згідно з наявними даними, які, на жаль, стосовно деяких бактерій є фрагментарними, частота АБ-резистентності провідних респіраторних патогенів в Україні є дещо нижчою, ніж у сусідніх країнах.

За словами професора С.В. Зайкова, іншою важливою проблемою застосування АБТ є медикаментозна алергія (МА), розвиток якої здатен сповільнити одужання, спричинити хронізацію захворювання та збільшити вартість його лікування. Крім того, деякі види МА можуть бути потенційно небезпечними для життя пацієнта, що обумовлює важливість вчасної лабораторної діагностики МА та її повноцінної фармакотерапії. Заходи профілактики МА містять державно-регуляторні (зміна порядку відпуску ліків з аптек), інформаційно-освітні (роз'яснення населенню небезпеки неконтрольованої АБТ) та медико-фармацевтичні (боротьба з поліпрагмацією, підвищення якості ліків, впровадження в медичних закладах програм раннього виявлення МА, реєстрація всіх її випадків).

Під час засідання були розглянуті питання, що викликали активну дискусію та обговорення як під час офіційної частини заходу, так і після її завершення. Безсумнівно, проблема доцільної АБТ стосується медичних працівників багатьох спеціальностей і потребує привернення уваги всіх дотичних до цього питання прошарків населення: представників влади, управлінців галузі охорони здоров'я, науковців, практичних лікарів та пацієнтів. Один із шляхів для досягнення цієї мети — проведення науково-освітніх заходів на кшталт проведеної конференції. Упродовж 2019 року також пройдуть кілька «Шкіл доцільного застосування АБ» у таких містах України, як Суми, Полтава, Вінниця, Хмельницький, Львів, Ужгород, Одеса, Херсон, Черкаси, Кременчук, Тернопіль та Рівне. Найближчим часом, 30-31 січня, відбудуться конференц-засідання у Чернівцях та Івано-Франківську. Зареєструватися для участі в заходах можна на сайті: <http://rimon.in.ua>



# Цефрутил

Цефуроксим

Турботливий  
антибіотик

бездоганні  
манери  
в кишечнику



## Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФУТИЛ®

Склад: 1 таблетка містить цефуроксиму аксетилу еквівалентно 250 або 500 мг цефуроксиму. Лікарська форма: таблетки вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: антибактеріальні засоби для системного застосування, цефалоспорины другого покоління. Код АТС J01D C02. Показання: інфекції, спричинені чутливими до цефуроксиму мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів: середній отит, синусит, тонзиліт і фарингіт; інфекції дихальних шляхів: пневмонія, гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту; інфекції нирок і сечовивідних шляхів: пієлонефрит, цистит та уретрит; інфекції шкіри та м'яких тканин: фурункульоз, піодермія та імпетиго, рання стадія хвороби Лайма та наступне попередження пізніх проявів хвороби у дорослих та дітей старше 12 років; гострий неускладнений гонококовий уретрит та цеврицит, гонорея. Цефрутил® ефективний у послідовному лікуванні пневмонії та загострень хронічного бронхіту після попереднього парентерального застосування цефуроксиму натрію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, до антибіотиків цефалоспоринового або пеніцилінового ряду. Спосіб застосування та дози: застосовують внутрішньо дорослим і дітям старше 2 років. Препарат приймають після їди. Звичайно дорослим призначають по 250 мг 2 рази на добу. При інфекції сечовивідних шляхів – по 125 мг 2 рази на добу. При інфекції дихальних шляхів середнього ступеня тяжкості (бронхіти) – по 250 мг 2 рази на добу; при більш тяжких інфекціях дихальних шляхів або підозрі на пневмонію – по 500 мг 2 рази на добу. При пієлонефриті – по 250 мг 2 рази на добу. При неускладненій гонорейі – одноразово 1 г препарату. При хворобі Лайма у дорослих та дітей віком від 12 років – по 500 мг 2 рази на добу протягом 20 днів. При більшості інфекцій дітям призначають по 125 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 250 мг). При середньому отиті або більш тяжких інфекціях дітям віком від 2 років – по 250 мг 2 рази на добу (максимальна добова доза становить 500 мг). Середня тривалість лікування визначається тяжкістю інфекції та станом хворого. Максимальна добова доза Цефрутил® для пацієнтів літнього віку та хворих з порушенням функції нирок, у тому числі хворих, які знаходяться на гемодіалізі, становить 1 г. Побічні реакції: зрідка – пропасниця; були зареєстровані випадки мультиформної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу та реакції гіперчутливості, що включають в себе шкірний висип, кропив'янку, свербіж, медикаментозну гарячку, поодинокі випадки анафілаксії; сироваткова хвороба; у невеликій кількості пацієнтів виникають гастроентерологічні розлади, такі як діарея, нудота та блювання; при тяжкій діарейі слід брати до уваги, що це може бути спричинений антибіотиками псевдомембранозний коліт; головний біль, запаморочення; у пацієнтів із захворюваннями печінки може спостерігатись тимчасове зростання рівня печінкових трансаміназ у сироватці та сироваткового білірубину, жовтяниця, гепатит; еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, зниження гемоглобіну, тромбоцитопенія позитивний тест Кумбса, гемолітична анемія; кандидоз. Р.п.: №UA/8893/01/01, №UA/8893/01/02, №UA/8893/01/03.



## Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Жильбера

**Синдром Жильбера (СЖ) – распространенное генетически детерминированное наследственное заболевание, связанное с конъюгацией билирубина (разновидность непрямой гипербилирубинемии), симптомом которого является периодически проявляющаяся умеренная желтуха при воздействии неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды (физическое напряжение, инфекции, психические стрессы, низкокалорийная диета).**

Впервые этот синдром был описан французским врачом А. Gilbert в начале XX века [1]. Частота встречаемости СЖ в европеоидной, негроидной и монголоидной расах составляет 5-10, 30-35 и 2-3% соответственно [2, 3]. По статистическим данным, указанная патология чаще проявляется у мужчин (12,4%), чем у женщин (4,8%; соотношение 3:1-4:1). Средняя концентрация билирубина при СЖ значительно выше у мужчин, что может быть связано с ингибированием андрогенными стероидами процесса ферментативного глюкуронирования билирубина. СЖ передается по аутосомно-рецессивному типу наследования и, как правило, манифестация наблюдается в возрасте до 30 лет. Основным клиническим проявлением СЖ является желтушное окрашивание кожи, склер, слизистых. Во время эпизодов желтухи отмечаются боль в животе, спазмы в желудке, вздутие живота, диарея или запор, чувство усталости, потеря аппетита, головокружение, депрессия, потливость. У пациентов возможна манифестация с развитием токсических реакций при приеме некоторых лекарственных препаратов: анаболических стероидов, глюкокортикоидов, андрогенов, рифампицина, циметидина, хлорамфеникола, стрептомицина, салицилата натрия, ампициллина, кофеина, этинилэстрадиола, парацетамола, иринотекана.

### Источники билирубина

У здорового человека в сутки распадается около 1% циркулирующих эритроцитов. Освободившийся при этом гемоглобин в клетках ретикулоэндотелиальной системы (костный мозг, селезенка) распадается на гем (небелковую железосодержащую часть, в молекуле которой железо связано с протопорфирином) и белковое соединение – глобин. Основная часть билирубина (80-85%) синтезируется в печени, а около 15-20% поступает из других источников, таких как гемопротеины (миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза) и незрелые клетки (эритробласты, незрелые ретикулоциты). В организме человека образуется 250-350 мг билирубина ежедневно.

### Ферментативный механизм образования билирубина

После распада гемоглобина в ретикулоэндотелиальной системе, образования гема и глобина происходит окисление гема под действием гемоксигеназы. В этой реакции расходуется три молекулы кислорода и никотинадениндинуклеотидфосфат с образованием эквивалентного количества биливердина и оксида углерода. В дальнейшем биливердин под действием биливердинредуктазы конвертируется в билирубин. Образовавшийся билирубин (неконъюгированный, непрямой, свободный) является гидрофобным, липофильным соединением, не способным к почечной и билиарной секреции. Даже умеренно повышенный уровень свободного билирубина является токсичным для центральной нервной системы, что проявляется невыраженными клиническими симптомами (ослабление внимания, утомляемость и др). Билирубин имеет высокое сродство к альбумину, поэтому 99% неконъюгированного билирубина циркулирует в плазме в виде комплекса с этими белками. Неконъюгированный билирубин, связанный с альбумином, транспортируется в печень, где происходит диссоциация этого комплекса. В гепатоцитах непрямой билирубин отщепляется от альбумина и взаимодействует с глюкуроновой кислотой при участии фермента уридиндифосфатглюкурозилтрансферазы (UGT1A1), образуя при этом глюкуронид билирубина (моноглюкуронид – 15% и диглюкуронид – 85%) или конъюгированный (прямой) билирубин (рис. 1).

У большинства пациентов с СЖ гипербилирубинемия проявляется в молодом возрасте. В зависимости от референтных интервалов, установленных в лабораториях, верхний предел для общего билирубина в норме – от 17 до 20 мкмоль/л, из которых 75% приходится на неконъюгированный билирубин [4]. При СЖ

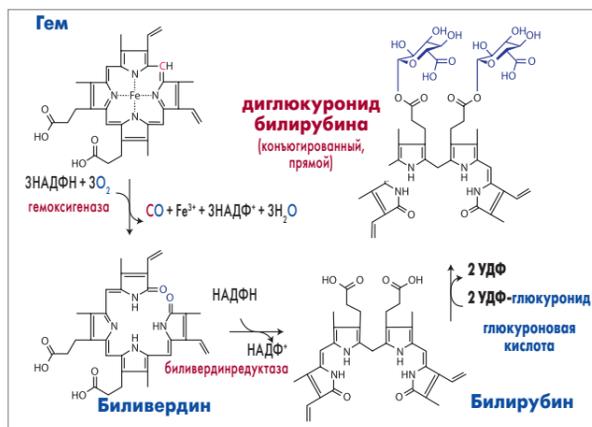


Рис. 1. Ферментативное расщепление гема с образованием диглюкуронида билирубина

концентрация общего билирубина составляет от 20 до 50 мкмоль/л и редко превышает 85 мкмоль/л.

Несмотря на развитие новых медицинских технологий, диагностика СЖ до сих пор остается достаточно сложной. При наличии огромного количества лабораторных (неконъюгированный билирубин, общий анализ крови с ретикулоцитами, ферменты печени) и функциональных (гипокалорийный, с никотиновой кислотой, с фенобарбиталом) тестов не выработан оптимальный алгоритм применения, основанный на их чувствительности и специфичности. В связи с этим рекомендуется проведение генетического анализа для подтверждения СЖ.

Клиническая картина СЖ обусловлена снижением до 30% уровня функциональной активности UGT1A1 – фермента, необходимого для конъюгирования билирубина. Этот фермент кодируется геном UGT1A, расположенным на 2q37 хромосоме.

### Ген UGT1A

В 1991 г. J. Ritter и соавт. сообщили о выделении из печени двух клонов, кодирующих ДНК – UGT1A и UGT1D (переименованные в дальнейшем в UGT1A и UGT1A4), с билирубиновой глюкуронилтрансферазной активностью [5]. Нуклеотидная последовательность из 30 регионов этих двух клонов была одинаковой (кодируются одним геном), что и подтвердилось спустя год, когда авторы сообщили о выделении большого участка гена UGT1A с его уникальной структурой [6]. В начале 2000-х гг. был полностью изучен принцип работы гена UGT1A: имеет длину 218 kb и содержит 13 аминотерминальных экзонов, которые кодируют субстрат, связывающий домен и 4 общих карбокситерминальных экзона, кодирующих УДФ-глюкуроновую кислоту [7].

Варибельные экзоны 1A2-1A13 не участвуют в метаболизме билирубина. Генетические мутации, связанные с отсутствием или снижением ферментативной активности, которые вызывают нарушения конъюгирования билирубина, локализованы в варибельных экзонах 1A1 и общих экзонах с 2-го по 5-й (рис. 2).

### UGT1A1

Ген UGT1A1 кодирует фермент UGT1A1. В печени последний катализирует реакцию соединения (конъюгирования) билирубина (непрямой, неконъюгированный)



Рис. 2. Организация гена UGT1A человека

с глюкуроновой кислотой. СЖ обусловлен мутацией в гене UGT1A. Активность UGT1A1 у пациентов с этим синдромом составляет около 30% от нормы, основанной на исследованиях с использованием образцов печени человека [8, 9]. В настоящее время семейство ферментов UGT1A продолжают активно изучать. Изоформы UGT1A обнаружены в различных отделах организма человека: в печени – UGT 1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9, 1A7, в пищеводе и желудке – UGT 1A8, в кишечнике – UGT1A10. Функцией ферментов семейства UGT 1A1 является конъюгация как эндогенных метаболитов, гормонов, нейротрансмиттеров, так и экзогенных веществ (различных ксенобиотиков, канцерогенов, лекарственных препаратов) [10, 11]. Белки семейства UGT человека (ЕС 2.4.1.17) имеют средний молекулярный вес приблизительно 56 кДа; в их состав входит около 530 аминокислот. UGT являются интегральными мембранными белками эндоплазматического ретикулума, состоящими из 2 аналогичных по размеру доменов (рис. 3).

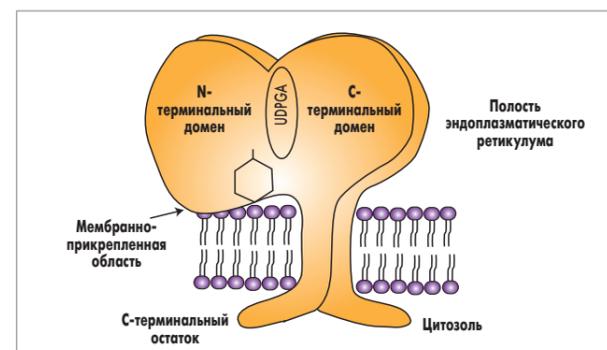


Рис. 3. Схематическое представление топологии UGT1A1 человека. Аминотерминальный домен связывает апликон (неуглеводная часть) и карбокситерминальный домен с помощью ко-субстрата UDPGA. Каталитический центр расположен между 2 доменами.

### Полиморфизм UGT1A1

У человека подсемейства UGT1 и UGT2 содержат 19 различных изоферментов, имеющих близкую последовательность аминокислот [12, 13]. Однако только UGT1A1 способна глюкуронировать билирубин [14]. В 1995 г. было показано, что мутация в промоторном участке гена UGT1A1 является необходимой, но недостаточной для полной манифестации СЖ. Эта мутация, снижающая активность фермента UGT1A1, представляет собой вставку двух нуклеотидов в ТАТА-боксе промотора гена. В этом случае нормальная последовательность A(TA)6TAA трансформируется в последовательность A(TA)7TAA. Шесть повторов тимин-аденин (ТА) в области промотора A(TA)6TAA соответствуют нормальной функциональной активности фермента UGT. При вставке седьмого ТА-повтора A(TA)7TAA ухудшается связывание с транскрипционным фактором, в результате чего уменьшается экспрессия гена, что ведет к снижению функциональной активности фермента, которая проявляется непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемией. При наличии вставки ТА в гомозиготном состоянии наблюдается снижение активности фермента на 30% и конъюгации билирубина в гепатоцитах на 80% по отношению к норме. Тенденция к прогрессирующему снижению активности фермента также отмечается при увеличении ТА-повторов (например, до 8). В случае возрастания числа ТА-повторов до 8 в одном из аллельных генов или в обоих СЖ также считается подтвержденным – A(TA)7 TAA / A(TA)8TAA и A(TA)8 TAA / A(TA)8TAA. Активность фермента UGT1A1 находится в обратной зависимости от количества повторов.

К настоящему времени для UGT1A1 показано существование не менее 4 аллелей: A(TA)6TAA (рис. 4).

1. UGT1A1\*1 – «дикий тип», wild type;
2. UGT1A1\*28 – аллель A(TA)7TAA, наиболее частый мутантный;
3. UGT1A1\*36 – аллель (ТА)5;
4. UGT1A1\*37 – аллель (ТА)8.

Частота мутантного аллеля UGT1A1\*28 в различных популяциях следующая: 26-39% – для европеоидной, 9-33% – для азиатской, 40-56% – для негроидной популяции. Другие мутантные аллели – UGT1A1\*36

Продолжение на стр. 36.



А.А. Мельник, к.б.н., г. Киев

## Молекулярно-генетическая диагностика синдрома Жильбера

Продолжение. Начало на стр. 35.

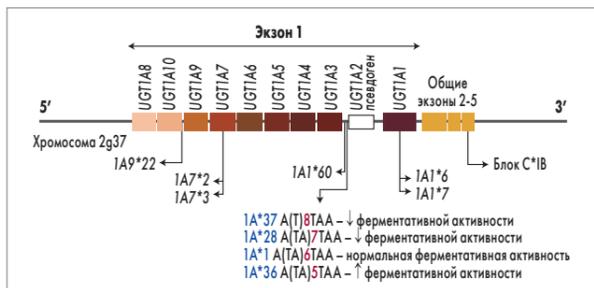


Рис. 4. Мутации в промоторной области гена UGT1A1, приводящие к изменению функциональной активности фермента UGT1A1

и UGT1A1\*37 – обнаружены главным образом в негроидной популяции с частотой 2-16%.

### Идентификация количества ТА-повторов в промоторной области гена UGT1A1

Самым быстрым и эффективным методом для выявления СЖ является ДНК-диагностика с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), который заключается в определении числа ТА-повторов в гене UGT1A1.

### Метод ПЦР с использованием капиллярного гель-электрофореза

Молекулярно-генетическая диагностика проводится методом ПЦР с мечеными карбоксифлуоресцеином праймерами с разделением продуктов амплификации при помощи капиллярного гель-электрофореза.

Ампликон длиной 96 пар основ соответствует участку промотора гена UGT1A1 с 7 ТА-повторами, что позволяет подтвердить диагноз СЖ. Ампликон длиной

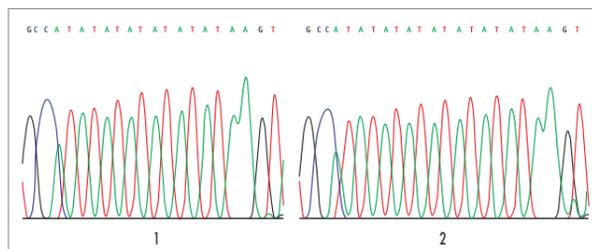


Рис. 5. Фрагмент нуклеотидной последовательности UGT1A1 для нормального гомозиготного генотипа 6/6 (1) и мутантного гомозиготного генотипа 7/7 (2)



Рис. 6. Варианты молекулярно-генетического анализа и возможные промоторные области (ТАТАА) при генотипировании

94 пары основ соответствует нормальному участку промотора гена UGT1A1 с 6 ТА-повторами. Наличие двух ампликонов длиной 96 и 94 пары основ свидетельствует о гетерозиготном носительстве 6/7 ТА-повторов.

### Секвенирование продуктов ПЦР

На рисунке 5 представлен фрагмент нуклеотидной последовательности UGT1A1 для нормального гомозиготного генотипа 6/6 (структура повтора: А-(ТА)6-ТАА, результат секвенирования продукта ПЦР размером 97 пар нуклеотидов) и фрагмент нуклеотидной последовательности UGT1A1 для мутантного гомозиготного генотипа

7/7 (структура повтора: А-(ТА)7-ТАА, результат секвенирования продукта ПЦР размером 99 пар нуклеотидов).

### Интерпретация результатов исследования

Варианты молекулярно-генетического анализа могут быть следующими (рис. 6):

1. UGT1A1 (ТА)6/(ТА)6 – нормальный («дикий») генотип. СЖ не выявлен.
2. UGT1A1 (ТА)6/(ТА)7 – генотип с увеличением ТА-повторов в гене в гетерозиготном состоянии. Риск развития СЖ – в латентной или легкой форме.
3. UGT1A1 (ТА)7/(ТА)7 – генотип с увеличением ТА-повторов в гене в гомозиготном состоянии. Очень большой риск развития СЖ. Заболевание может протекать со значительным повышением уровня билирубина и тяжелыми клиническими проявлениями.

### Выводы

В настоящее время все большее значение приобретает необходимость лабораторного подтверждения СЖ, что связано с установлением дифференциального диагноза. При выявлении повышенного уровня билирубина в сыворотке крови в течение продолжительного времени рекомендуется прежде всего выполнить молекулярно-генетический анализ. Назначение исследования ТА-повторов в гене UGT1A1 важно в следующих случаях: при дифференциальной диагностике СЖ и других заболеваний, сопровождающихся гипербилирубинемией, перед началом лечения с использованием лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим действием, при возможности осложнений терапии иринотеканом, слабовыраженной неинфекционной желтухе, отягощенном семейном анамнезе и др. Необходимость назначения молекулярно-генетического анализа и интерпретации полученных результатов определяется врачом-генетиком при проведении медико-генетического консультирования.

В Украине анализ для определения ТА-повторов в промоторной области гена UGT1A1, ответственного за развитие СЖ, возможно сделать в некоторых частных медицинских лабораториях.

Список литературы находится в редакции.



**ЗИМОВА ШКОЛА**

**Науково-практична школа**  
**НЕПіКа (Неврологія, Ендокринологія, Психіатрія і Кардіологія)**  
Закарпатська обл., Міжгірський р-н, 7 – 9 лютого 2019 р.

**ЕКСПЕРТИ ШКОЛИ**

 <b>В.І. СМОЛАНКА</b> д.м.н., професор, Ректор Ужгородського національного університету	 <b>Ю.М. СИРЕНКО</b> д.м.н., професор, завідуючий відділом артеріальних гіпертензій Інститута кардіології імені академіка М.Д. Стражеска	 <b>Л.К. СОКОЛОВА</b> д.м.н., керівник відділу клінічної діабетології Інститута ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка	 <b>М.М. ОРОС</b> д.м.н., професор, завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету
---	--	---	--

**НАУКОВІ НАПРЯМКИ**

- Артеріальна гіпертензія;
- Інсульт: профілактика, менеджмент та наслідки;
- Головний біль: підходи діагностики, критерії та підходи до лікування;
- Підходи до діагностики люмбоішалгії та принципи терапії;
- Цукровий діабет;
- Психосоматика

**ФОРМАТ ШКОЛИ ОБ'ЄДНУЄ**

- лекції з основних напрямків школи
- практичні обговорення
- командні розбори клінічних випадків
- дискусії з провідними експертами з міждисциплінарних питань школи

**ОРГКОМІТЕТ:**  
Олег Могильний +38 067 548-49-09  
[oleg.mogilny@mamo.kiev.ua](mailto:oleg.mogilny@mamo.kiev.ua)  
Наталія Пасічник +38 098 076-76-59  
[manager@mamo.kiev.ua](mailto:manager@mamo.kiev.ua)  
Артем Бараннік +38 067 499-83 -31  
[info@mamo.kiev.ua](mailto:info@mamo.kiev.ua)

**Оголошення для тебе!**

**ЯКЩО**

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим новою якістю
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

**це оголошення для тебе!**

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: +380 (67) 999 65 87 або надсилати резюме на електронну адресу: [elvira26122011@gmail.com](mailto:elvira26122011@gmail.com)

*Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружної команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.*



## НОВОСТИ ВОЗ

### Грипп: готовы ли мы к нему?

Большинство людей не считают грипп серьезным заболеванием: головная боль, насморк, кашель и боль в мышцах могут восприниматься как симптомы тяжелой формы простуды. Между тем от сезонного гриппа ежегодно умирают около 650 тыс. человек. Именно поэтому так важна вакцинация от гриппа, особенно для детей раннего возраста, пожилых людей, беременных женщин и людей с ослабленной иммунной системой.

Сезонный грипп появляется дважды в год в самый холодный сезон (один раз – в северном полушарии и один раз – в южном) в зонах умеренного климата, циркулируя при этом круглый год в тропиках и субтропиках.

Вирус гриппа постоянно мутирует: по сути, он все время «маскируется», стараясь преодолеть защитные барьеры нашей иммунной системы. Когда появляется новый вирус, который способен легко инфицировать человека и распространяться среди людей и против которого у большинства не выработан иммунитет, эта инфекция может перерасти в пандемию. «Можно со всей определенностью говорить о неизбежности возникновения новой пандемии, вызываемой новым вирусом гриппа. Но мы не знаем, когда она случится, какой штамм вируса это будет и насколько тяжелым окажется заболевание, – говорит доктор Wenqing Zhang, руководитель Глобальной программы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по гриппу. – Такая неопределенность отличает грипп от многих других патогенов».

В этом году – столетие пандемии гриппа, более известной как «испанская лихорадка», которая стала одним из самых катастрофических событий в области общественного здравоохранения в современной истории. В рубрике ВОЗ «В центре внимания – грипп» акцент сделан на том, какие уроки мы можем извлечь из предыдущих пандемий гриппа, насколько мы готовы к возможной новой пандемии и как деятельность в отношении сезонного гриппа может способствовать укреплению потенциала в плане обеспечения готовности к пандемии.

### Ежегодно почти 30 млн больных и недоношенных новорожденных нуждаются в лечении

Согласно новому докладу глобальной коалиции, в которую входят ЮНИСЕФ и ВОЗ, каждый год около 30 млн детей рождаются недоношенными, маловесными или больными, и для выживания им требуется специализированная помощь.

В докладе «Выживание и благополучное развитие: обеспечение более качественной помощи каждому маловесному и больному новорожденному» отмечается, что наибольшему риску смерти и инвалидности подвержены новорожденные с осложнениями, обусловленными недоношенностью, повреждением головного мозга при родах, тяжелыми бактериальными инфекциями или желтухой, а также с врожденными пороками развития. Кроме того, финансовые и психологические последствия для членов их семей могут негативно сказываться на когнитивном, речевом и эмоциональном развитии таких детей.

По данным доклада, без специализированной помощи многие новорожденные из группы риска не выживут в первый месяц жизни. В 2017 г. около 2,5 млн новорожденных погибли главным образом вследствие причин, которые можно было предотвратить. Почти две трети умерших младенцев были недоношенными. При этом даже тогда, когда такие дети выживают, они страдают от хронических болезней или задержки развития. Кроме того, порядка 1 млн выживших маловесных и больных новорожденных становятся инвалидами.

При условии стимулирующего и заботливого ухода за этими детьми можно избежать серьезных осложнений. В докладе сказано, что более эффективные стратегии могут позволить к 2030 г. спасти жизни 2,9 млн женщин, мертворожденных и новорожденных в 81 стране. Например, если помощь матери и ребенку на всем протяжении процесса от схваток до родов и первых недель жизни оказывает одна и та же группа медицинских работников, члены этой группы смогут своевременно выявлять возможные проблемы.

В дополнение к этому к 2030 г. около 68% случаев смерти новорожденных можно будет предотвратить посредством совсем простых решений: налаживание исключительно грудного вскармливания; обеспечение контакта «кожа к коже» между матерью/отцом и ребенком; обеспечение лекарственными средствами и базовым медицинским оборудованием; обеспечение возможности обращения в чистые, хорошо оснащенные учреждения здравоохранения с квалифицированным персоналом. Другие меры, такие как реанимация новорожденных с нарушением дыхания, инъекции матерям препаратов для профилактики кровотечений или отложенное пережатие пуповины, также могли бы спасти миллионы жизней.

Согласно докладу, человечество не достигнет глобальной цели по обеспечению здоровья для всех, если не будет проведена трансформация системы оказания помощи для охвата каждого новорожденного. Без быстрого прогресса в этой сфере некоторым странам для достижения глобальной цели потребуется еще более ста лет.

Доклад подготовлен коалицией организаций, которые занимаются оказанием странам поддержки по осуществлению Плана действий «Каждый новорожденный» (Every Newborn Action Plan). В эту коалицию, в частности, входят ВОЗ, ЮНИСЕФ, Агентство по международному развитию США, Фонд Билла и Мелинды Гейтс, Фонд «Спаси детей», Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Международная педиатрическая ассоциация, Международный совет медсестер неонатальных отделений, Международная конфедерация акушеров, Европейский фонд по уходу за новорожденными, Инициатива по проблемам преждевременных родов, Центр по проблеме больных детей и глобального здравоохранения, организации Every Premie at Scale и Little Octopus.

Официальный сайт ВОЗ: [www.who.int](http://www.who.int)

## НОВОСТИ FDA

### Одобрено препарат для лечения раковых заболеваний с определенной генетической мутацией

Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) по процедуре ускоренного рассмотрения одобрило препарат Витракви (ларотректиниб), разработанный для лечения взрослых пациентов и детей с различными онкологическими заболеваниями с определенной генетической мутацией (биомаркером). В FDA уточнили, что ларотректиниб станет вторым на рынке препаратом, одобренным для терапии опухолей вне зависимости от их локализации.

Препарат показан для лечения взрослых и детей с солидными опухолями, которые имеют слияние гена нейротрофической рецепторной тирозинкиназы (NTRK) без известной приобретенной резистентности, являются метастатическими или в тех случаях, когда хирургическая резекция может привести к тяжелым последствиям, не существует альтернативных методов лечения или заболевание прогрессирует после лечения.

Исследования показали, что гены NTRK, которые кодируют белки TRK, могут ненормально сливаться с другими генами, что приводит к сигналам роста, поддерживающим рост опухолей. Слияния NTRK редки, но встречаются при раковых заболеваниях, возникающих во многих участках тела. До сегодняшнего одобрения не было никакого лечения раковых заболеваний, которые часто экспрессируют эту мутацию, таких как секреторная карцинома молочной железы, клеточная или смешанная врожденная мезобластическая нефрома и детская фибросаркома.

Эффективность ларотректиниба изучалась в исследовании с участием 55 пациентов с солидным раком. Были включены только лица со слитыми NTRK-белками без резистентной мутации, с метастазами или те, у которых опасно проведение хирургического вмешательства. У этих пациентов не проводили альтернативного лечения или рак прогрессировал, несмотря на лечение. Как показало исследование, ларотректиниб вызывает устойчивый терапевтический ответ у взрослых и детей. Препарат продемонстрировал 75% общую частоту ответа при различных типах солидных опухолей. Эти ответы были длительными: 73% длились не менее 6 мес, а 39% – год или более на момент анализа результатов. На терапию ларотректинибом отвечали такие опухоли со слиянием NTRK, как саркома мягких тканей, рак слюнной железы, детская фибросаркома, рак щитовидной железы и рак легких.

Наиболее частые побочные эффекты Витракви включают усталость, тошноту, кашель, запор, диарею, головокружение, рвоту и повышенные уровни печеночных ферментов в крови. Медицинским работникам рекомендуется контролировать уровни АЛТ и АСТ пациента каждые 2 нед в течение первого месяца лечения, затем ежемесячно и в соответствии с клиническими показаниями. Беременным или кормящим женщинам Витракви противопоказан, поскольку может нанести вред развивающемуся плоду или новорожденному ребенку. Пациенты должны сообщать о признаках неврологических реакций, таких как головокружение.

Препарат производит компания Loxo Oncology.

### FDA продолжает исследование относительно онконастороженности препаратов, содержащих валсартан

11 декабря FDA представила письменное обращение к компании Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd. (ZHP) – производителю активного фармацевтического ингредиента, обнаруженного в препаратах валсартана. Это письмо является предметом продолжающегося исследования FDA в отношении возможных канцерогенных примесей в кардиологических лекарственных средствах. В письме говорится о нескольких производственных нарушениях на заводе ZHP в Чуаннане (Китай).

Напомним, что еще в июле этого года были отозваны несколько препаратов на основе валсартана, используемые при лечении высокого артериального давления и сердечной недостаточности. FDA озабочено возникновением случаев рака у пациентов, принимающих некоторые препараты валсартана. Виной этому оказался активный ингредиент, в частности примесь N-нитрозодиметиламина (NDMA), которая была обнаружена в продуктах валсартана и классифицирована как вероятный канцероген для человека. FDA указывает, что не все содержащие валсартан препараты отозваны. Поскольку валсартан используется в медикаментах для лечения серьезных заболеваний, таких как проблемы с сердцем, пациенты, принимающие отозванные лекарства, должны продолжать принимать их до замены.

На сайте регуляторного органа представлены списки продуктов валсартана, подлежащих отзыву. Исследование продолжается, результаты будут опубликованы на сайте FDA.

### FDA одобрило первый биосимиляр для лечения взрослых пациентов с неходжкинской лимфомой

28 ноября FDA одобрило первый биосимиляр препарата Ритуксан (ритуксимаб) для лечения взрослых пациентов с CD20-позитивной В-клеточной неходжкинской лимфомой (НХЛ). Препарат будет выпускаться под названием Труксима. Его рекомендуют как в качестве монотерапии, так и в сочетании с химиотерапией у пациентов, ранее не получавших лечение.

Препарат разрешено использовать для лечения:

- взрослых пациентов с рецидивирующей, рефрактерной или фолликулярной CD20-позитивной В-клеточной НХЛ низких градаций в качестве монотерапии;
- ранее не леченных пациентов с фолликулярной CD20-положительной В-клеточной НХЛ в сочетании с химиотерапией первой линии, а также пациентов, достигших полного или частичного ответа на ритуксимаб в сочетании с химиотерапией, в качестве поддерживающей терапии;
- непрогрессирующей (включая стабильное заболевание) CD20-положительной В-клеточной НХЛ низких градаций в режиме монотерапии после химиотерапии циклофосфамидом, винкристином и преднизолоном (CVP), используемой в качестве первой линии.

Утверждение препарата Труксима основано на обзоре данных исследований на животных, данных фармакокинетики у человека, данных клинической иммуногенности и других клинических данных, демонстрирующих биоподобность препарата оригинальному ритуксимабу. Наиболее распространенными побочными эффектами являются инфузионные реакции, лихорадка, аномально низкий уровень лимфоцитов в крови, озноб, инфекция и общая слабость. Также инструкция препарата содержит предупреждение о повышенном риске развития несовместимых с жизнью инфузионных реакций, тяжелых реакций на коже и в полости рта, реактивации гепатита В, а также прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (редкой смертельной инфекции головного мозга).

Во время терапии препаратом Труксима пациентам не следует вакцинироваться. Также FDA рекомендует беременным и кормящим женщинам воздержаться от его применения.

FDA одобрила производство препарата Труксима компанией Celltrion. Ритуксимаб был одобрен еще в ноябре 1997 г., его производит компания Genentech. В целом на сегодня регуляторным органом одобрено уже 15 биоподобных препаратов.

Официальный сайт FDA: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

Подготовила **Ольга Татаренко**

# Академик Любовь Трофимовна Малая. Героическая симфония

К 100-летию со дня рождения

**«Время – вечность и мгновение: глубока его печать...» Эта формула памяти охватывает трепетные эпизоды встреч с необыкновенным Врачом, легендарной фигурой в становлении медицинской науки XX столетия, терапевтом, кардиологом высочайшей пробы, первым почетным гражданином Харькова Любовью Трофимовной Малой. Мгновения таких впечатлений почти харизматически отразились и в моей личной хронике. Конечно же, о них не раз хотелось поведать в венке славы, достойной Любви Трофимовны. И вот такой творческий меридиан вдруг возник...**

В этом ключе я несказанно признателен директору Института терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины профессору Г.Д. Фадеенко за оказанную мне честь выступить с такими размышлениями о неповторимом нравственном и клиническом эффекте замечательного Доктора, мудрого Человека, талантливого Педагога. Все эти грани качеств и призваний неразделимо объединяет всего пять букв кириллицы – МАЛАЯ.

Судьба распорядилась так, что впервые мне посчастливилось встретиться с Любовью Трофимовной в один из весенних дней начала 80-х. Я входил тогда в состав группы исследователей по созданию Национального музея медицины Украины. Инициатор формирования музея профессор Александр Абрамович Грандо, выдвинув идею включения нескольких хроникально-документальных фильмов о ведущих ученых-медиках Украины, справедливо полагал, что подобная исторически контурируемая кинотека должна открыться лентой о Любви Малой. И вот вместе с кинооператором Г.Н. Лавровым и его выдавшей виды тяжелой, но не дающей осечек камерой мы по прибытии в первую столицу СССР оказались в 27-й городской больнице, где тогда трудилась Любовь Трофимовна. Запомнился ее небольшой кабинет, заставленный книгами и заваленный рукописями, обширный холл с мраморным покрытием, куда открывались двери палат.

Разумеется, я знал, что Любовь Трофимовна, по сути, параллельно с профессором Е.И. Чазовым, впервые в Отчизне кардинально изменила векторы лечения больных с симптоматикой объективной электрокардиографической картины острого инфаркта миокарда. Для этого с целью радикальной помощи пациенту на грани жизни и смерти в структуре больницы Л.Т. Малой было организовано первое в Украине, словно модель будущего, специализированное инфарктное отделение с блоком реанимации и интенсивной терапии. Именно здесь Любовью Малой как кардиологом-реаниматологом для блокирования участка некроза миокарда вследствие коронарного криза был применен на уровне мировых продвижений тромболитический препарат с использованием наиболее мощного по тем временам антикоагулянта стрептазы. Но одно дело – быть наслышанным об этой инновационной стратегии в интервенционной кардиологии, и совсем другое – увидеть ее в действии.

С непередаваемой клинической пронизательностью и глубоким деонтологическим вниманием к каждому пациенту Любовь Трофимовна останавливалась в каждой палате, предопределяя вместе с учениками по кафедре и больничными врачами план дальнейшего лечения. Любовь Трофимовна как бы погружалась в индивидуальные истории болезни... Все это фиксировалось на киноленту, но в абсолютно естественной деловой атмосфере.

Исключительно важно и то, что именно по инициативе профессора Малой на Слобожанщине возник комплекс инфарктных отделений, причем с обязательной этапностью курса лечения – стационарного, санаторно-курортного и амбулаторно-поликлинического. В рамках городской станции скорой помощи в Харькове учреждаются специализированные кардиологические бригады, а также – впервые в Украине – реабилитационные отделения в больницах, пригородный кардиологический санаторий. Смертность при остром инфаркте миокарда в харьковских клиниках благодаря

этому гуманистическому, медико-социальному прорыву становится вдвое ниже, чем в целом по Украине. Фактически был осуществлен грандиозный поворот в современной кардиологии!

Любовь Трофимовна принимала нас прямо здесь, в кафедральных покоях (а кафедра госпитальной терапии Харьковского медицинского института базировалась тогда в этой больнице), проявив щедрое гостеприимство. Мы говорили о ее судьбе, о ее учителях и книгах, над которыми она трудится, о сонме воспитанников. Становилось ясно, что она принадлежит к кругу медицинских библиоманов, как бы по изречению «непрочитанные книги умеют мстить»...

По каким-то мне неизвестным причинам цикл кинофильмов с дебютной лентой о Любви Трофимовне не состоялся, хотя сама пленка, надеюсь, сохранилась. В дальнейшем мы не раз пересекались и общались с Любовью Малой на сессиях учрежденной в 1993 году Академии медицинских наук Украины, в состав которой она была избрана действительным членом. Ее поведение в эти часы разительно отличалось от стиля и манер большинства других академиков и членов-корреспондентов.

Есть классические слова поэта: «С кем пролегли его боренья? С самим собой, с самим собой...» Любовь Малая, будучи деревенской девчонкой из семьи простых тружеников-хлеборобов Трофима Евдокимовича и Екатерины Григорьевны Малых в трудных условиях 20-х годов, сквозь голодомор пронесла хрупкую мечту стать врачом и осуществила ее. Любочка родилась 13 января 1919 года, вдалеке от будущих областных, да и районных, центров, в селе Копани Ореховского района ныне Запорожской области. Затем школа, иные испытания. В 1933-1938 годах Любовь Трофимовна (студенткой она становится в 14 лет!) обучается на лечебном факультете Харьковского медицинского института, своей альма-матер, внимая кругу просвещенных ученых. Пожалуй, как раз эти годы становятся аккредитивом ее поразительных, многогранных научных исканий и прозрений. Но это еще впереди, а пока доктор Л. Малая приобщается как интернист к каждодневным проблемам практической медицины, в сущности, ко всему тому, что описал ее коллега Михаил Булгаков в «Записках юного врача»...

В течение 1938-1941 годов, до рокового 22 июня, она врач на все руки амбулатории и участковой больницы в селе Петровеньки Краснолучанского района нынешней Луганской области. Потом добровольно уходит на фронт. В период Отечественной войны, с июня 1941-го по сентябрь 1946-го, служит в рядах передовых медицинских подразделений Советской Армии. Вначале как военврач медсанбата, затем заместитель начальника сортировочного госпиталя, далее в качестве руководителя отделений эвакогоспиталей № 1602 и № 3416, принимающих раненых на различных участках Южного, Закавказского, Северо-Кавказского фронтов. На завершающем этапе воинской службы Любовь Трофимовна занимает должность заместителя начальника лечебного отдела Харьковского военного госпиталя.

Но каким она была фронтовым врачом? Трудно объять подвижнический характер старшего лейтенанта медицинской службы Любви Малой. Сортировочный госпиталь это, по сути, пристанционный плац, где принимают раненых с непрерывно приходящих



эшелонов, нередко под бомбежкой. От налета немецких пилотов загорелся один из вагонов. И Любовь Трофимовна с несколькими подругами сумели погасить пламя в считанные минуты. Выгрузили тяжелораненых. Возможно, именно этот подвиг и отмечен первой наградой.

...Война наконец окончена, но научные битвы 27-летней Любовью Малой, награжденной за мужество в сражениях ратной медалью «За боевые заслуги», лишь начинаются. Дальнейшую деятельность Любовью Трофимовны можно определить как утоление научной жажды. В 1946-1949 гг. она клинический ординатор кафедры терапии ХМИ, в 1949-1954 гг. – ассистент, в 1954-1955 гг. – доцент кафедры. В 1950-м защищает кандидатскую диссертацию на тему «Туберкулинодиагностика в клинике внутренних болезней», а в 1954-м – докторскую «Об изменениях сердечно-сосудистой системы при туберкулезе».

С 1955 года Любовь Трофимовна – профессор, а с 1961 года и до конца жизненного пути, в течение более четырех десятилетий, – заведующая кафедрой госпитальной терапии Харьковского медицинского института.

Нельзя не отметить рыцарскую преданность Любовью Трофимовны фтизиатрии на перекрестках многих горьких судеб. Ведь послевоенные годы – новый ренессанс туберкулеза. Л. Малая оказывается на острие этих проблем, начав диагностический пролог под руководством одного из своих наставников профессора С.Я. Штейнберга. В это же время профессор Л. Малая вносит принципиально важные коррективы в лечение затяжных пневмоний с введением рациональных схем терапии, когда эра антибиотиков лишь стартует.

И вместе с тем кардиология все настойчивее доминирует в изысканиях и идеях Любовью Трофимовны. В 1962 году, в сочетании с иными миссиями, она становится научным руководителем основанной при кафедре госпитальной терапии ХМИ проблемной лаборатории по изучению артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца с включением комплекса биохимических и других индексов объективных данных, стимулирующих атеросклероз, с учетом липидного спектра, нейрогуморальных, генетических, иммунологических факторов атерогенеза. Это тактика, опережающая стандарты. Современные методы функциональной диагностики позволили определить оптимальные показатели для патогенетически безошибочного, а следовательно, прогностически оптимального лечения гипертонической болезни, стенокардии, инфаркта миокарда, нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности. Соответственно, перед нами – грани блистательного научного портрета Л.Т. Малой в рамках XX века!

Как никто иной Любовь Трофимовна ощущала пульс и тенденции времени, обладала даром предвидения на несколько научных поколений вперед, словно демиург в области внутренних болезней. Исключительно благодаря ее усилиям и организационному подвигу в 1981 году в Харькове открывается филиал НИИ кардиологии им. Н.Д. Стражеско, а пятью годами

позже на этой основе создается многопрофильный Институт терапии. В 90-х он вошел в состав НАМН Украины, а ныне носит имя Л.Т. Малой – здесь получила научные импульсы ее школа, объединяющая свыше 700 ученых. Ее воспитанников, бесспорно, вдохновлял уровень Учителя, на равных развивавших клинику внутренних болезней с ее корифеями Е.М. Тареевым, В.Х. Василенко, А.Л. Мясниковым, Е.И. Чазовым, Д.Ф. Чеботаревым, А.И. Грицюком, В.Н. Ивановым, харьковской плеядой терапевтов – К.Н. Георгиевским, П.И. Шатиловым, В.М. Каганом-Ясным.

Со времени создания Института терапии НАМН Украины под руководством Л. Малой в дополнение к исследованиям по кардиологии начали активно добавляться проблемы пульмонологии (затяжных пневмоний, бронхиальной астмы), гастроэнтерологии (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронических гепатитов и циррозов печени), нефрологии (гломерулонефритов, почечной недостаточности), вопросы клинической фармакологии, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и т. д.

Важной частью научных исследований стало изучение эпидемиологии и возможностей предупреждения заболеваний внутренних органов. В связи с этим кафедра стала первой в Украине базой, которая сотрудничает со Всемирной организацией здравоохранения.

Особенно следует отметить достижения гемостаза при инфаркте, международное признание этого направления работы Л. Малой, позволившее включить Институт терапии в Международные многоцентровые испытания тромболитических средств.

В Институте терапии и на кафедре госпитальной терапии и клинической фармакологии глубоко изучаются механизмы биологического действия нового класса химических соединений кислорода – фуллеренов на систему клеточного ионного транспорта и функционирования электронно-транспортных звеньев митохондрий и микросом с целью усовершенствования терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. На основании результатов плазменно-ионизационной масс-спектрометрии показано, что фуллерены

способны вызывать конформационные перестройки в фосфолипидной биопролойке мембран, вплоть до создания каналов проводимости для ионов и гуморальных факторов. Эти работы являются составной частью научных достижений, которые проводятся в комплексе с Физико-техническим институтом низких температур и Институтом монокристаллов НАН Украины.

...Труд, труд и труд, от рассвета и до заката, самоотверженный, альтруистический и даже аскетический. Вот, к примеру, такой чисто эмоциональный момент. Любовь Трофимовна в статусе академика АМН СССР (звание, с моей точки зрения, не подлежащее инфляции), Героя Украины приехала на все заседания АМН Украины. После отчетов зал постепенно пустел и, пожалуй, только Л. Малая, движимая страстью к знаниям, внимательнейшим образом вслушивалась во все выступления, но по скромности не комментировала их, оставаясь в не очень уютном академическом зале до конца заседания...

И еще несколько обозначений, за которыми встает космограмма научных восхождений. Ведь неповторимый мэтр знаний Л. Малая становится академиком НАН Украины с 1993 года, академиком РАМН с 1974-го, заслуженным деятелем науки Украины (1969), лауреатом Государственной премии СССР за значительный вклад в кардиологию (1980), лауреатом академических премий имени С.П. Боткина, Н.Д. Стражеско и С.И. Вавилова, двух премий АМН Украины. Была избрана председателем X съезда терапевтов Украины.

Не менее знаменательно, что Любовь Трофимовна пользовалась и огромным международным авторитетом. Она являлась членом Международного общества кардиоваскулярной фармакотерапии, членом союзных и украинских обществ кардиологов, членом редколлегий ведущих научных журналов, причем не формально, не по положению, а с активнейшим участием в развитии изданий. Эти журналы, как и 35 докторов и 186 кандидатов медицинских наук – ее воспитанников, также можно назвать интеллектуальным детищем профессора Малой.

Среди наград Любови Трофимовны, наряду со званием Героя Социалистического Труда (1979) и Героя

Украины (1999), ордена Отечественной войны II степени, ордена Богдана Хмельницкого III степени, ордена Ярослава Мудрого IV степени, ордена Трудового Красного Знамени и 14 ратных медалей...

Была ли дорога этого беспримерного труженика гладкой и безоблачной? Мне вспоминается письмо Любови Трофимовны киевскому интернисту профессору Анатолию Петровичу Пелешуку, с которым она дружила. В нем она писала об усталости, иногда грустном настроении, непонимании ее планов и позиций. Тем более трогательным воспринимается ее мужественный пролет над океаном времени. И самое главное и непреходящее, что сегодня и завтра терапевтических больных будут лечить по Л.Т. Малой!

Любовь Трофимовна ушла из жизни после тяжелой болезни 14 апреля 2003 года, вслед за Николаем Михайловичем Амосовым. Но все дело еще и в том, что жизненный стоик Любовь Малая никогда всерьез не лечилась, никогда не принадлежала к научным сибаритам, а наоборот, к тихим неутомимым титанам науки...

На фронте Института выделяются слова: «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины». Учреждение, которое вслед за Любовью Трофимовной возглавил профессор О.Л. Бабак (2003-2012), а ныне возглавляет профессор Г.Д. Фадеенко, – единственный в Украине общетерапевтический научно-исследовательский и клинично-диагностический центр мирового уровня. Потребовался беспрецедентный штурм столичных канонов, чтобы такой, не имеющий аналогов Дом Спасения Жизней, силой научного ума его первостроителя академика Л.Т. Малой возник вне столичных притязаний. А в музее Института – письменный стол Любови Трофимовны, фонендоскоп, другие ее инструменты и довольно известное фото – в халате, шапочке, с телефонной трубкой.

Великая Любовь Малая беспредельно принадлежала Медицине. И вот начинается второе ее столетие, в котором она останется негаснувшей яркой звездой...

Подготовил Юрий Виленский



# 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, (29)**; 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 – 375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 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 – 340 грн, на півріччя – 170 грн

### «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**  
Періодичність виходу – 6 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

### «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

### «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 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 – 340 грн, на півріччя – 170 грн

### «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

### «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**  
Періодичність виходу – 5 разів на рік  
Вартість передплати на рік – 425 грн

### «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

### «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

### «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**  
Періодичність виходу – 3 рази на рік  
Вартість передплати на рік – 255 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

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2  
Відділ передплати: +380 (44) 364-40-28, e-mail: **podpiska@health-ua.com**, **www.health-ua.com**

# Руководство EASL по лечению пациентов с декомпенсированным циррозом (2018): В центре внимания асцит и варикозные кровотечения

**Естественное течение цирроза печени (ЦП), стабильно находящегося в десятке самых распространенных причин летального исхода во всем мире, предполагает последовательную смену двух фаз – бессимптомной (компенсированной) и декомпенсированной.**

Как правило, декомпенсация ЦП характеризуется внезапным появлением и быстрым нарастанием клинической симптоматики: асцита, желтухи, энцефалопатии, кровотечений. Опубликованные ранее рекомендации различных медицинских обществ, освещавшие особенности ведения и лечения разнообразных заболеваний печени, способных привести к появлению ЦП, чрезвычайно кратко описывали нюансы терапии таких больных. В этом году Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) опубликовала первое практическое руководство, полностью посвященное лечению всевозможных осложнений, возникающих при декомпенсации ЦП. В нормативном документе рассматриваются основные подходы к терапии асцита, рефрактерного асцита, гипонатриемии, желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), бактериальных инфекций, острого повреждения почек, гепаторенального синдрома, острой и хронической печеночной недостаточности, относительной недостаточности надпочечников, цирротической кардиомиопатии, гепатопульмонального синдрома, портопупульмональной гипертензии. Это объемное руководство основано на принципах доказательной медицины, а каждой сформулированной рекомендации присвоен соответствующий уровень доказательности (I – результаты рандомизированных контролируемых исследований, II-1 – контролируемые исследования без рандомизации, II-2 – когортные исследования, исследования типа «случай – контроль», II-3 – неконтролируемые экспериментальные исследования, III – мнение ведущих специалистов, данные описательной эпидемиологии) и степень (1 – сильная, 2 – слабая). Данная статья представляет собой краткий обзор основных положений указанного руководства, раскрывающих нюансы лечения асцита и кровотечений из варикозно расширенных вен (ВРВ).

## Этиологическая направленность

Первая рекомендация, открывающая руководство по лечению декомпенсированного ЦП, посвящена необходимости исключения влияния этиологических факторов, которые вызывают развитие этого состояния. В частности, отказ от приема алкоголя, проведение противовирусной терапии при гепатитах В и С, поскольку данная стратегия позволяет значительно уменьшить риск декомпенсации и увеличить выживаемость больных (II-2; 1). При определении подходов к лечению эксперты отмечают: «Стратегия, направленная на коррекцию нарушений оси «кишечник-печень» посредством назначения антибиотиков (например, рифаксимины), улучшения системного кровообращения (продолжительное введение альбумина), снижения активности воспалительного процесса (статины), уменьшения портальной гипертензии (β-блокаторы), доказала свое потенциальное превосходство по снижению прогрессирования заболевания у пациентов с декомпенсированным ЦП».

## Лечение специфических осложнений Асцит

Европейские эксперты уделили пристальное внимание лечению асцита – осложнения, которое наиболее часто возникает у больных ЦП. В отличие от господствовавшей ранее догмы о небезопасности выполнения парацентеза декомпенсированным больным ЦП положения настоящего руководства считают диагностический парацентез обязательным исследованием, показанным практически всем больным (табл. 1).

Цитологический анализ остался в списке обязательных исследований асцитической жидкости, поскольку

**Таблица 1. Положения руководства EASL «Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП» (2018)**

Диагностический парацентез рекомендован всем пациентам с впервые диагностированным асцитом 2-3 степени или больным, госпитализированным в связи с прогрессированием асцита или развитием любого другого осложнения ЦП (II-2; 1).
Определение количества нейтрофилов и культуральный анализ асцитической жидкости следует выполнить для исключения бактериального перитонита. Количество нейтрофилов >250 клеток/л является порогом для диагностики спонтанного бактериального перитонита, СБП (II-2; 1).
Следует определить общее количество белка в асцитической жидкости для идентификации пациентов с высоким риском развития СБП (II-2; 1).
В тех случаях, когда причина развития асцита остается неясной, рекомендуется рассчитать сывороточно-асцитический альбуминовый градиент, т. к. его определение поможет в проведении дифференциального диагноза и в исключении другой сопутствующей патологии (II-2; 1).

с его помощью можно исключить неопластический генез асцита (II-2; 1).

Красной нитью через все разделы руководства проходит положение о том, что возникновение асцита 2-3 степени у больных ЦП ассоциировано с резким снижением выживаемости, поэтому к потенциальным методам лечения, рекомендованным данным пациентам, относят трансплантацию печени (II-2; 1).

## Неосложненный асцит

Эксперты EASL считают асцит неосложненным в том случае, если отсутствуют признаки инфицирования и рефрактерности к медикаментозному лечению, нет проявлений гепаторенального синдрома. В рассматриваемом руководстве приводится классификация асцита по степени тяжести (табл. 2).

**Таблица 2. Классификация асцита**

1 степень	Легкий асцит: обнаруживается только во время ультразвукового исследования
2 степень	Умеренный асцит: манифестирует умеренным симметричным увеличением живота
3 степень	Выраженный или гигантский асцит: провоцирует значительное увеличение живота в объеме

**Таблица 3. Положения руководства EASL «Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП» (2018)**

Пациентам с впервые возникшим асцитом 2 степени (умеренным) следует назначить монотерапию антагонистом минералокортикоидных рецепторов (АМР), начиная со стартовой дозы 100 мг/сут, с последующим пошаговым увеличением дозировки каждые 72 ч на 100 мг до достижения максимальной дозы 400 мг/сут, если достаточный диуретический эффект не был достигнут при использовании меньших доз (I; 1).
Пациентам, не ответившим на прием АМР (что определяется как отсутствие снижения массы тела на 2 кг/нед), или больным, у которых появились признаки гиперкалиемии, следует добавить фуросемид с последующим пошаговым увеличением дозы на 40 мг/сут до достижения максимальной дозы 160 мг/сут (I; 1).
Пациентам с длительным или рецидивирующим асцитом нужно назначить комбинацию АМР и фуросемида, дозы которых следует увеличивать пошагово в зависимости от ответа на терапию, как это уже было объяснено выше (I; 1).
Во время диуретической терапии максимальное снижение массы тела должно составлять 0,5 кг/сут у пациентов без отеков и 1 кг/сут у пациентов с отеками (II-2; 1).
При выраженной положительной динамике, проявляющейся значительным уменьшением асцита, следует снизить дозу мочегонных препаратов до достижения минимальной эффективной дозы (III; 1).
Диуретики нужно отменить при выраженной гипонатриемии (сывороточная концентрация натрия <125 ммоль/л), остром повреждении почек, усугублении печеночной энцефалопатии или развитии мышечных судорог (III; 1).
Фуросемид следует отменить при развитии тяжелой гипокалиемии (<3 ммоль/л), АМР также нужно отменить в случае развития выраженной гиперкалиемии (>6 ммоль/л) (III; 1).

Традиционной рекомендацией больным асцитом, не утратившей своей значимости, является совет об умеренном ограничении натрия (80-120 ммоль/сут, что соответствует 4,6-6,9 г соли) (I; 1). Такого уровня потребления этого микроэлемента можно достичь, если не добавлять в готовящиеся блюда поваренную соль. В то же время эксперты рекомендуют избегать соблюдения диеты с резким ограничением содержания натрия (<40 ммоль/сут), т. к. это повлечет за собой развитие разнообразных осложнений при приеме мочегонных препаратов, которые могут поставить под угрозу состояние пациента (II-2; 1). Также ведущие европейские специалисты не советуют больным ЦП и асцитом длительно соблюдать постельный режим – доказательная база эффективности данной меры отсутствует.

Основная роль в лечении неосложненного асцита по-прежнему отводится мочегонным препаратам (табл. 3).

Комментируя особенности проведения диуретической терапии, эксперты подчеркивают, что у больных с признаками ЖКК, почечной недостаточности, печеночной энцефалопатии, гипонатриемии и изменения сывороточной концентрации калия назначению мочегонных препаратов должна предшествовать коррекция выявленных нарушений (III; 1). Последующее назначение диуретиков необходимо проводить чрезвычайно осторожно с частым клиническим и лабораторным контролем (III; 1). Явная печеночная энцефалопатия является противопоказанием к проведению диуретической терапии (III; 1).

Обязательное условие назначения мочегонных препаратов с целью коррекции асцита, особенно на протяжении первой недели терапии, – частый клинический и биохимический мониторинг (I; 1). Если выявлена недостаточная эффективность диуретической терапии, представители EASL предусматривают замену фуросемида другим мочегонным препаратом – торасемидом (I; 2).

Совершенно иной подход используется при ведении пациентов с асцитом 3 степени: здесь основной упор делается не на использование мочегонных препаратов, а на проведение парацентеза с удалением большого количества жидкости (БКЖ): именно этот метод лечения считается наиболее эффективным (табл. 4).

По мнению экспертов EASL, удаление менее 5 л асцитической жидкости редко приводит к развитию циркуляторной дисфункции, но, несмотря на это, рекомендуют предусмотреть введение альбумина и отказаться от использования других плазмозаменителей (III; 1). Положения данного руководства также предусматривают возможность проведения парацентеза с удалением БКЖ пациентам с острым поражением почек или СБП (III; 1).

В настоящее время противопоказания к проведению парацентеза у больных ЦП и асцитом выглядят следующим образом:

- неконтактный больной;
- кожные инфекции в месте предполагаемой пункции;
- беременность;
- выраженная коагулопатия (ускоренный фибринолиз или диссеминированное внутрисосудистое свертывание);
- выраженное вздутие толстого кишечника.

**Таблица 4. Положения руководства EASL «Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП» (2018)**

Парацентез с удалением БКЖ является терапией первой линии у пациентов с выраженным асцитом (3 степени); имеющуюся асцитическую жидкость следует полностью удалить за один сеанс (I; 1).
Парацентез с удалением БКЖ необходимо завершить введением достаточного количества плазмы для предупреждения развития циркуляторной дисфункции после вмешательства (I; 1).
У пациентов, перенесших парацентез с удалением >5 л жидкости, объем плазмы следует восполнять за счет введения альбумина (из расчета 8 г альбумина на 1 л удаленной асцитической жидкости); применение альбумина наиболее эффективно по сравнению с другими плазмозаменителями, которые не рекомендованы для использования в данной ситуации (I; 1).
После парацентеза с удалением БКЖ пациенты должны продолжать принимать минимальные дозы мочегонных препаратов для предупреждения возобновления асцита (I; 1).

**Таблиця 5. Положення керівництва EASL «Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП» (2018)**

Не рекомендуется назначать нестероидные противовоспалительные средства больным асцитом из-за высокого риска задержки натрия, развития гипонатриемии, острого повреждения почек (II-2; 1).  
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты ангиотензина II, блокаторы  $\alpha_1$ -адренорецепторов не следует использовать у больных асцитом в связи с увеличением риска ухудшения функционального состояния почек (II-2; 1).

Особое внимание в руководстве уделяется безопасности пациентов с асцитом. Эксперты EASL перечисляют ряд препаратов, которые могут значительно ухудшить состояние таких больных, поэтому противопоказаны данной категории пациентов (табл. 5).

Также не поощряется применение аминогликозидов из-за высокого риска острого повреждения почек; фактически данные препараты отнесены к лекарственным средствам из группы резерва: их рекомендуется использовать для лечения тяжелых бактериальных инфекций, некупирующихся назначением других антибиотиков (II-2; 1).

Менее настороженно эксперты относятся к использованию рентгенконтрастных веществ у больных асцитом и сохраненной функцией почек: считается, что их введение не ассоциировано с нарушением функции почек. При этом одно из сформулированных положений рекомендует взвешенно подходить к применению контрастных веществ для предотвращения ухудшения функциональной активности почек (III; 1).

### Рефрактерный асцит

Рассмотрение лечебной тактики в отношении больных рефрактерным асцитом эксперты EASL начали с дефиниции данного состояния: рефрактерность определяется как отсутствие ответа пациента на проводимую диуретическую терапию и ограничение потребления соли. Эффективность данных мероприятий следует оценивать только у стабильных больных, не имеющих ассоциированных осложнений, таких как кровотечение, инфекции, а также при условии достаточной приверженности пациентов к назначенному лечению (III; 1). Следующая сформулированная рекомендация еще раз подчеркивает неутешительный прогноз и настаивает как на пациентах, так и врачей на необходимости кардинального решения вопроса: больных рефрактерным асцитом следует обследовать для проведения трансплантации печени (III; 1).

И снова терапией первой линии признан парацентез, при неэффективности которого рекомендуется прибегнуть к установлению трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS) (табл. 6).

Доказано, что установка TIPS больным рецидивирующим асцитом позволяет увеличить выживаемость (I; 1), а выполнение данного оперативного вмешательства пациентам с рефрактерным асцитом способствует достижению лучшего контроля над течением этого осложнения (I; 1). Проведение TIPS не рекомендовано пациентам с высоким уровнем билирубина в сыворотке крови ( $>3$  мг/дл), выраженной тромбоцитопенией ( $<75 \times 10^9$ /л), сопутствующей печеночной энцефалопатией ( $\geq 2$  степени) или хронической печеночной энцефалопатией, активной инфекцией, прогрессирующей почечной недостаточностью, выраженной

**Таблиця 6. Положення керівництва EASL «Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП» (2018)**

Повторные парацентезы с удалением БКЖ и введением альбумина (из расчета 8 г альбумина на 1 л удаленной асцитической жидкости) являются терапией первой линии в лечении рефрактерного асцита (I; 1).

Следует отменить прием мочегонных препаратов у тех больных рефрактерным асцитом, которые не выделяют с мочой достаточное количество натрия ( $>30$  ммоль/сут) на фоне проведения диуретической терапии (III; 1).

Несмотря на существующие разногласия в применении неселективных  $\beta$ -блокаторов при рефрактерном асците, следует проявлять большую осторожность при их назначении больным тяжелым рефрактерным асцитом. Необходимо отказаться от назначения высоких доз неселективных  $\beta$ -блокаторов (пропранолол  $>80$  мг/сут) (II-2; 1). В настоящее время не рекомендуется применение карведилола (I; 2).

Следует рассмотреть целесообразность установления TIPS пациентам с рефрактерным или рецидивирующим асцитом (I; 1), а также больным, у которых проведение парацентеза оказалось неэффективным (по причине скопления асцитической жидкости в отдельных полостях) (III; 1).

После установления TIPS рекомендуется продолжать ограничивать потребление соли и проводить диуретическую терапию до разрешения асцита (II-2; 1), в т. ч. при проведении тщательного динамического наблюдения (III; 1).

систолической или диастолической дисфункцией, легочной гипертензией (III; 1).

Еще одним способом коррекции рефрактерного асцита может быть альфа-помпа. Она представляет собой имплантируемое подкожное устройство, состоящее из мини-насоса и двух катетеров, один из которых выводится в мочевого пузыря, другой остается в брюшной полости. Насос работает, откачивая по 15 мл жидкости из брюшной полости в мочевой пузырь каждые 15 мин. В настоящее время имплантация альфа-помпы показана больным рефрактерным асцитом, который не поддается коррекции при помощи TIPS.

### Печеночный гидроторакс

Печеночный гидроторакс описывается экспертами EASL как скопление трансудата в плевральной полости у больных декомпенсированным циррозом при условии отсутствия кардиологической и пульмонологической патологии, в т. ч. заболеваний плевры. Это осложнение может спровоцировать развитие дыхательной недостаточности и СБП. Возникновение печеночного гидроторакса также ассоциировано с плохим прогнозом, поэтому пациентов с данной патологией рекомендуется обследовать для проведения трансплантации печени (III; 1). Плевральная пункция у таких больных проводится как с диагностической, так и с лечебной целью (табл. 7).

В некоторых случаях с целью предупреждения возникновения рецидивов печеночного гидроторакса показана установка TIPS (II-2; 1).

**Таблиця 7. Положення керівництва EASL «Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП» (2018)**

Перед установлением диагноза печеночного гидроторакса необходимо исключить сердечно-легочную патологию, а также первичные заболевания плевры (III; 1). Следует выполнить диагностическую плевральную пункцию, особенно при подозрении на наличие инфекционного начала в плевральном выпоте (III; 1).

Мочегонные препараты и плевральная пункция рекомендуются в качестве терапии первой линии печеночного гидроторакса (III; 1).

Терапевтическая плевральная пункция показана пациентам с диспноэ (III; 1).

### ЖКК

Основной причиной ЖКК у больных декомпенсированным ЦП является кровотечение из ВРВ. Именно это осложнение считается одним из наиболее частых (второе после асцита) и тяжелых, поэтому приравнивается к жизнеугрожающему состоянию. Учитывая возможные негативные последствия, эксперты EASL рекомендуют выполнить верхнюю эндоскопию всем больным с высоким риском ЖКК при декомпенсации их состояния с целью обнаружения гастроэзофагеальных ВРВ, особенно если ранее ВРВ уже были обнаружены и проводилось соответствующее лечение (II-2; 1). При верхней эндоскопии следует оценить наличие ВРВ, определить их размер и наличие красных рубцов (II-2; 1). Если в ходе эндоскопического исследования не обнаружены ВРВ, а больной не получает этиологического лечения, то эндоскопический скрининг следует проводить ежегодно (III; 2).

Профилактика варикозных кровотечений может осуществляться как медикаментозными, так и хирургическими способами (табл. 8).

**Таблиця 8. Положення керівництва EASL «Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП» (2018)**

Первичную профилактику ЖКК следует инициировать при обнаружении «ВРВ высокого риска» (небольших варикозных узлов с красными маркерами, ВРВ среднего или большого размера, независимо от степени тяжести по классификации Чайлд-Пью, или небольших ВРВ у больных циррозом со степенью тяжести С по шкале Чайлд-Пью) в связи с увеличением риска варикозного кровотечения (I; 1).

Пациентам с небольшими ВРВ и красными маркерами, больным циррозом со степенью тяжести С по шкале Чайлд-Пью следует назначить неселективные  $\beta$ -блокаторы (III; 1).

Пациентам с ВРВ среднего размера необходимо назначить неселективные  $\beta$ -блокаторы или рекомендовать эндоскопическое лигирование латексным кольцом (I; 1). Выбор терапии основывается на локальной доступности необходимых ресурсов, опыте медицинского персонала, предпочтениях пациента (III; 2). Назначение неселективных  $\beta$ -блокаторов несколько предпочтительнее, поскольку они не только снижают портальное давление, но и обладают другими благоприятными свойствами (II-2; 2).

Следует отменить прием неселективных  $\beta$ -блокаторов у пациентов с выраженной гипотензией (систолическое артериальное давление  $<90$  мм рт. ст.), а также у больных, у которых внезапно возникло какое-либо осложнение (кровотечение, сепсис, СБП, острое повреждение почек) (III; 1). После стабилизации состояния нужно рассмотреть целесообразность повторного назначения неселективных  $\beta$ -блокаторов или проведения эндоскопического лигирования (III; 1).

Рекомендуется комбинированная терапия (назначение неселективных  $\beta$ -блокаторов и эндоскопическое лигирование), т. к. она позволяет уменьшить риск повторного кровотечения по сравнению с монотерапией (I; 1).

**Таблиця 9. Положення керівництва EASL «Лечение пациентов с декомпенсированным ЦП» (2018)**

С целью восстановления и поддержания гемодинамической стабильности следует безотлагательно инициировать восполнение объема циркулирующей крови (III; 1). Можно использовать любые коллоидные или кристаллоидные растворы (III; 1). Для восполнения объема жидкости не следует применять растворы крахмала (I; 1).

Антибиотикопрофилактика рекомендована больным ЦП и острым ЖКК, поскольку данная мера уменьшает распространенность инфекции, улучшает достижение контроля над кровотечением, увеличивает выживаемость. Введение антибиотиков следует инициировать при манифестации кровотечения и продолжать на протяжении 7 дней (I; 1). Цефтриаксон (1 г в течение 24 ч) является препаратом выбора у больных декомпенсированным ЦП, которые уже получают препараты фторхинолонового ряда в качестве профилактики, находятся в стационарах с высокой распространенностью фторхинолонрезистентных бактерий. Остальным пациентам следует назначить пероральный фторхинолон (ноर्फлоксацин 400 мг 2 р/сут) (I; 1).

При подозрении на острое варикозное кровотечение, а также перед проведением эндоскопии следует как можно скорее инициировать терапию вазоактивными средствами. Препаратами выбора являются терлипессин, соматостатин или октреотид. У пациентов с острым варикозным кровотечением антибиотикотерапия должна продолжаться на протяжении 3-5 дней (I; 1).

Гастроскопию необходимо выполнить в течение первых 12 ч после госпитализации больного и стабилизации его гемодинамического состояния с целью уточнения причины кровотечения и проведения эндоскопической терапии (II-2; 1).

Если острое варикозное кровотечение подтверждено эндоскопически, то лигирование ВРВ следует выполнить во время этой же процедуры (I; 1).

В качестве терапии выбора при остром варикозном кровотечении рекомендуется комбинированное лечение вазоактивными препаратами и эндоскопическим лигированием (I; 1).

Несмотря на то что асцит не является противопоказанием к назначению неселективных  $\beta$ -блокаторов, эксперты EASL советуют тщательно взвесить риски и пользу при возможном применении этих препаратов у больных рефрактерным асцитом. Рекомендуется избегать назначения высоких доз  $\beta$ -блокаторов (II-2; 2), а также отказаться от использования карведилола (I; 2). Если больные не переносят прием неселективных  $\beta$ -блокаторов, выходом из сложившейся ситуации может стать имплантация TIPS при условии отсутствия абсолютных противопоказаний к этому вмешательству (III; 1). Ранняя превентивная имплантация TIPS (в течение 24-72 ч) рекомендуется некоторым пациентам из группы высокого риска: класс С по шкале Чайлд-Пью с количеством баллов  $<14$  (I; 2).

В руководстве подчеркивается, что острое ЖКК из гастроэзофагеальных ВРВ у больных декомпенсированным ЦП ассоциируется с высокой распространенностью осложнений, ростом смертности, поэтому такие пациенты нуждаются в тщательном мониторинге их состояния (II-2; 1). Основные лечебные мероприятия перечислены в таблице 9.

С целью облегчения исследования за 30-120 мин перед проведением верхней эндоскопии рекомендуется внутривенное болюсное введение 250 мг эритромицина при отсутствии противопоказаний к его применению (удлинение интервала QT) (I; 2).

Несмотря на терапию вазоактивными веществами и лигирование ВРВ, проведение антибиотикопрофилактики, у 10-15% пациентов кровотечение персистирует или развивается ранний рецидив ЖКК. В таких случаях имплантация TIPS рассматривается в качестве терапии спасения (I; 1). В европейском руководстве применение баллонной тампонады предусматривается в качестве временной меры при наличии соответствующего опыта у оператора; длительность установки баллона не должна превышать 24 ч (III; 1). Другой альтернативой баллонной тампонаде являются съёмные саморасширяющиеся пищеводные стенты со специальным покрытием (I; 2). Эксперты подчеркивают, что при развитии острого эпизода ЖКК следует воздержаться от назначения  $\beta$ -блокаторов и вазодилататоров (III; 1).

К сожалению, лечение других грозных осложнений декомпенсированного ЦП (гепаторенальный синдром, острая и хроническая печеночная недостаточность, цирротическая кардиомиопатия, гепатопульмональный синдром) осталось за рамками данной публикации. Особенности терапии указанных состояний будут рассмотрены в следующих обзорах.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила Татьяна Можина

# Нормолакт: багаторічний досвід ефективності та безпечності

**Напівсинтетичний дисахарид лактулоза (поєднання галактози та фруктози) використовується в клінічній практиці понад 50 років. Лактулоза схвалена Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) для терапії закрепів і широко застосовується в лікуванні всіх категорій пацієнтів, у тому числі осіб похилого віку, дітей та вагітних (Sanders J., 1978; Signorelli P. et al., 1996; Dupont C., 2004).**

У дослідженнях за участю осіб із закрепом та добровольців із нормальною частотою дефекації доведено, що лактулоза статистично достовірно збільшує вагу, об'єм і вміст рідини у фекаліях, одночасно підвищуючи частоту випорожнень. Ці проносні ефекти є дозозалежними (Bass P., Dennis S., 1981). Окрім закрепів, показанням до застосування лактулози є печінкова енцефалопатія (ПЕ) в осіб із цирозом печінки (Sharma P. et al., 2013).

## Лікування закрепів

Закреп – поширений розлад шлунково-кишкового тракту, що значно погіршує якість життя пацієнтів (Zhou Yu et al., 2015). Перелік причин закрепу є досить широким і включає вживання недостатньої кількості харчових волокон та рідини, гормональні розлади (гіпотиреоз, високий рівень естрогенів і прогестерону), стрес, низьку фізичну активність, уживання деяких медикаментів (наркотичні знеболювальні засоби, антидепресанти, препарати заліза) (Murray F.E., Bliss C.M., 1991; Schiller L.R., 2001). Симптоми закрепу можуть включати малу частоту дефекацій, тверді та сухі випорожнення, відчуття неповного спорожнення кишечника, аноректальну обструкцію чи потребу в застосуванні мануальних маневрів для здійснення акту дефекації (Higgins P.D., Johanson J.F., 2004).

За механізмом дії лактулоза належить до осмотичних проносних засобів. Розпад лактулози на коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), метан і водень зумовлює швидке значне збільшення об'єму внутрішньокішкового вмісту. Так, із 7 г лактулози утворюється 1 л водню (Bongaerts G. et al., 2005). Велика кількість газів активує перистальтику товстого кишечника та пришвидшує переміщення рідини в нижні його відділи. Збільшення вмісту рідини сприяє розм'якшенню випорожнень і полегшує їх відходження, покращує моторну функцію кишечника та загалом зменшує час транзиту фекалій (Schumann C., 2002; Sahota S.S. et al., 1982; Portalatin M., Winstead N., 2012).

Важливо, що лактулоза може застосовуватися в різних категоріях пацієнтів, у тому числі в педіатричного та гериатричного контингенту, вагітних, породіль і пацієнтів із тяжкими соматичними захворюваннями. У ході подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження J.I. Van der Spoel та співавт. (2007) вивчали застосування проносних засобів в осіб із поліорганою недостатністю. Автори встановили, що прийом лактулози 1 раз на добу протягом 3 днів спричиняв збільшення частоти дефекації в 69% учасників групи лактулози та в 31% – групи плацебо.

Лактулоза є високоефективним і безпечним засобом, у зв'язку з чим широко застосовується для лікування закрепів у породіль (Huang P. et al., 2016). Частота закрепів протягом перших 3 міс після пологів становить близько 24% (Bradley C.S. et al., 2007). У породіль закрепи часто супроводжуються боєм або розпиранням у животі, головними болями, безсонням, дратівливістю, втратою апетиту, в тяжких випадках – гемороем, пролапсом прямої кишки тощо. Ці чинники негативно впливають на відновлення матері після пологів і лактопоез. Якщо не провести лікування післяпологового закрепу, він може перерейти у хронічну форму, в тому числі з порушенням функції м'язів тазового дна. Як представник осмотичних проносних засобів лактулоза не всмоктується в кишечнику, тому залишається в харчовій грудці та не виявляється в грудному молоці. Дослідження за участю 4806 породіль показало, що після прийому лактулози значно пом'якшується консистенція випорожнень і полегшується дефекація. Через 1 тиждень прийому лактулози в понад 60% учасниць дослідження встановилася нормальна консистенція випорожнень, час дефекації скоротився з 10 до 5 хв. Через 2 тиж після припинення лікування близько 90% учасниць дослідження не відзначали жодних труднощів із дефекацією (Zhou Y. et al., 2015).

Слід зауважити, що тривале застосування лактулози не супроводжується несприятливими наслідками, передусім погіршенням всмоктування нутрієнтів (De Preter V.

et al., 2006). Це дає змогу призначати лактулозу при хронічних закрепах.

## Пребіотична активність

Поняття пребіотиків виникло в середині 1990-х рр. й одразу викликало інтерес як науковців, так і практичних лікарів. Наявна доказова база підтверджує вагому роль пребіотиків у зниженні ймовірності виникнення та зменшенні тяжкості перебігу гастроінтестинальних інфекційних процесів, у тому числі діареї, запальних захворювань кишечника, виразкового коліту, а також функціональних розладів травного тракту (синдром подразненого кишечника). Крім того, пребіотики покращують біодоступність мінералів; стимулюють відчуття насичення, сприяючи зниженню маси тіла; протидіють гіперхолестеринемії (Brownawell A.M. et al., 2012; Pandey K.R. et al., 2015).

За визначенням, пребіотики – це компоненти харчових продуктів, які не перетравлюються та не розщеплюються в шлунку чи тонкому кишечнику, а натомість ферментуються його мікробіотою, що зумовлює селективну стимуляцію росту певних кишкових бактерій та, відповідно, потенційні переваги для організму (Gibson G.R. et al., 2004). Лактулоза разом з інуліном та іншими олігосахаридами є пребіотиками, основною мішенню дії яких є представники родів *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* (Gibson G.R. et al., 2004; Slavin J., 2013). Оскільки лактулоза не всмоктується в тонкому кишечнику (Hoffmann K. et al., 1964), вона досягає товстої кишки, де збагачує пул нутрієнтів, доступний для мікроорганізмів, що її населяють. Як уже було сказано, далі представники мікробіоти кишечника ферментують лактулозу до КЛЖК і газів (Мао В. et al., 2014), що пояснює її проносні властивості.

Уже понад 50 років лактулозу розглядають як так званий біфідус-фактор, оскільки вона підвищує вміст біфідобактерій у фекаліях (Petueli F. et al., 1957). Аналогічний ефект лактулоза чинить і стосовно лактобацил (Ballongue J. et al., 1997; Tayebi-Khosroshahi H. et al., 2016). Гальмування росту кишкових патогенів під дією лактулози показано в багатьох дослідженнях як *in vitro*, так і *in vivo*. Зокрема, лактулоза запобігає росту сальмонел і виділенню з фекаліями шигел (Hoffmann K., 1975; Levine M.M., Hornick R.B., 1975).

Цікаво, що застосування пребіотиків класу похідних лактози, в тому числі лактулози, в поєднанні з пробіотиками знижує ризик розвитку діареї різного генезу (діарея мандрівників, осмотична діарея, рецидивуюча діарея, асоційована з інфекцією *Clostridium difficile*). Також ці препарати зменшують ймовірність розвитку запальних захворювань кишечника (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт), раку товстого кишечника, гострої та хронічної ПЕ, остеопорозу, гіперглікемії, гіперхолестеринемії й навіть респіраторних інфекцій та алергій (Nath A. et al., 2018).

Механізмами зниження ризику діареї за умови прийому лактулози в поєднанні з пробіотиками є синтез протимікробних речовин (КЛЖК, бактеріюцини, муцин, колаген, фібрoneктин тощо), покращення бар'єрної функції слизової оболонки кишечника за рахунок потовщення слизового шару, укріплення міжклітинних тісних зв'язків і модифікація поверхневих білків клітин (De Vrese M., Marteau P.R., 2007; Cencic A., Chingwaru W., 2010); механізмами зменшення ризику розвитку виразкового коліту та хвороби Крона – укріплення бар'єра колоноцитів, зменшення окисного стресу й імунomodуляція (Damaskos D., Kolios G., 2008; Guarner F., 2007).

## Роль КЛЖК у кишечнику

У ході анаеробної ферментації лактулоза розкладається бактеріями до молочної кислоти та КЛЖК (оцтової, пропанової та масляної кислот). У результаті формується кислий рН, який протидіє колонізації кишечника цілою низкою небезпечних патогенів (Fooks L.J. et al., 1999). Окрім того, коли ці органічні кислоти проникають крізь клітинні мембрани патогенів, вони дисоціюють та знижують

рН цитоплазми останніх, що чинить бактерицидну дію (Diez-Gonzalez F., Russell J.B., 1997).

Один із найважливіших продуктів розпаду лактулози – масляна кислота – чинить низку сприятливих впливів на стан кишечника. Зокрема, ця речовина посилює ріст епітеліальних клітин і синтез муцину, що зменшує адгезію бактерій до поверхні слизової оболонки кишечника (Jung T.H. et al., 2015); укріплює міжклітинні щільні контакти колоноцитів, зменшуючи проникність кишкової стінки (Scheppach W., 1994; Peng L. et al., 2009); виступає джерелом енергії для колоноцитів (Scheppach W., 1994; Wong J.M. et al., 2006); пригнічує синтез прозапальних цитокінів та медіаторів (Vinolo M.A. et al., 2011); гальмує катаболізм пуринів і, відповідно, зменшує утворення та накопичення сечової кислоти й реактивних форм кисню (Hamer H.M. et al., 2009); протидіє росту пухлинних клітин (Donohoe D.R. et al., 2012; Comalada M. et al., 2006).

Завдяки активації дендритних клітин і макрофагів КЛЖК здатні впливати на імунну відповідь (Kurita-Ochiai T. et al., 1995; Millard A.L. et al., 2002). Окрім того, ці кислоти запобігають формуванню злоякісних новоутворень, зменшуючи ушкодження ДНК, гальмуючи ріст ракових клітин товстого кишечника за рахунок пригнічення активності гістонової деацетилази та посилюючи їх апоптоз (Donohoe D.R. et al., 2012; Marchetti C. et al., 1997; Pool-Zobel B.L. et al., 1993; Hague A. et al., 1995).

## Печінкова енцефалопатія

ПЕ включає низку нейропсихіатричних порушень – від субклінічної дисфункції мозку до коми – й може бути наслідком гострої печінкової недостатності, портосистемного шунтування крові без фонового гепатоцелюлярного захворювання, цирозу печінки з портальною гіпертензією (Seyan A.S. et al., 2010; McPhail M.J. et al., 2010). У найтяжчих випадках ПЕ може призводити до смерті (Bustamante J. et al., 1999).

Концепція осі «кишечник – мозок», що з давніх часів застосовується в східній медицині, нині знаходить нові підтвердження. Модуляція мікробіоти кишечника, в тому числі за допомогою лактулози, чинить сприятливий вплив на перебіг патологічних станів центральної нервової системи: ПЕ, депресій, розладів аутистичного спектра (Bischoff S.C., 2011). Лактулоза знижує ризик ПЕ внаслідок зменшення гіперамоніємії, зниження транслокації патогенів у тонкому кишечнику, гальмування синтезу прозапальних інтерлейкінів і протидії запаленню (Nath A. et al., 2018).

А. Watanabe та співавт. (1997) призначали пацієнтам із цирозом печінки лактулозу в дозі 45 мл/добу протягом 8 тиж; у контрольній групі лактулоза не застосовувалася. Ознаки ПЕ за психометричними тестами зникли в половині учасників групи лактулози й лише в 15% осіб контрольної групи. У відкритому рандомізованому контрольованому дослідженні В.С. Sharma та співавт. (2009) 140 пацієнтів було рандомізовано в групи лактулози (30–60 мл/добу, розділених на 2–3 прийоми) та іншого лікування. Через 1–2 міс спостереження клінічно виражена ПЕ розвинулася в 19,6% пацієнтів групи лактулози та 46,8% – групи інших препаратів, що підтверджує протидію лактулози ураженню головного мозку за умов аміачної інтоксикації.

Вітчизняний препарат лактулози Нормолакт (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») протягом тривалого часу широко використовується на амбулаторному та стаціонарному етапах лікування закрепів і ПЕ. Пребіотична активність лактулози та широкий спектр сприятливих властивостей її метаболітів – КЛЖК – роблять її більш ніж проносним засобом. Нормолакт нормалізує фізіологічний ритм кишечника, пом'якшуючи випорожнення та полегшуючи дефекацію; протидіє гіперамоніємії та пов'язаній із нею портосистемній ПЕ; сприяє зниженню концентрації холестерину; створює оптимальні передумови для росту біфідо- та лактобактерій – корисної мікрофлори кишечника; бере участь у запобіганні розвитку низки хвороб травного тракту (інфекційні та запальні захворювання, пухлини). Масштабна доказова база лактулози (понад 50 років застосування) та клінічний досвід використання препарату Нормолакт доводять переваги цього засобу – високу ефективність на тлі відмінного профілю безпеки.

Підготувала Лариса Стрільчук



# НОРМОЛАКТ

Відчуй легкість

Lactulose

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



Вікова група	Початкова добова доза, мл	Підтримуюча добова доза, мл
Діти віком до 1 року	5	5
Діти віком від 1 до 6 років	5–10	5–10
Діти віком від 7 до 14 років	15	10–15
Дорослі та діти віком від 14 років	15–45	15–30

\* Для дітей віком до 1 року препарат відмірюють відповідно до шкали, позначеної на мірній ложці. Всю добову дозу краще приймати в один прийом вранці під час їди. Можливо змішування із фруктовими та овочевими соками або харчовими сумішами.

**НОРМОЛАКТ** Сироп.

**Фармакотерапевтична група:** Код АТС А06А D11. Осмотичні проносні засоби. Лактулоза. **Склад:** 1 мл препарату містить 670 мг лактулози. Показання для застосування: запори; стани, що потребують полегшення дефекації: портосистемна печінкова енцефалопатія. **Противпоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції; гострий біль в абдомінальній ділянці невідомого походження; нудота, блювання; шлунково-кишкова непрохідність/стеноз кишечника; ректальні кровотечі; тяжке зневоднення. **Побічні ефекти.** Нормолакт зазвичай добре переноситься, але інколи під час лікування (переважно на початку) можуть виникнути: метеоризм; нудота; блювання; діарея (якщо дози надто високі).

**Категорія відпуску.** Без рецепта. Р/п. Моз. України № UA/6468/01/01 від 04.07.2017р.

**Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.**

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

®

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»,  
03134 Україна, м. Київ, вул. Миру, 17.  
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40

Фасування із форми «in bulk»  
фірми-виробника «Fresenius Kabi  
Austria GmbH», Австрія

БХФЗ  BCPP  
www.bcpr.com.ua

ЦИСТИТ

гастрит

виразка шлунку та дванадцятипалої кишки

# Усуває біль

енітерит

КОЛІТ

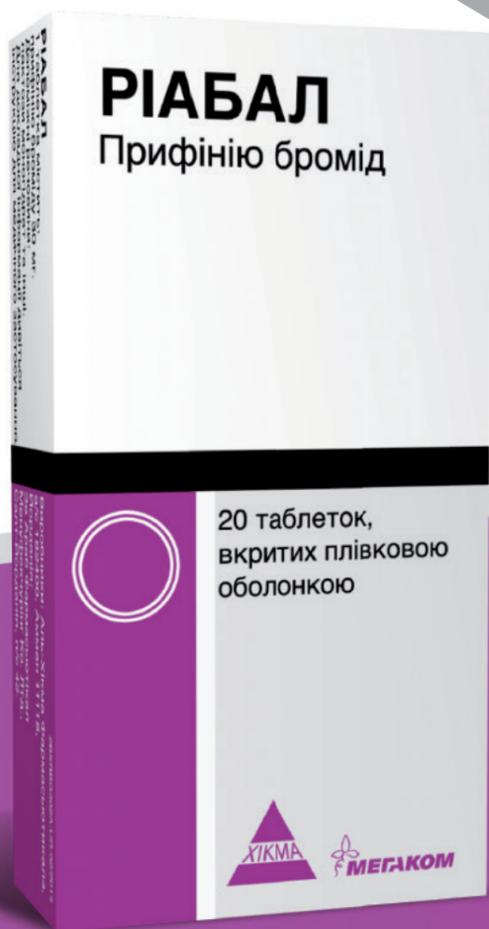
пієліт

дисменорея

холецистит

жовчнокам'яна хвороба

панкреатит



# РІАБАЛ

патогенетичне лікування болю\*

### Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу РІАБАЛ

Склад: діюча речовина: прифінію бромід; 1 таблетка містить прифінію броміду 30 мг; допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармеллоза, еритрозин (Е 127); оболонка: Instacoat Aqua II (IA-II-30107). Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Ріабал вибірково блокує периферичні м-холінорецептори слизової оболонки травного тракту, жовчовивідних і сечовивідних шляхів та матки. Ріабал не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр. Вибірково блокуючи м-холінорецептори, Ріабал робить їх нечутливими до ацетилхоліну, що утворюється на закінченнях постгангліонарних парасимпатичних нервів. Наслідком цього є зниження тону гладкої мускулатури стравоходу, кишечнику, жовчного міхура, жовчних протоків, сечовивідних шляхів та матки, а також зниження секреції соляної кислоти, пелісину, зменшення зовнішньосекреторної активності підшлункової залози. При тривалому застосуванні Ріабал не має негативного впливу на функцію печінки, нирок, кровотворної тканини. Фармакокінетика. Препарат слабо абсорбується з травного тракту. Період напіввиведення становить 2,18 години. Кліренс сироватки крові та нирковий кліренс становлять 12,5 та 5,8 мл/хв/кг відповідно. Виводиться з фекаліями та сечею. Показання. Біль, пов'язаний зі спазмами та підвищеною перистальтикою травного тракту: при гастриті, виразці шлунка та дванадцятипалої кишки, ентеріті, коліті, після гастректомії. Біль, пов'язаний зі спазмами та дискінезією жовчовивідних протоків: при холециститі, жовчнокам'яній хворобі. Біль при панкреатиті. Біль при спазмах сечового тракту: при наявності конкрементів у сечовому тракті, при тенезмах сечового міхура, циститі, пієліті. Медикаментозна підготовка перед ендоскопією шлунка та шлунково-кишковою рентгенографією. Дисменорея. Протипоказання. Ріабал протипоказаний пацієнтам з такими захворюваннями: - глаукома: симптоми можуть посилюватися у зв'язку з підвищенням внутрішньоочного тиску; - розлади сечовивипускання, спричинені гіпертрофією простати: розлади сечовивипускання можуть посилюватися, оскільки стимулюється розслаблення м'язів детрузора та скорочення м'язів сфінктера сечового міхура; - серйозні захворювання серця: симптоми можуть посилюватися, оскільки прискорюється серцевий ритм; - паралітична кишкова непрохідність: симптоми можуть посилюватися, оскільки перистальтика шлунково-кишкового тракту сповільнюється; - підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Спосіб застосування та дози. Таблетки Ріабал застосовувати перорально. Дітям віком 6-12 років – по 15-30 мг 2-3 рази на добу. Дітям віком від 12 років та дорослим – по 30-60 мг 3 рази на добу. При гострому різкому болю дорослим можна призначити 90 мг за 1 прийом. У разі необхідності застосування прифінію броміду у дозі 15 мг призначити препарат у відповідному дозуванні або у формі сиропу. Діти. Препарат застосовувати дітям від 6 років. Дітям віком до 6 років препарат застосовувати у формі сиропу. Передозування. Симптоми: при перевищенні середньої терапевтичної дози у 100 разів можливі галюцинації, курареподібний ефект (пригнічення дихання). Лікування: промивання шлунка, застосування слабкого соляного розчину, щоб спричинити діарею. Внутрішньом'язово, внутрішньовенно або підшкірно вводити 1-2 мг фізостигміну саліцилату для контролю впливу антихолінергічних засобів на центральну та периферичну нервову систему. У разі необхідності проводити штучну вентиляцію легень. Побічні реакції. В осіб з підвищеною чутливістю рідко можливі прояви алергічних реакцій. Сухість у роті, затумення зору та порушення зорової акомодаци виникають рідко та зникають при зниженні дози або після відміни препарату. У поодиноких випадках можливе виникнення таких побічних реакцій: з боку імунної системи: алергічні реакції; у тому числі шкірні висипання, свербіж, гіперемія, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, почервоніння шкіри. З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, запор, сухість у роті. З боку сечовивідної системи: затримка сечовипускання. З боку органів зору: порушення акомодаци, затумення зору. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, слабкість, тремор. З боку серцево-судинної системи: припливи, тахікардія, підвищення артеріального тиску, відчуття серцебиття. \* Згідно з інструкцією для медичного застосування



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