



Доктор медичних наук, професор
Лариса Матюха

Праздник семейной медицины:
вместе – за здоровье украинцев

Читайте на сторінці **20**



Доктор медичних наук, професор
Людмила Хімюн

Сучасне лікування остеоартриту:
доказова база і нові напрями
досліджень

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук, професор
Тетяна Соломенчук

Кардіоваскулярна профілактика
в практиці сімейного лікаря

Читайте на сторінці **22**



Диклоберл®

diclofenac sodium

93,9%* «Золотий» стандарт
протизапальної терапії!¹

**ВАШ
ВИБІР**



- Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5**}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастро-інтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

*** інгібування простагландину E₂⁸**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад: Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг; Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.
Показання: Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, вишколюючий спондиліт. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'язів та сухожиль. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та білізна колики, біль та набряк після травми і операції (Диклоберл® N75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотеча або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізодів встановленої виразки або кровотечі). Гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до будь-якої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда. Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо доз 75-100 мг на добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподіляти на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N75: розчин для ін'єкцій не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну снідицю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад, супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незвичні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, похитливі реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінікер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Виробник Диклоберл® N75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санти 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012; Jan; 28(1): 163-78.

² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999. Pharmacology.

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelet E, Begaud B, Deyuker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct; 37(10): 1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicitat P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm. res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁵ Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteo-

arthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 — 1421.

⁶ Інструкція для медичного застосування препарату Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® 50 таблеток від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105.

⁷ Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the investigators of the Asociacion Española de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006; 55: 1731-1739.

⁸ A Van Hecken, JI Schwartz, M Despre, I De Lespelleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and PJ De Schepper. J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 1109.

^{**} Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



КАРДІО АГНІЛ

Маленькі сердечка для великих сердець

-  Профілактика тромбоутворення¹
-  Зниження ризику розвитку інфаркту міокарда²

Виробляється
в Німеччині³



Діюча речовина: кислота ацетилсаліцилова. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 75 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Інгібітори агрегації тромбоцитів, за винятком гепарину. АТХ В01А С06. **Фармакологічні властивості.** Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є анальгетичним, протизапальним та жарознижувальним і антиагрегантним засобом. **Показання.** Гостра та хронічна ішемічна хвороба серця; профілактика повторного тромбоутворення; первинна профілактика тромбозів, серцево-судинних захворювань, таких як гострий коронарний синдром у пацієнтів віком від 50 років, у яких присутні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія,

гіперхолестеринемія, цукровий діабет, ожиріння (Індекс маси тіла >30), спадковий анамнез (інфаркт міокарда в пацієнтів віком до 55 років принаймні в одного з батьків або брата чи сестри). **Протипоказання.** Гіперчутливість до АСК, інших саліцилатів або будь-якого компонента препарату, астма, спричинена застосуванням саліцилатів або НПЗП в анамнезі, гострі пептичні виразки, геморагічний діатез, ниркова, печінкова та серцева недостатність тяжкого ступеня, комбінація з метотрексатом. **Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: часті прояви та симптоми диспепсії, біль в епігастральній ділянці та абдомінальний біль. Унаслідок антиагрегантної дії на тромбоцити ацетилсаліцилова кислота може асоціюватися з ризиком розвитку

кровотеч, подовженням часу кровотечі. Реакції підвищеної чутливості, включаючи астматичний стан, шкірні реакції легкого або середнього ступеня, а також з боку респіраторного тракту, шлунково-кишкового тракту та серцево-судинної системи, включаючи такі симптоми, як висипання, кропив'янка, набряк, свербіж, риніт, закладання носа, серцево-дихальна недостатність і дуже рідко - тяжкі реакції, включаючи анафілактичний шок. **Категорія відпуску.** Без рецепта - 30 таблеток, за рецептом - 100 таблеток. **Р.п. МОЗ України:** Кардіомагніл: UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11. **Виробник.** Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація

для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете ТОВ «Такеда Україна» за тел.: (044) 390 0909. 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кардіомагніл. 2. Seshasai S.R. et al. Arch Intern Med. 2012 Feb 13; 172 (3): 209-16. 3. Реєстраційне посвідчення на лікарський засіб UA/10141/01/01 від 15.01.2015 № 11. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11; тел.: (044) 390 0909; факс: (044) 390 2929; www.takeda.ua

Н.Н. Сидорова, к.м.н., профессор кафедры военной общей практики – семейной медицины,
Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

Ацетилсалициловая кислота vs клопидогрел во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий

Ацетилсалициловая кислота (АСК) и клопидогрел долгие годы остаются основными антитромбоцитарными средствами для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. Позиция каждого из этих препаратов описана в современных руководствах по ведению пациентов с различными патологиями [1-6]. Тем не менее практикующие врачи нередко испытывают затруднения при выборе между АСК и клопидогрелом, что обосновывает необходимость разъяснений преимуществ и недостатков каждого из них.

Сравнение основных характеристик АСК и клопидогрела: показания и побочные эффекты

Основные характеристики АСК и клопидогрела приведены в таблице 1. Даже при рассмотрении показаний к их назначению, которые представлены в актуальных инструкциях, одобренных Министерством здравоохранения Украины, заметна разница [7-10]. Для АСК очевидна ориентация на ишемическую болезнь сердца – ИБС (как хронические, так и острые ее формы). Представлено в инструкциях и показание использовать АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что ближе к североамериканской позиции в отношении антитромбоцитарной терапии (АТТ). Большая часть показаний клопидогрела направлена на пациентов с острыми сердечно-сосудистыми состояниями, включая острый коронарный синдром (ОКС), а также на клинические ситуации, связанные с атеросклеротическим поражением периферических артерий (инсульт, атеротромбоз сосудов нижних конечностей). В официальных украинских инструкциях к препаратам клопидогрела, утвержденных в 2013-2018 гг., есть показание к его применению в сочетании с АСК для профилактики атеротромбоза и тромбоэмболических событий при фибрилляции предсердий (ФП), что, вероятно, обусловлено предыдущей редакцией национального руководства по ФП [11], однако противоречит современной мировой практике. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по тромбопрофилактике при ФП (2016) [12] применение клопидогрела (и АСК, в том числе в комбинации) для АТТ при ФП (кроме двойной/тройной АТТ (ДАТТ/ТАТТ) на фоне ОКС/стентирования) не показано.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (2016) [12] отмечено, что доказательства в поддержку антитромбоцитарной монотерапии для профилактики инсульта при ФП чрезвычайно ограничены, а терапия витамин-К-зависимым оральным антикоагулянтом (ОАК) лучше предотвращает инсульт, системные эмболии, ИМ, а также случаи смерти вследствие сосудистых причин, чем моно- или комбинированная АТТ (АСК + клопидогрел). Ежегодный риск указанных событий при применении комбинации АСК + клопидогрел составил 5,6% в сравнении с 3,9% в случае терапии витамин-К-зависимым ОАК [48], причем разница была даже большей у пациентов с высоким риском тромбоэмболий [49]. В руководстве отмечено, что АТТ, особенно ДАТТ, увеличивает риск кровотечений (2,0 против 1,3% на монотерапии антитромбоцитарным препаратом; $p < 0,001$) [50], при этом частота кровотечений становится сопоставимой с таковой при терапии ОАК [48, 51-53]. Таким образом, указанное руководство не рекомендует применение антитромбоцитарных средств (АСК и клопидогрела) для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

Дальнейшая сравнительная оценка также не дает возможности выделить серьезные преимущества клопидогрела перед АСК. Клопидогрел не имеет дополнительных плейотропных эффектов, в отличие

от АСК; метаболизм его связан с системой цитохрома P450, что сопровождается нежелательными взаимодействиями с некоторыми препаратами; доказана роль генных полиморфизмов во влиянии на эффективность клопидогрела. В частности, считаются оправданными тактика определения генного полиморфизма CYP2C19 с целью выявления «плохих метаболизаторов» перед началом терапии клопидогрелом и применение у лиц с генотипом «плохих метаболизаторов» нагрузочной (600 мг) и поддерживающей (150 мг/сут) дозы клопидогрела [29, 30].

К недостаткам АСК можно отнести более высокую частоту гастропатий, более выраженное поражение тонкого кишечника при применении кишечнорастворимой формы препарата, ограничение при применении с некоторыми другими препаратами, например метотрексатом. По остальным параметрам АСК не уступает или даже превосходит клопидогрел в том, что касается выбора между двумя указанными антитромбоцитарными средствами для вторичной сердечно-сосудистой профилактики. При этом наиболее сильной стороной АСК в представленном сравнении являются ее плейотропные эффекты.

Недостатки исследования CAPRIE с точки зрения современной практики применения АСК и актуальная позиция клопидогрела в руководствах

Фактически единственным исследованием, подтвердившим преимущества клопидогрела перед АСК для вторичной сердечно-сосудистой профилактики, стало CAPRIE [54], результаты которого были опубликованы в 1996 г. В этом исследовании рассматривали ряд клинических исходов, включая такие события, как фатальный/нефатальный ИМ и ишемический инсульт, а также смерть вследствие другой сосудистой причины. Важно, что по дизайну исследования случаи смерти, которые не могли достоверно отнести к несосудистым и которые не соответствовали критериям случая смерти вследствие ИМ, инсульта или кровотечения, рассматривали как смерть вследствие сосудистой причины. Всего были включены 19 185 пациентов в 384 исследовательских центрах, сравнивали клопидогрел в дозе 75 мг с АСК в дозе 325 мг/сут. Средняя продолжительность наблюдения составила 1,91 года (максимум 3 года).

Единственным комбинированным исходом для первичного кластера со статистически достоверным различием ($p = 0,043$) был показатель развития ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти, на 8,7% реже отмечавшихся в группе клопидогрела (5,32% в группе клопидогрела и 5,83% в группе АСК). По остальным конечным точкам анализа intention-to-treat статистически достоверные различия между АСК и клопидогрелом не наблюдались. Интересны данные подгруппового анализа. Статистически достоверное преимущество клопидогрела в отношении предотвращения комбинированного исхода (инсульт, ИМ и сосудистая смерть) было получено только в одной подгруппе пациентов с поражением периферических артерий.



Н.Н. Сидорова

В некоторой степени запутанными были данные исследования CAPRIE по безопасности применения препаратов, поскольку показатели статистической достоверности в соответствующих оригинальных таблицах и тексте несколько расходились. В тексте оригинальной статьи, представляющей результаты исследования, описаны следующие сведения с указанием абсолютного показателя достоверности: «Частота тяжелой степени сыпи была более высокой при лечении клопидогрелом в сравнении с терапией АСК ($p = 0,017$), как и частота диареи ($p = 0,080$). При терапии АСК чаще отмечали выраженный дискомфорт в области верхних отделов пищеварительного тракта ($p = 0,096$), внутримозговое кровоизлияние ($p = 0,23$) и ЖКК ($p = 0,05$)». То есть действительно достоверным было только одно различие – для выраженной сыпи, причем не в пользу клопидогрела. Справедливости ради следует отметить, что клопидогрел в ходе исследования достоверно чаще отменяли в связи с сыпью, а АСК – в связи с симптомами со стороны пищеварительного тракта и развитием ЖКК. При этом сами авторы не отмечают преимуществ какого-либо препарата в отношении безопасности, а основной их вывод звучит следующим образом: «Общий профиль безопасности клопидогрела по меньшей мере так же хорош, как и таковой АСК в средних дозах» [54].

Таким образом, результаты исследования CAPRIE следует трактовать с осторожностью, поскольку представленная тактика применения АСК сегодня не используется: никто не назначает 325 мг АСК для профилактики сердечно-сосудистых событий, а минимальная рекомендованная доза снижена более чем в три раза. Кроме того, согласно данным анализа Antiplatelet Trialists' Collaboration [55], наилучший профиль эффективности АСК в предотвращении сердечно-сосудистых событий отмечен для доз 75-150 мг (табл. 2). Последний довод поставил под сомнение целесообразность учета данных исследования CAPRIE в создании рекомендаций для международных руководств, а новые исследования с актуальными дозами АСК в дальнейшем не проводили. Производители клопидогрела сосредоточились на изучении его комбинаций с АСК при ОКС и после стентирования, где препарат нашел свое основное применение. Затем доказательная база клопидогрела стала пассивно пополняться исследованиями, в которых его эффективность при ОКС сравнивали с таковой блокаторов P2Y₁₂-рецепторов новых генераций – тикагрелором и празугрелом.

В 2016 г. были опубликованы результаты сравнительного анализа применения клопидогрела и АСК для вторичной сердечно-сосудистой профилактики, основанные на данных французского реестра CORONOR [63], в котором в течение 2 лет сравнивали эффективность монотерапии АСК и клопидогрелом в условиях реальной клинической практики у 2823 пациентов со стабильной ИБС (средняя продолжительность – 7,9 года). Пациенты были распределены в следующие группы: монотерапия АСК 100 мг/сут (72,5% участников) и монотерапия клопидогрелом 75 мг/сут (27,5%).

Продолжение на стр. 4.

Н.Н. Сидорова, к.м.н., профессор кафедры военной общей практики – семейной медицины, Украинская военно-медицинская академия, г. Киев

Ацетилсалициловая кислота vs клопидогрел во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таблица 1. Основные характеристики АСК и клопидогрела		
Параметр	АСК (для доз 75-150 мг)	Клопидогрел
Показания	Острая и хроническая ИБС; профилактика повторного тромбообразования; первичная профилактика тромбозов, ССЗ, таких как ОКС, у пациентов в возрасте от 50 лет при наличии факторов риска ССЗ: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, ожирение (индекс массы тела >30 кг/м ²), наследственный анамнез [9, 10]	Профилактика проявлений атеротромбоза у взрослых: у больных, перенесших ИМ, ишемический инсульт или у которых диагностировано заболевание периферических артерий (поражение артерий и атеротромбоз сосудов нижних конечностей); у больных с ОКС: • с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без зубца Q), в том числе у пациентов, которым был установлен стент в ходе чрескожной коронарной ангиопластики, в комбинации с АСК; • с острым ИМ с подъемом сегмента ST в комбинации с АСК (у больных, получающих стандартное медикаментозное лечение и которым показана тромболитическая терапия) [7, 8, 13]
Обратимость действия на тромбоциты	Необратимое [9, 10]	Необратимое [7, 8, 13]
Объект приложения действия	Угнетение ЦОГ-1 тромбоцитов и, как следствие, уменьшение образования индуктора агрегации – тромбоксана A2 [9, 10]	Угнетение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов за счет блокады пуриновых P2Y ₁₂ -рецепторов [7, 8, 13]
Дополнительные эффекты, приложимые к свертывающей и противосвертывающей системам крови [14, 15]	• Ацетилирование фибриногена (облегчение лизиса тромба) • Уменьшение образования тромбина • Снижение активности фибрин-стабилизирующего фактора (XIII фактора) • Уменьшение концентрации витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X)	Не описаны
Другие плейотропные эффекты [16, 26]	• Уменьшение локального и системного воспаления • Снижение уровня артериального давления при приеме в вечернее время • Онкопротекторный эффект низких доз при длительном применении¹ • Профилактика преэклампсии¹	Не описаны
Общая оценка позиции большинства актуальных руководств по вторичной сердечно-сосудистой профилактике	Препарат первой линии в подавляющем большинстве руководств, базовый препарат ДАТТ ² [1-6, 27]	В монотерапии в подавляющем большинстве клинических ситуаций альтернатива при непереносимости АСК, возможны преимущества при атеросклеротическом поражении периферических артерий [1-6, 27]
Резистентность к препарату	Истинная – не доказана [28]	Истинная – доказана. Зависит, среди прочего, от генотипа CYP2C19 [13, 29, 30]
Метаболизм через систему цитохрома P450 и связанные с этим ограничения	Нет	Да, в частности CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6 [7, 8, 13, 29, 30]
Необходимость лабораторного контроля эффективности	Не рекомендован [3]	Желательно перед длительной терапией уточнить вариант генотипа CYP2C19 [30]
Ограничения по применению других препаратов, связанные с вовлечением системы цитохрома P450	Отсутствуют	Из-за риска снижения концентрации клопидогрела в крови рекомендуется избегать совместного применения препарата с омепразолом, эзомепразолом, флувоксамином, флуоксетином, моклобемидом, вориконазолом, флуконазолом, тиклопидином, ципрофлоксацином, циметидином, карбамазепином, окскарбазепином, хлорамфениколом [7, 8, 13]
Побочные реакции (согласно инструкции). Жирным отмечены побочные реакции, характерные для обоих препаратов [7-10]		
Со стороны системы крови	Анемия (в случае кровотечения), при тяжелой недостаточности глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы возможен гемолиз, гемолитическая анемия	Тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия, нейтропения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, панцитопения, агранулоцитоз, приобретенная гемофилия А, гранулоцитопения, анемия
Со стороны иммунной системы	Крайне редко – анафилактический шок	Сывороточная болезнь, анафилактические реакции , перекрестная гиперчувствительность между тиенопиридинами (тиклопидин, празугрел)
Психические	–	Галлюцинации, спутанность сознания
Со стороны нервной системы, органа слуха и лабиринта	Кровотечения , при передозировке – головокружение и звон в ушах	Внутричерепные кровотечения , головная боль, парестезия, головокружение, изменение восприятия вкуса
Со стороны органа зрения	–	Кровоизлияние в области глаза
Со стороны пищеварительного тракта	Диспепсия, абдоминальная и эпигастральная боль, гастропатия, эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта, ЖКК , у детей – синдром Рея	ЖКК , диарея, абдоминальные боли, диспепсия, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит , рвота, тошнота, запор, метеоризм, ретроперитонеальное кровотечение, панкреатит, колит (язвенный и лимфоцитарный), стоматит
Со стороны гепатобилиарной системы	Очень редко – транзиторная печеночная недостаточность с повышением уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы	Острая печеночная недостаточность, гепатит, аномальные лабораторные показатели функции печени
Респираторные, торакальные и медиастинальные	Кровотечения, бронхоспазм и приступ астмы, аллергический ринит и заложенность носа	Кровотечения из верхних и нижних дыхательных путей, а также носовые; бронхоспазм , интерстициальный пневмонит, эозинофильная пневмония
Со стороны мочевыделительной системы	Кровотечения, нарушение функции почек	Гематурия , гломерулонефрит, повышение уровня креатинина в крови
Со стороны кожи и подкожной клетчатки, костно-мышечной системы	Кожные реакции легкой/средней степени тяжести: сыпь, крапивница, отек, зуд	Подкожное кровоизлияние, сыпь, зуд , внутрикожные кровоизлияния (пурпура), буллезный дерматит (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, мультиформная эритема), ангионевротический отек , эритематозная сыпь, крапивница , медикаментозный синдром гиперчувствительности, медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), экзема, плоский лишай, костно-мышечные кровоизлияния (гемартроз), артрит, артралгия, миалгия
Со стороны сердечно-сосудистой системы	–	Кровотечения, васкулит, артериальная гипотензия
Общие	–	Лихорадка
Гастропатия	Относительно частое осложнение	Встречается
Поражение слизистой оболочки тонкого кишечника	В большей степени выражено при применении кишечнорастворимой формы [31]	Встречается [31]
Влияние на выведение мочевой кислоты и частоту новых подагрических атак	В низких/средних дозах несколько ухудшает выведение мочевой кислоты, у некоторых больных с подагрой может способствовать развитию подагрического приступа; в высоких дозах блокирует реабсорбцию мочевой кислоты и способствует уменьшению ее концентрации в крови [32]	Гиперурикемия как побочный эффект описана в 1-2,5% случаев [33]
Кровотечения	Частое осложнение	Частое осложнение
Взаимодействие с НПВС	Ухудшение антитромбоцитарного эффекта АСК при применении ряда НПВС [9, 10]	Применение в комбинации с напроксеном увеличивает количество скрытых ЖКК, рекомендуется соблюдать осторожность при применении с НПВС, включая ЦОГ-2-селективные [7, 8]
Ограничения для приема у детей	До 15 лет [9, 10]	До 18 лет [7, 8]
Стоимость доплаты пациентом за препарат по программе «Доступні ліки»	–	0-61,6 грн ³
Примечания: ИМ – инфаркт миокарда; ЦОГ – циклооксигеназа; ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства. ¹При фибрилляции/трепетании предсердий базовый препарат ДАТТ – новый оральный антикоагулянт. ²В Украине не является показанием к применению, однако в США для данных клинических ситуаций АСК в низких дозах рекомендована в ряде регламентирующих документов. ³Из 23 позиций, содержащих клопидогрел и вошедших в программу «Доступні ліки», по состоянию на август 2018 г. только 3 позиции полностью оплачиваются государством, за остальные пациент должен доплатить.		

Таблица 2. Дозы АСК и снижение риска развития сердечно-сосудистых событий [55]	
Доза АСК, мг	Снижение относительного риска (Δ%)
500-1500	-19
160-325	-26
75-150	-32
<75	-13

Критерии включения: перенесенный ИМ (>1 года), реваскуляризация (>1 года), стеноз коронарных артерий (50%). У пациентов, которым для АТТ был назначен клопидогрел, чаще отмечали артериальную гипертензию, сахарный диабет, инсульт в анамнезе, многососудистое поражение коронарных артерий, поражение периферических артерий и более длительный анамнез ИБС. По мнению исследователей, именно результаты CAPRIE явились причиной выбора клопидогрела для применения у пациентов с более тяжелым сосудистым поражением и течением заболевания.

В противоположность результатам, полученным в исследовании CAPRIE, двухлетнее наблюдение за пациентами в более позднем и основанном на реальной практике исследовании CORONOR не подтвердило преимуществ монотерапии клопидогрелом перед АСК в дозе 100 мг/сут в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий, что было особенно наглядно продемонстрировано в общей популяции без коррекции по переменным. Тем не менее в обоих анализах не было выявлено достоверных различий между группами лечения (рис.). По частоте возникновения кровотечений группы также не отличались: кровотечения с показателем BARC ≥3 отмечены у 16 (0,8%) пациентов группы АСК и у 5 (0,7%) – группы клопидогрела (95% доверительный интервал 0,82 (0,30-2,24); p=0,698).

Результаты исследования CORONOR свидетельствуют, что в современной клинической практике ведения пациентов со стабильным течением ИБС в качестве препарата для моно-АТТ часто

используют клопидогрел, однако такую стратегию нельзя назвать лучшей по сравнению с моно-АТТ с применением АСК в том, что касается частоты развития ишемических событий или кровотечений. Таким образом, для клопидогрела сегодня сформировалось четкое терапевтическое окно (табл. 3).

Истинная резистентность и метаболизм клопидогрела через систему цитохрома P450 как причины ослабления его позиций в современных руководствах

Как видно из представленных в таблице 3 данных, в некоторых клинических ситуациях клопидогрел, ранее считавшийся одним из оптимальных препаратов, отходит на второй план. С чем связано это отступление клопидогрела с поля антитромбоцитарного боя? В первую очередь подвела истинная резистентность к препарату. Именно из-за этого феномена нагрузочная доза клопидогрела при ОКС в течение многих лет постепенно повышалась, поскольку это самый простой способ преодоления фармакологической резистентности. Специалисты Управления по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) уже давно говорят о нагрузочной дозе 600 мг и поддерживающей 150 мг/сут для «плохих метаболизаторов» клопидогрела, однако отмечают, что для такой категории пациентов не был разработан и апробирован оптимальный режим [30]. Кроме того, в случае оценки пациента как «плохого метаболизатора» клопидогрела FDA рекомендует рассматривать другие варианты АТТ: поскольку с повышением дозы меняется профиль безопасности, сложно сказать, выиграет ли пациент с резистентностью к клопидогрелу от повышения дозы, когда существует более дешевая альтернатива в виде АСК (наверняка более безопасная в дозе 75-100 мг/сут) или более дорогая в виде празугрела и тикагрелора.

Новые представители группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов имеют более скромные нагрузочные дозы и при ОКС в симбиозе с АСК убедительно «переиграли» клопидогрел [58, 59]. За ними не замечены огрехи в виде истинной резистентности (по крайней мере, пока). Что же касается резистентности к антитромбоцитарному эффекту

АСК, то этой теме уже было посвящено много публикаций и исследований, в которых показано, что так называемая истинная резистентность к АСК маловероятна [28], а основной причиной снижения антитромбоцитарного эффекта АСК является псевдорезистентность как результат нарушения комплаенса, недостаточной дозы / кратности применения (активно обсуждается для лиц с повышенной массой тела, пациентов с сахарным диабетом и ускоренным восстановлением пула функционально полноценных тромбоцитов, например, при эссенциальной тромбоцитемии) и в не последнюю очередь как результат снижения биодоступности при применении кишечнорастворимой формы АСК; имеют значение и лекарственные взаимодействия с НПВС [28, 60-62].

Не добавляет популярности клопидогрелу и его метаболизм через систему цитохрома P450, что приводит к массе неудачных лекарственных взаимодействий, причем со многими средствами именно кардиологической группы, в частности статинами, о чем пишут в основном в американских источниках [29, 30]. И даже такая побочная реакция, как гиперурикемия, которая в первую очередь ассоциирована с приемом АСК, встречается и при применении клопидогрела [29, 33].

Заключение

Какова же позиция новых рутинных антитромбоцитарных/антитромботических стратегий? Пока что это соподчинение АСК. То есть при ОКС следует однозначно назначать ДАТТ с базовым компонентом в виде АСК. В подавляющем большинстве клинических ситуаций АСК остается приоритетным препаратом первой линии. И дело тут не только в недостижимой по масштабам для других антитромбоцитарных препаратов доказательной базе, существенное влияние на решение клиницистов и экспертов оказывают плейотропные эффекты АСК, несвойственные другим антитромбоцитарным средствам. Недавнее обнаружение онкопротекторных свойств низких доз АСК привело к повышению интереса к этому препарату в мире и, скорее всего, будет способствовать расширению его профилактических показаний. Уникальность АСК, дешевизна и доступность при впечатляющей и доказанной эффективности делают ее на сегодня непобедимым антитромбоцитарным средством, в то время как будущее клопидогрела несколько менее очевидно в свете появления новых конкурентов, которые по мере накопления доказательной базы при стабильном течении ИБС и поражении периферических артерий, появления их генерических форм и последующего снижения цены однажды могут оказаться лучшим выбором для пациентов не только при ОКС.

Список литературы находится в редакции.
Статья печатается в сокращении.
При поддержке ООО «Такеда Украина».
UA/MAGNH/0119/0001

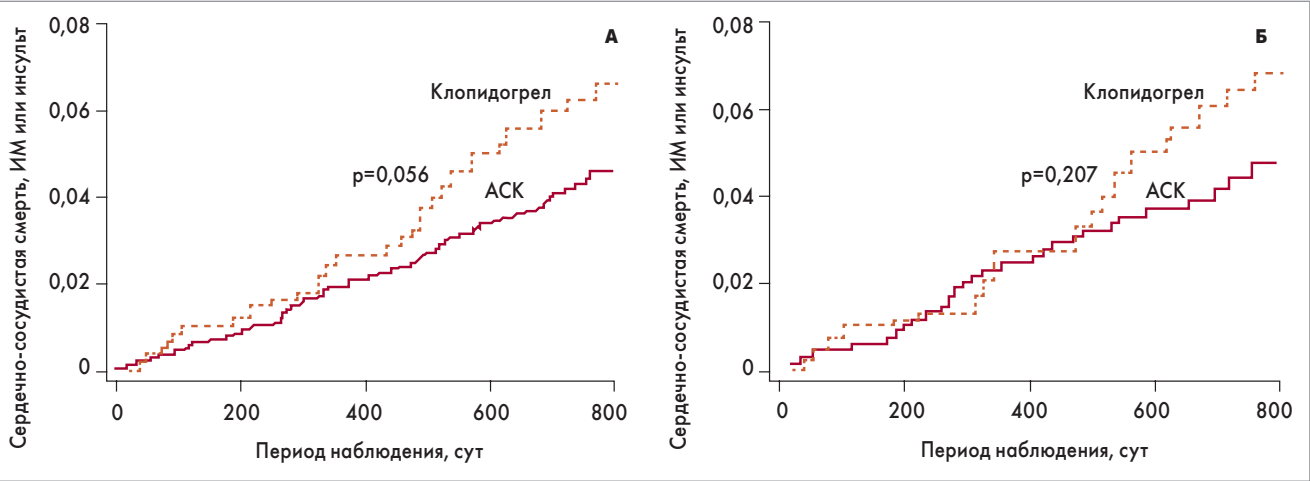


Рис. Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт в исследовании CORONOR (А – без коррекции по переменным; Б – после коррекции по переменным) [63]

Таблица 3. Позиции АСК и клопидогрела в европейских клинических руководствах [63]		
Клиническая ситуация	АСК	Клопидогрел
Профилактика сердечно-сосудистых событий [27]	Препарат первой линии	Препарат второй линии: альтернатива при непереносимости АСК
ДАТТ в связи с ОКС/стентированием [1, 2, 4-6]	Базовый препарат ДАТТ, дополняется вторым антитромбоцитарным средством	Вторая линия второго препарата: альтернатива при невозможности назначить празугрел или тикагрелор; при медикаментозном ведении ОКС – в случае невозможности назначить тикагрелор
ДАТТ после стентирования при стабильном течении ИБС [1, 3, 5, 6]	Базовый препарат ДАТТ, дополняется вторым антитромбоцитарным средством	Второй препарат дополнительно к АСК, доказательств относительно применения празугрела или тикагрелора меньше
ТАТТ/ДАТТ у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий после ОКС/стентирования [1, 2, 4, 6, 11]	Обязательный компонент ТАТТ; на выбор (АСК или клопидогрел) при ДАТТ	
Ишемический инсульт [56, 57]	На выбор: монотерапия АСК, АСК + дипиридамол, монотерапия клопидогрелом	
Поражение каротидных артерий [5]	Препарат первой линии	Альтернатива при непереносимости АСК; компонент ДАТТ при стентировании каротидных артерий
Поражение артерий нижних конечностей [5]	У пациентов с симптомным поражением, возможно, лучше использовать клопидогрел, обязательный компонент ДАТТ после чрескожного вмешательства	У пациентов с симптомным поражением или другим атеросклеротическим поражением, возможно (Ib, B), лучше, чем АСК; компонент ДАТТ после чрескожного вмешательства

Ессенціалє® форте Н

сприяє відновленню клітин печінки^{1,2},
допомагаючи їй виконувати понад³

№1

в світі серед
препаратів
для печінки*



*За обсягом продажів у грошовому еквіваленті, згідно даних Глобальної бази безрецептурних засобів Nicholas Hall (Ніколас Холл), DB6 за 2017 рік, наданих Nicholas Hall Europe Ltd, яка включає 64 країни світу. В Україні зареєстровано: Ессенціалє® форте Н. капс. 300мг № 30 Р.П. № UA/8682/01/01. Наказ МОЗ України № 1504 від 16.08.2018

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ессенціалє® форте Н. капс. зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8682/01/01. Наказ МОЗ України № 1504 від 16.08.2018

2. Gunderman KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63; 643 - 659. Перевірялося в експериментальних дослідженнях. Ессенціалє® форте Н допомагає відновлювати клітини печінки та поліпшувати самопочуття

3. Plaats, A. V. D. (2005). The Groningen hypothermic liver perfusion system for improved preservation in organ transplantation s.n. p. 15

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інструкцією можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. "Санofi-Авентіс Україна", м. Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua.

ЗМІСТ

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Takeda завершила процес придбання Shire	9
Оперативно про головне	34

ДІАЛОГ ІЗ ЗАКОНОДАВЦЕМ

Щодо страхування професійної відповідальності медичних працівників	
I.B. Сисоєнко	15

КОНФЕРЕНЦІЯ

Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на проблему	
Ю.М. Степанов, А. Цибуля, В.В. Чернявський	10-12
По итогам научно-практической конференции, 29 ноября 2018 года, г. Киев	
Праздник семейной медицины: вместе – за здоровье украинцев	
Л.Ф. Матюха, Н. Веспетал, В. Гомар и др.	20-21
По итогам научно-практической конференции, 25 декабря 2018 года, г. Киев	

МЕНЕДЖМЕНТ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

Кардіоваскулярна профілактика в практиці сімейного лікаря	
Т.М. Соломенчук, В.А. Скибчик	22-24

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Лечение люмбаго: быстрый регресс симптоматики за счет регенерации нервов	
Х. Хертерер	25

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Ацетилсалициловая кислота vs клопидогрел во вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий	
Н.Н. Сидорова	3-5
Суглобовий синдром: диференційна діагностика, лікування	
В.М. Чернобровий	8
За матеріалами науково-практичного семінару, 9 жовтня 2018 року, м. Вінниця	
Сучасне лікування остеоартриту: доказова база і нові напрями досліджень	
Л.В. Хіміон	18-19
Зв'язок між фармакотерапією та довгостроковим контролем болю у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба: систематичний огляд і метааналіз	
Д. Грегори, Дж. Джаковеллі, К. Мінто та ін.	26-27
Роль метаболічних препаратів у комплексній терапії серцево-судинних захворювань	28-29
Кардіологія • Дайджест	29

НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ

Лікування тривожних розладів: фокус на венлафаксин	16-17
--	-------

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Оптимізація лікування пневмонії: сучасні погляди на призначення антибіотиків	36-37
--	-------

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Сепсис – синдром чи інфекційна хвороба? Еволюція дилеми	
В.С. Копча	32-33

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Современные подходы к терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	
И.Г. Березняков	35
По итогам научной школы-семинара, 29 ноября 2018 года, г. Киев	

ПЕДІАТРІЯ

Особенности лечения вирусных инфекций, пиелонефрита и пищеварительных нарушений у детей	
А.Е. Абатуров	14
По итогам научно-практической конференции, 1-3 марта 2018 года, г. Киев	
Лікування ГРЗ у дітей: у пошуках раціонального підходу	
О.О. Речкіна	30-31

СТОМАТОЛОГІЯ

Взаємодія лікарських засобів у практиці лікаря-стоматолога	
М.В. Хайтович, І.П. Мазур	38-39



НОВИНКА!

ЕВКАБАЛ®

САШЕ ацетилцистеїн

РОЗЧИНЯЄ КАШЕЛЬ

- САШЕ 200 з 6 років
- САШЕ 600 з 14 років

НІМЕЦЬКА ЯКІСТЬ

Інформація про лікарські засоби для медичників та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби наведено в інструкції про медичне застосування. Р.П. МОЗ України UA/5753/01/01 від 30.12.2016. Р.П. МОЗ України UA/5754/01/01 від 30.12.2016. Р.П. МОЗ України UA/13241/02/01 від 30.08.2018. Р.П. МОЗ України UA/13241/01/01 від 30.08.2018. Р.П. МОЗ України UA/13241/01/02 від 30.08.2018.

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

Науково-освітній проект ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА

2019

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Асоціація ендокринологів України
 ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
 ім. В.П.Комісаренка НАМН України» (м.Київ)
 Кафедра ендокринології НМАПО ім. П.Л.Шупика

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

«LAV CONSULT»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, розгляд
 клінічних випадків, майстер-класи

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, сімейні лікарі,
 неврологи, хірурги

ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА-2019:

21 - 22.02.2019	м.Київ
18 - 19.04.2019	м.Ужгород
13 - 14.06.2019	м.Чернівці
12 - 13.09.2019	м.Львів
31.10 - 1.11.2019	м.Одеса

+38 044 33 77 951

endoschool@ukr.netwww.facebook.com/EndoSchool

EndoSchool

Суглобовий синдром: диференційна діагностика, лікування

Науково-практичний семінар «Медичні стандарти лікування внутрішніх хвороб у клінічній практиці сімейного лікаря», що відбувся 9 жовтня у Вінниці, зібрав досить велику аудиторію, оскільки теми виступів охоплювали практичні питання щоденної роботи лікарів загальної практики. Доповідачі представили учасникам семінару базові аспекти та деякі особливості діагностики, лікування та профілактики хвороб опорно-рухового апарату, травної, дихальної систем тощо.



Зокрема, у доповіді завідувача кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, доктора медичних наук, професора В'ячеслава Миколайовича Чернобрового було охарактеризовано диференційну діагностику та лікування суглобового синдрому (СС).

На початку виступу професор В.М. Чернобровий зауважив, що синдромна діагностика в сімейній медицині є надзвичайно поширеною. Одним із синдромів, що найчастіше зустрічається в рутинній практиці лікаря загальної практики — сімейної медицини, є СС, що може супроводжувати такі захворювання, як ревматизм, ревматоїдний артрит (РА), серонегативні спондилоартропатії, подагра, остеоартроз (ОА). Складовими частинами прояву СС є передусім артралгія, запалення суглоба, лихоманка, порушення функції суглоба. За типом болю при СС можна припустити ймовірну етіологію, наприклад, при РА біль посилюється вночі та під ранок, при інфекційних артритах є постійним, при деформуючому ОА виникає наприкінці робочого дня та зменшується під ранок, при подагрі має характер типового гострого нападу.

Одна з основних причин СС — гостра ревматична лихоманка (ГРЛ), яка на сьогодні зустрічається набагато рідше, ніж кілька десятиліть тому. Однак у 2015 р. у Вінницькій області було зафіксовано 88 випадків ГРЛ серед дорослих. Хронічні ревматичні хвороби серця зустрічаються набагато частіше: у Вінницькій області зареєстровано 9400 таких пацієнтів, з них 6533 — з ревматичними ураженнями клапанів серця. Основою діагностики ГРЛ є виявлення кардиту (зазвичай з ураженням ендокарда клапанного апарату), іншими критеріями є поліартрит, хорея, підшкірні ревматичні вузлики, кільцеподібна еритема. Головний лабораторний критерій діагностики ГРЛ — це підвищення титру антистрептолізину-О, концентрації антистрептогіалуронідази, антистрептокінази, антистрептодезоксирибонуклеази, що свідчить про зв'язок патологічного процесу зі стрептококовою інфекцією. Крім того, виявляються зростання С-реактивного білка та швидкості осідання еритроцитів, лейкоцитоз, нейтрофіліз, моноцитоз, еозінофілія, диспротеїнемія (зростання α_2 -глобулінів $>10\%$, зростання γ -глобулінів $>20\%$). Основою лікування ГРЛ є антибіотикотерапія (бензилпеніцилін, біцилін) та симптоматичні засоби, передусім нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). При важкому перебігу призначаються глюкокортикоїди, іноді — амінохінолонові похідні.

Іншою поширеною причиною СС є РА, що проявляється ерозивно-деструктивним симетричним поліартритом. У 2016 р. у Вінницькій області було зареєстровано 4923 хворих із цим станом. Диференційно-діагностичними ознаками РА є симетричне ураження дрібних суглобів кистей, відсутність зв'язку зі стрептококовою інфекцією, порівняно менший лікувальний ефект від НПЗП, патогномонічна для цього захворювання деформація суглобів кисті (Z-подібна деформація та викривлення зап'ястя з ульнарним відхиленням пальців кисті), наявність ревматоїдного фактора у сироватці та синовіальній рідині (у 70–90% випадків). Для РА також характерні численні позасуглобові прояви, серед яких синдром Шегрена, лімфаденопатія, фіброзуючий альвеоліт, анемія, амілоїдоз, спленомегалія, полінейропатія тощо. Типові рентгенологічні дані за умов РА включають руйнування хряща та кістки, узури кісток, звуження суглобової щілини, підвивихи, ульнарну девіацію кисті, анкілоз суглоба, остеопороз епіфізів. Базова фармакотерапія РА передбачає застосування метотрексату, лефлуноміду та інших цитостатиків, імунодепресантів, інфліксимабу, сульфасалазину, 4-амінохінолонових сполук, а також глюкокортикоїдів та НПЗП. Крім того, застосовуються еферентні методи терапії (плазмаферез), ортопедичне лікування, лікувальна фізкультура, фізіотерапевтичне та санаторно-курортне лікування.

Окремою великою групою захворювань, що супроводжуються СС, є серонегативні спондилоартропатії. Ці патологічні стани надзвичайно поширені, лише у Вінницькій області понад 50 тис. таких пацієнтів. Типовим для подібних спондилоартропатій є ураження крижово-клубових суглобів (сacroілеїт) та відсутність у крові ревматоїдного фактора. До серонегативних спондилоартропатій належать хвороба Бехтерева (анкілозуючий спондилоартрит), реактивні артрити (РеА), псоріатичний артрит, ентеропатичні артрити (при хворобі Крона, виразковому коліті тощо).

Основними діагностичними критеріями хвороби Бехтерева є дорсалгія запального генезу з посиленням у спокої та полегшенням при фізичному навантаженні в осіб <40 років; обмеження рухів у поперековому відділі хребта (у сагітальній та фронтальній площинах); обмеження рухомості грудної клітки; одно- або двобічний sacroілеїт за даними рентгенографії. Фармакотерапія хвороби Бехтерева передбачає призначення НПЗП, центральних міорелаксантів, глюкокортикоїдів, сульфасалазину, інфліксимабу. Немедикаментозне лікування зазвичай включає фізіотерапію, лікувальну фізкультуру, ортопедо-хірургічний та санаторно-курортний методи.

Головна ознака РеА — хронологічний зв'язок з інфекцією. Іншими характеристиками цих артритів є розвиток патологічного стану в осіб молодого віку (<40 років); наявність sacroілеїту, спондиліту, асиметричного ураження суглобів нижніх кінцівок, зв'язково-сухожильного апарату, синовіальних сумок; ознаки системного перебігу хвороби (кон'юнктивіт, уретрит, баланіт, кератодермія). За умов РеА перебіг зазвичай є доброякісним з повним відновленням функції суглобів, хоча у 30% хворих спостерігається хронізація процесу. В лабораторних аналізах пацієнтів з РеА увагу привертає наявність антигена гістосумісності B27 та відсутність у сироватці крові ревматоїдного фактора. Для лікування РеА призначаються НПЗП, глюкокортикоїди, 4-амінохінолонові препарати, при високій активності процесу — метотрексат, азатіоприн. Урогенітальні інфекції, які супроводжуються РеА, як-от хвороба Рейтера, потребують призначення антибіотиків тетрациклінового ряду.

Подагричний артрит також є розповсюдженим патологічним станом із СС. Упродовж 2015 р. у Вінницькій області було зареєстровано 2959 дорослих пацієнтів з ураженнями суглобів, спричиненими подагрою. Основні діагностичні критерії подагри являють собою наявність в анамнезі принаймні двох атак гострого артриту, особливо плесно-фалангового суглоба великого пальця стопи; наявність тофусів; підвищення рівня сечової кислоти у сироватці крові ($>0,413$ ммоль/л у чоловіків, $>0,354$ ммоль/л у жінок). Гострий подагричний артрит лікується колхіцином, НПЗП, місцевими глюкокортикоїдами. Необхідними лікувально-профілактичними заходами при подагрі є нормалізація маси тіла, виключення алкоголю, лікувальне харчування, прийом урикозуриків та урикоелімінаторів, фізіотерапія, санаторно-курортне лікування.

ОА — це дегенеративне ураження суглобів, переважно великих (кульшові, колінні). При ОА страждають усі компоненти суглоба: хрящ, субхондральні ділянки кістки, синовіальна оболонка, зв'язки, капсули, періартикулярні м'язи. У Вінницькій області зареєстровано майже 40 тис. пацієнтів з ОА, 407 з яких визнані інвалідами. ОА є важливою медико-соціальною проблемою саме у зв'язку з високим ступенем інвалідизації.

Характерним для деформуючого ОА є синдром блокади — гостра артралгія, яка примушує пацієнта зупинитися під час ходьби, оскільки так звані суглобові миші (уламки остеофітів або частинки внутрішньосуглобового хряща) блокують рух у суглобі. Асоційованими з ОА симптомами є наявність вузлів Гебердена і Бушара на бокових поверхнях фаланг пальців, плоскостопість з болючими мозолями і натоптишами на стопі.

Вагому частку всіх ОА складає ОА, асоційований з ожирінням. Посилена секреція цитокінів (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини) та факторів росту, активація металопроїнази, запалення низької інтенсивності, дисліпідемія, які супроводжують ожиріння, у сукупності з підвищенням механічного навантаження сприяють виникненню та прогресуванню ОА.

ОА поділяється на три клініко-рентгенологічні стадії: I — незначне обмеження суглобової рухомості, відсутність кісткових розростань, незначне звуження суглобової щілини; II — суттєве обмеження рухомості суглобів, грубий хрускіт при рухах, помірна атрофія регіонарних м'язів, значні кісткові розростання, звуження суглобової щілини у 2–3 рази порівняно з нормою; III — значна деформація суглоба, різке обмеження рухомості, повне зникнення суглобової щілини, «суглобові миші».

Фармакотерапія ОА включає такі препарати, як глюкокортикоїди внутрішньосуглобово (метилпреднізолон, гідрокортизон), НПЗП, системні ензимні засоби, антагоністи рецепторів інтерлейкіну-1 (діацереїн), хондропротектори (глюкозамін, хондройтину сульфат, гіалуронова кислота тощо), антиоксидантні засоби (токоферолу ацетат), ліки для покращення мікроциркуляції (пентоксифілін, дипіридамо́л). Важливими немедикаментозними заходами є нормалізація

маси тіла, ортопедичне та санаторно-курортне лікування, лікувальна фізкультура, фізіотерапія.

Поширеною скаргою на амбулаторному прийомі є біль у нижній частині спини (БНЧС), який поділяється на гострий (<4 тиж), підгострий (4–12 тиж) та хронічний (>12 тиж). Від болю у спині страждають понад 52 тис. мешканців Вінницької області. Основними причинами БНЧС є вертеброгенні (остеохондроз хребта, пролапс або протрузія міжхребцевого диска, артроз міжхребцевих суглобів, спінальний стеноз, нестабільність хребцево-рухомого сегмента, спонділолітез, функціональні порушення, остеопороз, переломи тіл хребців, спондилоартрити) та невертеброгенні (міофасціальний больовий синдром, іррадіація болю при захворюваннях внутрішніх органів, психогенний біль) патологічні стани. Зокрема, для міофасціального больового синдрому характерні больочі ущільнення переважно у спазмованих паравертебральних м'язах спини з типовими тригерними точками, які активуються при переохолодженні, психоемоційному перенапруженні, тривалому перебуванні в нефізіологічній та/або незручній позі.

Дорсалгії класифікують на локальні, проєкційні (рефлекторні), корінцеві, м'язово-спастичні. Корінцеві дорсалгії (радикулопатії) зумовлені компресією міжхребцевих дисків, рідше — стенозом спінального каналу та наявністю мікротравматизації. Ще одна причина дорсалгій — пухлини хребта, для яких типово посилення болю вночі та при перкусії хребта, відсутність покращення при зміні положення тіла. Критеріями тривожних симптомів за умов дорсалгій є наростання болю з часом, наростання болю або відсутність його зменшення після перебування в лежачому положенні, тривале нездужання, лихоманка незвичного генезу, різке схуднення, онкологічні захворювання в анамнезі.

Дорсалгії лікують за допомогою НПЗП, анальгетиків, глюкокортикоїдів, міорелаксантів, фізичних вправ, поведінкової терапії, акупунктури, електроміостимуляції. У світі існують спеціальні *backschools* — школи, на яких пацієнтів з болем у спині вчать модифікувати свою щоденну життєдіяльність для зменшення вираженості больового синдрому.

Не викликає сумнівів, що здебільшого у лікуванні найпоширеніших типів СС при різноманітних захворюваннях важливу роль відіграють НПЗП. Механізм дії цих препаратів полягає в пригніченні активності циклооксигенази (ЦОГ) — регулятора біотрансформації арахідонової кислоти в простаноїди (простагландини, простагліциклин, тромбоксан). Основними фармакодинамічними ефектами НПЗП є протизапальний, анальгетичний, жарознижувачий, антитромботичний. За селективністю щодо ізоферментів ЦОГ НПЗП поділяються на переважні інгібітори ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота), неселективні інгібітори ЦОГ (диклофенак, кетопрофен), переважні інгібітори ЦОГ-2 (німесулід), високо-селективні інгібітори ЦОГ-2 (целексиксид). На жаль, остання група не виправдала сподівань, і один з представників високо-селективних інгібіторів ЦОГ-2 — рофекоксид — у 2004 р. був відкликаний з фармацевтичного ринку.

Диклофенак (Диклоберл, «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) має різні форми випуску, які дозволяють обирати шлях введення в залежності від потреб кожного окремого пацієнта. Диклоберл у вигляді розчину для ін'єкцій (75 мг/3 мл) призначається, якщо треба негайно зняти напад гострого болю. Диклоберл ретард (100 мг) призначають при лікуванні хронічного больового синдрому. У разі потреби, наприклад, при розладі ковтання, можна застосовувати Диклоберл у вигляді супозиторіїв (50, 100 мг).

При комплексному лікуванні СС важливо поєднувати системну фармакотерапію з локальним лікуванням. Для цього використовується Фастум гель («Берлін-Хемі АГ», Німеччина) — гелевий препарат кетопрофену для місцевого застосування (випускається в тубі 30, 50 та 100 г, а також у контейнері з механічним дозатором). І г Фастум гелю містить 0,025 г кетопрофену.

Слід бути обережним при призначенні НПЗП пацієнтам з виразковою хворобою шлунка чи дванадцятипалої кишки у фазі загострення, шлунково-кишковими кровотечами в анамнезі, запальними захворюваннями тонкої та товстої кишки, хворобами серця, бронхіальною астмою, порушеннями згортання крові, печінковою чи нирковою недостатністю тощо. Якщо є фактори ризику НПЗП-гастропатії, НПЗП застосовуються в комбінації з інгібіторами протонної помпи. Також рекомендується перевірка на наявність хелікобактерної інфекції та за умов її виявлення провести ерадикацію.

Отже, СС є широко розповсюдженим патологічним станом не тільки в ревматологічній, а й у загальній лікарській практиці. В патогенетичній фармакотерапії СС провідне місце займають НПЗП, а лідери серед них — диклофенак (Диклоберл) у поєднанні з локальними препаратами кетопрофену (Фастум гель). Ці засоби дозволяють швидко усунути артралгію, впливаючи на її патогенез.

Підготувала Лариса Стрільчук



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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- І.І. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
- Ю.І. Губський**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.І. Заболотний**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології та нирковозамісної терапії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.М. Коваленко**, д.м.н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. 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 фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.І. Цимбалюк**, д.м.н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

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

Контактні телефони

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

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ»,
м. Київ-35, вул. Механізаторів, 10.
Підписано до друку 29.01.2019.
Замовлення 29012019. Тираж **33 000** прим.

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку автора.

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

Передрук матеріалів можливий лише з дозволу редакції.

Рукописи не повертаються і не рецензуються.

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

ПРЕС-РЕЛІЗ



Takeda завершила процес придбання Shire

8 січня цього року Takeda (Takeda Pharmaceutical Company Limited) оголосила про придбання компанії Shire (Shire plc), трансформувавшись у глобальну біофармацевтичну науково-дослідну компанію-лідера зі штаб-квартирою в Японії.

Унаслідок угоди Takeda розширила свою географію присутності та зайняла провідні позиції в Японії та США, надаючи доступ пацієнтам до інноваційних лікарських засобів приблизно у 80 країнах світу. Зусилля Takeda в галузі науково-дослідницьких розробок зосереджені на чотирьох терапевтичних галузях — онкології, гастроентерології, неврології та рідкісних захворюваннях. Компанія також націлена на розробку і дослідження препаратів у напрямках «Вакцини» і «Терапія дериватами плазми крові». Посилений та об'єднаний науково-дослідницький досвід Takeda дозволяє компанії створити ширше та надійніше портфоліо препаратів, а також сфокусуватися на інноваціях у медицині.

Загальний річний дохід компанії — понад 30 млрд доларів США — отримано переважно від ключових терапевтичних напрямів бізнесу: онкології, гастроентерології, неврології, рідкісних захворювань і терапії дериватами плазми крові.

«Ми раді, що придбання компанії Shire було схвалено більшістю наших акціонерів на позачергових загальних зборах Takeda 5 грудня 2018 року. Нам вдалося завершити угоду на декілька місяців раніше, ніж очікувалося. Це стало можливим завдяки результативній роботі наших підрозділів і своєчасному отриманню всіх необхідних дозволів від регуляторних органів, — заявив **Кристоф Вебер, президент і виконавчий директор Takeda.** — Ми високо цінуємо підтримку наших співробітників, партнерів та акціонерів під час процесу придбання Shire. Це знакова подія в історії компанії Takeda і ще один важливий крок уперед. Завдяки цій угоді ми прискоримо нашу трансформацію, щоб надавати доступ пацієнтам до інноваційних лікарських засобів, а також масштабувати географію присутності компанії по всьому світу».

На додачу Кристоф Вебер підкреслив: «Робота над інтеграцією вже розпочалася, і ми впевнені, що досвідчена мультинаціональна команда менеджерів Takeda зможе забезпечити плавне об'єднання двох компаній в одну. Операційна модель, яку ми затвердили у вересні 2018 року, є фундаментом для здійснення наших планів».

Takeda отримала довгострокове фінансування за висококонкурентними ставками для придбання компанії Shire. У результаті середня відсоткова ставка для всієї суми боргу — близько 2,3%. Менеджмент компанії переконаний, що Takeda вдасться зберегти свій інвестиційний кредитний рейтинг і повернутися до співвідношення боргу до EBITDA з показником до 2,0 упродовж 3-5 років після завершення угоди.

Про Takeda

- Takeda — це глобальна біофармацевтична науково-дослідна компанія-лідер зі штаб-квартирою в Японії, яка прагне покращувати стан здоров'я та якість життя пацієнтів, використовуючи інновації в галузі медицини.
- Співробітники Takeda в близько 80 країнах докладають зусиль для поліпшення якості життя пацієнтів у всьому світі.
- Історія компанії Takeda налічує більш ніж 235 років.
- Ключові терапевтичні галузі Takeda: онкологія, гастроентерологія, неврологія та рідкісні захворювання. Takeda також зосереджує свою увагу на розробці та дослідженні препаратів у напрямках «Вакцини» та «Терапія дериватами плазми крові».
- Використовуючи інновації в галузі медицини, Takeda прагне до збереження та покращення здоров'я людей у всьому світі.

Про Takeda в Україні

- ТОВ «Такеда Україна» є офіційним представником відомої на весь світ глобальної фармацевтичної компанії Takeda Pharmaceutical Company Limited.
- Головний офіс «Такеда Україна» розташований у м. Київ.
- «Такеда Україна» фокусує свої зусилля на лікуванні онкологічних, гастроентерологічних, неврологічних та рідкісних захворювань.
- «Такеда Україна» два роки поспіль (2017-2018 рр.) була сертифікована як «Найкращий роботодавець» міжнародною незалежною організацією Top Employers Institute у Нідерландах. У 2014 році компанія увійшла до топ-3 найкращих роботодавців України за результатами дослідження міжнародної консалтингової компанії Aon Hewitt.
- «Такеда Україна» — лідер у номінації «Компанія року» у високоціновому сегменті за версією щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі «Панацея-2017». Компанія має нагороди за найкращі у своєму класі препарати, досягнення в менеджменті та корпоративну соціальну відповідальність.

Докладнішу інформацію про «Такеда Україна» можна знайти на сайті www.takeda.ua

Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему

29 ноября 2018 года в г. Киеве прошла научно-практическая конференция, посвященная одной из наиболее актуальных проблем гепатологии внутренней медицины – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Мероприятие состоялось в формате телемоста, поэтому прослушать доклады экспертов, а также принять участие в обсуждении смогли терапевты, гастроэнтерологи, семейные врачи из 21 города Украины, в том числе Харькова, Днепра, Львова, Одессы, Ровно, Луцка. Тема НАЖБП была выбрана не случайно. Это заболевание сегодня следует рассматривать с позиций мультидисциплинарного подхода, поскольку НАЖБП тесно ассоциирована с кардиоваскулярными заболеваниями, метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом (СД) 2 типа.



Работу конференции открыл доклад директора ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», вице-президента Украинской гастроэнтерологической ассоциации, доктора медицинских наук, профессора Юрия Мироновича Степанова.

— НАЖБП является самым распространенным хроническим заболеванием печени. Однако изучить

данную проблему в Украине практически не представляется возможным, поскольку НАЖБП пока не введена в статистические отчетные формы. Части пациентов с этим заболеванием, вероятно, устанавливается диагноз хронического гепатита или цирроза, однако большинство случаев НАЖБП остается неучтенным.

Другой особенностью НАЖБП в украинской популяции является преимущественно смешанный генез этого заболевания. Украинский пациент с НАЖБП часто употребляет алкоголь, но не всегда говорит об этом доктору, поэтому с уверенностью говорить о неалкогольном происхождении жировой болезни печени не приходится.

МС — основное коморбидное состояние, сопровождающее НАЖБП. Компонентами МС являются:

- окружность талии $\geq 94/\geq 80$ см для европеоидных мужчин/женщин;
- артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии (АГ);
- содержание глюкозы в крови натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л);
- сывороточные триглицериды (ТГ) >150 мг/дл ($>1,7$ ммоль/л);
- холестерин — липопротеины высокой плотности (ЛПВП) <40 мг/дл ($<1,0$ ммоль/л) для мужчин и <50 мг/дл ($<1,3$ ммоль/л) для женщин.

Важнейшим компонентом патогенеза НАЖБП является инсулинорезистентность — недостаточный биологический ответ клеток на действие инсулина при его достаточной концентрации в крови. Инсулинорезистентность служит тем пусковым механизмом, который активирует липолиз, что в печени запускает процесс накопления жира в гепатоцитах.

Согласно рекомендациям Европейской организации по изучению печени (EASL, 2016), у пациентов с ожирением или МС скрининг НАЖБП (ферменты печени и/или УЗИ) должен стать частью регулярных обследований. У лиц с высоким риском (возраст >50 лет, СД 2 типа, МС) необходимо своевременно выявлять неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз, которые потенциально ведут к формированию цирроза и даже гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП — медленно прогрессирующее заболевание у взрослых и детей, но в 20% случаев фиброз может развиваться быстро. Скорость прогрессии удваивается при наличии АГ у пациента.

НАЖБП, как метаболическое заболевание, тесно связана с другими обменными нарушениями. Так, наличие стеатоза является предиктором развития СД, сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, АГ в будущем. Поэтому НАЖБП следует рассматривать не только как заболевание печени, но и как системную патологию со множеством коморбидных ассоциаций (Fotbolcu H., Zorlu E., 2016).

Сердечно-сосудистые осложнения часто выявляются у пациентов с НАЖБП, поэтому скрининг кардиоваскулярных заболеваний является обязательным для всех лиц с НАЖБП, по крайней мере детальная оценка факторов риска. Из-за системного нарушения обмена липидов НАЖБП является мощным триггером и усилителем неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (Lopardo A. et al., 2016). Пациенты с НАСГ и фиброзом при наличии АГ должны подвергаться более тщательному гипертензивному контролю из-за высокого риска развития кардиоваскулярных осложнений.

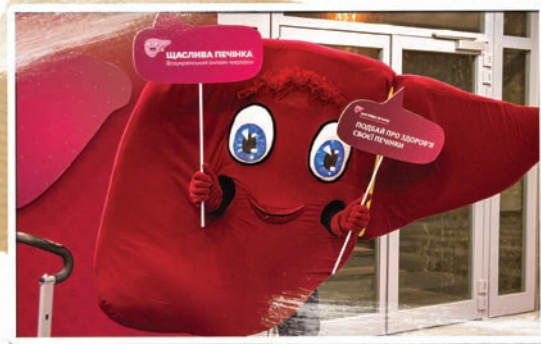
Известно, что при абдоминальном ожирении и/или инсулинорезистентности свободные жирные кислоты в больших количествах поступают в воротную вену и печень. При этом повышается активность печеночной липазы, образуются модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые поступают в кровь вместе с инсулином и ТГ. Формируется атерогенная дислипидемия.

Степень гистологического поражения печени коррелирует с атерогенным липидным профилем и повышенным кардиоваскулярным риском. Вместе с тем изучение ассоциации между НАЖБП и атеросклерозом указывает на то, что схожие воспалительные медиаторы принимают участие в поражении и печени, и сосудов. Провоспалительное состояние, которое индуцирует прогрессирование стеатоза в стеатогепатит, может также индуцировать проатерогенные эффекты (Furuta K. et al., 2008). Другими словами, не только нарушение обмена липидов, но и системное воспаление является общим патогенетическим звеном для НАЖБП и атеросклероза.

Основные принципы терапии НАЖБП сегодня включают:

- устранение вероятных причин развития жировой болезни печени;
- отказ от употребления алкоголя;
- модификацию образа жизни пациента;
- фармакологическую коррекцию метаболических нарушений;
- гепатопротекторную фармакотерапию: антиоксиданты, гепатопротекторы, в частности эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ).

ЭФЛ обладают широким спектром действия, которые направлены на восстановление структурной целостности гепатоцитов и их адекватное функционирование. Так, ЭФЛ способствуют восстановлению клеточных мембран гепатоцитов (повышение текучести мембран, обеспечение функционирования транспортных систем гепатоцита), обеспечивают антиоксидантную защиту путем нейтрализации продуктов перекисного окисления липидов и снижения образования свободных радикалов.



Для ЭФЛ описан антифибротический эффект за счет снижения синтеза коллагена, повышения активности коллагеназы, расщепляющей новообразованный коллаген. Иммуномодулирующее действие ЭФЛ заключается в регуляции продукции антител к алкогольному гиалину и другим неоантигенам, противовоспалительный — в уменьшении синтеза провоспалительных цитокинов. Для ЭФЛ описано позитивное влияние на мембраны клеток крови (снижение агрегационной способности тромбоцитов, уменьшение вязкости эритроцитов), а также липидкорректирующий (снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови, снижение уровня липидов в печени) и гипогликемический эффекты (повышение чувствительности инсулиновых рецепторов) (Бабак О.Я., 2012; Губергриц Н.Б., 2006).

Эссенциале® форте Н — гепатопротектор с прямым заместительным мембранотропным действием, который неоднократно доказал свою эффективность в клинических исследованиях. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 100 пациентов с НАСГ на фоне СД 2 типа, было показано снижение уровня печеночных ферментов через 6 мес лечения ЭФЛ (Sas et al., 2013). В исследовании D. Yin, L. Kong (2000) участвовали 185 пациентов с диагностированным СД 2 типа. Стандартная терапия (лечение СД, контроль питания и физическая активность) в сочетании с приемом ЭФЛ привела к статистически значимому снижению уровня липидов в крови ($p<0,05$) и улучшению показателей УЗИ печени.

Совместно с компанией Санофи нами была проведена наблюдательная программа, которая получила международный индекс PRELID-2 (2016). Целью было определение распространенности НАЖБП, факторов риска развития заболевания и основных терапевтических подходов в практике терапевта и гастроэнтеролога в Украине. В исследовании приняли участие 5 тыс. пациентов и 100 врачей.

В результате проведенной работы среди пациентов с подозрением на НАЖБП это заболевание было подтверждено у 71,4%. Среди них коморбидные состояния регистрировались у 86,9%: АГ — у 66,4%, СД 2 типа — у 27,4%, ожирение — у 63,5%. Средний возраст пациентов с подтвержденной НАЖБП составил $52,83 \pm 12,33$ года. 86,4% больных предъявляли жалобы на общую слабость и утомляемость (71,4%), снижение или потерю аппетита (22,7%), неприятные ощущения и/или боль в правом подреберье (89,7%), периодическую тошноту и/или горький вкус во рту (68%), другие жалобы (6,2%). Нефармакологические методы лечения применяли у 91,32% пациентов (снижение массы тела, коррекцию диеты, повышение физической активности, отказ от употребления алкоголя и др.), фармакологическая терапия проводилась у 93,82%. В подавляющем большинстве случаев как терапевты, так и гастроэнтерологи отдавали предпочтение гепатопротекторам.





Таким образом, высокая распространенность НАЖБП требует внесения этой патологии в статистические формы, клинические классификации, используемые в Украине. ЭФЛ следует рассматривать как важный компонент патогенетической терапии НАЖБП. Использование Эссенциале® форте Н при заболеваниях печени является патогенетически обоснованным, поскольку ЭФЛ обеспечивают наиболее широкий спектр эффектов (антифибротический, антиоксидантный, противовоспалительный, липидокорректирующий и т. д.) в сравнении с другими гепатопротекторами.



О распространенности НАЖБП в Польше и сложностях терапии этого заболевания в своем докладе рассказала **гепатолог, доктор философии Анета Цибуля (Варшавский медицинский университет, Польша).**

— Избыточный вес и ожирение сегодня приобрели масштаб пандемии и являются проблемой преимущественно развитых стран.

В Польше среди лиц старше 18 лет ожирение или избыточную массу имеют 68% мужчин и 60% женщин. Индекс массы тела (ИМТ) >40 регистрируется у 1% мужчин и 2% женщин в нашей стране, что суммарно составляет около 474 тыс. человек. Известно, что ожирение сокращает продолжительность жизни на 8–20 лет, ухудшает ее качество и является предиктором обменных заболеваний, одним из которых является НАЖБП.

Потребление большого количества калорий, обилие насыщенных жиров в рационе, сидячий образ жизни ведут к ожирению и НАЖБП. Следовательно, нездоровый образ жизни играет ключевую роль в возникновении и развитии НАЖБП, а оценка диетических привычек и физической активности относится к скрининговым исследованиям пациентов с риском развития НАЖБП (Barrera F. et al., 2014).

НАЖБП относится к самой распространенной причине повышения активности ферментов печени и затрагивает 17–46% взрослого населения Европы (Vernon G. et al., 2012). НАЖБП можно рассматривать как печеночное проявление МС, которое обычно довольно долго протекает бессимптомно. Это заболевание встречается как у взрослых, так и у детей, чаще всего диагностируется при случайном обнаружении повышенных показателей аланинаминотрансферазы (АЛТ) или при УЗИ печени.

В Польше 20–40% населения имеют проявления НАЖБП. Предполагают, что людей с НАЖБП в Польше около 6 млн а с СД 2 типа — около 3 млн. При этом только у 2 млн поляков СД 2 типа диагностирован. НАЖБП в свою очередь отмечается у 50% лиц с СД 2 типа и 70% лиц, страдающих ожирением. У мужчин НАЖБП встречается чаще (30–40%), чем у женщин (15–20%). НАЖБП имеют также 7% людей с низким ИМТ. Своевременное выявление НАЖБП имеет большое значение, поскольку эта патология повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний почек.

У большинства пациентов с НАЖБП наблюдается изолированный стеатоз, однако у 25–30% формируется стеатогепатит с исходом в фиброз и цирроз. Регресс процесса возможен у 18–22%, стабильное течение заболевания — у 40–43%, прогрессирование — у 34–42% (Ludwig J. et al., 1980; Kleiner D. et al., 2005; McPherson S. et al., 2015; Singh S. et al., 2015).

Ежедневная врачебная практика требует дифференцированного подхода к больным НАЖБП. Это значит, что в каждом конкретном случае риски НАЖБП должны быть оценены индивидуально:

- ИМТ, измерение окружности талии и бедер, артериальное давление, семейный анамнез, сопутствующие заболевания и принимаемые медикаменты;
- лабораторные тесты: уровень инсулина и глюкозы, уровень АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП);
- УЗИ брюшной полости;
- эластография печени;
- биопсия печени.

Важнейшим методом терапевтического вмешательства при НАЖБП является изменение образа жизни. Снижение массы тела на >5% способствует уменьшению стеатоза гепатоцитов, на >10% сопровождается улучшением результатов гистологического исследования печеночной паренхимы. Лицам с НАЖБП и избыточным весом рекомендовано ограничение суточного калоража на 500–1000 ккал/сут, исключение чрезмерно термически обработанной пищи и продуктов с высоким содержанием фруктозы. Физическая активность дает положительные результаты только в комплексе со снижением массы тела. Физические нагрузки должны быть регулярными, предпочтение следует отдавать программам, содержащим аэробные упражнения. Длительность тренировок должна составлять по меньшей мере 40 мин 3 р/нед.

Становится очевидным, что такое лечение целиком находится в зоне ответственности пациента. В чем же состоит задача врача в лечении НАЖБП? В первую очередь это мониторинг состояния печени пациента и своевременное выявление НАСГ. Если НАСГ диагностирован, необходимо объяснить пациенту возможные риски этого заболевания (цирроз), мотивировать к дальнейшему изменению образа жизни и обсудить с пациентом вероятность назначения вспомогательной фармакотерапии.

Достаточно часто польские врачи назначают пациентам с НАЖБП препараты ЭФЛ, которые способствуют правильному функционированию клеточных мембран. ЭФЛ встраиваются в поврежденные фрагменты клеточных мембран, стимулируют регенерацию гепатоцитов, оказывают антиоксидантное действие, замедление процессов фиброза, обеспечивают модуляцию апоптоза, регуляцию липидного обмена (Verbeek J. et al., 2013).

На сегодня проведено по меньшей мере 26 клинических испытаний, посвященных исследованию эффективности ЭФЛ при НАЖБП, охвативших в общей сложности 2089 человек. Все пациенты, пролеченные препаратом ЭФЛ, имели позитивный ответ на лечение. Назначение ЭФЛ привело к значительному улучшению клинических показателей и снижению уровня трансаминаз при НАЖБП независимо от того, было ли связано заболевание с другой, сопутствующей, патологией или без нее. Наряду с этим поддержание трансаминаз в пределах или чуть выше нормы было стабильным и после снижения дозы с лечебной до поддерживающей. Терапия препаратом ЭФЛ также приводила к заметному улучшению показателей УЗИ и эластичности печени. Причем данные изменения были более заметными у лиц с сопутствующими патологиями, чем без них. Положительное влияние ЭФЛ было отмечено и в отношении нормализации или снижения уровня билирубина, снижения концентрации ТГ, ЛПНП, а также уменьшения уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли и др.) (Sahen Z., 2007; Zhou S.-Y. et al., 2010; Guo X. et al., 2012; Padma L., 2013; Dajani A. et al., 2015; Gunderman K.J. et al., 2016).

Таким образом, НАЖБП имеет сложный патогенез, тесно связанный с МС. НАЖБП является предиктором развития других заболеваний, связанных с нарушением обмена, — СД 2 типа, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями. НАСГ ассоциирован с риском развития фиброза и прогрессирования заболевания вплоть до цирроза. Назначение ЭФЛ позволяет улучшить функциональное состояние гепатоцитов и их мембран, а также способствует нормализации уровня билирубина и липидов крови.



В завершение научной программы конференции выступил **доктор медицинских наук Владимир Владимирович Чернявский (кафедра внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца),** который в своем докладе представил интересный клинический случай из своей практики.

— 23 августа 2018 года за консультацией обратился пациент Г., 49 лет, с жалобами на чувство нехватки воздуха, неудовлетворения вдохом, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье.

Из анамнеза: одышка беспокоит около 4 мес, по поводу чего больной обследовался в кардиологической клинике. Выполнены ЭКГ, биохимический анализ крови, липидограмма, коронарография. Ишемических изменений при обследовании не установлено, проходимость ветвей коронарных артерий — 95–100%. Однако в биохимическом анализе крови было обнаружено повышение АЛТ (56 ЕД при верхней границе нормы 36 ЕД), гиперхолестеринемия (6,5 ммоль/л), на УЗИ выявлены признаки диффузных изменений в печени. Кардиологом установлен диагноз АГ 1 степени, I стадия, низкий риск. Назначено лечение: розувастатин 20 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, лизиноприл 10 мг/сут.

До болезни пациент активно занимался спортом, никаких медикаментов не принимал. Вредные привычки отрицает. Из семейного анамнеза известно, что у матери СД 2 типа, АГ, перенесла ишемический инсульт. Отец перенес острый инфаркт миокарда в возрасте 55 лет. С целью поддержания здорового образа жизни по собственному решению пациент соблюдал религиозные посты и практиковал голодание продолжительностью 5–7 дней 1 р/мес. Со слов пациента, голодания проводил с целью очищения организма от «шлаков».

В течение последних 3 нед усилилось чувство неудовлетворенности вдохом, появился дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье, что и послужило причиной обращения за консультацией.

При объективном обследовании установлено: рост — 178 см, вес — 77 кг, ИМТ — 24,3 кг/м². АД в момент осмотра — 125/80 мм рт. ст., ЧСС — 72 уд./мин. При пальпации живота обнаружено увеличение размеров печени (до +6 см), край печени эластичной консистенции, плотный, болезненный. Селезенка не пальпируется.

Назначено дополнительное обследование: повторное определение печеночных ферментов, липидограмма, маркеры вирусных гепатитов, глюкоза крови, индекс НОМА и гликозилированный гемоглобин. В результате обследования:

- АЛТ — 146 ЕД (норма — до 33);
- АСТ — 73 ЕД (норма — до 32);
- ГГТ — 97 ЕД (норма — до 36);
- индекс НОМА — 3,54;
- глюкоза крови натощак — 5,04 ммоль/л;
- общий холестерин — 5,4 ммоль/л;
- холестерин ЛПНП — 3,31 ммоль/л;
- холестерин ЛПВП — 1,19 ммоль/л.

Маркеры вирусных и аутоиммунного гепатита отрицательные. При УЗИ выявлены признаки диффузных изменений в печени.

Закономерно возник вопрос: какой этиологии гепатит у нашего пациента? Известно, что первичная (идиопатическая) НАЖБП связана с генетическими факторами, избыточной массой тела, абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью. Вторичная НАЖБП может развиваться на фоне приема некоторых лекарственных средств (амиодарон, кортикостероиды, синтетические эстрогены и др.), парентерального питания, хирургического вмешательства на органах пищеварения, голодания и быстрой потери массы тела, липодистрофии, избыточного бактериального роста и др. Наиболее вероятно, что стеатогепатит в данном случае имеет смешанный генез. Если так, то что послужило причиной обострения гепатита? Вероятным провоцирующим фактором могли стать лекарственные препараты, назначенные ранее кардиологом. С другой стороны, регулярные голодания также способны оказать неблагоприятное воздействие на течение заболевания печени.

С учетом клинических данных был установлен диагноз НАЖБП. Стеатогепатит смешанной этиологии. Пациенту рекомендовано отказаться от постов и голоданий и питаться в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Назначенная ранее терапия была отменена, рекомендован прием Эссенциале® форте Н по 2 капсулы 3 р/день продолжительностью 3 мес.

Продолжение на стр. 12.

Неалкогольна жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему

Продолжение. Начало на стр. 10.

Почему был выбран именно этот препарат? Известно, что ЭФЛ способствуют восстановлению мембран гепатоцитов, оказывают противовоспалительный, антиоксидантный, антифибротический, иммуномодулирующий, гипогликемический, липид-корректирующий эффекты, а также оказывают положительное влияние на мембраны клеток крови (Gundermann K.J., 2016). ЭФЛ активируют расположенные в мембране фосфолипид-зависимые ферменты, повышают текучесть мембраны и происходящие в ней процессы. Эти и другие свойства позволяют рекомендовать препарат ЭФЛ Эссенциале пациентам с неалкогольным и алкогольным стеатогепатитом, острыми и хроническими гепатитами другой этиологии, циррозом печени.

Через 3 мес наш пациент явился на контрольный осмотр. Чувство нехватки воздуха и неудовлетворенности вдохом, а также дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье не беспокоят. При осмотре край печени эластичный, безболезненный. Уровни печеночных ферментов вернулись к норме, сохранялось незначительное повышение АЛТ, ГГТ. Лечение продолжено, повторная консультация назначена через 3 мес.

Научная программа конференции завершилась оживленной дискуссией: задать вопросы спикерам смогли не только киевские слушатели, но и модераторы из других городов, принявшие участие в телемосте.

Первый вопрос, который прозвучал от слушателей, касался **возможности сочетания нескольких гепатопротекторов для терапии НАЖБП**.

Отвечая на данный вопрос, доцент В.В. Чернявский подчеркнул, что разные группы гепатопротекторов

направлены на различные клинко-лабораторные синдромы при заболеваниях печени. Так, ЭФЛ в наибольшей степени эффективны при синдроме цитолиза, могут также быть использованы при холестатическом синдроме, нарушении детоксикационной функции печени. Урсодезоксихолевая кислота и аминокислотные гепатопротекторы нацелены преимущественно на холестаза и нарушение детоксикационной функции соответственно. Если есть клиническая необходимость, то эти группы можно комбинировать для достижения оптимального эффекта.

Следующий вопрос поднял **проблемные аспекты назначения статинов больным с жировым гепатозом и дислипидемией. При незначительном повышении трансаминаз на фоне терапии статинами какой должна быть тактика врача?**

Профессор Ю.М. Степанов, отвечая на этот вопрос, отметил, что незначительное повышение трансаминаз на фоне статинотерапии некоторые авторы рассматривают не как истинный цитолиз, а как избыточную фенестрацию мембран гепатоцитов. Вероятно, это связано с потерей гепатоцитами отдельных компонентов клеточных мембран, но не с истинным разрушением клетки. В этом случае ЭФЛ могут быть полезны для стабилизации мембран. Альтернативным методом снижения уровня ТГ и инсулинорезистентности может быть использование метформина у пациентов с избыточной массой тела и доказанной инсулинорезистентностью. В любом случае необходим консенсус между гастроэнтерологами, эндокринологами и кардиологами, который позволит унифицировать подходы к ведению таких пациентов.

Вопрос, адресованный доктору А. Цибуле, касался возможности **назначения ЭФЛ при уже существующем**

фиброзе печени у лиц с НАЖБП. Насколько это эффективно и стоит ли ожидать регресса фиброза?

Спикер подчеркнула, что одна из основных задач ЭФЛ — предотвращать развитие фиброза. Но есть отдельные исследования, которые показали положительное влияние ЭФЛ на фиброз и инсулинорезистентность. Важнейшим компонентом терапии является модификация образа жизни. Регулярная физическая нагрузка, адекватное питание и включение в рацион кофе в комплексе к ЭФЛ способствуют регрессу фиброза и улучшению гистологической картины в печени.

Вопрос из харьковской аудитории прозвучал от одного из **ведущих специалистов-гастроэнтерологов Украины, модератора конференции, директора Института терапии им. Л.Т. Малой, д. м. н., профессора Галины Дмитриевны Фадеенко**. Профессор Фадеенко попросила спикеров обозначить свою позицию в отношении **дополнительного воздействия на микробиоту кишечника у пациентов с НАЖБП и НАСГ. Известно, что НАСГ сопровождается кишечным дисбиозом. Возможно ли включение пробиотиков или других модифицирующих микробиоту препаратов в комплексную терапию?**

Отвечая на этот вопрос, профессор Ю.М. Степанов подтвердил, что микробиота кишечника у лиц со стеатозом печени действительно отличается от микробиоты лиц без поражения печени, и это доказанный факт. Данная современная концепция озвучивается сегодня на многих международных конгрессах и рассматривается в контексте существующей оси «кишечник — печень». Пациентам с формирующимся стеатозом полезно контролировать микробный спектр кишечника. При необходимости пробиотики могут стать дополнительным инструментом в терапии стеатоза печени и расширить курсовое лечение НАЖБП.

Таким образом, **НАЖБП — заболевание со сложным многофакторным патогенезом, которое ассоциировано с целым рядом коморбидных состояний: МС, СД 2 типа, кардиоваскулярными заболеваниями. Сердечно-сосудистый риск должен быть оценен у всех пациентов с проявлениями НАЖБП. ЭФЛ благодаря множественным эффектам играют значимую роль в лечении НАЖБП.**

Подготовила **Мария Марчук**



АНОНС

ДУ «ННЦ «Институт кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України»

Заходи, що будуть проведені у 2019 році:

- науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної кардіології» (читання, присвячені пам'яті академіка М.Д. Стражеска), **14-15 лютого, м. Київ**
- науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу», **21-22 березня, м. Київ**
- науково-практична конференція «Актуальні питання невідкладної кардіології», **4-5 квітня, м. Київ**
- IX Науково-практична конференція Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, **11-12 квітня, м. Київ**
- науково-практична конференція «XVIII Київський курс з коронарних ревазуляризацій», **17-18 квітня, м. Київ**
- IX Науково-практична конференція Асоціації аритмологів України з міжнародною участю, **16-17 травня, м. Київ**
- науково-практична конференція «Медико-соціальні аспекти артеріальної гіпертензії в Україні», **29-31 травня, м. Київ**
- XX Національний конгрес кардіологів України, **25-27 вересня, м. Київ**
- науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби — сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу», **31 жовтня — 1 листопада, м. Київ**
- науково-практична конференція «Новітні досягнення в діагностиці, профілактиці та лікуванні атеросклерозу та ІХС», **20 листопада, м. Київ**
- науково-практична конференція «Спеціалізоване та високотехнологічне лікування серцево-судинних захворювань. Спадкоємність та моніторинг пацієнтів», **14-15 березня м. Вінниця; 26-27 червня, м. Херсон; 24-25 жовтня, м. Запоріжжя; 7-8 листопада, м. Хмельницький**

Контактна інформація:

вул. Народного ополчення, 5, м. Київ, 03680
тел.: +380 (44) 275-66-22; факс: +380 (44) 275-42-09
E-mail: stragh@bigmir.net

АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

ВГО «Українська асоціація сімейної медицини»
ГО «Асоціація сімейної медицини Тернопільщини»

Управління охорони здоров'я Тернопільської ОДА

**Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю,
присвячена 20-річчю створення кафедри первинної медико-санітарної допомоги
та загальної практики — сімейної медицини**

**Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної
фармакотерапії, профілактики та реабілітації
в практиці сімейного лікаря**

21-22 лютого, м. Тернопіль

Наукова програма

- Актуальні питання роботи сімейного лікаря в світлі реформування ПМСД
- Сучасні підходи до діагностики та лікування найбільш розповсюджених захворювань внутрішніх органів у практиці сімейного лікаря
- Хірургічні, травматологічні, педіатричні та акушерсько-гінекологічні аспекти в сімейній медицині
- Семінар з немедикаментозних методів лікування в сімейній медицині
- Форум молодих вчених за фахом «Загальна практика — сімейна медицина» (22.02.2019)

Оргкомітет

Адреса: майдан Воли, 1, м. Тернопіль, 46001.
Тел.: +380 (352) 26-81-55; +380 (98) 881-55-45; тел./факс: +380 (352) 52-04-79.
E-mail: pmsd-ter@ukr.net; petrishin_nt@tdmu.edu.ua
Детальна інформація: www.tdmu.edu.ua

Особенности лечения вирусных инфекций, пиелонефрита и пищеварительных нарушений у детей

По материалам Второго академического симпозиума по педиатрии

1-3 марта 2018 года в г. Трускавце состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Второй академический симпозиум по педиатрии», включавшая лекции и выступления ведущих специалистов, заседания дискуссионного клуба, а также мастер-классы. В мероприятии приняли участие врачи-педиатры и профильные специалисты из различных регионов страны.



Выступление заведующего кафедрой факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктора медицинских наук, профессора Александра Евгеньевича Абатурова было посвящено интерферонотерапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей.

— Интерферон был открыт А. Isaacs и J. Lindenmann в 1957 г. Ученые продемонстрировали, что клетки куриной эмбриональной ткани (хорион-аллантоисной оболочки), инфицированные вирусом гриппа, продуцируют белок, препятствующий репликации вирусов. Семейство интерферонов включает три типа: тип I (вирус-индуцированные), тип II (иммунные) и тип III. Под регулирующим влиянием интерферонов типа I находится транскрипция более тысячи генов, а также многие физиологические

процессы (Rotger M.I. et al., 2010). Вопреки распространенному мнению, интерфероны являются не вирусными средствами, а модуляторами экспрессии генов и медиаторами воспаления, модифицирующими течение инфекционных заболеваний. Индукция синтеза эндогенных интерферонов представляет собой очень сложный процесс.

Противовирусное действие интерферонов заключается в том, что двухцепочечная РНК-зависимая протеинкиназа, ген которой экспрессируется под влиянием интерферонов, активирует фактор инициации трансляции eIF2, что обуславливает глобальную супрессию синтеза белков. Одновременно с этим РНКазы L разрушают матричную РНК на отдельные фрагменты, подавляя образование целостной вирусной РНК.

Целью авторского исследования была оценка эффективности и переносимости назального спрея Лаферобион® (ООО «ФЗ «БИОФАРМА», Украина) у детей с ОРВИ. 1 мл данного спрея содержит 100 тыс. МЕ интерферона α -2b. Группу исследования (ГИ) и контрольную группу (КГ) составили по 42 ребенка с заболеванием, вызванным респираторно-синцитиальным вирусом (26,2% ГИ, 28,6% КГ), аденовирусом (33,3% ГИ, 35,7% КГ), вирусом парагриппа 1 типа (14,3% ГИ, 11,9% КГ), вирусом парагриппа 2 типа (4,8% ГИ, 2,4% КГ), вирусом парагриппа 3 типа (по 9,5% в обеих группах), вирусом гриппа типа А (по 11,9% в обеих группах). При изучении иммунологического статуса в динамике оценивались показатели концентрации интерлейкина-12 (ИЛ-12) и трансформирующего фактора роста (ТФР) β 1 (тест-система DRG ELISA, Германия) в периферической крови. Для статистической обработки полученных данных применялся вариационный анализ.

Под влиянием терапии интерфероном α -2b у детей с ОРВИ происходило изменение динамики концентрации цитокинов в сыворотке крови, в том числе к периоду реконвалесценции наблюдался достоверно более быстрый прирост ТФР- β 1 и более быстрое снижение ИЛ-12 (рис. 1, 2). Таким образом, на фоне применения препарата интерферона α -2b у детей с ОРВИ происходит более быстрое уменьшение явлений общевоспалительного синдрома (рис. 3) и более активное повышение ТФР- β 1 к периоду реконвалесценции. А чем быстрее снижается выраженность воспаления, тем быстрее восстанавливается пораженный вирусом организм. По мнению авторов, экзогенный интерферон α -2b способствует или пролиферации ТФР- β 1-синтезирующих клеток, или усилению секреции ТФР- β 1. Последний в свою очередь подавляет активность эффекторных Т-хелперов-1 и Т-хелперов-17, обуславливая ингибирование воспалительной реакции. Более подробно данный механизм противовоспалительного эффекта интерферона α -2b продемонстрирован на рисунке 4. Интерферон α -2b взаимодействует с регулирующими Т-клетками (Трег-клетками), что приводит к выработке ТФР- β 1. Покидая Трег-клетки, ТФР- β 1 в свою очередь взаимодействует с эффекторными Тeff-клетками и подавляет синтез провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-12. Следовательно, можно сделать вывод, что прием интерферона α -2b (Лаферобиона) способствует снижению воспаления и ускоряет реконвалесценцию.

Подготовила Лариса Стрильчук

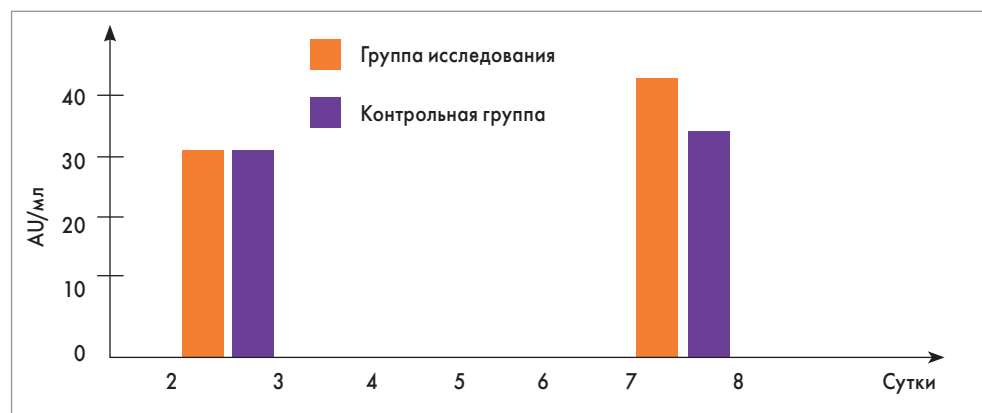


Рис. 1. Прирост концентрации ТФР-β1 к периоду реконвалесценции в ГИ и КГ

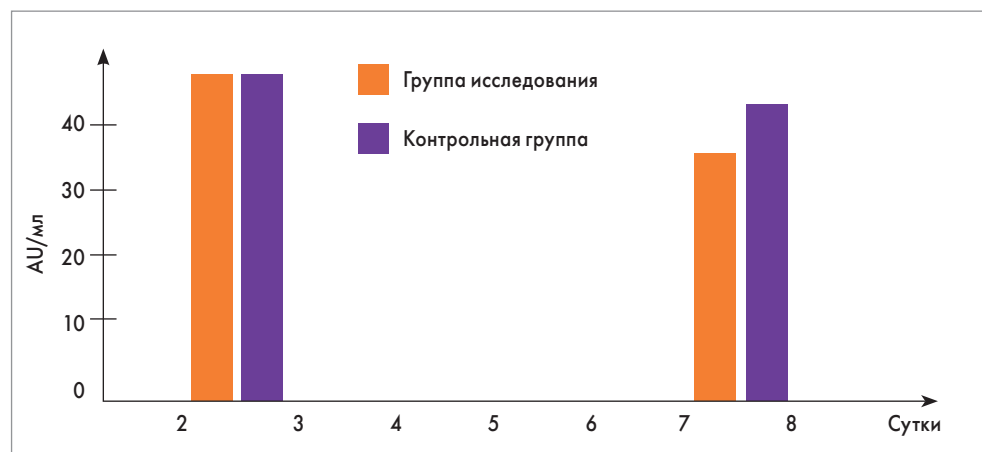


Рис. 2. Снижение концентрации ИЛ-12 в ГИ и КГ

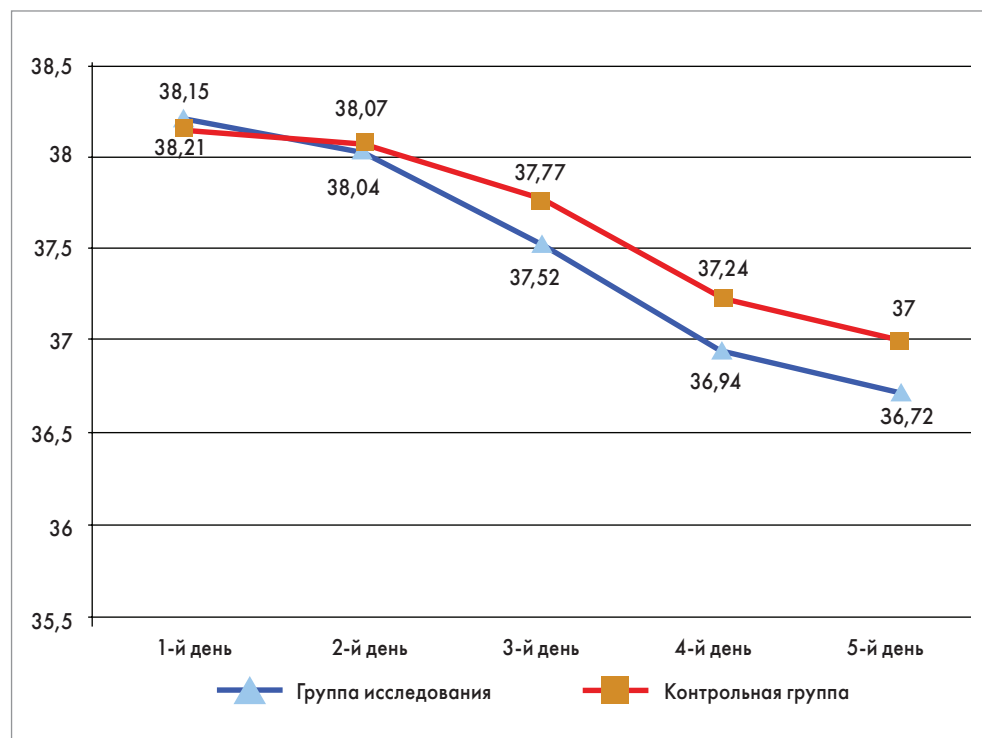


Рис. 3. Динамика температурной реакции тела у детей в ГИ и КГ

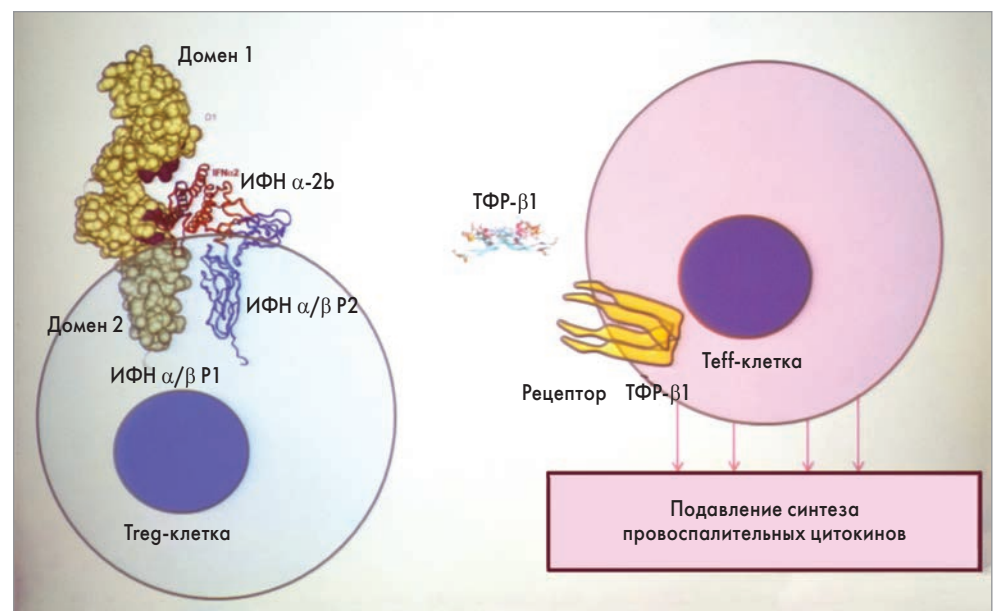


Рис. 4. Противовоспалительный эффект интерферона α -2b

Примечания: ИФН α/β P1 – субъединица 1-го рецептора интерферона α -2b; ИФН α/β P2 – субъединица 2-го рецептора интерферона α -2b.

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



І.В. Сисоєнко

Щодо страхування професійної відповідальності медичних працівників

Медична діяльність, як і будь-яка інша професійна, містить у собі потенційні ризики. А зважаючи на те, що від медичних працівників залежить здоров'я людей, ризики в їхній діяльності потребують особливої уваги.

На сьогодні в Україні досить поширеними є випадки так званих лікарських (медичних) помилок, тобто ненавмисне заподіяння шкоди пацієнту в процесі медичного втручання, що є вкрай негативним явищем як для пацієнтів, так і для медичних працівників. Однак слід зазначити, що у світі не існує держави, де лікарі не припускаються помилок, як і не існує єдиного загальноприйнятого визначення лікарської помилки.

Відомо, що лише 20% лікарських помилок є наслідками недостатньої кваліфікації медичного персоналу, тоді як 80% зумовлені станом організації надання медичної допомоги в лікувальному закладі, рівнем забезпеченості закладу медичним обладнанням, лікарськими засобами, реактивами, відсутністю можливості використання в закладі сучасних та ефективних медичних технологій тощо.

Крім того, процес надання медичної допомоги характеризується ще й непередбачуваністю наслідків медичного втручання. Навіть за умови беззаперечного дотримання лікарем протоколу лікування можуть виникнути непередбачувані негативні наслідки для здоров'я пацієнта, адже кожен людський організм має свої особливості.

І саме тоді виникає запитання: яким чином лікар або медичний заклад має відповідати за наслідки таких ненавмисних дій?

Це питання вже давно врегульовано в зарубіжних країнах шляхом запровадження страхування професійної відповідальності лікарів і відповідальності медичних закладів перед пацієнтами.

Застосування такого виду страхування враховує інтереси як лікарів та медичних закладів, так і пацієнтів. Страхується відповідальність лікаря, який під час надання медичної допомоги пацієнту не завжди може передбачити негативні

наслідки, й пацієнт у разі заподіяння шкоди його здоров'ю може розраховувати на компенсацію.

В Україні питання запровадження страхування професійної відповідальності лікарів і відповідальності медичних закладів перед пацієнтами порушується щоразу, коли стається чергова сумна історія з пацієнтом... Хто повинен відповідати за неправильний діагноз, лікування — медичний заклад чи лікар?

Загалом тема медичних помилок — одна з найбільш актуальних як для медиків, так і для пацієнтів, адже в нашій країні такі помилки трапляються не рідко.

Наразі страхування професійної відповідальності медиків в Україні передбачене Законом України «Про страхування». Зокрема, до видів добровільного страхування належить страхування відповідальності перед третіми особами, а до обов'язкового — професійна відповідальність осіб, діяльність яких може заподіяти шкоду третім особам. Однак перелік таких осіб не затверджений Кабінетом Міністрів, тому норма й не діє.

За законодавством України, лікар зобов'язаний своєчасно та кваліфіковано надавати медичну допомогу пацієнту. Професійні правопорушення лікаря можуть полягати в недбалстві, умисному завданні шкоди здоров'ю пацієнта. За такі порушення медики несуть цивільну, адміністративну чи кримінальну відповідальність. Окрім того, кожен має право на відшкодування або закладом, або лікарем заподіяної йому шкоди. Проте завдання цієї шкоди потрібно довести, що в нашій країні зробити досить складно. Наприклад, випадки притягнення медичних працівників до кримінальної відповідальності в нас є дуже рідкісними.

На мою думку, з огляду на те що питання страхування професійної відповідальності медичних працівників (страхування від медичної/лікарської помилки) в Україні є дуже актуальним, необхідно запровадити обов'язкове страхування, розвинути добровільне страхування та, керуючись міжнародним досвідом, визначити на законодавчому рівні

поняття медичної помилки, запровадити реєстр медичних помилок (таких як неправильно обраний метод обстеження, діагностики або лікування, порушення етики та деонтології медичним персоналом тощо).

Нині немає чіткого розуміння щодо наказу МОЗ, згідно з яким лікарям дозволено обирати клінічні протоколи — уніфіковані чи міжнародні, котрі, на їхню думку, є більш прогресивними, та застосовувати їх у своїй професійній діяльності. Коли є кілька протоколів на вибір лікаря, ще й письмова згода пацієнта на використання певного протоколу, не зрозуміло, хто нести відповідальність за наслідки такого лікування в разі лікарської (медичної) помилки. Чи вся відповідальність перекладається на пацієнтів? Я вважаю, що МОЗ має вжити заходів щодо врегулювання цих питань.

Уряд, у свою чергу, має нарешті визначити та затвердити перелік осіб, унаслідок професійної діяльності яких може бути заподіяна шкода третім особам, передбачивши в ньому медичних працівників.

Отже, визначення на законодавчому рівні поняття медичної помилки та запровадження реєстру медичних помилок дасть змогу врегулювати це питання в нашій країні, зважаючи на інтереси лікарів, закладів охорони здоров'я та, головне, пацієнтів. За моєї ініціативи такий законопроект уже розробляється найкращими фахівцями й експертами в цій сфері та найближчим часом буде внесений на розгляд парламенту.



АНОНС

ГО «Асоціація стоматологів України»

І Український конгрес

з міжнародною участю

«Інтегрована медицина та стоматологія»,

присвячений Всесвітньому дню стоматолога

8-9 лютого, м. Київ

Місце проведення: готель Ramada Encore Kiev
(Столичне шосе, 103)

Основні напрями роботи

- Найактуальніші проблеми, новітні тренди та інноваційні технології в стоматології
- Сучасне розуміння причин розвитку загальносоматичних захворювань та їх прояви в стоматології
- Взаємозв'язок хвороб і взаємообтяження їх перебігу
- Міждисциплінарний погляд на складні клінічні ситуації: особливості лікування
- Майстер-класи іноземних спікерів
- Виставка-продаж медичного обладнання, засобів профілактики стоматологічних захворювань та фармації

У рамках заходу з нагоди Всесвітнього дня стоматолога відбудеться вечірка Dental Party за участю зірок української естради.

Про участь у конгресі просимо повідомляти заздалегідь.

Подробиці на сайті: <http://dentalhub.org>

Секретаріат ГО «Асоціація стоматологів України»:

e-mail: asu_uda@ukr.net, тел.: +380 (50) 334-30-59 Андрій Валентинович Демідов

Координатор роботи із ЗМІ:

Ірина Супрунович, e-mail: irina.suprunovych@gmail.com, тел.: +380 (93) 207-92-89



«СУЧАСНІ ПИТАННЯ АЛЕРГОЛОГІЇ»

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

2-3 квітня 2019 | м. Дніпро



Європейська академія алергології та клінічної імунології (ЕААСІ),
Міністерство охорони здоров'я України,
Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України, Українське товариство фахівців
з імунології, алергології та імонореабілітації та Громадська організація «АРМЕД»
запрошують взяти участь у роботі науково-практичної конференції,

«СУЧАСНІ ПИТАННЯ АЛЕРГОЛОГІЇ»

що відбудеться 2-3 квітня в м. Дніпро

(відповідно до проекту Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій та наукових семінарів МОЗ та НАМН України, що заплановані до проведення у 2019 р.)

МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ:

культурно-діловий центр «Менора»,
вул. Шолом-Алейхема, 4/26, м. Дніпро.

Запрошуємо взяти участь у конференції лікарів-алергологів, клінічних імунологів, терапевтів і сімейних лікарів, лікарів-лаборантів, педіатрів, пульмонологів, ревматологів, дерматологів, ЛОР-лікарів, інфекціоністів, вірусологів, фармакологів та усіх зацікавлених у проблемах алергології, імунології та імонореабілітації.

Під час конференції відбудуться виступи провідних європейських та українських експертів з питань алергології, імунології, та імонореабілітації, практичні майстер-класи та клінічні розбори.

Довідки з питань участі у конгресі, наукової програми конгресу, вимог до матеріалів для публікацій, електронної реєстрації, розміщення у готелях, організації подорожі можна одержати на сторінці конференції:

https://armed.org.ua/allergo_anons_2019_ukr

Лікування тривожних розладів: фокус на венлафаксин

Тривожні розлади є найпоширенішим видом психічних розладів і пов'язані з високим тягарем захворюваності. Специфічні (ізолювані) фобії, поширеність яких протягом року становить 10,3%, є найбільш розповсюдженим видом тривожних розладів, хоча особи, які страждають на це захворювання, рідко звертаються по медичну допомогу. Наступними за частотою є панічний розлад з агорафобією (ПРА) чи без неї з поширеністю 6,0%, соціальний тривожний розлад (СТР, соціальна фобія; 2,7%) і генералізований тривожний розлад (ГТР; 2,2%). Тривожні розлади в 1,5-2 рази частіше діагностуються в жінок, ніж у чоловіків.

Вік виникнення тривожних розладів залежить від їх виду. Так, тривожний розлад, зумовлений розлукою, та специфічна фобія починаються в дитинстві (середній вік – 7 років). Початок СТР припадає в середньому на вік 13 років, агорафобії без панічних атак – 20 років, панічного розладу – 24 роки. ГТР може з'явитися навіть у похилому віці. Тривожні розлади зазвичай мають хронічний характер, при цьому тяжкість симптомів варіює між періодами рецидиву та ремісією в разі ГТР і ПРА та більш хронічним перебігом захворювання у випадку СТР. В епідеміологічних дослідженнях спостерігалось помітне зниження поширеності тривожних розладів в осіб віком понад 50 років.

Етіологія тривожних розладів є складною і включає взаємодію соціально-психологічних факторів (наприклад, несприятливі обставини в дитинстві, стрес або травма) та генетичної вразливості, що проявляється у вигляді нейробіологічних та нейропсихологічних порушень. На сьогодні немає специфічних біомаркерів (наприклад, генетичних поліморфізмів), що могли б допомогти ідентифікувати осіб, які перебувають у групі ризику розвитку тривожного розладу.

Тривожні розлади часто супроводжуються депресивними симптомами, соматичними проявами, розладами особистості та розладами, пов'язаними зі зловживанням психоактивними речовинами. Тривожні розлади також є пов'язаними між собою; наприклад, ГТР часто поєднується з агорафобією, панічним розладом і СТР.

Діагностика

Короткий опис тривожних розладів наведено в таблиці.

Диференційний діагноз тривожних розладів включає загальні психічні розлади, великий депресивний епізод та розлади, що проявляються соматичними симптомами, а також фізичні захворювання, наприклад

ішемічну хворобу серця або захворювання легенів, гіпертиреоз та ін.

Для визначення тяжкості тривожних розладів та моніторингу прогресу в лікуванні використовують загальноприйнятні шкали оцінок, зокрема шкалу Гамільтона для оцінки тривоги (HAM-A) для ГТР, шкалу паніки й агорафобії (PAS) для ПРА і шкалу соціальної тривоги Лейбовіца (LSAS) для СТР.

Загальні принципи лікування

У клінічних умовах більшість пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу, страждають на ГТР, ПРА та СТР. Не всі тривожні розлади слід лікувати, якщо симптоми мають легкий, тимчасовий характер і не спричиняють супутніх порушень у соціальній та професійній сферах. Однак, якщо в пацієнта спостерігається виражене стресове переживання або він страждає від ускладнень, спричинених розладом (наприклад, вторинна депресія, суїцидальні думки чи зловживання алкоголем), лікування є необхідним.

Тривожні розлади можна лікувати переважно амбулаторно. Показаннями до госпіталізації є суїцидальність, відсутність відповіді на стандартні методи лікування або відповідні супутні захворювання, наприклад, при великих депресивних епізодах, розладах особистості або розладах, пов'язаних зі зловживанням психоактивними речовинами.

Є докази суттєвого недостатнього лікування тривожних розладів. У великому європейському дослідженні лише 20,6% учасників із тривожним розладом зверталися по професійну допомогу. З-поміж тих пацієнтів, які зверталися до центрів надання медичної допомоги, 23,2% не отримували лікування взагалі, 19,6% отримували лише психотерапію, 30,8% – лише медикаментозне лікування, 26,5% – комбінацію медикаментозного лікування й психотерапії.

Пацієнтів треба інформувати про можливі небажані явища, взаємодії, застереження щодо безпеки та протипоказань, зазначені в інструкції до лікарських засобів. Якщо пацієнти обізнані про можливість того, що інтенсивність деяких ранніх побічних ефектів може згодом зменшуватися, прихильність до лікування може значно покращитися. Пацієнти з тривожними розладами часто вагаються щодо того, приймати психотропні препарати чи ні, через побоювання розвитку небажаних явищ. Зокрема, пацієнти з ПРА можуть легко припинити прийом антидепресантів через початкове нервово напруження.

Медикаментозне лікування слід продовжувати протягом 12 міс або більше після ремісії. Щоб уникнути синдрому відміни, при припиненні лікування дозу слід повільно зменшувати протягом 2 тиж.

Перш ніж робити висновок про відсутність у пацієнта відповіді на лікування, слід переконатись у тому, що діагноз був правильним, дотримання плану лікування – достовірним, призначена доза охоплювала повний діапазон, а випробувальний період був достатньою тривалістю. Коли пацієнти повідомляють про попередні невдачі лікування, часто виявляється, що препарат призначали тільки в найнижчій дозі або терапію припиняли протягом перших 2 тиж через побічні ефекти, які розвинулися на початковій стадії, ще до того, як пацієнт міг відчути покращення.

Якщо після лікування адекватною дозою протягом 4-6 тиж у пацієнта не спостерігається жодної реакції, препарат слід змінити. Якщо після цього періоду спостерігається часткова відповідь на лікування, зберігається ймовірність того, що в пацієнта буде відповідь через 4-6 тиж терапії зі збільшеними дозами. Літнім пацієнтам може знадобитися більше часу, щоб отримати відповідь на лікування.

Коли всі стандартні методи лікування виявилися неефективними, можна

розглянути доцільність використання препаратів поза показаннями, наприклад застосування медикаментів, призначених для терапії іншого тривожного розладу, або таких, що не схвалені, але показали ефективність у клінічних дослідженнях.

Венлафаксин у лікуванні тривожних розладів

З огляду на вигідне співвідношення користь/ризик селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІЗЗС) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (CІЗЗСН) рекомендовані як препарати першої лінії лікування тривожних розладів.

Пацієнти повинні бути проінформовані про те, що початок анксиолітичного ефекту цих препаратів має латентний період від 2 до 4 тиж (у деяких випадках до 6 тиж). Протягом перших 2 тиж небажані явища можуть бути більш вираженими. Можливе початкове нервово напруження або збільшення симптомів тривожності, що може зменшити прихильність пацієнта до лікування. Зниження початкової дози антидепресантів може зменшити ці небажані явища.

Венлафаксин – представник класу CІЗЗСН, перший тимоаналептик III покоління, слідом за яким з'явилася ціла група таких препаратів (мілнаципран, дулоксетин). Венлафаксин є дуже добре вивченим і часто застосовуваним препаратом CІЗЗСН, він використовується в багатьох дослідженнях (з метою доведення ефективності нових антидепресантів) як еталонний.

Венлафаксин, маючи широкий терапевтичний діапазон доз, послідовно включає в спектр своєї нейрохімічної активності серотонінергічні, норадренергічні й дофамінергічні ефекти. Так, у дозі 75-125 мг венлафаксин виявляє серотонінергічну дію, при підвищенні дози до 225 мг – норадренергічну, а подальше збільшення дози до 375 мг приводить до появи дофамінергічних ефектів. Подібна дозозалежна фармакологія венлафаксину принципово відрізняє цей препарат від CІЗЗС, обмежений діапазон терапевтичних доз яких звужує можливість прояву інших нейрохімічних властивостей, крім серотонінергічних.

Дозозалежний характер анксиолітичної дії венлафаксину в пацієнтів із ГТР був вивчений у плацебо-контрольованому дослідженні С. Allgulander і співавт. У групах із фіксованими дозами препарату 37,5; 75 і 150 мг/добу редукція середнього бала за шкалою тривоги Гамільтона становила 61, 68 і 74% відповідно, натомість у групі плацебо цей показник склав лише 46%. Щодо переносимості було виявлено, що частота виникнення побічних ефектів, таких як нудота, запаморочення, пітливість, сухість у роті та закрп, зворотно корелювала з тривалістю терапії, статистично не була пов'язана з дозою препарату і не відрізнялася від такої для плацебо: у групах плацебо і венлафаксину 37,5; 75 і 150 мг/добу при короткостроковому курсі лікування (8 тиж) вона становила 82, 87, 93, 88% відповідно, при довгостроковому лікуванні (24 тиж) – 56, 62, 69, 65% відповідно.

Протирецидивну дію венлафаксину при ГТР вивчали К. Rickels і співавт. у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні тривалістю 18 тиж за участю 268 пацієнтів. У першій (відкритій) фазі дослідження пацієнти приймали протягом 6 міс венлафаксин, потім (друга фаза) їх рандомізували на дві групи венлафаксину й плацебо у співвідношенні 3:2. Ще через 6 міс (третя фаза) групу пацієнтів, які приймали венлафаксин, знову розподілили в співвідношенні 1:3 для продовження прийому активного препарату або плацебо. Пацієнти, які отримували у другій фазі плацебо, продовжили приймати його і в третій фазі ще протягом 6 міс.

Таблиця. Тривожні розлади: короткий опис відповідно до МКХ-10 та DSM-5		
Класифікація згідно з МКХ-10	Класифікація згідно з DSM-5	Опис
Панічний розлад (F41.0)	Панічний розлад 300.01 (F41.0)	Напади тривоги з раптовим початком, що супроводжуються фізичними проявами тривожності (наприклад, серцебиття, пітливість, тремор, сухість у роті, зодишка, відчуття клубка в горлі, біль у грудях, дискомфорт у животі, відчуття нереальності, парестезія тощо). Панічні атаки можуть виникати раптово, однак багато пацієнтів починають уникати ситуацій, які, на їхню думку, можуть спричинити панічні напади
Агорафобія (F40.0) без панічного розладу (F40.00); з панічним розладом (F40.01)	Агорафобія 300.22 (F40.00)	Страх місць, з яких може бути складно чи незручно вибиратися, якщо виникне панічна атака (натовп, громадський транспорт або закриті приміщення, наприклад ліфти). Побоювання залишитися десь наодинці також є поширеним явищем
Генералізований тривожний розлад (F41.1)	Генералізований тривожний розлад 300.02 (F41.1)	Пацієнти страждають від соматичних тривожних (тремор, серцебиття, запаморочення, нудота, напруження в м'язах тощо) та психічних симптомів, як-от: тяжко сконцентруватися, нервозність, безсоння та постійне занепокоєння, наприклад, що вони (або родич) можуть потрапити в аварію або захворіти
Соціальна фобія (F40.1)	Соціальний тривожний розлад (соціальна фобія) 300.23 (F40.10)	Пацієнти бояться ситуацій, де вони в центрі уваги та можуть зазнати критики (наприклад, публічні виступи, візити у владні інстанції, бесіди з керівництвом на роботі або з особами протилежної статі). Вони бояться виглядати незграбними, скутими чи отримати негативну оцінку від інших
Специфічні (ізолювані) фобії (F40.2)	Специфічна фобія 300.29	Фобії, які обмежуються окремими конкретними ситуаціями, часто пов'язані з тваринами (наприклад, коти, павуки або комахи) чи іншими природними явищами (наприклад, кров, висота, глибина)
Змішаний тривожний і депресивний розлад (F41.2)	–	Однчасна присутність тривоги та депресії, коли жоден із цих станів не переважає. Однак жоден з них не є достатньо тяжким, щоб діагностувати тривожний або депресивний розлад окремо. Якщо симптоми відповідають критеріям тривожного або депресивного розладу (чи обом), слід визначити відповідний діагноз, а не змішаний тривожний і депресивний розлад
Тривожний розлад у дітей, зумовлений розлукою (F93.0)	Тривожний розлад, зумовлений розлукою 309.21 (F93.0)	Невідповідний і надмірний страх або занепокоєння щодо відокремлення від тих, до кого прив'язана особа. Згідно з МКХ-10 цей розлад можна діагностувати лише в дітей
Елективний мутизм (F94.0)	Елективний мутизм 312.23 (F94.0)	Постійна нездатність говорити в соціальних ситуаціях, у яких передбачається спілкування (наприклад, школа), навіть якщо особа говорить в інших ситуаціях

При аналізі отриманих даних було виявлено, що частота рецидивів зворотно корелювала з тривалістю терапії венлафаксином: серед пацієнтів, які приймали венлафаксин протягом усього періоду дослідження, загострення виникали значно рідше, ніж серед хворих, переведених у групу плацебо через 12 або 6 міс дослідження (9,8; 32,4 і 53,7% відповідно). Таким чином, тривале застосування венлафаксину забезпечувало значне зниження рецидивів ГТР.

У дослідженні Kulenovic і співавт. за участю пацієнтів із коморбідною депресією (депресивний епізод або рекурентний депресивний розлад) і ГТР автори виявили значну редукцію середнього бала за всіма використаними психометричними шкалами при оцінці як депресивної, так і тривожної симптоматики, причому до кінця лікування у 23,3% хворих була досягнута ремісія, у 56,7% — терапевтична відповідь, у 20% — покращення стану. Переносимість венлафаксину у 80% пацієнтів була оцінена як «відмінна» і у 20% — як «дуже хороша».

У більшості порівняльних досліджень, у яких оцінювалися рівні терапевтичної відповіді та ремісії при лікуванні венлафаксином й іншими антидепресантами, виявлялася його ефективність, зіставна з такою амітриптиліну, кломіпраміну, міртазапіну, і перевага порівняно з іміпраміном і деякими СІЗЗС, зокрема з пароксетином, сертраліном,

флуоксетином. Разом із тим у метааналізі 63 порівняльних рандомізованих досліджень було виявлено перевагу венлафаксину як над СІЗЗС (циталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин, сертралін), так і над трициклічними антидепресантами (ТЦА; амітриптилін, іміпрамін, дезипрамін, нортриптилін) за показником рівня терапевтичної відповіді (73,7; 61,1 і 57,9% відповідно). Кількість пацієнтів, які перервали терапію у зв'язку з поганою переносимістю, була нижчою в групі венлафаксину, ніж у групах СІЗЗС і ТЦА.

Метааналіз 19 досліджень, що включили 2181 хворого, показав, що до побічних ефектів венлафаксину, частота яких перевищує 10%, належать нудота, головний біль, інсомнія, сонливість, сухість у роті, запам'ятовування, запори, астенія, пітливість і нервозність. З них нудота є найпоширенішим

небажаним явищем і в 6% випадків призводить до відміни препарату. Водночас частота виникнення цього небажаного ефекту зменшується на 50% вже після 1-го тижня терапії і далі — протягом всього курсу лікування. Антихолінергічні побічні ефекти на тлі терапії венлафаксином виникають удвічі рідше, ніж при застосуванні ТЦА.

Досвід використання венлафаксину проілюстрований клінічним випадком.

Підсумовуючи наведені літературні дані, можна зробити висновок, що венлафаксин має швидкий, потужний і збалансований ефект щодо редукції тривожних симптомів і супутніх порушень, а також сприятливий профіль переносимості і безпеки, що зумовлює доцільність його застосування в широкого кола пацієнтів із тривожними розладами.

Нова пролонгована форма венлафаксину — Велаксин® у капсулах пролонгованої дії, представлений фармацевтичною компанією Egis, — має кращу переносимість, меншу кількість побічних ефектів на піку концентрації в крові, мінімальний ризик розвитку синдрому відміни при випадковому пропуску прийому і є більш зручним у застосуванні венлафаксину порівняно зі звичайним не-пролонгованим венлафаксином. Ці переваги разом із високою європейською якістю і доступною ціною забезпечують кращу прихильність пацієнтів із тривожними розладами до тривалої терапії зазначеним препаратом.

Підготовлено за матеріалами:

Bandelow B., Michaelis S., Wedekind D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017 Jun; 19 (2): 93-107.

Підготував Андрон Буряк



КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Жінка, 48 років, стоматолог, звернулася до психіатра із симптомами тривожності, що тривали протягом 7 міс. До цих симптомів належали стійке відчуття неспокою, дратівливості, порушення концентрації уваги, порушення сну, втома, нудота, діарея, судороги та відчуття клубка в горлі. Пацієнтка відчувала постійне занепокоєння з приводу того, що її чоловік може захворіти або потрапити в аварію дорогою на роботу. Симптоми призвели до частих прогулів, що спричинило значні труднощі на роботі.

Психіатр діагностував генералізований тривожний розлад, DSM-5 F41.1. За 4 тиж до цього сімейний лікар призначив пацієнтці діазепам, лікарський засіб групи бензодіазепінів, і спочатку вона приймала його за призначенням. Хоча діазепам допомагав подолати тривожний стан, пацієнтка зауважила, що він змушував її почуватися пригніченою й стурбованою; це перешкоджало професійній діяльності. Пацієнтка вважала, що стане залежною від препарату, тому припинила його прийом.

Психіатр почав лікування венлафаксином. Оскільки пацієнтка була чутливою до розвитку побічних ефектів, препарат було призначено в стартовій дозі 37,5 мг/добу протягом 3 днів, потім дозу збільшили до 75 мг/добу. Пацієнтка повідомила про легку нудоту й втому, однак було незрозуміло, пов'язано це з препаратом чи з власне хворобою.

Через 2 тиж ці небажані явища зникли, а дозу препарату збільшили до 225 мг/добу. Пацієнтка також проходила щотижневі сеанси когнітивно-поведінкової терапії. Симптоми ГТР вдалося майже повністю усунути через 7 тиж. Психіатр порадив пацієнтці продовжувати приймати венлафаксин як мінімум 6 міс. Потім дозу препарату поступово знижували до 150 мг/добу протягом 1 міс, а згодом — до 75 мг/добу протягом наступного місяця. Через 2 тиж прийому дози 37,5 мг/добу застосування препарату було припинено. Пацієнтка не повідомляла про відповідні симптоми відміни, також у неї не спостерігалось рецидиву значних тривожних симптомів протягом періоду спостереження майже 1 рік.

ВЕЛАКСИН® ВЕНЛАФАКСИН XR

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ АНТИДЕПРЕСАНТ
ПОДВІЙНОЇ ДІЇ

- Пролонгована форма (1 капсула на добу)
- Дозозалежний подвійний антидепресивний ефект¹
- Достовірне зниження рівня тривоги вже з першого тижня лікування²
- Більш ефективний ніж СІЗЗС при лікуванні депресії³



Склад та форма випуску:
капс. пролонг. дії 37,5 мг білістери № 28
капс. пролонг. дії 75 мг білістери № 28
капс. пролонг. дії 150 мг білістери № 28

ВЕЛАКСИН® — ПРЕПАРАТ ПЕРШОГО ВИБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ І ТРИВОГИ⁴

▼ Показання ▼

➤ Лікування великих депресивних епізодів	75 мг 1 раз на добу, за необхідності через 2 тижні підвищити до 150 мг на добу (підвищення дози на 37,5–75 мг кожні 2 тижні, але не менше ніж через 4 дні до 225 мг/добу при легких формах депресії, до 375 мг/добу при тяжких формах)
➤ Профілактика великих депресивних епізодів	Застосовувати дози, ефективні при звичайному епізоді депресії
➤ Генералізовані тривожні розлади (ГТР)	75 мг 1 раз на добу, за необхідності через 2 тижні підвищити до 150 мг на добу (підвищення дози на 75 мг кожні 2 тижні, але не менше ніж через 4 дні до 225 мг/добу)
➤ Соціальні тривожні розлади (соціальна фобія)	

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; тяжкий ступінь АГ (АТ 180/115 та вище до початку терапії); закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, безсоння, прискорене серцебиття, тахікардія. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. Р.Л. № UA/3580/02/01-03. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol 12, Suppl 1:20–29 (2000). 2. Khan A, et al 1998 «The use of Venlafaxine in the treatment of Major Depression and Major Depression associated with anxiety: a dose-response study». 3. Bauer M, Tharmanathan P et al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172–85. 4. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments.

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



Сучасне лікування остеоартриту: доказова база і нові напрями досліджень

Остеоартрит (ОА) – найпоширеніша форма ураження суглобів, на яку страждає 13% населення світу. Це мультифакторне захворювання з хронічним прогресуючим перебігом може стати причиною інвалідизації або потреби в ендопротезуванні суглобів. ОА – невиліковна хвороба, що супроводжується низкою коморбідних станів, які обтяжують перебіг, зменшують тривалість і якість життя та значно підвищують смертність.



Особливостям сучасних підходів до лікування остеоартриту в рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «Пацієнт-орієнтована допомога у загальній лікарській практиці», що відбулася 4-5 грудня 2018 року в м. Києві, присвятила свою доповідь завідувач кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Людмила Вікторівна Хіміон. Наш кореспондент запросила її обговорити найбільш важливі питання стосовно ОА.

Як виникає ОА та чи можна цьому запобігти?

— Хвороба розпочинається поступово, її виникнення може бути пов'язане із факторами ризику, такими як ожиріння, травми, дисметаболічні стани. Патогенез ОА продовжує вивчатися, на сучасному етапі встановлено, що при цьому захворюванні дегенеративні зміни в гіаліновому хрящі суглоба провокують

і підтримуються хронічним запальним процесом. Він починається з ушкодження хряща на молекулярно-клітинному рівні, а в подальшому призводить до структурних змін у кістках, хрящах і м'яких тканинах, які можна виявити за допомогою рентгенологічних, ультразвукових та інших методів обстеження суглобів. Ранні стадії захворювання безсимптомні, пізніше з'являються біль, порушення функції та інші клінічні ознаки. Саме на цій стадії встановлюється діагноз. Ранні рентгенологічні ознаки ОА не є підставою для встановлення діагнозу. Діагноз цього захворювання є клінічним. Специфічної профілактики ОА не існує, хворим надаються загальні рекомендації з підтримки здорового способу життя та зменшення впливу виявлених факторів ризику (наприклад, нормалізація (зменшення) ваги тіла, достатні фізичні навантаження, здорове харчування). Дотепер залишається остаточно не з'ясованим, чому в різних пацієнтів хвороба прогресує з різною швидкістю.

Які сучасні уявлення про патогенез ОА?

— Патогенез цього дегенеративно-запального процесу є досить складним і наразі ще досліджується. Загалом мають

місце біомеханічні порушення, хронічне запалення й активація катаболічних процесів (некроз тканин, запалення з виділенням цитокінів). Ключовою подією в початку та прогресуванні ОА є деградація матриксу хряща.

Чому це захворювання важливе і яка роль сімейного лікаря в лікуванні ОА?

— Сімейний лікар спостерігає і супроводжує таких пацієнтів від початкових проявів до ендопротезування. Важливо зазначити, що хворий на ОА – поліморбідний, тобто має не одне, а декілька хронічних захворювань, які можуть мати спільний патогенез і спільні фактори ризику. Коморбідні стани, характерні для ОА, – ожиріння, цукровий діабет, метаболічний синдром, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, депресія – визначають якість і тривалість життя таких хворих. У пацієнтів з коксартрозом і гонартрозом загальна смертність на 50% перевищує таку для популяції аналогічного віку без ОА, причому переважає смертність від серцево-судинних ускладнень. Таким чином, хворий на ОА потребує всебічної (холістичної) оцінки й інтегрованого терапевтичного підходу, де головна роль належить сімейному лікарю, який має визначити найбільш ефективну і безпечну стратегію пожиттєвого лікування і профілактики, щоб зменшити ризик прогресування патології.

Що нового в терапії ОА? Якими є напрями сучасних досліджень?

— На сучасному етапі, на жаль, немає фармакологічних засобів, здатних відновити хрящ, але існують і продовжують вивчатися препарати, використання яких уповільнює прогресування деградації суглобового хряща. Найбільш активно сьогодні вивчаються в клініці й експерименті похідні природних активаторів регенеративних процесів в організмі (різноманітні фактори росту) та генна терапія. Так, низкою потужних фармакологічних концернів проводяться клінічні дослідження ІІ фази, де вивчається вплив генної терапії, зокрема тканинного гена С та фактора росту фібробластів-18 (сприфермін/AS902330), який зумовлює проліферацію хондроцитів, покращує їхній фенотип і стимулює утворення позаклітинного матриксу. Поки що продемонстровано лише позитивні структурні зміни під впливом цих препаратів, подальші дослідження покажуть їхню клінічну ефективність. Тривають також дослідження ІІ фази, в яких оцінюється ефективність препаратів збагаченої тромбоцитами плазми, інгібіторів катепсину К та цитокінів. Дія цих біологічних препаратів спрямована на поліпшення регенерації хрящової тканини. Проте регенерація гіалінового хряща дуже повільна. Остаточних висновків щодо терапевтичної результативності цих препаратів поки що не зроблено.

Чи є на сьогодні рекомендації, що ґрунтуються на доказах і можуть застосовуватися у клінічній практиці?

— Такі рекомендації доступні. Насамперед це настанови EULAR (European League against Rheumatism) 2003, 2005, 2012 та 2018 років, ACR (American College

of Rheumatology) 2012 року; ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) 2016 року, а також NICE (National Institute for Health and Care Excellence, UK) та OARSI (Osteoarthritis Research Society International) 2014 року. Зазначені рекомендації регламентують обов'язкове комплексне використання немедикаментозних і медикаментозних методів терапії ОА, а також вчасне призначення хірургічного лікування за наявності показань.

Які основні принципи немедикаментозного лікування ОА?

— Нефармакологічна терапія – це основа ведення пацієнтів з ОА, оскільки вона практично не має побічних ефектів, часто сприяє покращенню перебігу коморбідних станів, зменшує біль у суглобах, поліпшує прогноз і якість життя пацієнта. Ця стратегія вимагає мультидисциплінарного підходу та співпраці з пацієнтом. Основними втручаннями є навчання пацієнта, нормалізація маси тіла, забезпечення адекватної фізичної активності, а також застосування фізіотерапії, ортопедичних пристроїв (пальців, милиць, устілок, ортезів) для зменшення швидкості прогресування деструкції суглобового хряща.

Які цілі фармакотерапії і які препарати слід використовувати?

— Для усунення болю застосовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), анагетика (парацетамол; опіоїди, зокрема трамадол; канабіоїди), комбіновані засоби та глюкокортикоїди (ГК). Вибір НПЗП здійснюється індивідуально з урахуванням коморбідності. Особам з високим ризиком шлунково-кишкових ускладнень слід призначити селективні інгібітори циклооксигенази-2, обов'язково в поєднанні з інгібіторами протонної помпи для захисту слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. У пацієнтів з високим ризиком тромбозів слід надавати перевагу неселективним НПЗП у поєднанні з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) у дозі 75 мг/добу. За умови профілактичного прийому АСК ≤325 мг/добу слід призначати неселективні НПЗП, за винятком ібупрофену. Пацієнтам віком понад 75 років або з хронічною хворобою нирок (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв) узагалі небажано призначати НПЗП системно, рекомендується використовувати їх тільки місцево. Крім того, завжди варто призначати мінімальні ефективні дози НПЗП на мінімальний термін, необхідний для зменшення симптомів, а потім приймати їх у режимі «на вимогу», тобто лише за необхідності (біль, фізична активність), у такому ж режимі слід застосовувати й інгібітори протонної помпи.

В усьому світі хворі на ОА – це найбільша популяція пацієнтів, які отримують амбулаторно опіати, тому що хронічний біль призводить до значного порушення якості життя і частого розвитку депресії. Дієвими є також ГК, але, зважаючи на прояви побічної дії, їх слід призначати внутрішньосуглобово (в/с) не частіше 1 разу на 12 тиж.

Дуже важливим напрямом фармакотерапії є покращення функції суглоба та структури суглобового хряща шляхом прийому так званих хондропротекторів, які правильно називати повільно діючими хворобомодифікуючими препаратами для лікування ОА (SYSADOA – Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis), –

СТРУКТУМ 500мг

хондроїтин сульфат натрію

Єдиний оригінальний
хондроїтин сульфат 4 і 6 в Україні



2 капсули на день

СТРУКТУМ® *Склад:* діюча речовина: хондроїтин сульфат натрію; 1 капсула містить хондроїтину сульфату натрію 500 мг. *Лікарська форма.* Капсули тверді. *Фармакологічні властивості.* Хондроїтин сульфат – важливий компонент кісток і хрящової тканини суглобів, який сприяє підтриманню цілісності матриксу хряща. *Побічні реакції.* З боку шкіри і слизових оболонок: непереносимість, кропив'янка, екзема, макулопапульозні висипи (зі свербіжем або без) та/або набряки. З боку травного тракту: рідко поширені: нудота, блювання. З боку імунної системи. Печінка: ангіоневротичний набряк (набряк Квінке). *Виробник.* П'єр Фабр Медикамент Продакшн. *Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.* виробника дільниця Прожіфарм, вул. Лісе, 45500 Жієн, Франція. Юридична адреса: 45, пл. Абел Ганс, 92100 Булонь, Франція. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування, РП №UA/7504/01/01 від 29.11.2017 р. Інформація про лікарський засіб для використання в професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками

EUROMEDEX

Представництво «Євромедекс Франс», м. Київ, вул. Грушевського, 28/2, НР 43, тел./факс: (044) 359 0 356
відділ фармаконадзора: тел./факс 38 044 359 09 56
pharmacovigilance_ub@euromedex.com

**Pierre Fabre
Médicament**

хондрітину сульфату (ХС), глюкозаміну (сульфат, гідрохлорид), діацереїну та гіалуронової кислоти в/с. Також при синдромі хронічного суглобового болю показане використання антидепресантів, зокрема дулоксетину.

Отже, сучасні рекомендації (ESCEO, EULAR) пропонують такий алгоритм лікування ОА: при появі симптомів ОА призначити базисну терапію, яка складається з нефармакологічних втручань (корекція факторів ризику) та тривалого прийому хондропротекторів (глюкозаміну сульфат та/або хондрітину сульфату) з додаванням парацетамолу «на вимогу». Далі, за продовження симптомів, на фоні базисної терапії призначають НПЗП, за відсутності ефекту – опіоїди, ГК, гіалуронову кислоту в/с, хірургічні втручання.

Які представники класу SYSADOA мають найбільшу доказову базу щодо ефективності впливу на перебіг ОА?

– За рекомендаціями EULAR, ESCEO, найбільша доказова база в препаратів ХС: найвища сила рекомендацій А для гонартрозу, коксартрозу та ОА суглобів кисті (табл., рис.).

Нещодавно на конференції ACR (2018) було представлено докази ефективності ХС у лікуванні важкого ерозивного ОА кисті, при якому ерозивні зміни і порушення функції суглобів кисті настільки виражені, що їх доводиться диференціювати з ревматоїдним артритом. Доведено, що ХС ефективно зменшує біль, покращує функцію суглобів і сповільнює прогресування цього інвалідизуючого стану, натомість інші методи лікування, навіть біологічні (етанерцепт, адалімумаб, анакінра) виявилися неефективними. Частково ефективним було введення ГК в/с, яке тимчасово зменшувало активність запалення.

Таким чином, при всіх локалізаціях ОА найвищий рівень доказовості має лише ХС у порівнянні з іншими представниками класу SYSADOA.

Чи існують якісь вимоги до ХС?
– Безумовно. Насамперед слід призначати не дієтичні добавки, а зареєстровані фармакологічні препарати ХС, які містять високоочищений ХС зі стабільним складом, показниками фармакокінетики та фармакодинаміки. Крім того, ефективність і якість препарату визначається вмістом хондрітинів 4 і 6, які є фізіологічними для людини; рівнем сульфатності, профілем безпеки та взаємодією з іншими лікарськими засобами, оскільки пацієнти з ОА здебільшого мультиморбідні.

Які фармакологічні препарати ХС на вітчизняному ринку відповідають цим вимогам?

– Втіленням зазначених критеріїв є препарат Структум, який ми давно використовуємо в клінічній практиці. Це ХС пташиного походження, що містить винятково ХС 4 (72%) і ХС 6 (28%), фізіологічні для людини. Препарат має максимальний рівень сульфатності (100%) і низьку молекулярну масу (13-23 кДа), що забезпечує його вищу біодоступність у порівнянні з іншими ХС.

Таблиця. Сила рекомендацій SYSADOA у європейських настановах				
	Гонартроз (ESCEO, 2016)	Гонартроз (EULAR, 2003)	Коксартроз (EULAR, 2005)	ОА суглобів кистей рук (EULAR, 2018)
ХС	1-й крок	A	A	A
Глюкозамін	1-й крок	A	Непереконливо	Не рекомендовано
Неомілювані сполуки авокадо та сої	Не рекомендовано	B	Не рекомендовано	Не рекомендовано
Діацереїн	Не рекомендовано	B	Непереконливо	Не рекомендовано
Гіалуронова кислота в/с	2-й крок	B	C	Не рекомендовано



Рис. Положення нових рекомендацій EULAR (2018) щодо ведення пацієнтів з ОА суглобів кистей

Структум випускається в капсулах, що містять 500 мг ХС натрію найвищої якості (вміст домішок – <1%). Препарат створюється на контрольованому фармакологічному виробництві («П'єр Фабр Медікамент Продакшн», Франція); за даними виробника, якість кожної партії препарату суворо контролюється. Структум одержав сертифікат від Європейської Фармакопеї як ХС найвищої якості.

За оцінками експертів EULAR, ХС є найбезпечнішим засобом для лікування ОА, значення його токсичності дорівнює 6 балам за 100-бальною шкалою. ХС не взаємодіє з іншими препаратами, в його метаболізмі не задіяна система цитохрому Р450. Структум відповідає вимогам для тривалого профілактичного і лікувального використання, в тому числі в осіб похилого віку та із супутньою

патологією, які приймають багато інших ліків. Структум має потужну антикатаболічну дію та анаболічний ефект, що полягають у пригніченні активності металопротеїнази, гіалуронідази, цитокінів (інтерлейкінів Іβ та 6), RANKL та остеобластів; сприяє поповненню втраченого ХС 4 та підвищенню синтезу компонентів хряща (протеогліканів). У такий спосіб цей засіб позитивно впливає на хрящ та розриває хибне коло прогресування ОА.

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які приймали Структум, було показано зниження вираженості болю на 50% та зменшення потреби в НПЗП на 55%, збільшення рухливості суглобів на 33% і, що дуже важливо, тривалий ефект післядії – в середньому впродовж 5,2 міс; доведено гальмування втрати хряща через 6 міс терапії ХС та ушкодження кістки через 12 міс застосування. Це дозволяє при виявленні симптомів ОА рекомендувати прийом препарату упродовж 6 міс, але не менше 12 тиж.

Важливо, що його тривале застосування не має обмежень для призначення при цукровому діабеті, метаболічному синдромі, ожирінні, алергіях і бронхіальній астмі.

Підготувала **Ольга Королюк**



НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВГО «УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ОРТОПЕДІВ-ТРАВМАТОЛОГІВ»
ДЕПАРТАМЕНТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ
ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ХVІІІ З'ЇЗД ОРТОПЕДІВ-ТРАВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ



9-11 жовтня 2019 року
м. Івано-Франківськ

Докладнішу інформацію, а також інформацію про можливі зміни і формат з'їзду Ви зможете знайти на сайтах <http://www.uaot.org.ua> та <http://www.ito.gov.ua>

СЬОМА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

«СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОЇ НЕВРОЛОГІЇ»

Міністерство охорони здоров'я України та ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» запрошують взяти участь у роботі Восьмої щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології», що відбудеться **28 лютого – 2 березня 2019 р.** у **м. Яремче, Івано-Франківська область**, відповідно до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій на 2019 р.».

Запрошуємо взяти участь у конференції фахівців: неврологів, нейрохірургів, психіатрів, сімейних лікарів та всіх бажаних.

Науково-практична конференція відбудеться в конференц-залі готелю **Карпатські Зорі** (вул. Петраша 6/А, м. Яремче, Івано-Франківська область, Україна).

Довідки з питань наукової програми конференції, вимог до матеріалів для публікацій, електронної реєстрації, розміщення у готелях, організації подорожі можна одержати на офіційній сторінці конференції в інтернеті <http://armed.org.ua/yaremche2019>

Праздник семейной медицины: вместе — за здоровье украинцев

По материалам конференции, посвященной 20-летию УАСМ, 4-5 декабря 2018 года, г. Киев

В начале декабря прошлого года в столице состоялось масштабное мероприятие — научно-практическая конференция с международным участием «Пациент-ориентированная помощь в общей врачебной практике», посвященная 20-летию Украинской ассоциации семейной медицины (УАСМ). Насыщенная научная программа, предусматривавшая 3 пленарных, 5 секционных заседаний и 12 мастер-классов, привлекла внимание отечественных семейных врачей (СВ), а также ведущих специалистов в области семейной медицины из Словении, Израиля, Великобритании.



Работу конференции открыл доклад президента УАСМ, доктора медицинских наук, профессора Ларисы Федоровны Матюхи, в котором были очерчены основные вехи становления отечественной семейной медицины. За 20 лет организовано несколько врачебных сообществ: Ассоциация семейных врачей Львовщины, Ассоциация семейных

врачей Днепропетровской области, Ассоциация семейной медицины г. Комсомольска и др. УАСМ была создана как организация, объединяющая представителей новой профессии, желающих учиться дальше и общаться с профессиональными международными организациями, находиться в центре научных открытий и исследований. УАСМ является членом различных международных организаций, сотрудничает со Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), USAID, Королевским колледжем Великобритании, поддерживает деловые связи с международными экспертами в области семейной медицины из Великобритании, Израиля, Словении.

УАСМ обеспечивает законодательную поддержку профессиональных врачебных организаций, специализирующихся в области семейной медицины, разрабатывает стратегический план реформирования первичной медицинской помощи (ПМП), содействует коммуникации между государством и профессиональными сообществами (отсутствие диалога привело к накоплению ошибок и рисков в обеспечении доступности ПМП для каждого украинца), создает условия для конкуренции между учреждениями здравоохранения, а не врачами. УАСМ участвует в обосновании и расчете тарифов и их составляющих (тариф на лабораторные исследования, предоставление неотложной помощи в режиме 24/7) для урегулирования аутсорсинга перечисленных услуг коммунальными учреждениями здравоохранения.

По словам профессора Л.Ф. Матюхи, среди ближайших планов в развитии УАСМ большое внимание уделяется объединению врачей для дальнейшего саморазвития, определению философских основ семейной медицины, повышению качества оказания медицинской помощи, разработке новых обучающих программ для высших учебных заведений с целью подготовки СВ. Одними из наиболее приоритетных направлений в работе УАСМ на ближайший год являются развитие и внедрение программ для дистанционного обучения (e-learning). Свое выступление президент УАСМ завершила высказыванием генерального директора ВОЗ Тедроса Гебрейесуса: «Вместе — за здоровый мир».



Выступление врача общей практики — семейной медицины, волонтера Нэнси Веспетал (США) было посвящено пациент-ориентированному консультированию, которое проводит СВ. Начиная свое выступление, Н. Веспетал подчеркнула значение индивидуального фактора, ведь каждый больной воспринимает и переносит недуг по-разному, в зависимости от того, как болезнь влияет на его жизнь.

Задача врача — постараться войти в мир пациента, чтобы увидеть патологическое состояние глазами больного. К сожалению, современное медицинское образование сосредоточено на приобретении навыков

работы с предметами (анализе результатов лабораторных исследований, данных МРТ), а не на общении с пациентами или коллегами.

Доказано, что удовлетворение психосоциальных потребностей пациентов может оказать значимое влияние на результаты лечения: согласно данным одного рандомизированного контролируемого исследования, выживаемость пациенток с метастазирующим раком грудной железы при оказании психосоциальной помощи составила 33,6 мес, тогда как без осуществления такого вмешательства этот показатель был равен всего 18,9 мес. С целью определения качества жизни эксперты ВОЗ рекомендуют использовать шкалы WHOQOL-100, WHOQOL-Bref, учитывающие уровень физического и психического здоровья, независимости, социальные взаимоотношения, влияние окружающей среды, духовности / религии / личных убеждений.

Докладчик подчеркнула, что врач и пациент смотрят на болезнь с разных сторон: доктор — с позиции проведения необходимого обследования, подтверждения диагноза и выбора тактики лечения, а больной — через призму болезненных ощущений, страданий, потери независимости, вынужденного выхода на пенсию, изоляции и ранней смерти. Интеграция этих двух подходов, двухстороннее сотрудничество на этапе обследования, планирования лечебной тактики, совместного принятия решений позволит облегчить состояние пациента, подарит ему надежду на будущее и поможет осмыслить свою жизнь.



Внимание делегатов конференции привлекло неординарное начало выступления координатора проекта «Блед-курс», члена правления EURACT (Словения) Весны Гомар, анализировавшей интерактивные методы обучения СВ с точки зрения ориентированности на пациента. Продемонстрировав фотографию своей 94-летней бабушки, страдающей

ишемической болезнью сердца, остеопорозом, хронической обструктивной болезнью легких, тяжелой деменцией и прикованной к инвалидному креслу, В. Гомар обратилась к присутствующим с вопросом: «Какой врач должен вести такого пациента?», уточнив, что в Словении забота о геронтологических больных ложится на плечи СВ. Продолжая свое выступление, она отметила, что европейские принципы семейной медицины предполагают оказание персонифицированной помощи, социальную ориентированность, всеобъемлющий подход, умение разрешать специфические проблемы, холистическое моделирование.

В. Гомар рассказала участникам конференции об особенностях подготовки СВ в Словении. Одним из принципов, использующихся в Люблянском университете, является раннее обучение основам семейной медицины. Студенты 1-го курса начинают осваивать основы коммуникации с пациентами, посещая интерактивные лекции, работая в малых группах, офисах СВ, домах престарелых. Познавая мир за границами стационара, студенты 2-го курса учатся находить контакт с пациентами, посещая реабилитационные центры, ухаживая за больными на дому. Студентам 6-го курса предоставляется возможность почувствовать себя настоящими СВ, работая в офисах и амбулаториях семейной медицины. Такая поэтапная интерактивная подготовка позволяет подготовить высококвалифицированных специалистов семейной медицины.



Выступление еще одного гостя из дальнего зарубежья, члена Ассоциации семейных врачей Израиля Яны Мискиной «Антибиотикотерапия. Значение для пациента и как ее осторожно использовать» заинтересовало многих участников конференции. Напомнив суть понятия «β-лактамазы расширенного спектра действия» (БЛРС), докладчик подчеркнул, что эти ферменты могут синтезировать некоторые бактерии, вследствие чего последние приобретают устойчивость (резистентность) к определенным антибиотикам (АБ). Существующие АБ воздействуют на строго определенные виды микроорганизмов: I поколение цефалоспоринов подавляет преимущественно жизнедеятельность грамположительных бактерий, II — более активно в отношении грамотрицательных микроорганизмов, тогда как представители III поколения воздействуют преимущественно на псевдомонад. Нерациональное применение АБ связывают с появлением устойчивых к действию антимикробных препаратов возбудителей. К их числу относят метицилин-резистентный золотистый стафилококк, кишечную палочку, продуцирующую БЛРС, карбапенем-резистентные энтеробактерии. Распространенность этих бактерий во всем мире прогрессивно увеличивается, что приводит к появлению инфекций, плохо поддающихся лечению АБ.

В настоящее время антибиотикорезистентность (АБР) признана одной из значимых и актуальных проблем современной медицины. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), АБР является причиной смерти более 2 млн человек во всем мире и 23 тыс. летальных исходов в США, ассоциируясь со значительными прямыми (20 млрд долларов) и дополнительными (35 млрд долларов) затратами.

Я. Мискин подчеркнул, что АБ признаны наиболее используемыми медикаментами во всем мире, многие пациенты с готовностью пользуются ими. Последствия неэффективной антибиотикотерапии не вызывают беспокойства ни у пациента, которому назначено лечение, ни у врача, потому что АБР, как правило, возникает у следующего больного. Основной причиной роста АБР считается бесконтрольное применение АБ в регионах со значимым историческим бременем тяжелых инфекционных заболеваний или в государствах, где АБ легкодоступны. Одним из возможных вариантов решения данной проблемы, по мнению докладчика, может стать временный отказ от использования некоторых противомикробных средств, что в ряде случаев приводит к снижению уровня АБР и восстановлению эффективности АБ.

Ярким подтверждением данного предположения является стабилизация/снижение уровня АБР в странах с высоким уровнем доходов, где проводится кампания по управляемому применению АБ. Другими способами борьбы с АБР могут стать своевременная

вакцинація, улучшение гігієнічного стану оточуючої середовища, води, що, відповідно, призведе до зниження потреби в проведенні антибіотикотерапії.

Виступаючий ознайомив присутніх з стратегічними напрямками діяльності національних систем контролю використання АБ, ким відносять запобігання нерационального застосування АБ за допомогою покращення санітарно-гігієнічного стану, імунізації; посилення контролю над госпітальними інфекціями за допомогою раціонального призначення АБ; зміну стимулів, провокуючих нерациональний/неправильний прийом АБ. ВОЗ рекомендує відмовитися/зменшити профілактичне застосування АБ в сільськогосподарстві, навчати спеціалістів органів охорони здоров'я, служб контролю, представників громадськості раціональному використанню АБ і обов'язково доводити до відома державних і політичних діячів значущість загрози АБР.

Як вважає Я. Мискин, проблема повсюдності АБР криється в пануючому суспільному мисленні, згідно з яким АБ скорочують тривалість захворювання, прискорюють одужання. Порой лікарю легше призначити антибактеріальний препарат, ніж пояснити хворому відсутність необхідності в прийомі такого. Пациєнти, в свою чергу, частіше незадоволені незначенням АБ, ніж рекомендацією по його використанню. Ефективними заходами по подоланню АБР можуть стати призначення АБ по суворим показанням, використання препаратів в необхідній дозі на протязі чітко визначеного терміну. Строгий контроль за призначенням АБ, швидке виявлення і придушення вибухів інфекційних захворювань здатні посилити заходи, здійснювані регіональними органами охорони здоров'я по контролю поширення АБР. З цією метою в США к 2020 г. планується во всіх лікарнях, надають допомогу при гострих захворюваннях, встановити спеціальні програми управління антибіотикотерапії, а во всіх медичних закладах – прийняти заходи по покращенню призначення АБ. Припускається, що ці заходи дозволять зменшити випадки

нерационального використання АБ в амбулаторних умовах на 50%, в стаціонарах – на 20%.

В завершення свого виступу Я. Мискин привів стандарти медикаментозної терапії найбільш поширених амбулаторних захворювань, не передбачаючих призначення АБ: сучасні схеми лікування гострого синуситу, гострого бронхіту, бессимптомної інфекції сечовивідних шляхів, гострих вірусних захворювань верхніх дихальних шляхів.



Непривичне для практикуючих лікарів називання доповіді «Як використати капітаційну ставку?», представленою членом правління і керівником напрямку «Менеджмент» УАСМ Константином Александровичем Надутим, багатьом делегатам, на перший погляд, показалося чужим до медицини. Однак ретельний розбір особливостей фінансування амбулаторної сімейної медицини, представлений виступаючим, змінив це враження. Серед багатьох фінансових термінів і понять докладчик віддав велику увагу пацієнт-орієнтованості фінансування з використанням капітаційного тарифу (так званого подушевого нормативу), зв'язуючого обсяг фінансування з пацієнтами, а не з інфраструктурою. Додаткове застосування коригуючих коефіцієнтів до капітаційного тарифу з'єднує обсяг фінансування з особливостями медичних потреб пацієнтів різних категорій.

К.А. Надутый ознайомив делегатів конференції з першими результатами застосування капітаційного тарифу: на протязі останніх кількох років зарплата лікарів Вінницької, Дніпропетровської, Донецької областей і м. Києва нараховувалася згідно з подушевою нормативу з використанням коригуючих коефіцієнтів. Докладчик привів результати вітчизняного дослідження «Капітаційна ставка в Україні» (2018), проекту USAID

«Реформа ВІС-услуг в дії»: розмір капітаційної ставки, розрахованої на основі даних про вартість послуг, надаваних в медичних закладах приватного сектору, коливається від 512 до 2521 грн, що значно перевищує аналогічний показник, визначений за допомогою даних, отриманих в державних медичних закладах. Щоб викоринити практику неофіційних платежів в закладах первинної медико-санітарної допомоги, необхідно встановити розмір капітаційної ставки на рівні, відповідній вартості подібних послуг в приватних закладах (в середньому 904-1304 грн). Незважаючи на наявні недоліки державних медичних закладів (недостатність і дефектність матеріально-технічної бази, низький рівень інформатизації, нехватка кадрів, гарантованість, високий відсоток медичного персоналу пенсійного/передпенсійного віку, недостатня укомплектованість СВ), наявні необхідні передумови для реорганізації діючих тарифів. Найбільш доцільними заходами в даній ситуації є оновлення матеріально-технічної бази, проведення інформатизації, інвестиції в кваліфікацію медичного персоналу. По думці К.А. Надутого, в найближчому часі слід скоригувати значення доповільних коефіцієнтів з урахуванням об'єктивних відмінностей обслуговування сільського і міського населення (інфраструктура, відстань), ввести так звані сільський/гірський коефіцієнти. Тезис «В теперішній час первинна медична допомога – це бізнес, а кожен лікар – бізнесмен, який повинен мати свій бізнес-план!», прозвучавший в кінці цієї доповіді, багатьох присутніх змусив задуматися.

Свято в честь 20-річчя УАСМ завершилося. Учасники і делегати конференції роз'їхалися, взявши з собою нові знання і практичні навички, яскраві враження і бажання далі спільно працювати на нелегкому поприщі сімейної медицини на благо здоров'я українців.

Підготувала **Лада Матвеева**



4-5 квітня 2019 року
у Культурно-діловому центрі «Менора»,
м. Дніпро

відбудеться подія, яка не залишить байдужим
жодного українського дерматолога!

Дводенний інтенсив
«Твій Дерматологічний Ребус» –
інноваційний
науковий захід у форматі кропіткого,
багаторазового клінічного розбору, започаткований
професором **Тетяною Святенко**.

Більше інформації на офіційній сторінці інтенсиву
в інтернеті:
https://armed.org.ua/dermaschool_anons_ukr/



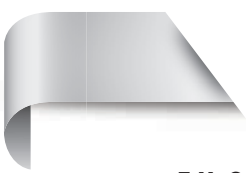
ШАНОВНИЙ КОЛЕГО!
Запрошуємо Вас до участі у науково-практичній конференції
Асоціації ревматологів України
21-22 березня 2019 р.

В ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Фундаментальні основи та механізми розвитку аутоімунного та запального процесу
- Системні хвороби сполучної тканини
- Ревматичні хвороби суглобів з аутоімунними механізмами розвитку
- Запальні хвороби суглобів
- Системні та локальні васкуліти
- Фармакотерапія та біологічні агенти в ревматології
- Ад'ювантні методи в ревматології
- Імплементация e-Health/Електронні системи в ревматології
- Навчальні програми, майстер-класи
- Ревмоонкологія
- Вакцинопрофілактика ревматичних хворих
- Візуалізація в ревматології
- Актуальні питання педіатричної ревматології
- Ревмоортопедія
- Конкурс молодих вчених

РЕЄСТРАЦІЯ

21-22 березня - з 8.00 до 15.00
Попередня онлайн реєстрація (сертифікат, матеріали та запрошення на обід) здійснюється на сайті www.strazhesko.org.ua до 15 березня 2019 року включно. Після 15 березня реєстрація буде доступна тільки на місці проведення науково-практичної конференції.
Умови реєстрації на сайті www.strazhesko.org.ua
Як попередньо зареєструватися?
Зайти на сайт www.strazhesko.org.ua
В розділі «Новини» вибрати пункт «онлайн реєстрація».
Форма участі усна доповідь, доповідь на конкурс молодих вчених.
Заявки для участі в конференції приймаються на Е-mail: orgmetod2017@gmail.com
Тел. для довідок (044) 249-70-03, 275-66-22
Повна версія програми буде розміщена на сайті www.strazhesko.org.ua



Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, В.А. Скибчик, д.м.н., професор, кафедра сімейної медицини
ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Кардіоваскулярна профілактика в практиці сімейного лікаря

Профілактика серцево-судинних захворювань (ССЗ) – одна з ключових складових сучасної медицини і, зокрема, сімейної медицини, оскільки ССЗ займають провідне місце в структурі захворюваності та смертності населення світу. В Україні частка серцево-судинної (СС) смертності становить близько 68,0% у структурі загальної летальності, при цьому 32% – серед осіб працездатного віку.

Нині ССЗ зумовлюють значну інвалідизацію населення та залишаються провідною причиною втрати працездатності.

Стратегії кардіоваскулярної профілактики

За пропозицією Джеффри Роуза, декілька десятиліть тому було визначено два підходи щодо профілактики ССЗ:

- популяційна стратегія, спрямована на зниження поширеності ССЗ на популяційному рівні через зміну способу життя і покращення екології (наприклад, заборона куріння в громадських місцях, зниження техногенного забруднення довкілля, зменшення споживання солі тощо);

- стратегія високого ризику – профілактичні заходи, спрямовані на зниження рівня факторів ризику (ФР) СС-подій (артеріальної гіпертензії (АГ), гіперліпідемії, куріння, цукрового діабету (ЦД), ожиріння, гіподинамії та ін.) в групі дуже високого ризику, до якої належать особи без ССЗ або зі встановленими ССЗ.

При роботі сімейного лікаря з окремими індивідами доцільно розрізнити три стратегії:

- первинну профілактику для осіб низького ризику (з метою запобігання виникнення ФР ССЗ);
- первинну профілактику для осіб високого ризику (з метою впливу на ФР та запобігання виникнення ССЗ);
- вторинну профілактику для осіб із ССЗ і їх еквівалентами (з метою попередження ускладнень ССЗ).

Вважається, що максимальний профілактичний ефект досягається у випадку одночасного використання популяційної й індивідуальної стратегій.

Сучасна кардіоваскулярна профілактика – це сукупність дій на суспільному й індивідуальному рівні, спрямована на усунення або мінімізацію кількості ССЗ і їх ускладнень. Вона включає чотири послідовні етапи:

- I етап – оцінка індивідуального сукупного СС-ризiku;
- II етап – визначення ключових індивідуальних цілей СС-профілактики;
- III етап – вибір методів немедикаментозних і фармакологічних втручань та складання плану заходів зі зниження СС-ризiku для конкретного пацієнта;
- IV етап – моніторинг результатів і, в разі необхідності, корекція заходів профілактичних втручань.

I етап: оцінка індивідуального сукупного СС-ризiku

Першочерговим завданням лікаря первинної ланки охорони здоров'я є своєчасне виявлення людей з високим кардіоваскулярним ризиком для розробки та здійснення індивідуальних профілактичних втручань. Поняття «кардіоваскулярний ризик» означає ймовірність розвитку в людини фатальних і нефатальних СС-подій, патогенетичним підґрунтям яких є атеросклероз, за певний період часу. Згідно з позицією ESC це ризик фатальної СС-події впродовж 10 років.

Виокремлюють чотири рівні (категорії) ризику ССЗ (ESC, 2016): дуже високий, високий, помірний, низький. Дуже високий і високий ризик передусім мають пацієнти з верифікованим симптомним чи асимптомним ССЗ на ґрунті атеросклерозу. Оцінку ризику для осіб з відсутністю явної/прихованої СС-патології, але з множинними ФР пропонується виконувати за допомогою системи SCORE (Systematic COronary Risk Estimation). Вона дозволяє оцінити ризик фатальної атеросклеротичної події (інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, розрив або розшарування аневризми аорти тощо), тобто смерті від ССЗ, у проміжку часу в найближчі 10 років (табл. 1).

Таблиця 1. Чотири категорії серцево-судинного ризику (ESC, 2016)
Дуже високий ризик
1. Задokumentоване ССЗ, клінічно або методом візуалізації: • гострий ІМ; • гострий коронарний синдром; • коронарна реvascularизація (черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування – АКШ) чи інші артеріальні реvascularизаційні процедури; • інсульт або транзиторна ішемічна атака; • аневризма аорти; • захворювання периферичних артерій. Задokumentоване ССЗ методом візуалізації включає виявлення значної бляшки при коронарографії або ультразвуковому дослідженні сонних артерій. Не виключається деяке збільшення візуалізаційних параметрів, таких як збільшення товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) на сонній артерії.
2. ЦД 1 або 2 типу з ураженням органів-мішеней (протеїнурія) або з одним з основних ФР, як-от куріння, АГ або дисліпідемія (ДЛП).
3. Важка хронічна хвороба нирок (ХХН) – швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м².
4. Ризик за SCORE >10%.
Високий ризик
1. Значна вираженість одного ФР: • важка гіперліпідемія (загальний холестерин (ЗХС) >8 ммоль/л (310 мг/дл) (сімейна гіперхолестеринемія – ГХС); • важка АГ (артеріальний тиск (АТ) ≥180/110 мм рт. ст.).
2. Більшість людей із ЦД (за винятком молодих людей з ЦД 1 типу без великих ФР, яких можна віднести до груп низького або помірного ризику).
3. ХХН середньої тяжкості (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²).
4. Ризик за SCORE ≥5 і <10%.
Помірний ризик
• Ризик за SCORE ≥1 і <5%.
! Велика кількість осіб середнього віку належать до цієї категорії.
Низький ризик
• Ризик за SCORE <1%.



Т.М. Соломенчук

В.А. Скибчик



Практичні рекомендації щодо використання шкали SCORE для оцінки СС-ризiku

- Карта SCORE (або її онлайн-версія HeartScore) використовується тільки в рамках первинної профілактики для осіб віком ≥40 років. Рекомендується проводити скринінг ФР, в тому числі визначення ліпідного профілю в дорослих чоловіків, починаючи із 40 років, і в жінок з 50 років або в постменопаузальному періоді.

- Карта SCORE не повинна застосовуватися щодо осіб з верифікованими ССЗ атеросклеротичної природи, оскільки останні автоматично належать до категорії осіб високого або дуже високого ризику.

- Залежно від епідеміологічної ситуації в окремих європейських країнах розроблено дві шкали SCORE: для країн з низьким і високим СС-ризиком. Україна належить до країн з дуже високим ризиком. Такий же

Таблиця 2. Чинники, які впливають на прогноз хворих на АГ (ESH/ESC, 2018)
Маркери асимптомного ураження органів-мішеней
1. ЕКГ-критерії гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ): індекс Соколова-Лайона (SV1 + RV5 >35 мм), R в aVL >11 мм або вольтажний індекс тривалості Корнелла (>2440 мм×мс)
2. ЕхоКГ-критерії ГЛШ: маса міокарда ЛШ >95 г/м² для жінок і >115 г/м² для чоловіків
3. Пульсовий тиск (у літніх осіб) ≥60 мм рт. ст.
4. Каротидно-феморальна швидкість пульсової хвилі >10 м/с
5. ТКІМ каротидної артерії >0,9 мм або бляшка
6. КПІ <0,9
7. Зниження ШКФ (помірне >30-59 мл/хв/1,73 м², значне <30 мл/хв/1,73 м²)
8. МАУ – 30-300 мг/24 год або співвідношення альбумін/креатинін сечі 30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль
9. Ретинопатія: геморагії або ексудати, набряк зорового нерва

Таблиця 3. Ключові цілі профілактики ССЗ
1. Повна відмова від куріння
2. Здорове харчування з низьким вмістом насичених жирів й акцентом на цільнозернові продукти, овочі, фрукти, рибу
3. Регулярні фізичні навантаження (30 хв щодня, або 2,5-5 год помірно інтенсивної фізичної активності на тиждень, або 30-60 хв у більшість днів)
4. Індекс маси тіла (ІМТ) 20-25 кг/м²
5. Окружність талії (ОТ) <94 см (чоловіки), <80 см (жінки)
6. АТ <140/90 мм рт. ст.
7. Цільовий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) залежить від СС-ризiku: • дуже високий ризик: ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) або зниження щонайменше на 50%, якщо показник ХС ЛПНЩ у межах 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл); • високий ризик: ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) або зниження щонайменше на 50%, якщо показник у межах 2,6-5,2 ммоль/л (100-200 мг/дл); • помірний ризик: ХС ЛПНЩ <3 ммоль/л (115 мг/дл)
8. Глюкоза крові <6 ммоль/л (110 мг/дл), при ЦД – <7 ммоль/л, глікозильований гемоглобін (HbA _{1c}) <7%
Примітки: вторинні цільові рівні: ХС не-ЛПВЩ <2,6; 3,4 і 3,8 ммоль/л для дуже високого, високого і помірного ризику відповідно; апопротеїн В (апоВ) <80 мг/дл і <100 мг/дл для дуже високого і високого СС-ризiku відповідно; ХС ЛПВЩ не має цільових рівнів, але >1,0 ммоль/л у чоловіків і >1,2 ммоль/л у жінок вказують на більш низький ризик; тригліцериди (ТГ) не мають цільових рівнів, але <1,7 ммоль/л вказує на нижчий ризик, а більш високі рівні свідчать про необхідність брати до уваги інші ФР.

Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	Жінки										Вік	Чоловіки									
	Не курять					Курять						Не курять					Курять				
	180	160	140	120	180	160	140	120	180	160	140	120	180	160	140	120	180	160	140	120	
	7	5	3	2	4	3	2	1	10	8	6	4	14	9	6	4	26	18	13	10	
65	8	5	3	2	5	4	3	2	11	9	7	5	16	11	8	6	30	21	15	12	
	9	6	4	3	6	5	4	3	12	10	8	6	19	13	10	8	35	25	18	14	
	10	7	5	4	7	6	5	4	13	11	9	7	22	15	11	9	41	29	21	17	
	11	8	6	5	8	7	6	5	14	12	10	8	26	18	13	10	47	33	25	20	
	12	9	7	6	9	8	7	6	15	13	11	9	30	21	15	12	47	37	29	24	
	13	10	8	7	10	9	8	7	16	14	12	10	35	25	18	14	47	41	33	27	
	14	11	9	8	11	10	9	8	17	15	13	11	41	30	21	17	47	45	37	31	
	15	12	10	9	12	11	10	9	18	16	14	12	47	35	25	20	47	49	41	35	
	16	13	11	10	13	12	11	10	19	17	15	13	54	41	30	23	47	54	45	39	
	17	14	12	11	14	13	12	11	20	18	16	14	61	47	35	26	47	61	51	43	
	18	15	13	12	15	14	13	12	21	19	17	15	68	54	41	31	47	68	58	47	
	19	16	14	13	16	15	14	13	22	20	18	16	75	61	47	34	47	75	65	51	
60	20	17	15	14	17	16	15	14	23	21	19	17	82	68	54	37	47	82	72	57	
	21	18	16	15	18	17	16	15	24	22	20	18	89	75	61	40	47	89	79	63	
	22	19	17	16	19	18	17	16	25	23	21	19	96	82	68	43	47	96	86	69	
	23	20	18	17	20	19	18	17	26	24	22	20	103	89	75	46	47	103	93	73	
	24	21	19	18	21	20	19	18	27	25	23	21	110	96	82	49	47	110	100	77	
	25	22	20	19	22	21	20	19	28	26	24	22	117	103	89	52	47	117	107	81	
	26	23	21	20	23	22	21	20	29	27	25	23	124	110	96	55	47	124	114	85	
	27	24	22	21	24	23	22	21	30	28	26	24	131	117	103	58	47	131	121	89	
	28	25	23	22	25	24	23	22	31	29	27	25	138	124	110	61	47	138	128	93	
	29	26	24	23	26	25	24	23	32	30	28	26	145	131	117	64	47	145	135	97	
	30	27	25	24	27	26	25	24	33	31	29	27	152	138	124	67	47	152	142	101	
	31	28	26	25	28	27	26	25	34	32	30	28	159	145	131	70	47	159	149	105	
55	32	29	27	26	29	28	27	26	35	33	31	29	166	152	138	73	47	166	156	109	
	33	30	28	27	30	29	28	27	36	34	32	30	173	159	145	76	47	173	163	113	
	34	31	29	28	31	30	29	28	37	35	33	31	180	166	152	79	47	180	170	117	
	35	32	30	29	32	31	30	29	38	36	34	32	187	173	159	82	47	187	177	121	
	36	33	31	30	33	32	31	30	39	37	35	33	194	180	166	85	47	194	184	125	
	37	34	32	31	34	33	32	31	40	38	36	34	201	187	173	88	47	201	191	129	
	38	35	33	32	35	34	33	32	41	39	37	35	208	194	180	91	47	208	198	133	
	39	36	34	33	36	35	34	33	42	40	38	36	215	201	187	94	47	215	205	137	
	40	37	35	34	37	36	35	34	43	41	39	37	222	208	194	97	47	222	212	141	
	41	38	36	35	38	37	36	35	44	42	40	38	229	215	201	100	47	229	219	145	
	42	39	37	36	39	38	37	36	45	43	41	39	236	222	208	103	47	236	226	149	
	43	40	38	37	40	39	38	37	46	44	42	40	243	229	215	106	47	243	233	153	
50	44	41	39	38	41	40	39	38	47	45	43	41	250	236	222	109	47	250	240	157	
	45	42	40	39	42	41	40	39	48	46	44	42	257	243	229	112	47	257	247	161	
	46	43	41	40	43	42	41	40	49	47	45	43	264	250	236	115	47	264	254	165	
	47	44	42	41	44	43	42	41	50	48	46	44	271	257	243	118	47	271	261	169	
	48	45	43	42	45	44	43	42	51	49	47	45	278	264	250	121	47	278	268	173	
	49	46	44	43	46	45	44	43	52	50	48	46	285	271	257	124	47	285	275	177	
	50	47	45	44	47	46	45	44	53	51	49	47	292	278	264	127	47	292	282	181	
	51	48	46	45	48	47	46	45	54	52	50	48	300	285	271	130	47	300	289	185	
	52	49	47	46	49	48	47	46	55	53	51	49	307	292	278	133	47	307	296	189	
	53	50	48	47	50	49	48	47	56	54	52	50	314	300	285	136	47	314	303	193	
	54	51	49	48	51	50	49	48	57	55	53	51	321	307	292	139	47	321	310	197	
	55	52	50	49	52	51	50	49	58	56	54	52	328	314	300	142	47	328	317	201	
40	56	53	51	50	53	52	51	50	59	57	55	53	335	321	307	145	47	335	324	205	
	57	54	52	51	54	53	52	51	60	58	56	54	342	328	314	148	47	342	331	209	
	58	55	53	52	55	54	53	52	61	59	57	55	350	335	321	151	47	350	338	213	
	59	56	54	53	56	55	54	53	62	60	58	56	357	342	328	154	47	357	345	217	
	60	57	55	54	57	56	55	54	63	61	59	57	364	350	335	157	47	364	352	221	
	61	58	56	55	58	57	56	55	64	62	60	58	371	357	342	160	47	371	359	225	
	62	59	57	56	59	58	57	56	65	63	61	59	378	364	350	163	47	378	366	229	
	63	60	58	57	60	59	58	57	66	64	62	60	385	371	357	166	47	385	373	233	
	64	61	59	58	61	60	59	58	67	65	63	61	392	378	364	169	47	392	380	237	
	65	62	60	59	62	61	60	59	68	66	64	62	400	385	371	172	47	400	387	241	
	66	63	61	60	63	62	61	60	69	67	65	63	407	392	378	175	47	407	394	245	
	67	64	62	61	64	63	62	61	70	68	66	64	414	400	385	178	47	414	401	249	
35	68	65	63	62	65	64	63	62	71	69	67	65	421	407	392	181	47	421	408	253	
	69	66	64	63	66	65	64	63	72	70	68	66	428	414	400	184	47	428	415	257	
	70	67	65	64	67	66	65	64	73	71	69	67	435	421	407	187	47	435	422	261	
	71	68	66	65	68	67	66	65	74	72	70	68	442	428	414	190	47	442	429	265	
	72	69	67	66	69	68	67	66	75	73	71	69	450	435	421	193	47	450	436	269	
	73	70	68	67	70	69	68	67	76	74	72	70	457	442	428	196	47	457	443	273	
	74	71	69	68	71	70	69	68	77	75	73	71	464	450	435	199	47	464	450	277	
	75	72	70	69	72	71	70	69	78	76	74	72	471	457	442	202	47	471	457	281	
	76	73	71	70	73	72	71	70	79	77	75	73	478	464	450	205	47	478	464	285	
	77	74	72	71	74	73	72	71	80	78	76	74	485	471	457	208	47	485	471	289	
	78	75	73	72	75	74	73	72	81	79	77	75	492	478	464	211	47	492	478	293	
	79	76	74	73	76	75	74	73	82	80	78	76	500	485	471	214	47	500	485	297	

<5%

5-9%

2%

10-14%

3-4%

1%

<1%

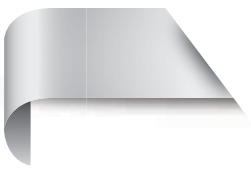
ЗХС, ммоль/л

150

200

250

300



Т.М. Соломенчук, д.м.н., професор, В.А. Скибчик, д.м.н., професор, кафедра сімейної медицини
ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького

Кардіоваскулярна профілактика в практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 22.

- 1) створити лікувальний союз на основі взаємної симпатії між лікарем і пацієнтом;
- 2) консультувати всіх пацієнтів і членів їхніх сімей з ФР або ССЗ;
- 3) допомогти пацієнту усвідомити тісний взаємозв'язок між способом життя і станом здоров'я;
- 4) з'ясувати існування бар'єрів чи моделей поведінки, здатних вплинути на зміну способу життя;
- 5) досягти самостійного вибору пацієнтом розуміння необхідності модифікації способу життя;
- 6) залучити пацієнта до активного самовиявлення ФР ССЗ;
- 7) використовувати комбінацію різних впливів на стимулювання зміни способу життя;
- 8) скласти індивідуальний план для досягнення цілей зміни способу життя;
- 9) за необхідності залучати інших спеціалістів та медичний персонал (психотерапевта, дієтолога, медсестер тощо);
- 10) моніторувати процес зміни способу життя на постійній основі.

III етап: вибір методів немедикаментозних і фармакологічних втручань

Третій крок – складання комплексу немедикаментозних і медикаментозних втручань згідно з індивідуальним набором ФР, встановленою категорією ризику і визначеними цілями. Найважливішою складовою первинної і вторинної профілактики атеросклерозу та його ускладнень є модифікація способу життя, яка включає відмову від куріння, боротьбу з надлишковою масою тіла (особливо при центральному ожирінні), достатню фізичну активність, раціональне харчування. Однак особлива увага надається фармакологічному контролю АГ та ГХС. Модифікація цих ФР переконливо продемонструвала зниження захворюваності і смертності в осіб як з недіагностованими, так і з діагностованими ССЗ. Зокрема, ефективно зниження рівня систолічного АТ в популяції на 10% у поєднанні зі зниженням ЗХС на 10% сприяє зменшенню кардіоваскулярної захворюваності та смертності майже наполовину.

IV етап: моніторинг результатів реалізації заходів профілактики

Моніторинг і, за потреби, корекція заходів профілактичних втручань є найдовшим етапом ведення пацієнта високого кардіоваскулярного ризику, що включає оцінку динаміки ефективності лікування (досягнення поставлених цілей), контроль можливих побічних ефектів фармакотерапії, корекцію доз лікарських засобів, навчання пацієнта з метою підвищення його прихильності до тривалої терапії тощо.

Сучасні рекомендації щодо модифікації способу життя і фармакотерапії з метою зниження СС-ризиків

Рекомендації щодо куріння
Будь-який вид куріння (активне чи пасивне) є сильним і незалежним ФР ССЗ, тому всі курці мають отримати рекомендації щодо припинення куріння. За необхідності їм слід запропонувати допомогу, в тому числі фармакологічну (нікотин-замісна терапія (НЗТ), варениклін або бупропіон). НЗТ, варениклін та бупропіон зазвичай призначаються в рамках програми лікування абстинентного синдрому. НЗТ у формі жувальної гумки, трансдермальних нікотинових пластирів, назального спрею, інгаляторів і сублінгвальних таблеток широко застосовується для допомоги в найважчі перші тижні відмови. Описано успішний досвід при відсутності побічних ефектів застосування нікотинового пластиру в пацієнтів з ІХС. Антидепресант нортриптилін та антигіпертензивний засіб клонідин також допомагають кинути курити, але через наявність побічних ефектів є препаратами другої лінії.
Слід уникати пасивного куріння, оскільки воно також збільшує ризик ССЗ. Необхідно формувати в дітей, підлітків і молоді розуміння шкоди куріння. Особливу увагу слід приділяти особам, які нещодавно кинули курити, з метою запобігання збільшення маси тіла.

Рекомендації щодо харчування

Відомо, що характер харчування пов'язаний з ризиком виникнення ССЗ як за рахунок впливу на рівень ЗХС, АТ, масу тіла та розвиток ЦД, так і через інші механізми. У таблиці 4 представлені основні складові здорового харчування і принципи дієтотерапії в рамках СС-профілактики відповідно до європейських рекомендацій.

У пацієнтів із підвищеним рівнем ЗХС і його проатерогенних фракцій, а також в осіб з ризиком їх підвищення оптимізацію харчування слід доповнити такими рекомендаціями:

- не вживати більше 3 яєчних жовтків на тиждень, включно з жовтками, використовуваними для приготування їжі;
- обмежити споживання субпродуктів (печінки, нирок), ікри, креветок; усіх видів ковбас, вершкового масла, жирних сортів молочних продуктів;
- смаження їжі на тваринних жирах слід замінити відварюванням, тушкуванням, приготуванням на пару, в духовці; перед приготуванням необхідно зрізати жир зі шматків м'яса та шкіру з птиці;
- віддавати перевагу рибним стравам, овочам і фруктам;
- готувати на рослинних оліях.

Рекомендації щодо контролю маси тіла

Надмірна вага й ожиріння асоціюються з підвищеним ризиком смерті при ССЗ. З іншого боку, існує J-подібна залежність між значенням ІМТ

і смертністю від усіх причин. Загальна смертність найнижча в осіб з ІМТ 20-25 кг/м². Надмірна вага визначається як ІМТ ≥25-30 кг/м², ожиріння – як ІМТ ≥30 кг/м². Абдомінальне ожиріння можна легко виявити шляхом вимірювання ОТ; це слід виконувати в усіх осіб з надлишковою вагою, наявністю ДЛП або підвищеним ризиком виникнення кардіоваскулярних подій. Рекомендується контролювати два показники маси тіла:

- при ІМТ >25 кг/м² (особливо >30 кг/м²) показано знижувати вагу, оскільки це асоціюється з позитивними ефектами щодо контролю АТ і ДЛП і зменшує ризик ССЗ;
- при ОТ 80-88 см у жінок і 94-102 см у чоловіків подальше збільшення маси тіла заборонене. Рекомендовано знижувати масу тіла при ОТ >88 см у жінок і >102 см у чоловіків.

Зниження маси тіла можна досягти за рахунок зменшення споживання висококалорійних продуктів, що зумовлює дефіцит калорій (до 300-500 ккал/день).

Рекомендації щодо фізичної активності

Будь-яка фізична активність асоціюється зі зниженням ризику ССЗ.

- Здорові дорослі повинні займатися 2,5-5 год на тиждень аеробною фізичною активністю середньої інтенсивності, або 30-60 хв у більшість днів, або 1-2,5 год на тиждень.
- Осіб, які ведуть малорухливий спосіб життя, необхідно заохочувати розпочинати тренувальні програми легкої інтенсивності.
- Аеробна фізична активність має проводитися декількома сеансами тривалістю ≥10 хв упродовж тижня (4-5 днів/тиж).
- Пацієнти, які перенесли ІМ, АКШ, стентування, хворі на стабільну стенокардію або серцеву недостатність, після консультації з лікарем повинні виконувати аеробні динамічні (нестатичні) фізичні навантаження помірної або значної інтенсивності з тривалістю сеансу 30 хв щонайменше тричі на тиждень. Пацієнтам, які ведуть малорухливий спосіб життя, тренувальну програму рекомендовано розпочати з легких фізичних вправ після оцінки можливих ризиків.

Рекомендації з корекції психосоціальних факторів

Рекомендована мультимодальна поведінкова стратегія, що включає освітні програми, фізичне тренування, психологічну терапію для усунення впливу психосоціальних факторів ризику. За наявності клінічно значущої депресії, тривоги, ворожості можна розглянути психо- та/або відповідну фармакотерапію для корекції афективних симптомів і поліпшення якості життя. Такий підхід може покращити настрій та підвищити якість життя.

Фармакотерапія як обов'язковий компонент первинної і вторинної серцево-судинної профілактики

Немедикаментозна профілактика ССЗ є базовим етапом будь-яких профілактичних заходів. З метою зниження ризику розвитку ССЗ та їх ускладнень у хворих високого СС-ризиків з АГ, ДЛП, ЦД, ожирінням, іншими ФР та їх поєднанням необхідним компонентом первинної профілактики є фармакотерапія: гіпотензивна (переважно на основі інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи – РААС), гіполіпідемічна (насамперед, статини, рідше – інші лікарські засоби), гіпоглікемічна (при ЦД).

Вторинна СС-профілактика передбачає використання фармакотерапії, спрямованої на покращення прогнозу пацієнтів: зниження ризику СС-ускладнень і смерті та збільшення тривалості життя. У рамках цього підходу застосовуються три групи медикаментів, яким притаманна здатність знижувати ризик розвитку СС-ускладнень у хворих з діагностованими ССЗ атеросклеротичного генезу приблизно на 20-25%: інгібітори РААС (ІАПФ або антагоністи рецепторів ангіотензину); статини; антитромбоцитарні препарати (переважно ацетилсаліцилова кислота).

Таблиця 4. Складові здорового харчування та принципи дієтотерапії

Складові здорового харчування	Принципи дієтотерапії
1. Насичені жирні кислоти обмежити до <10% добової калорійності, а у випадку ГХС – до 7%, їх потрібно замінювати поліненасиченими жирними кислотами. 2. Вміст трансненасичених жирних кислот має бути мінімальним. Не рекомендується вживати їх у складі продуктів промислового виробництва, їх вміст має складати <1% загальної енергетичної цінності добового раціону за рахунок продуктів природного походження. 3. Споживання холестерину в раціоні має бути знижене (300 мг/добу), особливо в осіб з високим рівнем холестерину в плазмі. 4. Споживання солі знизити до <5 г на день. 5. Споживання харчових волокон 25-40 г на день (зернові, овочі, фрукти), у тому числі 7-13 г розчинних волокон. 6. Щоденне споживання 200 г фруктів (2-3 порції). 7. Щоденне споживання 200 г овочів (2-3 порції). 8. Алкоголь обмежити до 20 г етанолу на день (2 бокали вина) для чоловіків та 10 г етанолу на день (1 бокал вина) для жінок за умови, що рівень ТГ не підвищений. 9. Риба має бути в меню щонайменше двічі на тиждень, при цьому один раз – жирних сортів.	1. Калорійність – 1800-2000 ккал, при ІМТ ≥29 кг/м² – 1200-1800 ккал. 2. Прийом їжі – до 18:00. 3. Харчування дрібними порціями і повільно, 3-4 рази на день. 4. Голодування – неприйнятний метод лікування ожиріння!
Примітка: 1 порція – 1 яблуко (або 1 банан, або 1 ківі тощо).	

Х. Хертерер, клиника Medical Park St. Hubertus, Бад-Висзе, Германия

Лечение люмбаго: быстрый регресс симптоматики за счет регенерации нервов

Периферическая патология, в особенности люмбаго, представляет собой частое патологическое явление в повседневной медицинской практике. Различные патофизиологические механизмы, такие как первичная сегментарная демиелинизация аксонов и их дегенерация, обуславливают снижение скорости нервной проводимости и уменьшение функциональной способности нейронов. Вследствие метаболических реакций уменьшается сечение аксонов.

Нейрорепаративные процессы связаны с ростом клеточной массы субстрата, поскольку требуют увеличения синтеза белка, а следовательно, РНК. Повышаются количество и активность незаменимых функциональных протеинов (например, фосфолипидов, которые входят в состав клеточных мембран нейронов) относительно экзогенных нуклеотидов. Комбинированные нуклеотиды, цитидин и уридин (Нуклео ЦМФ форте) являются активными физиологическими нейротрофными веществами, которые играют незаменимую роль в метаболических молекулярных процессах.

Целью нашего исследования было получить дополнительные данные о практической важности и эффективности терапии с использованием Нуклео ЦМФ форте. Для этого в ходе опроса привлеченных к исследованию ортопедов изучались вышеперечисленные параметры. Мы также выяснили, обеспечило ли применение нуклеотидов выраженное обезболивающее действие, позволившее уменьшить дозы принимаемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Результаты

Перед началом терапии 95% опрошенных ортопедов оценивали тяжесть симптоматики как среднюю и интенсивную. Большинство предшествующих исследований показали, что прием цитидина и уридина вызывает значительное увеличение среднего диаметра нервных волокон (более 37% миелиновой поверхности и свыше 25% поверхности аксонов). При этом 85% ортопедов, привлеченных к нашему исследованию, оценили данное экспериментальное открытие как важное для процессов восстановления при люмбаго. Другие исследования показали, что подобное лечение значительно увеличивает среднюю скорость нервной проводимости (увеличение примерно на 25%). Этот результат 94% опрошенных ортопедов оценили как важный для нервной регенерации при люмбаго. Значительное улучшение общей симптоматики отмечалось уже в 1-й день и достигало максимума на 3-й день лечения (рис. 1).

Оценка острых симптомов осуществлялась по шкале от 0 (отсутствие боли) до 10 (очень сильные боли) перед лечением и через 2 нед приема нуклеотидов.

Перед началом терапии 83% всех опрошенных сообщали о средних или очень сильных болях в состоянии покоя. После двухнедельного лечения нуклеотидами

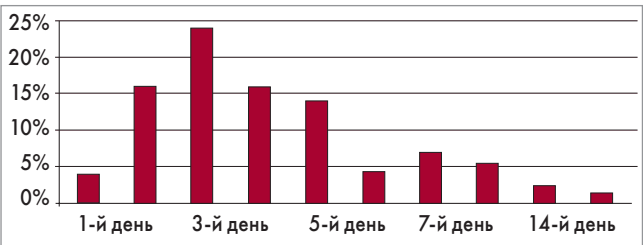


Рис. 1. Относительная частота проявления эффекта лечения Нуклео ЦМФ форте по сумме всех симптомов

лишь 5% специалистов наблюдали у своих пациентов боли средней силы, более 25% сообщали о полном отсутствии боли, что подтверждает эффективность этой терапии. Вынужденная поза, связанная с болевыми ощущениями, оценивалась врачами перед началом терапии по той же шкале боли от 0 до 10; среднее значение данного показателя равнялось 6,2. После двухнедельного лечения нуклеотидами симптоматика в среднем составляла лишь 1,4 балла, что соответствует улучшению до полного отсутствия боли или, в нескольких случаях, наличия лишь легких болевых ощущений. Аналогичные результаты наблюдались и в отношении других параметров, таких как ограничение движения, боли при надавливании на остистые отростки и мышечные контрактуры (табл.).

За счет лечения нуклеотидами цитидином и уридином (Нуклео ЦМФ форте) удалось значительно уменьшить дозы принимаемых НПВП, что подтвердили 74% врачей (рис. 2).

Благодаря терапии Нуклео ЦМФ форте отмечалось сокращение приема НПВП. При этом основанием для уменьшения дозы НПВП 31% опрошенных специалистов назвал большую эффективность нуклеотидов, 38% — быстрое улучшение симптоматики и 24% — относительно быструю возможность мобилизации пациентов.

Для лечения люмбаго рекомендуется следующая схема терапии Нуклео ЦМФ форте:

- по 1 ампуле внутримышечно в течение 6 дней, затем переход на поддерживающую терапию — по 2 капсулы 2 р/день в течение 15 дней;
 - в тяжелых случаях следует вводить внутримышечно по 1 ампуле в течение 6 дней и параллельно принимать по 1 капсуле 2 р/день, после чего переход на поддерживающую терапию — 1 капсула 2 р/день в течение 15 дней.
- Необходимо отметить, что 84% практикующих врачей считают эти рекомендации целесообразными.

Таблица. Динамика патологической симптоматики на фоне терапии Нуклео ЦМФ форте

Симптомы	До лечения*	После лечения*
Боли при нагрузке	7,3	2,1
Боли в состоянии покоя	6,2	1,3
Ограничение движения	6,4	1,7
Вынужденная поза	6,2	1,4
Мышечное напряжение	6,5	1,5
Боли при надавливании на остистые отростки	5,2	1,3

Примечание: *оценка средних показателей по шкале боли от 0 (отсутствие боли) до 10 (очень сильные боли) до лечения и после 2 нед терапии.

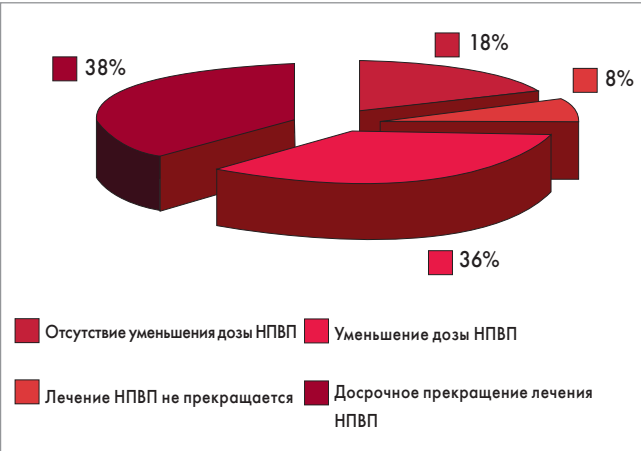


Рис. 2. Использование НПВП при терапии Нуклео ЦМФ форте

Выводы

Комбинированное лечение люмбаго цитидином и уридином (Нуклео ЦМФ форте) эффективно благодаря действию этих нуклеотидов на молекулярном уровне. Происходит ускорение нервной регенерации, что выражается в значительном увеличении сечения нервных волокон и скорости нервной проводимости. При этом данные эффекты ассоциируются с улучшением клинической симптоматики. Настоящие результаты подтверждают эффективность и практическое значение этой терапии. Большинство врачей констатировали существенное уменьшение симптоматики уже в течение первых 3 дней. Удалось значительно уменьшить дозу принимаемых НПВП.

Таким образом, в лечении люмбаго применение нуклеотидов является альтернативной терапией, имеющей важное значение и характеризующейся минимумом побочных эффектов.

Нуклео ЦМФ форте

ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

Показання. Лікування невропатій кістково-суглобового (ішіас, радикуліт), метаболічного (алкогольного, діабетичного полінейропатія), інфекційного походження (оперізувальний лишай) та параліч Белла. Невралгія лицьового, трищелевого, міжреберної невралгія, люмбаго.
Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, включаючи висипки, свербіж шкіри, гіперемію шкіри.
Протипоказання. Відомі алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

* Pankiv VI. Clinical experience of Nucleo CMP Forte use in diabetic polyneuropathy [Article in Ukrainian] Int. Journal Endocrinol. 2008;6(18):23-25
Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики

Р.П. № UA/3396/01/01

Р.П. № UA/3396/02/0

- Відновлює передачу нервового імпульсу
- Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів

Зв'язок між фармакотерапією та довгостроковим контролем болю у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба: систематичний огляд і метааналіз

Остеоартрит (ОА) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань і провідною причиною стійкої втрати працездатності в усьому світі. Ефективне ведення ОА потребує довгострокових стратегій лікування, спрямованого на контроль симптомів (біль, обмеження фізичної функції) та сповільнення структурних змін суглобів. У попередніх оглядах терапевтичних втручань при ОА приділяли увагу зазвичай короткостроковому контролю болю без урахування віддалених результатів. Отже, завданням цієї роботи було здійснити систематичний пошук і огляд рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) для кількісної оцінки довготривалої ефективності фармакотерапії ОА колінного суглоба – найпоширенішої локалізації захворювання, яка також найчастіше призводить до непрацездатності.

Методи

В електронних базах даних MEDLINE (PubMed), Scopus, EMBASE, Web of Science та Cochrane CENTRAL виконали пошук досліджень, опублікованих до 30 червня 2018 р. До метааналізу включали рандомізовані плацебо-контрольовані та прямі порівняльні дослідження фармакологічних втручань при ОА, в яких оцінювався принаймні 1 з таких показників: біль у колінному суглобі, фізична функція та/або радіологічне звуження суглобової щілини. Тривалість досліджень мала становити щонайменше 1 рік, що, згідно з науковими та регуляторними критеріями, відповідає поняттю «довгострокове лікування».

Первинною кінцевою точкою обрали зміну болю в колінному суглобі в кінці лікування (через ≥ 12 міс) порівняно з вихідним значенням, оскільки контроль болю є найважливішим показником ефективності лікування з погляду лікарів і пацієнтів. Як вторинні кінцеві точки оцінювали зміну фізичної функції та структури суглобів.

Результати

Загалом було оцінено 8166 публікацій, з яких 47 РКД ($n=22\,037$ пацієнтів) відповідали встановленим критеріям і були включені до метааналізу. У цих РКД вивчалися 33 фармакологічні втручання, зокрема анагетика, антиоксиданти; препарати, що впливають на кістку; нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП); внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти (ГК) і кортикостероїдів; симптом-модифікуючі препарати повільної дії (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis – SYSADOA) та препарати з імовірною хворобомодифікуючою дією.

Щодо засобів класу SYSADOA, рецептурний препарат – патентований кристалічний глюкозаміну сульфат (Дона®, MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH; далі – глюкозаміну сульфат) – оцінювали окремо від інших глюкозамінів (глюкозаміну гідрохлориду з/без сульфату натрію, зокрема у формі дієтичних добавок). Це було необхідно з огляду на важливі молекулярні відмінності, а також різну

клінічну ефективність відповідно до результатів попередніх метааналізів.

Тридцять один препарат оцінювали стосовно впливу на біль, 13 – на фізичну функцію та 16 – на структуру суглоба. Дослідження тривали від 1 до 4 років. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів були репрезентативними для типової популяції хворих на ОА колінного суглоба: середній вік – 55-70 років, переважно жінки (70%), індекс маси тіла – у діапазоні надмірної ваги або ожиріння (27-30 кг/м²), тривалість захворювання – від 2 до 11 років.

Головний статистичний аналіз виконували для всіх досліджень та окремо для досліджень з високою методологічною якістю (шляхом виключення досліджень з високою ймовірністю систематичної похибки). Зв'язок між фармакологічним втручанням та зміною параметрів хвороби (болю, фізичної функції та структури суглобів) оцінювали за допомогою стандартизованої різниці середніх (standardized mean difference, SMD) та поверхні під кумулятивною кривою розподілення (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) з відповідними 95% довірчими інтервалами (ДІ). Значення SMD можуть коливатися від 0 до 1,0 (або до -1,0); що більше відрізняється SMD від 0, то більша різниця між експериментальною та контрольованою групами. Якщо SUCRA дорівнює 0, то лікування вочевидь є найгіршим, якщо 1 – найліпшим.

Первинна кінцева точка

У 42 дослідженнях з оцінки болю найчастіше застосовували шкалу WOMAC та візуальну аналогову шкалу. Зв'язок між лікуванням і зменшенням болю був відзначений лише для НПЗП ціелекоксибу та SYSADOA глюкозаміну сульфату (SMD -0,18 та -0,29 відповідно). Проте коли дані були проаналізовані як середня різниця за нормалізованою шкалою від 0 до 100, ціелекоксиб уже не асоціювався зі зменшенням болю, натомість ефект глюкозаміну сульфату залишився достовірним (рис. 1). Разом з тим після виключення досліджень з високою ймовірністю систематичної похибки знеболювальний ефект ціелекоксибу втрачав достовірність на відміну від такого глюкозаміну сульфату.

Серед досліджень з високою методологічною якістю глюкозаміну сульфат мав найвищу ймовірність бути найліпшим довгостроковим лікуванням (SUCRA 0,92 порівняно з 0,79 для ціелекоксибу (рис. 2). Для внутрішньосуглобових ін'єкцій комбінації ГК та кортикостероїдів показник SUCRA становив 0,88, проте ця комбінація вивчалася лише в 1 дослідженні та 95% ДІ був досить широким. Окреме застосування ГК і кортикостероїдів було менш ефективним.

У парному порівнянні в межах досліджень з високою методологічною якістю глюкозаміну сульфат асоціювався зі зменшенням болю порівняно з деякими НПЗП (наприклад, диклофенаком і рофекоксибом) та іншими сполуками (зокрема, хондроїтинсульфатом), натомість різниця для решти порівнювальних пар не була достовірною.

Вторинні кінцеві точки

Порівняно з плацебо глюкозаміну сульфат асоціювався зі значним поліпшенням фізичальної функції (SMD -0,32). Усі інші фармакологічні втручання суттєво не впливали на цей параметр.

Рис. 1. Довгострокова ефективність фармакотерапії щодо болю в колінному суглобі в пацієнтів з ОА

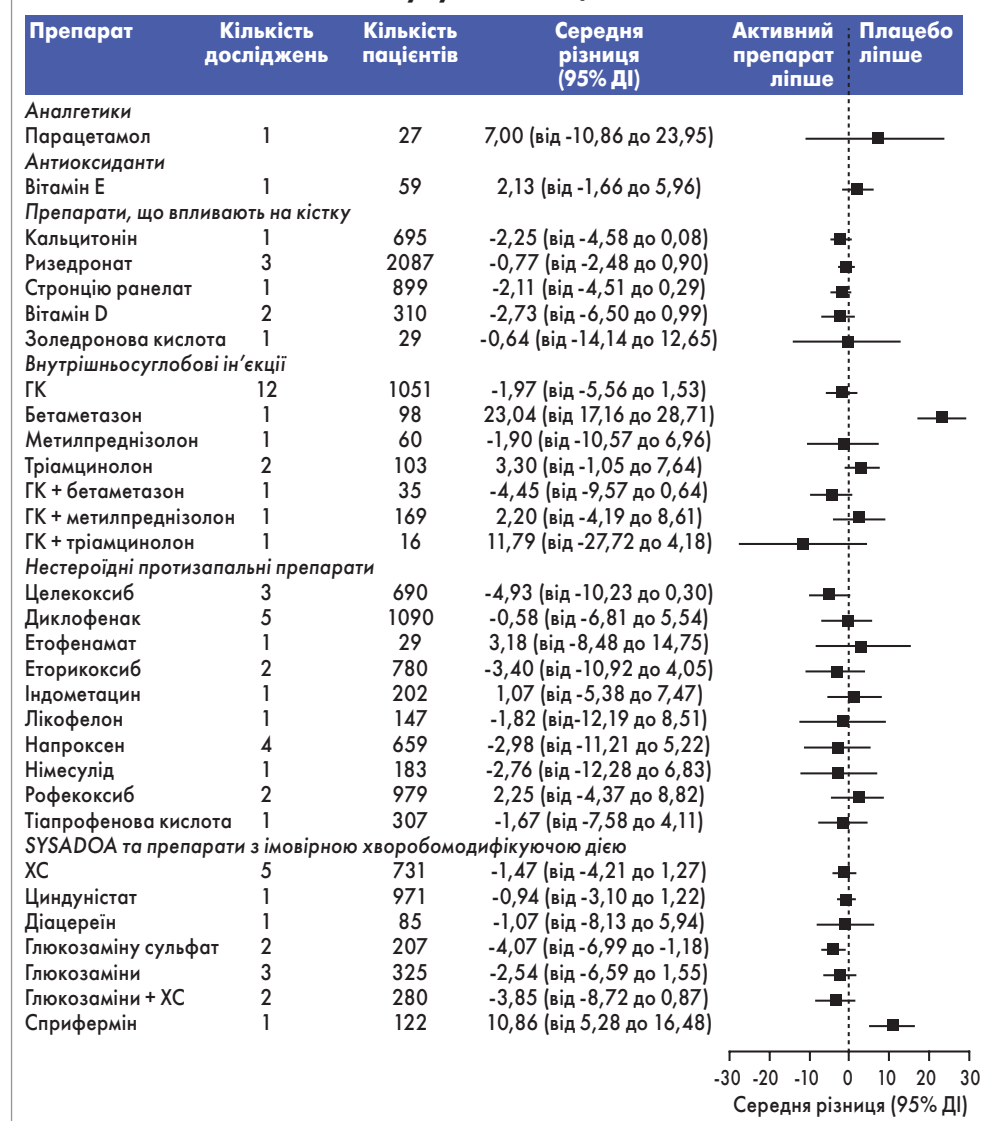
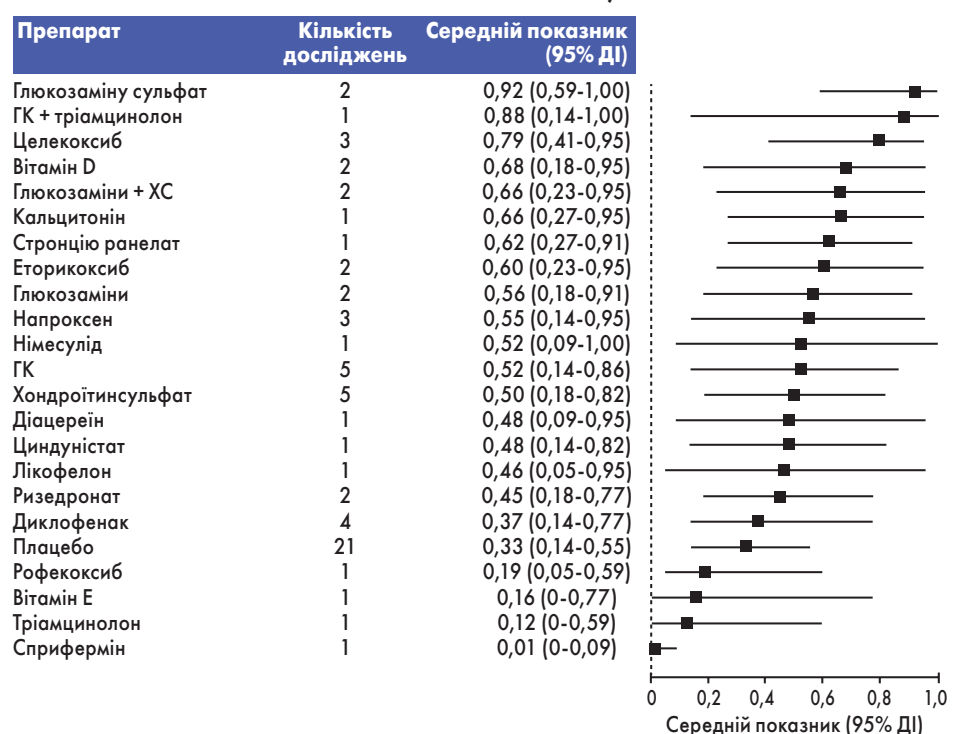


Рис. 2. Поверхня під кумулятивною кривою розподілення (SUCRA) щодо впливу на біль у колінному суглобі (дослідження з високим ризиком похибки виключені)



Примітка: SUCRA=0 – лікування вочевидь є найгіршим, SUCRA=1 – лікування вочевидь є найкращим.

Стосовно впливу на звуження суглобової щілини, найвищу ефективність порівняно з плацебо продемонстрував глюкозаміну сульфат (SMD -0,42). Менш виражений, хоча й статистично значимий вплив на цей параметр було відзначено для хондроїтинсульфату та стронцію ранелату (SMD -0,20).

Глюкозаміну сульфат знову мав найвищу ймовірність бути найкращим лікуванням для поліпшення фізичної функції на підставі значень SUCRA. Крім того, глюкозаміну сульфат значно поліпшував фізичну функцію в парних порівняннях з багатьма іншими препаратами, зокрема глюкозамінами та їх комбінацією з хондроїтинсульфатом. Вітамін D мав другий найвищий показник SUCRA, проте значення SMD було низьким.

Щодо показника SUCRA для звуження суглобової щілини, найефективнішим виявився глюкозаміну сульфат, він також асоціювався з поліпшенням структури суглобів порівняно з більшістю інших втручань. Наступними після глюкозаміну сульфату за ефективністю були хондроїтинсульфат і стронцію ранелат.

Аналізи чутливості, в яких оцінювання даних обмежувалося певними дослідженнями (лише пероральне або ін'єкційне плацебо, сліпі дослідження, РКД з альтернативними статистичними методами тощо), повністю підтвердили перевагу глюкозаміну сульфату щодо всіх кінцевих точок.

Обговорення

Систематичний огляд з мережевим метааналізом довготривалих (≥ 12 міс) досліджень продемонстрував, що в пацієнтів з ОА колінного суглоба зі зменшенням болю асоціювалися celecoxib (НПЗП) та глюкозаміну сульфат (SYSADOA), проте зв'язок для celecoxibu був слабким і втрачав достовірність, якщо зважати лише на дослідження з високою методологічною якістю. Глюкозаміну сульфат також асоціювався з поліпшенням фізичної функції та структури суглобів.

НПЗП залишаються найбільш застосовуваними засобами для лікування ОА. У РКД тривалістю ≤ 12 тиж вони асоціювалися з помірним впливом на біль порівняно з плацебо або парацетамолом і рекомендуються для використання міжнародними настановами. Проте з міркувань безпеки ці препарати можна призначити лише короткочасно або в інтермітуючому режимі. У проведеному метааналізі celecoxib був єдиним НПЗП, який асоціювався з довгостроковим зменшенням болю, проте цей ефект був слабким і не спостерігався в дослідженнях з високою методологічною якістю (або якщо результати представити на шкалі від 0 до 100). Фізична функція на тлі лікування celecoxibом не поліпшувалася.

Вважається, що celecoxib має кращу довготривалу гастроінтестинальну переносимість і не асоціюється з підвищеним кардіоваскулярним ризиком порівняно з неселективними НПЗП. Попри це, зважаючи на відому небезпеку порівняно з плацебо, слабкий зв'язок celecoxibu з поліпшенням симптомів ОА та відсутність такого зв'язку для інших НПЗП, було б зарано рекомендувати НПЗП для тривалого лікування ОА. До того ж жоден із НПЗП не поліпшував структуру суглобів.

Комбінація внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК і кортикостероїдів мала помірний та дуже варіабельний зв'язок з болем. У попередньому метааналізі було встановлено різноспрямований вплив цих препаратів на ОА колінного суглоба. Так, внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів асоціювалися з більшою користю в перші тижні лікування, натомість ін'єкції ГК демонстрували кращий ефект після 3–6 міс спостереження.

Утім, результати проведеного метааналізу не підтвердили довгостроковий знеболювальний ефект ГК. Внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів

на сьогодні застосовують у разі загострення ОА колінного суглоба, проте наведені результати не показали користі від періодичних ін'єкцій цих препаратів у довгостроковій перспективі.

Парацетамол є доступним анальгетиком, але, як свідчить проведений метааналіз, він не асоціюється зі зменшенням болю в разі тривалого використання. Крім того, сучасні клінічні настанови піддають сумніву його довгострокову безпеку.

Метааналіз продемонстрував, що глюкозаміну сульфат сповільнює звуження суглобової щілини, тобто забезпечує хворобомодифікуючу дію; наступними за вираженістю цього ефекту були хондроїтинсульфат і стронцію ранелат. Міжнародна робоча група ESCO рекомендує призначати патентований кристалічний глюкозаміну сульфат або хондроїтинсульфат як перший крок у довгостроковому

фармакологічному веденні ОА колінного суглоба. Слід зауважити, що метааналіз не підтвердив зв'язку між застосуванням хондроїтинсульфату та довгостроковим поліпшенням симптомів.

Стронцію ранелат схвалений тільки у Європі та лише для лікування остеопорозу, і його використання є обмеженим через проблеми з кардіоваскулярною безпекою. Препарати, які діють на кісткову тканину, вивчалися у дослідженнях при ОА з огляду на їх здатність поліпшувати метаболізм субхондральної кістки. Проте жоден з цих препаратів не продемонстрував впливу на суглобову щілину. Те саме стосується й інших лікарських засобів, зокрема так званих препаратів з імовірним хворобомодифікуючим ефектом.

Результати першого метааналізу довгострокових досліджень ОА колінного суглоба

показали, що серед 33 фармакологічних втручань лише патентований кристалічний глюкозаміну сульфат послідовно асоціювався зі статистично й клінічно значимим зменшенням болю, поліпшенням фізичної функції та сповільненням звуження суглобової щілини, натомість інші глюкозаміни не продемонстрували подібних корисних ефектів. Ці результати добре узгоджуються з раніше опублікованими метааналізами, в які включали переважно короткострокові дослідження.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Gregori D., Giacovelli G., Minto C. et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018 Dec 25; 320 (24): 2564-2579.

Переклад з англ. Олексій Терещенко



Дона®

Глюкозаміна сульфат

Дона – патентованный кристаллический глюкозамин сульфат (пКГС), стабильное соединение²

Глюкозамин сульфат нестабильное соединение

Глюкозамин гидрохлорид³

Единственный глюкозамин, эффективность которого в лечении остеоартроза доказана клиническими исследованиями¹

Пик концентрации в плазме

8,9 µM

Концентрация в синовиальной жидкости

4,34 µM

Пик концентрации в плазме

2,7 µM

Концентрация в синовиальной жидкости

нет данных

$T_{1/2}$

15ч

$T_{1/2}$

2,5ч

Только пКГС достигает эффективной концентрации и имеет необходимый период полувыведения

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА® (DONA®)

Склад: Порошок для орального розчину. Діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг; еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; допоміжні речовини: аспартам (Е 951), сорбіт (Е 420), кислота лимонна безводна, макрогол 4000. Розчин для ін'єкцій. Діюча речовина: 2 мл розчину (ампула А) містить кристалічного глюкозаміну сульфату 502,5 мг; еквівалентного глюкозаміну сульфату 400 мг; та натрію хлориду 102,5 мг; допоміжні речовини: лідокаїн гідрохлорид, вода для ін'єкцій; розчинник (ампула В) містить допоміжні речовини: діетаноламін, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок для орального розчину; розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** Порошок для орального розчину: білий кристалічний порошок без запаху. Розчин для ін'єкцій: ампула А з коричневим прозорим склом містить безбарвну чи світло-коричневую рідину прозорого рідину без суспендованих часток; ампула В (розчинник) із безколірного прозорого скла містить безбарвну прозору рідину без суспендованих часток; ампула А+В (розчин для ін'єкцій) – світло-коричневого кольору прозорий розчин, що не містить суспендованих часток. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїди протизапальні та протирематичні засоби. Код АТХ М01А Х05. **Показання.** Лікування симптомів остеоартриту, тобто болю й функціонального обмеження. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до глюкозаміну чи до будь-якого з допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, схильність до кровотеч. Порошок для орального розчину містить аспартам і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетуриєю. Препарат DONA® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молоски, оскільки діюча речовина отримана з молосків. До складу ін'єкційної форми препарату входить допоміжна речовина лідокаїн, яка має такі протипоказання: кардіогенний шок, виражена артеріальна гіпотензія, тяжка форма хронічної серцевої недостатності, зникла функція лівого шлуночка, атриовентрикулярна блокада ІІ-ІІІ ступеня, тяжка брадикардія, розлади згортання крові, синдром Волфа-Паркінсона-Уайта, синдром Адамса-Токеса, судороги в анамнезі, спричинені застосуванням лідокаїну, синдром слабкості синусового вузла, тяжкі порушення функції печінки, гіпоксемія, міастенія, інфекції в місці ін'єкції, підвищена чутливість до інших анестетиків амідного типу. **Побічні реакції.** Кожної оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу: дуже часто – $\geq 1/10$, часто – від $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$, нечасто – від $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$, рідко – від $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$, дуже рідко – $\leq 1/10000$, невідомої частоти – частота не може бути оцінена з достатніх даних. З боку травної системи: часто – біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота; з боку нервової системи: часто – головний біль, сонливість, втомированість, невідомої частоти – запаморочення; з боку імунної системи: невідомої частоти – алергічні реакції; з боку органів зору: невідомої частоти – розлади зору; з боку шкіри та її структур: нечасто – еритема, свербіж, висипання; невідомої частоти – ангіоневротичний набряк, кропив'янка, випадіння волосся. **Термін придатності.** Порошок для орального розчину – 3 роки. Розчин для ін'єкцій – 2 роки. Дата закінчення терміну дії діюча тільки для продукції в неушкодженій заводській упаковці в разі правильного її зберігання. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. **Упаковка.** Порошок для орального розчину. Саше з тришарового матеріалу, що складається з паперу/алюмінію/поліетилену, сплавлених разом нагріванням із чотирьох боків. По 20 або 30 саше в картонній коробці. Розчин для ін'єкцій. Ампула А: з коричневого прозорого скла містить 2 мл діючої речовини. Ампула В: з безбарвного прозорого скла містить 1 мл розчинника. 6 ампул А та 6 ампул В з розчинником упаковано у футляр із ПВХ і картонну коробку. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ізраїль. / Біологічні Італія Лібораторі С.р.л., Італія. РТ. ЦА/0578/01/01 до 03.07.2019. ЦА/4178/01/01 до 04.12.2020. **ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.**

Література. 1. Roman-Bias J.A., Castaneda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. Therapy. 2010, Nov;7(6):591-604. 2. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giacovelli G., Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. Osteoarthritis Cartilage. 2005 Dec;13(12):1041-9. 3. Jackson C.G., Pias A.H., Sandy J.D., Hua C., Kim-Rolands S., Barnhill J.G., Harris C.L., Clegg D.O. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Mar;18(3):297-302.

МЕДА Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ (A Mylan company)
Представительство в Украине и странах СНГ
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57-Б, этаж 6.
www.meda.ua

Роль метаболічних препаратів у комплексній терапії серцево-судинних захворювань

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають провідні місця в структурі смертності, інвалідизації та втрати працездатності в усьому світі, у тому числі в Україні. Щороку ССЗ зумовлюють приблизно третину всіх летальних наслідків на планеті (Roth G.A. et al., 2017).

Факторами ризику ССЗ є похилий/старечий вік, обтяжений сімейний анамнез, ожиріння, недостатня фізична активність, нераціональне харчування, куріння, високий артеріальний тиск, гіперхолестеринемія (National Heart, Lung, and Blood Institute, 2015). Незважаючи на наявність дієвих профілактичних стратегій, поширеність ССЗ у глобальному масштабі зростає. Одна з причин цього — постаріння світової популяції.

Важливі позиції в комплексному лікуванні ССЗ посідають засоби метаболічного спрямування. Метаболічна терапія в разі ССЗ ґрунтується на призначенні ендогенних речовин з метою посилення процесів обміну в клітинах. Є два основні різновиди метаболічної терапії: створення надлишку речовини з метою змищення рівноваги ферментних реакцій у необхідному напрямі та корекція абсолютного чи відносного дефіциту речовини. Отже, метаболічна терапія суттєво відрізняється від стандартної фармакотерапії ССЗ (інгібітори

ангіотензинперетворювального ферменту, β-блокатори, статини, блокатори кальцієвих каналів), переважно спрямованої на блокування певних клітинних процесів (Nadj A. et al., 2007).

Піонером у царині досліджень метаболізму серця вважають Річарда Бінга, який ще в середині ХХ ст. проголосив, що цей орган є більш ніж помпою і потребує значної кількості енергії (Bing R.J. et al., 1953, 1954). Відтоді метаболічні препарати вважаються невід'ємною складовою комплексного лікування ССЗ. Наразі виявлені численні розлади обміну речовин у міокарді, що супроводжують ССЗ, зокрема серцеву недостатність (СН). Деякі автори характеризують серце пацієнта із СН як «мотор без пального» (Neubauer S., 2007).

Серце ссавців, у т. ч. людини, безперервно скорочується, отже, потребує інтенсивного енергопостачання. Оскільки власний запас енергоємних фосфатів у кардіоміоцитах (КМЦ) є вкрай малим, між достатньою продукцією

аденозинтрифосфату (АТФ) та повноцінною скоротливою функцією серцевого м'яза існує тісний зв'язок (Kolwicz S.C. et al., 2013). Високі енергетичні потреби міокарда особливо складно задовольнити в разі голодування, зростання фізичного навантаження, наявності гострого та хронічного стресу. У таких умовах серце часто змінює основний субстрат енергообміну, що спершу дозволяє підтримати достатній рівень енергії, але надалі виснажує міокард та призводить до розвитку його дисфункції (Ritterhoff J., Tian R., 2017).

Для підтримання сталої скоротливої активності міокард гідролізує понад 6 кг АТФ щодня, що перевищує масу самого серця в 15–20 разів (Shen W. et al., 2010). У фізіологічних умовах близько 95% енергії серця отримується шляхом продукції АТФ під час окисного метаболізму в мітохондріях, решта (5%) утворюється в ході гліколізу (Lopaschuk G.D. et al., 2010). Одним із чинників несприятливих змін енергообміну серця є порушення окисного метаболізму мітохондрій, яке призводить до зниження рівня АТФ та фосфокреатину з подальшим формуванням енергодефіциту та порушень роботи серця (Zhabyeyev P. et al., 2013). У відповідь на погіршення окисного метаболізму зростають захоплення глюкози та гліколіз, що призводить до утворення лактату та протонів, наявність яких погіршує ефективність роботи серця на молекулярному рівні. Ендоміокардіальна біопсія дозволила виявити істотну кореляцію між умістом АТФ та анатомо-функціональними показниками лівого шлуночка (Rengo F. et al., 1993). Ці факти підтверджують важливість застосування в лікуванні ССЗ АТФ, біодоступність якого відіграє центральну роль у регуляції скоротливості міокарда.

Серце здатне утилізувати усі класи енергетичних субстратів, у т. ч. вуглеводи, ліпіди, амінокислоти та кетонів тіла, переробляючи їх на АТФ у мітохондріях КМЦ. Об'єм мітохондрій становить близько третини об'єму клітин міокарда, що є найбільшим показником серед усіх клітин тіла (Schaper J. et al., 1985). Слід зазначити, що у фізіологічних умовах головні джерела енергії КМЦ — ацил-КоА та піруват, які є первинними метаболітами жирних кислот і вуглеводів відповідно. Участь кетонів тіл й амінокислот у загальному окисному метаболізмі серця є значно нижчою через низьку доступність цих субстратів за звичайних умов (Jeffrey F.M. et al., 1995; McNulty P.H. et al., 2000; Wentz A.E. et al., 2010).

Хоча під час розпаду глюкози шляхом гліколізу утворюється переважно піруват, інші проміжні продукти цього циклу реакцій також беруть участь в енергообміні серця. Зокрема, глюкозо-6-фосфат вступає в реакції пентозофосфатного шляху з утворенням нікотинамід-аденін-динуклеотидфосфату (НАДФ)

(Zimmer H.G., 1996). Останній є необхідним компонентом антиоксидантного захисту, оскільки бере участь у підтриманні достатнього рівня відновленого глутатіону (Wu G. et al., 2004). Ключову роль в енергетичному метаболізмі КМЦ відіграє НАД, виступаючи акцептором та донатором електронів у процесах обміну з НАДФ (Canto C. et al., 2015).

Крім підтримання балансу з НАДФ, НАД є компонентом реакцій гліколізу та окисного фосфорилування, а також коферментом широкого спектра ензимів (Canto C. et al., 2015). Виснаження пулу НАД призводить до зсуву редокс-рівноваги на користь НАДФ, мітохондріальної дисфункції та смерті клітин (Wheaton W.W. et al., 2011; van Wijk S.J. et al., 2005; Alano C.C. et al., 2010), натомість збільшення концентрації цієї речовини поліпшує функціонування тканин (Canto C. et al., 2012; Gomes A.P. et al., 2013; Gero D., Szabo C., 2015). НАД може синтезуватися de novo з триптофану та нікотинової кислоти (ніацину), отриманих з продуктів харчування, однак більшість клітинних запасів НАД утворюються в процесі переробки вільного нікотинамід-аденіну. Введення метаболітів нікотинамід-аденіну посилює виживаність лабораторних тварин після реанімаційних заходів (Sims C.A. et al., 2018).

Продукти проміжних метаболічних реакцій у міокарді здатні виконувати епігенетичні функції, зокрема регулювати ацетилювання білків-гістонів і метилювання ДНК. Коливання концентрацій цих продуктів здатне бути сигналом для змін експресії генів, тобто модуляції епігенома (Keating S.T., El-Osta A., 2015; Janke R. et al., 2015). Кофактором одного з головних ферментів метилювання ДНК — метіонінсинтази — є ціанокобаламін (вітамін B₁₂). Цикл утворення цього вітаміну складається приблизно з 30 опосередкованих ферментами реакцій і можливий лише в бактерійних організмах. Отже, більшість еукаріотів потребує зовнішніх джерел його надходження. Окрім метіонінсинтази, ціанокобаламін є коферментом метилмалоніл-КоА-мутази, що бере участь у реакціях ізомеризації (Smith A.D. et al., 2018).

Більшість ССЗ супроводжується патологічною гіпертрофією серця, що є мальадаптивною відповіддю на хронічне патологічне навантаження та зрештою зумовлює СН. Процес гіпертрофії є надзвичайно складним і передбачає широкий спектр структурних і функціональних змін у КМЦ (Glennon P.E. et al., 1995).

У разі патологічної гіпертрофії та ремоделювання міокарда метаболізм серця також зазнає своєрідного переформування, що полягає в зменшенні окиснення жирних кислот і збільшенні залежності від метаболізму глюкози (Akki A. et al., 2008; Allard M.F. et al., 1994; Barger P.M., Kelly D.P., 1999; Young M.E. et al., 2001). Надзвичайно важливим коферментом трьох ключових ензимів

Кокарніт

ПІДТРИМУЄ
ЖИТТЯ
КЛІТИНИ

КОМПЛЕКСНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ ПРЕПАРАТ*

20 мг НІКОТИНАМІД 50 мг КОКАРБОКСИЛАЗА 0,5 мг ЦІАНОКОБАЛАМІН 10 мг АТФ + гліцин

* КОКАРНІТ. Склад: діючі речовини: для препарату — нікотинамід, кокарбоксилаза, ціанокобаламін, динаміро аденозин трифосфат тригідрат; для розчинника — лідокаїн гідрохлорид. Показання. Неврити, неуропатії (у т. ч. при цукровому діабеті, периферичній анемії), невралгії різного походження; міалгія, ішіалгія; пом'якшення, радикуліт; бурсити, тендиніти; ішемічна хвороба серця; міокардити; міокардіопатії. Протипоказання. Для препарату Кокарніт: підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату; кардіогенний шок та інші види шоку; декомпенсована серцева недостатність, синдром пролонгації інтервалу QT, тяжкі форми брадикардії, атріовентрикулярна блокада І–ІІ ступеня, гострий інфаркт міокарда, артеріальна гіпотензія, тяжкі форми артеріальної гіпертензії, геморагічний інсульт, обструктивні захворювання бронхолегеневої системи; гіперкаліємія, гіпермагніємія, тяжкі форми бронхіальної астми; еритремія, еритроцитоз, новоутворення, за винятком випадків, що супроводжуються мегалобластичною анемією та дефіцитом вітаміну В₁₂; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Побічні реакції. При застосуванні препарату Кокарніт можливі наступні прояви побічних реакцій: головний біль, запаморочення, короточасна втрата свідомості, відчуття стиснення у голові; нечіткість зору; тахикардія, біль у ділянці серця, артії, брадикардія; задиха, бронхоспазм; нудота, металевий присмак у роті, посилення моторики травного каналу. Відчуття жару, нездухання, гарячка, підвищена пітливість, біль у руках, спині. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ЕЛПІКО, Єгипет. Заявник. УОРПД МЕДІЦИН ЛІМІТЕД, Велика Британія. ЗАТВЕРДЖЕНО наказ Міністерства охорони здоров'я України №873 від 20.11.2014 р. РП №УА/8392/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціальних заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Додаткова інформація за тел.: (044) 495 25 30 • e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

обміну глюкози, а саме піруватдегідрогенази та α -кетоглутаратдегідрогенази (в циклі Кребса), а також транскетоллази в пентозофосфатному циклі, є тіаміну дифосфат — активна форма тіаміну (кокарбоксилази) (Yu Q. et al., 2018). Отже, при патологічних станах кардіо-васкулярної системи зростає вагомість ролі тіаміну, АТФ та НАД.

Перехід з окиснення жирних кислот на утилізацію глюкози збільшує ефективність застосування кисню в синтезі АТФ, тому вважається сприятливим (Burkhoff D. et al., 1991; Korvald C. et al., 2000). Така зміна метаболізму особливо важлива в разі СН, спричиненої хронічними ішемічними змінами в серці, яка супроводжується гіпоксією.

Відомо, що патологічна гіпертрофія міокарда асоціюється з виснаженням його енергетичних запасів (Liao R., 1996; Tian R. et al., 1997). Спочатку знижуються запаси фосфокреатину, з прогресуванням компенсованої гіпертрофії до клінічно явної СН відзначається значне зменшення вмісту АТФ (Ingwall J.S., 2009; Neubauer S., 2007). Сучасні дослідження підтверджують гіпотезу, що енергетичне голодування КМЦ бере участь у розвитку та прогресуванні СН (Ingwall J.S., 2009; Neubauer S., 2007; Ingwall J.S., Weiss R.G., 2004). Дослідження на тваринах підтвердили, що метаболічне ремоделювання гіпертрофованого серця пов'язане зі зниженням синтезу АТФ під час окисних реакцій (Allard M.F. et al., 1994). Крім того, надходження глюкози до КМЦ контролюється інсуліном, отже, часто наявна в пацієнтів із ССЗ інсуліно-резистентність зменшує біодоступність глюкози, перешкоджаючи повноцінному синтезу АТФ (Nikolaidis L.A. et al., 2004; Swan J.W. et al., 1997).

Загалом наявні на сьогодні докази свідчать, що посилення утилізації глюкози в гіпертрофованому серці та в разі СН на початку є компенсаторним, тобто поліпшує функціонування міокарда, однак надалі подібна метаболічна перебудова лише поглиблює СН, прискорюючи зниження скоротливої функції.

Таким чином, останніми роками знання медичної спільноти стосовно енергообміну серця за фізіологічних та патологічних умов значно поглибилися, дозволивши зрозуміти метаболічне підґрунтя функціонування міокарда. Саме зазначене підґрунтя зумовлює важливість метаболічної терапії в комплексному лікуванні ССЗ. У сучасному арсеналі засобів для боротьби з енергодефіцитом серця гідне місце посідає Кокарніт (World Medicine Limited, Велика Британія), що містить 20 мг нікотинамід, 50 мг кокарбоксилази, 0,5 мг ціанокобаламіну та 10 мг динатрію аденозинтрифосфат тригідрату в одній ампулі. Зазначені інгредієнти є ендогенними сполуками, які беруть активну участь в обміні речовин у різноманітних клітинах організму, передусім у КМЦ, вступаючи в процеси енергетичного забезпечення на різних його етапах.

Поза сумнівом, метаболічна терапія є необхідною складовою лікування патологічних станів серцево-судинної системи. Компоненти препарату Кокарніт безпосередньо включаються в реакції енергообміну міокарда, є коферментами низки ензимів, беруть участь у різноманітних біохімічних каскадах кардіоміоцитів, протидіють окисному стресу та запаленню.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Фторхінолони при серцево-судинній патології

Управління з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) попереджає, що використання фторхінолонів може збільшити ризик розвитку аневризми аорти.

FDA закликає медичних працівників уникати призначення цих антибіотиків пацієнтам з аневризмою аорти або з факторами підвищення ризику її виникнення, такими як атеросклеротичні захворювання периферичних судин, гіпертонія, деякі генетичні стани, наприклад синдром Марфана і синдром Елерса-Данлоса, а також людям похилого віку.

Спеціалісти стверджують, що в пацієнтів із зазначеними хворобами вдвічі вища ймовірність виникнення аневризми та розшарування аорти при призначенні фторхінолонів. Для пацієнтів з аневризмою аорти або з ризиком її виникнення користь від антибіотиків не перевищує цей ризик, і необхідно розглянути альтернативне лікування.

Попередження FDA ґрунтується на даних про побічні ефекти фторхінолонів та результатах чотирьох сучасних досліджень, які доводять підвищений ризик виникнення аневризми або розшарування аорти при застосуванні цих препаратів, що може призвести до небезпечної кровотечі або навіть смерті.

Головні фактори цього підвищеного ризику не визначені. Фоновий ризик аневризми аорти також може варіювати в залежності від групи населення – від 9 випадків / 100 тис. осіб на рік у загальній популяції до 300 випадків / 100 тис. осіб на рік у пацієнтів із найвищим ризиком.

FDA рекомендує призначати фторхінолони тільки в разі небезпечних для життя бактеріальних інфекцій, таких як пневмонія або внутрішньочеревні інфекції, але існують інші серйозні ризики, пов'язані з цими препаратами, які необхідно ретельно зважувати при розгляданні їх використання.

Проблеми медичної етики

Деякі аспекти медицини, такі як відносини між пацієнтом і лікарем, мають фундаментальні та морально-етичні позачасові цінності. Однак медицина не стоїть на місці, тому лікарі повинні бути готові до відповідних змін. У новому сьомому виданні «Посібника з етики» розглядаються проблеми в галузі медичної етичної науки, що виникають найчастіше, а також інші актуальні етичні питання. Основні зміни включають нові або розширені розділи з електронних комунікацій; етики телемедицини; етики електронних медичних карт; доказової медицини і генетики; соціальних медіа та професійної онлайн-діяльності; волонтерства лікаря; захисту осіб – учасників клінічних досліджень.

Настанови призначені для полегшення процесу прийняття етичних рішень у клінічній практиці та в медичних дослідженнях, а також для роз'яснення основних принципів етики, ролі лікаря в суспільстві та взаємодії з колегами.

Застосовуючи ці керівні принципи, лікарі повинні враховувати обставини кожного окремого пацієнта. Розглядаються етичні та юридичні зобов'язання медика, які можуть не співпадати. Лікарі повинні пам'ятати про відмінності та потенційні конфлікти між юридичними й етичними зобов'язаннями і звертатися за порадою, коли виникають потенційні правові наслідки прийнятих рішень. Медики повинні знати й застосовувати ключові компоненти законів і правил, які впливають на їхніх пацієнтів і практику.

Сучасне розуміння медичної та професійної етики засноване на принципах, які визначають морально-етичні обов'язки лікаря. Ці принципи ґрунтуються

на доброчинності й зобов'язанні не заподіювати шкоди пацієнтові та повазі до його незалежності – обов'язку захищати і заохочувати його вибір.

Крім того, поняття справедливості має визначати роль лікаря як громадянина і його рішення про справедливий розподіл ресурсів. Цей принцип вимагає розподіляти можливості для поліпшення життя, що забезпечуються охороною здоров'я.

Середовище для надання медичної допомоги продовжує змінюватися. На сьогодні в амбулаторних умовах розширюється спектр послуг, інтенсивність стаціонарного лікування зростає.

Етичні проблеми привертають увагу суспільства. Розвиток різних напрямів – наукових досягнень, освіти пацієнтів і населення, інтернету, цивільних прав, впливу закону й економіки на медицину – вимагає, щоб лікарі чітко сформулювали етичні принципи, якими керуються в клінічній практиці. Вкрай важливо, щоб думка відповідального лікаря була почута при прийнятті соціальних рішень.

Дискусії про медичну етику можуть також стимулювати критичну оцінку й обговорення законодавства, державної політики щодо складних етичних питань, що стоять перед пацієнтами, лікарями і суспільством.

Новий фактор ризику інфаркту міокарда

Результати нового дослідження показали, що в людей із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) у 12 разів вищий ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ).

Для ЗЗК характерне хронічне або рецидивуюче запалення шлунково-кишкового тракту. Хоча хронічне запалення кишечника вже давно асоційоване з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ), залишається не з'ясованим, як хвороба Крона та виразковий коліт пов'язані з ІМ. Дослідники вивчили базу медичних записів для більш ніж 29 млн пацієнтів, зокрема майже 132 тис. осіб із виразковим колітом та 159 тис. осіб із хворобою Крона. Науковці виявили, що за п'ятирічний період спостереження особам, які мали ЗЗК, на 25% частіше діагностували ІМ, ніж тим, які не мали патології кишечника.

Продемонстровано, що ЗЗК треба розглядати як незалежний фактор ризику ССЗ. Це означає, що люди із ЗЗК повинні ретельно контролювати інші фактори ризику, такі як куріння, ожиріння, гіпертонію, діабет та високий рівень холестерину. Вчені зазначають, що для людей із ЗЗК ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій є найвищим в активних стадіях захворювання, водночас зменшується в період ремісії.

Під час дослідження 3,3% учасників без ЗЗК мали ІМ порівняно з 6,7% пацієнтів із виразковим колітом та 8,8% осіб із хворобою Крона. Найвищий ризик ІМ при ЗЗК спостерігається серед молодих людей. Хворі ЗЗК віком від 30 до 34 років у 12 разів частіше мають небажані серцево-судинні події, ніж люди у цій же віковій групі без ЗЗК. Проте особи віком 65 років із ЗЗК приблизно вдвічі частіше переносили ІМ, ніж люди без цих патологій. Спеціалісти стверджують: можливо, хронічний запальний процес у пацієнтів із ЗЗК може призвести до згортання крові та утворення тромбів в артеріях, що потім спричиняє ІМ. ЗЗК, імовірно, опосередковано впливає на розвиток ІМ як наслідок реакції організму на запалення.

Результати дослідження доповнюють уже наявні докази зв'язку ЗЗК із підвищеним ризиком розвитку ІМ, кількість яких постійно зростає.

Список літератури знаходиться в редакції сайту.

<http://www.webcardio.org>

О.О. Речкіна, д.м.н., завідувач відділення дитячої пульмонології та алергології
ДУ «Національний інститут фізіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Лікування ГРЗ у дітей: у пошуках раціонального підходу

Незважаючи на численні досягнення медичної науки, актуальною проблемою педіатрії залишаються захворювання органів дихання. Так, за даними офіційної статистики, у структурі захворюваності дітей віком від 0 до 14 років включно хвороби органів дихання займають перше місце: їхня частка дорівнює близько 62-65%.



О.О. Речкіна

За останні 10 років кількість захворювань бронхолегеневої системи в дітей зросла майже в 3,6 рази, переважно через гострі та рецидивуючі запальні процеси верхніх і нижніх дихальних шляхів (ДШ). При цьому показники захворюваності респіраторного тракту в 5-6 разів перевищують аналогічні в дорослих. За поширеністю 1-ше місце серед бронхолегеневої патології та інфекційних захворювань у дітей належить гострим респіраторним інфекціям (ГРІ). Незважаючи на численні зусилля, спрямовані на зниження поширеності ГРІ та зменшення числа ускладнень,

у середньому кожна дитина переносить від 3 до 5 епізодів ГРІ на рік. При цьому найвищі показники захворюваності на гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) відзначаються в дітей раннього віку, дошкільнят і молодших школярів. ГРІ є не лише медичною, а й соціально-економічною проблемою, у вирішенні якої задля скорочення термінів захворювання та зменшення матеріальних витрат сім'ї та держави лікарю необхідно послуговуватися принципами раціональної терапії (Таранушенко Т.Е., 2016). Утім зустрічається багато помилкових призначень лікарських засобів,

які не впливають на перебіг хвороби, а інколи, навпаки, погіршують його та сприяють розвитку побічних ефектів. Найпоширенішими з-поміж нераціональних підходів є такі.

Призначення антибактеріальних препаратів з перших днів захворювання

Відомо, що до 90% випадків ГРІ (наприклад, гострий риносинусит, гострий трахеїт, гострий бронхіт) спричинені вірусним збудником, тому призначення антибактеріальної терапії не показане. До того ж у схильних до алергії хворих призначення антибіотиків у таких випадках підвищує рівень алергізації організму та в подальшому ризик розвитку бронхіальної астми (БА).

Часто лікарі стають заручниками ситуації, оскільки раннє призначення антибіотиків для дітей з різними проявами ГРІ відповідає очікуванням батьків. Проте системний огляд даних показує, що протимікробні засоби не надають переваги і можуть зумовити розвиток побічних ефектів, а отже, не рекомендовані для лікування респіраторних інфекцій. Цей висновок стосується у тому числі дітей з гострим бронхітом і мокротинням зеленого кольору у випадках відсутності ознак можливої пневмонії (Christakis D.A., 2005).

Отже, нераціональне призначення антибактеріальної терапії призводить до виникнення побічних ефектів, сприяє підвищенню витрат на охорону здоров'я та зростанню антибіотикорезистентності.

Призначення антигістамінних засобів самостійно або одночасно із застосуванням антибактеріальних препаратів у терапії гострого кашлю

Системний огляд 6 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) показав, що антигістамінні препарати та їх комбінації з деконгестантами в лікуванні гострого кашлю в дітей із ГРІ не є ефективнішими за плацебо, а до безпеки їх застосування в дитячій практиці є питання (Schroeder K., 2002; Paul I., 2004).

У 2008 р. Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США (FDA) застергло від використання безрецептурних лікарських засобів від кашлю, що містять антигістамінні та протикашльові діючі речовини, у дітей раннього віку через високий ризик заподіяння шкоди. Ці ліки більше не мають показань для використання в дітей віком до 4 років. Наразі триває дослідження безпеки застосування цих препаратів у дітей віком до 11 років [18-20].

Застосування мукоактивних препаратів при сухому кашлі

Доволі поширеним є призначення мукоактивних засобів дітям із сухим кашлем при гострому фарингіті або ларингіті. Такі призначення можна вважати помилковими, адже мукоактивні препарати показані за наявності продуктивного кашлю, оскільки їх механізм дії передбачає вплив на реологічні властивості бронхіального секрету / мокротиння, відсутнього у випадках сухого кашлю.

Призначення препаратів з протикашльовою та муколітичною дією

Відомо, що одночасне застосування муколітиків із протикашльовими препаратами протипоказане, оскільки останні пригнічують кашльовий рефлекс, що може призвести до накопичення бронхіального секрету в ДШ.

Призначення пероральних бронхолітиків без об'єктивних показань

Дуже поширеною помилкою сьогодення є призначення бронходилататорів при гострому кашлі з перших днів захворювання незалежно від форми гострих респіраторних захворювань (ГРЗ; гострий бронхіт, бронхіоліт легкого або середнього ступеня тяжкості) та при таких нозологічних формах ГРЗ, коли ці ліки зовсім не потрібні. Більше того, часто призначаються пероральні форми бронходилататорів, що не завжди є обґрунтованим. Так, за даними літератури (Gupta P., 2008; Patel N., 2003), за ефективністю пероральний сальбутамол

Ереспал®

Фенспірид

ПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ ГРЗ У ДІТЕЙ:

Зменшує
симптоми ГРЗ*
з перших днів^{1,2}

Попереджує
розвиток
ускладнень²

Попереджує
поліпрагмазію³



Для дітей від 2-х років

*Детальну інформацію щодо показань, протипоказань, способу застосування див. в інструкції для медичного застосування. 1. Висновок зроблений на підставі публікації SWIŃSKA-GOLEBIOŃSKA H. Therapeutic effects of fenspiride (Eurespal®) in children suffering from acute respiratory tract infection. Pediatr Pol. 1999; 74 (9): 905-913. 2. Висновок зроблений на підставі публікації Зайцева О.В. Противовоспалительная терапия влечении заболеваний органов дыхания. Consilium Provisorum, т. 05/ N 6/2005. 3. Висновок зроблений на підставі публікації H.A. Fenne. Применение Эреспала (фенспіриду) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность (результаты исследования по программе «ЭЛБФ», 2005).

Склад. 100 мл сиропу містить 200 мг фенспіриду гідрохлориду. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що діють на респіраторну систему. Інші засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях респіраторної системи. Код АТХ R03D03. **Фармакологічні властивості Ереспал®** має антибронхоконстрикторні та протизапальні властивості, зумовлені взаємодією кількох пов'язаних механізмів: блокування H1-гістамінових рецепторів та спазмолітична дія на гладку мускулатуру бронхів; протизапальна дія, яка є результатом зменшення продукції різноманітних прозапальних факторів (цитокінів, TNF- α , похідних арахідонової кислоти, простагландинів, лейкотриєнів, тромбосану, вільних радикалів); дієві з них також чинить бронхоконстрикторну дію; блокування α 1-адренорецепторів, які стимулюють секрецію в'язкого слизу. **Показання.** Лікування гострих та хронічних запальних процесів ЛОР-органів та дихальних шляхів (отит, синусит, риніт, ринофарингіт, трахеїт, ринотрахеобронхіт, бронхіт), у складі комплексної терапії бронхіальної астми. Сезонний та цілодобовий алергічний риніт та інші прояви алергії з боку респіраторної системи та ЛОР-органів. Респіраторні прояви кору, грипу. Симптоматичне лікування коклюшу. **Протипоказання.** Підвищена чутливість (алергія) до активної речовини або до будь-якого з компонентів препарату. **Дітвчий вік до 2 років.** Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Одночасне застосування фенспіриду та седативних препаратів або вживання алкоголю не рекомендовано. **Особливості застосування.** Лікування препаратом не замінює антибіотикотерапії. Сироп. До складу препарату входить сахароза, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості фруктози, синдромом мальабсорбції глюкози та галактози, сахарозо-ізомальтазною недостатністю не рекомендовано призначати цей препарат. Пацієнтам із цукровим діабетом при застосуванні препарату Ереспал®, сироп, необхідно враховувати наступну інформацію: 5 мл препарату містить 3 г сахарози, відповідно 15 мл сиропу містить 9 г сахарози. Через наявність у складі препарату парабенів (метилпарагідроксibenzoат та пропілпарагідроксibenzoат) цей лікарський засіб може викликати алергічні реакції (можливо відстрочені).

Застосування у період вагітності або годування груддю. Дані щодо застосування фенспіриду під час вагітності обмежені. Тому застосовувати препарат у період вагітності не рекомендується, проте діагностування вагітності під час лікування фенспіридом не є приводом для переривання вагітності. У дослідженнях на тваринах спостерігалися випадки виникнення вологи паші у шлунку та кроплі. Невідомо, чи проникає фенспірид у грудне молоко. Тому Ереспал® не слід застосовувати у період годування груддю. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Оскільки препарат може викликати сонливість, то він має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами, особливо на початку лікування або працювати з іншими механізмами у разі одночасного вживання алкоголю. **Спосіб застосування та дози.** Сироп. перорального застосування. Використовуйте мірний стаканчик*. Дозову дозу слід розподілити на 2-3 прийоми та приймати перед їм. Рекомендовану дозову дозу слід призначати з урахуванням маси тіла та віку, але вона не повинна перевищувати дозову дозу (див. нижченаведену інформацію). Застосування дітям від 2 років. Рекомендована добова доза становить 4 мг/кг маси тіла (2 мл/кг маси тіла). Дітям віком від 2 років з масою тіла менше 10 кг: добова доза становить 10-20 мл сиропу, що відповідає 20-40 мг фенспіриду гідрохлориду на добу. Дітям віком від 2 років з масою тіла понад 10 кг до 12 років: добова доза становить 30-60 мл, сиропу, що відповідає 60-120 мг фенспіриду гідрохлориду на добу. Застосування дорослим та дітям віком від 12 років. Добова доза сиропу становить 45-90 мл, сиропу, що відповідає 90-180 мг фенспіриду гідрохлориду на добу. **Передозування.** Часті: Розлади травлення, нудота, біль у шлунку. Рідко: Сонливість, еритема, висипання, кропив'янка, ангіоедема, фіксована еритема. Частота невідома: Запаморочення, помірні тахікардії, яка зменшується після зменшення дози; палітації, вірогідно пов'язана з тахікардією артеріальна гіпотензія, вірогідно пов'язана з тахікардією діарія, блювання; свербіж, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона, астенія (слабкість), втома. **Упаковка.** По 150 мл сиропу у флаконі. По 1 флакону разом з мірним стаканчиком зі шкалою у коробці з картоном. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Лабораторії Серве Індустрі, Франція/Les Laboratoires Servier Industrie, France.

Детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату Ереспал®, сироп.

Сироп Ереспал з мірним стаканчиком в Україні з березня 2018 р.

Copyright © [2019] ТОВ «Серве Україна». Всі права захищені.

Імпортёр: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серве Україна».
01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24.
Тел. (044) 490-34-41, факс (044) 494-14-96



Для детальної інформації відвідайте сайт:
www.servier.ua

Реєстраційні посвідчення:

№UA/3703/01/01 Наказ Міністерства охорони здоров'я України 12.06.2017 № 640

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів.

(альбутерол) у лікуванні бронхіоліту (легкого або середнього ступеня тяжкості) не перевершував плацебо, при цьому призводив до розвитку побічних реакцій у вигляді тремтіння та блювання. Зважаючи на цей факт, автори рекомендують припинити практику призначення пероральної форми салбутамолу для симптоматичного лікування у випадках легкого та помірного бронхіоліту. Дійсно, бронходилататори забезпечують незначне короточасне поліпшення клінічних показників у дітей з бронхіолітом і можуть дещо поліпшити оксигенацію. Однак, враховуючи частоту побічних реакцій і невизначену ефективність, а також зважаючи на результати метааналізу, бронходилататори (як оральні, так і інгаляційні лікарські форми) не можуть бути рекомендовані для планового лікування так званого wheezing-дихання (свистячого дихання), яке виникло вперше на тлі бронхіоліту (Gadomski A.M. et al., 2006).

Щодо практики призначення бронходилататорів у випадках гострого бронхіту, дані стосовно користі застосування β_2 -агоністів у дітей з гострим бронхітом за відсутності свистячих хрипів чи інших ознак обструкцій ДШ відсутні. Такі призначення частіше мають негативні наслідки, ніж клінічну користь (Spencer J. et al., 2006). **Разом з тим не має сенсу призначення при гострому кашлі комплексних пероральних препаратів, що містять салбутамол.** РКД, у яких вивчали салбутамол у порівнянні з плацебо, не показали позитивного ефекту для лікування гострого кашлю в дітей без БА, тобто застосування бронходилататорів при гострому кашлі без астми є неефективним [25, 26].

Поліпрагматизація

Поширеною ситуацією є одночасне невиправдане призначення хворому понад 5-6 лікарських засобів, у тому числі за відсутності показань, що, безумовно, ще більше підвищує медикаментозне навантаження на дитячий організм.

Отже, як оптимізувати лікування дитини з ГРІ, щоб воно відповідало принципам раціональної терапії: скоротити термін захворювання та зменшити витрати на терапію? Для цього лікувальна тактика має базуватися на розумінні основних ланок та етапів розвитку ГРІ та враховувати етіотропний, патогенетичний і симптоматичний підходи.

Очевидними є складнощі підбору етіотропного лікування в дитячій практиці. Оскільки в перші дні ключовим інфекційним чинником є вірусний агент, це диктує призначення протівірусної терапії. Водночас арсенал протівірусних препаратів для використання в дітей значно обмежений через токсичність, зростання резистентності вірусів до цих ліків, вузький спектр етіотропного впливу. Призначення антибактеріальних препаратів здебільшого не рекомендоване.

Європейські рекомендації останніх років, які широко впроваджуються в практику української педіатрії, значно обмежують використання імунomodуючих засобів, а саме індукторів інтерферону, без попередніх спеціальних лабораторних досліджень імунного статусу дитини та конкретних призначень імунологів [4]. Це пов'язано зі значним зростанням поширеності аутоімунних захворювань (цукрового діабету I типу, колагенозів тощо) та імунodefіцитних станів.

Для забезпечення максимально ефективною та безпечною терапії в дітей з різними нозологічними формами ГРІ важливо враховувати патогенетичні особливості перебігу різних форм цих інфекцій, що лежать в основі розвитку симптоматики. Слід розуміти, що який би збудник (віруси, бактерії, гриби, мікст-інфекції) не спричинив розвиток ГРІ, клінічні прояви виникають у результаті запального процесу слизової оболонки респіраторного тракту, що проявляється набряком слизової оболонки, гіперсекрецією в'язкого слизу, бронхоспазмом, а також порушенням найважливішого механізму самоочищення — мукоциліарного кліренсу (МЦК) — та дренажної функції ДШ. Запалення виникає внаслідок збільшеної функціональної активності цілого каскаду медіаторів запалення: лейкотрієнів, простагландинів, цитокінів, гістаміну тощо. Тривале запалення може спричинити глибоке uszkodження епітелію респіраторного тракту, створюючи умови для активації аутофлори та вторинної колонізації бактерій з розвитком ускладнень. Тому, щоб прискорити одужання пацієнта та запобігти розвитку ускладнень, важливо якнайшвидше ліквідувати запальну реакцію слизової оболонки ДШ (рис.).

Залучення до запалення нових відділів респіраторного тракту призводить до наростання клінічної симптоматики, що реалізується кашлем, проявами назальної та бронхіальної обструкції, інфекційно-токсичного синдрому, аускультативними змінами в легенях.

Отже, у лікуванні ГРІ патогенетична протизапальна терапія виходить на перший план. Особливий інтерес викликає препарат Ереспал® (фенспіриду гідрохлорид) виробництва компанії «Серв'є» (Франція), який можна вважати базисним патогенетичним засобом у лікуванні різних форм ГРІ, оскільки його дія спрямована майже на всі патогенетичні механізми розвитку та прогресування запальної реакції в ДШ.

• **Ереспал® чинить протизапальний ефект на рівні слизової респіраторного тракту, що полягає в блокуванні утворення всіх медіаторів запалення (простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксану, цитокінів та ін.). Це сприяє зменшенню проявів запалення та набряку слизової оболонки респіраторного тракту**



Рис. Механізм дії Ереспалу.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 1

Хворий К., 12 років, звернувся за консультацією зі скаргами на сухий нападаподібний кашель, що підсилюється при фізичному й емоційному навантаженні, свистяче дихання, слизово-гнійні виділення з носа, слабкість, втомлюваність. **Анамнез захворювання:** хворіє 5-й день. Захворювання розпочалося поступово, коли з'явилися нежить, біль у горлі, підкашлювання, субфебрильна температура тіла. Два дні лікувалися самостійно, без ефекту. Звернувся до лікаря. Після огляду встановлено діагноз: ГРВІ, гострий бронхіт.

Призначено: пранобекс по 1 таблетці 3 р/день, амоксицилін по 1 таблетці 3 р/день, флуконазол 50 мг 1 р/добу, лоратадин 1 таблетка на добу, мукалтин по 1 таблетці 3 р/добу, йогурт по 1 капсулі 2 р/добу. На тлі терапії, що проводилася, кашель посилювався, з'явилася свистяча дихання. Звернувся за консультацією до пульмонолога.

При огляді: стан дитини відносно задовільний. Шкірні покриви вологі, блідо-рожеві. Тургор та живлення тканин задовільні. Перкуторно над легеньми ясний легеневиий звук. Аускультативно над легеньми вислуховується жорстке дихання, з обох сторін на видиху — сухі свистячі хрипи, видих подовжений. З боку інших органів та систем — без патологічних змін.

Результати загального аналізу крові: еритроцити $5,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобін 127 г/л, лейкоцити $7,6 \times 10^9/л$, паличкоядерні 4%, еозинофіли 4%, сегментоядерні 53%, лімфоцити 32%, моноцити 7%, ШОЕ 12 мм/год.

Висновки рентгенологічного обстеження: у легенях вогнищево-інфільтративні зміни відсутні.

Функція зовнішнього дихання (ФЗД): легкі вентиляційні порушення за обструктивним типом. Життєва ємність легень у нормі.

Враховуючи скарги, дані анамнезу хвороби та обстеження, встановлено **діагноз:** ГРВІ. Гострий обструктивний бронхіт, ДН 2 ст.

Призначено лікування: Ереспал® у добовій дозі 2 мл/кг у 2-3 прийоми, інгаляції з комбінованим бронхолітиком через небулайзер двічі на день для симптоматичного зняття бронхоспазму, санація носа сольовим розчином.

Через 2 дні кашель став вологим з легким відходженням мокротиння. Через 5 днів на прийомі: кашель лише вранці, вологий з відходженням слизового мокротиння. Над легеньми аускультативно — дихання жорстке, хрипи не вислуховуються.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК № 2

Одночасно на перший прийом мама привела молодшого сина Т., 5 років, який захворів уночі: з'явилися нежить, підкашлювання, субфебрильна температура тіла. Лікування ще не отримував. При обстеженні колір шкірних покривів блідо-рожевий. Зів гіперемійований. Дихання через ніс порушене через набряк. Над легеньми перкуторно ясний легеневиий звук, аускультативно — дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. З боку інших органів і систем — без патологічних змін.

За даними скарг, анамнезу хвороби та обстеження встановлено діагноз: ГРВІ.

Призначено лікування: санація носа сольовим розчином, Ереспал® 15 мл 3 р/день.

На візиті через 5 днів хлопчик практично здоровий, зі слів мами, покращення спостерігалось раніше, ніж у старшого сина.

та попереджає хронізацію процесу. Важливо, що за своєю хімічною будовою та фармакологічними властивостями Ереспал® не є стероїдним препаратом або класичним нестероїдним протизапальним засобом, а отже, не чинить системної побічної дії, притаманної цим медикаментам. Показанням до застосування нестероїдних протизапальних засобів при ГРЗ є симптоматичне лікування гарячки, а отже, нестероїдні протизапальні засоби не можуть замінити Ереспал®.

• **Разом з локальним протизапальним ефектом Ереспал® блокує H_1 -гістамінові рецептори на рівні слизової ДШ, що забезпечує ефективну протинабрякову дію, а також запобігає розвитку бронхоспазму.**

• **Ереспал® блокує α_1 -адренорецептори слизової оболонки ДШ, що забезпечує нормалізацію в'язкості бронхіального секрету.**

Таким чином, діючи на основні патогенетичні механізми розвитку запальної реакції в ДШ, Ереспал® знижує ступінь прояву клінічних симптомів при ГРЗ: зменшує набряк слизової оболонки бронхів; знижує гіперсекрецію слизу; покращує МЦК; зменшує гіперреактивність бронхів і ступінь обструкції дихальних шляхів; робить кашель більш ефективним [3, 4, 6, 9, 10, 14, 28]. Тому включення Ереспалу як базисного патогенетично обґрунтованого лікарського засобу в комплексну терапію дозволяє зменшити вираженість клінічних проявів, прискорити терміни зворотного розвитку захворювання, а також знизити ризик розвитку бактеріальних ускладнень і, відповідно, зменшити потребу в призначенні антибактеріальних препаратів. Застосування протизапального препарату Ереспал® з комплексною дією на рівні слизової оболонки ДШ з перших днів терапії ГРВІ має певні клінічні переваги, що підтверджується більш швидким зменшенням основних ознак запалення (зниження температури тіла, зменшення проявів ринофарингіту, інтоксикаційного синдрому, а також більш швидкий перехід сухого кашлю у вологий з подальшою ліквідацією цього симптому).

На сьогоднішній на фармацевтичному ринку України Ереспал® у формі сиропу випускається без барвника, що дозволяє мінімізувати ризики розвитку побічних ефектів при збереженні максимальної ефективності. Так, наприклад, для вивчення ефективності сиропу Ереспал® без барвника

проводилося клінічне дослідження в дітей з БА при гострому фарингіті або ларингіті. Було доведено, що включення в терапію дітей з БА середнього ступеня тяжкості сиропу Ереспал® без барвника дозволяє достовірно скоротити тривалість кашлю, пришвидшити трансформацію сухого кашлю у вологий, поліпшити санацію трахеобронхіального дерева; це свідчить про здатність препарату покращувати МЦК і зменшувати застій секрету в термінальних відділах респіраторного тракту (Косенкова Т.В., 2016). Відомо, що для хронічної патології бронхолегеневої системи характерний більш тривалий вологий кашель. Однак на тлі прийому сиропу Ереспал® без барвника тривалість кашльового періоду була достовірно коротшою, ніж у групі порівняння.

Наш клінічний досвід застосування Ереспалу нараховує майже 15 років. Ереспал® призначається при багатьох нозологічних формах ураження ДШ. Наочним прикладом ефективного та безпечного застосування Ереспалу як базисної патогенетичної терапії в лікуванні дітей з різними проявами ГРІ є наведені клінічні приклади.

Вищенаведені клінічні випадки свідчать, що призначення Ереспалу в лікуванні ГРІ в дітей є патогенетично та клінічно обґрунтованим. Раннє призначення препарату гальмує розвиток запального процесу та прискорює одужання, знижує ймовірність розвитку ускладнень, дозволяє уникнути поліпрагматизації в лікуванні респіраторної патології в дітей, чим зменшує фармакологічне навантаження на дитячий організм. Призначення Ереспалу на більш пізніх етапах розвитку різних форм ГРІ є також обґрунтованим та необхідним, оскільки в таких випадках патогенетична терапія дозволяє скоротити кількість додаткових призначень, запобігти хронізації запальних процесів і пришвидшити одужання пацієнта. Препарат добре переноситься хворими, має високий профіль безпеки та може бути використаний як базисний препарат для лікування ГРІ, у тому числі гострого бронхіту та гострого обструктивного бронхіту, у дітей як в амбулаторних умовах, так і в стаціонарі.

Сепсис — синдром чи інфекційна хвороба? Еволюція дилеми

Продовження. Початок у № 24, 2018 р.

Важливо, що помірне збільшення розмірів печінки (при ультразвуковому дослідженні), але без клінічних ознак гострого гепатиту постійно буває при гострому сепсисі. У Грузинському проти-сепсисному центрі випадки гострого сепсисного гепатиту як ускладнення гострого сепсису спостерігалися рідко — близько 0,5% [7]. Ця деталь різко контрастує з твердженнями авторів і прибічників синдромальної системно-запальної теорії сепсису про те, що відбувається регулярна транслокація бактерій і ендотоксинів з кишечника хворих на сепсис: «пасаж бактерій через епітелій слизової оболонки кишки в порталну систему та системний кровоток з посиленням ендотоксинемії, ушкодженням печінки та пригніченням імунітету» [12, 13]. Оскільки відтік венозної крові від кишечника відбувається безпосередньо через порталну систему, тобто фактично через печінку, то при регулярній транслокації кишкових бактерій через печінку гострий гепатит із жовтяницею спостерігалися б при сепсисі не рідше, ніж сепсисна пневмонія. Незважаючи на ефективний термін «транслокація», переміщення кишкових бактерій у печінку при сепсисі, безумовно, не правило, а виняток.

Особливою групою інфекційних захворювань, що займає проміжне положення між сепсисом і хронічними інфекціями, є хроніосепсис. Проте це не хронічний сепсис, адже його клінічна картина та перебіг не відповідають ні клінічній симптоматиці, ні клінічній динаміці сепсису. Хроніосепсис — це хронічна, переважно тяжка інфекція з переважанням аутоімунних, алергічних, колагенозоподібних та інших процесів. Термін «хроніосепсис» запропоновано професором В.Г. Бочоришвілі з роз'ясненням, що при всій його можливій неочевидності більш відповідного поки не знайдено [7].

Як хроніосепсис фігурував інфекційний або септичний ендокардит — запальне ураження клапанних структур і пристінкового ендокарда, зумовлене прямим проникненням збудників, що має перебіг найчастіше на кшталт сепсису (гостро або підгостро), з циркуляцією збудників у крові, емболіями, імунопатологічними змінами та ускладненнями [14].

Згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям (МКХ-10), сепсис позначений шифрами: A40, A41, A41.0 і далі від A41.1 до A41.9.

Усі шифри в МКХ-10 визначені як «септицемія» уточненої та не уточненої етіології. Етіологія сепсису позначена лише як бактеріальна. Сепсис грибкової етіології не згадується.

Чому найменування «сепсис» замінено на «септицемія», у тексті не пояснюється. На жаль, поняття про сепсис як септицемію бактеріальної або не уточненої етіології відповідає застарілим уявленням першої половини ХХ ст. Сподіваємося, цей недогляд буде враховано в новій Міжнародній статистичній класифікації хвороб 11-го перегляду.

Лікування хворих на сепсис повинно бути своєчасним, комплексним та інтенсивним. У комплексі лікувальних заходів слід використовувати (крім хірургічної санації гнійних вогнищ) такі компоненти:

- 1) пригнічення збудників та їх токсинів;
- 2) імунну реставрацію;
- 3) антикоагулянтні препарати;
- 4) пригнічення протеолітичних ферментів;
- 5) пасивну імунотерапію;
- 6) екстракорпоральну детоксикацію.

Проводять санацію первинного септичного вогнища (розтин і дренивання абсцесу, видалення хворих зубів). Якщо необхідно, здійснюють хірургічне лікування вторинних гнійних вогнищ.

Після встановлення виду збудника потрібно якомога раніше почати етіотропну терапію. Важливо визначити чутливість збудника до антибіотиків.

Золотим стандартом лікування хворих на сепсис є використання антибіотиків у найвищих фармакопейних дозах, а β-лактамних (пеніциліни, цефалоспорины, монобактами, карбапенеми) — у мегадозах, тобто дозах, що перевищують найвищі фармакопейні в 5 або 10 разів. Протисепсисна антибіотикотерапія повинна тривати до нормалізації температури тіла та додатково ще упродовж 5 діб. Повна відміна антибіотиків — лише після ліквідації усіх сепсисних запальних вогнищ. Оскільки зазначена етіотропна терапія сепсису не гарантує успіху одразу, то в усіх випадках, крім першого ряду антибіотиків, має бути передбачений і другий ряд, а також антибіотик/антибіотики резерву.

При імунній недостатності спостерігаються дефіцит Т-клітинної ланки імунітету та недолік ендогенної продукції інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), тому для лікування вторинної імунної недостатності мають бути функціональний аналог ІЛ-2 — ронколейкін (в Україні не випускається) чи аналогічні засоби [15].

З огляду на те, що при сепсисі завжди розвивається тромбогеморагічний синдром, хворим призначають гепарин. Чим тяжча інтоксикація, тим більше слід вводити гепарину (від 20 до 80 тис. ОД/добу). При дуже тяжкому перебігу ліпше застосовувати рівномірну (безперервну) гепаринізацію, при якій гепарин вводять кожну годину крапельно з розчином глюкози. Гепаринізацію проводять під контролем клінічних проявів і тромбоеластограми, а також інших показників системи згортання крові. Різко виражений геморагічний синдром є протипоказанням до використання засобу. Призначають також препарати, що пригнічують протеоліз (трасилол, контрикал) по 20 000–40 000 ОД/добу.

При лейкопенії застосовують засоби, що стимулюють лейкопоез: пентоксил, нуклекс, лейкоген тощо. Використовують і специфічні препарати, що містять протистафілококові антитіла — протистафілококовий імуноглобулін і плазму. Людський протистафілококовий імуноглобулін вводять у дозі 20–30 МО/кг через день. Курс лікування — 35 ін'єкцій. Більш швидкий ефект дає внутрішньовенне введення протистафілококової плазми в дозі 4–6 мл/кг. Замість протистафілококового імуноглобуліну можна використовувати нормальний плацентарний імуноглобулін, який також містить протистафілококові антитіла. Гетерогенний протистафілококовий імуноглобулін може мати велику концентрацію антитіл, однак застосування його при сепсисі небажане через можливість алергічних реакцій на чужорідний білок. Для лікування сепсису, зумовленого грамнегативними мікроорганізмами, останніми роками застосовують препарат, що містить моноклональні антитіла проти ендотоксину грамнегативних бактерій. При розвитку септичного шоку проводять відповідний комплекс заходів.

Цілком очевидно, що неправильне розуміння природи сепсису може негативно вплинути на результати лікування септичного хворого. Ми неодноразово стикалися з подібними ситуаціями. Наводимо витяг з медичної карти стаціонарної хворої, що ілюструє такий випадок.

Клінічний випадок

Хвора С.М., 24 роки, проживає в Тернополі. Була госпіталізована в обласну психоневрологічну лікарню 11.07.2018 з діагнозом «менінгіт?». Захворіла 25.06.2018, коли вперше звернула увагу на збільшений помірно болючий задньошийний лімфатичний вузол зліва. З 29.06.2018 почало турбувати підвищення температури тіла до 37,2–37,6 °С, яка



В.С. Копча

зберігалася протягом наступного тижня. 02.07.2018 уперше була оглянута сімейним лікарем, який діагностував ГРВІ та призначив аугментин у традиційній добовій дозі та лімфоміозот.

Попри зазначене лікування, через 3 доби температура тіла періодично стала підвищуватися до 39–40 °С. Такі епізоди гіперпірексії відзначалися декілька разів на добу та супроводжувалися зниженням температури тіла та інтенсивним потінням. При цьому хвору турбував сильний головний біль. Повторно була оглянута лікарем, який на підставі зазначених даних, а також сумнівної ригідності потиличних м'язів запідозрив менінгіт і скерував пацієнтку до відповідного спеціалізованого лікувального закладу. Значне збільшення задньошийного лімфатичного вузла зліва лікар проігнорував.

Стан пацієнтки при госпіталізації тяжкий, спричинений інтоксикацією: спостерігаються млявість, сонливість, обмеження рухів у ший через болючість, гарячка фебрильна до 38,0–39,5 °С. Візуально на ший зліва помітний збільшений задньошийний лімфатичний вузол до 3,0 см у діаметрі; при пальпації він щільний, болючий. Праворуч задньошийні лімфатичні вузли дрібні, розміром до 0,5 см у діаметрі, безболісні. Інші групи лімфатичних вузлів не збільшені. Слизова оболонка ротоглотки помірно гіперемована, мигдалики не збільшені, нальотів немає.

З боку легень і серця патологічних змін не виявлено, хоча встановлено фізіологічну тахікардію, що відповідала температурі тіла.

Живіт м'який, доступний глибокій пальпації, при якій виявлено, що печінка виступає з-під краю реберної дуги по середньоключичній лінії на 2,0 см, щільно-еластичної консистенції, не болюча. Селезінка не пальпується. Випорожнення оформлені, сечовипускання не порушене.

Загальний аналіз крові: гемоглобін — 128 г/л, еритроцити — 3,94 Т/л, лейкоцити — 12,0 Г/л, ШОЕ — 22 мм/год, паличко-ядерні нейтрофіли — 23%, сегментно-ядерні нейтрофіли — 59%, лімфоцити — 13%, моноцити — 3%, еозинофіли — 2%.

Біохімічне дослідження: загальний білірубін — 22 мкмоль/л, АЛТ — 0,44 ммоль/л×год, АСТ — 0,63 ммоль/л×год, тимолова проба — 3,5 од.; сечовина — 5,2 ммоль/л, креатинін — 0,09 ммоль/л.

Загальний аналіз сечі без особливостей.

Протягом наступних 3 днів стаціонарного лікування хворій провели спинно-мозкову пункцію, МРТ головного мозку; була проконсультована хірургом і гематологом. При цьому жодних об'єктивних даних, що свідчили б про органічне ураження головного мозку та мозкових оболонок, не було. УЗД і пункція задньошийного лімфатичного вузла зліва не вказували на наявність у ньому гною.

Дослідження крові на показники системних ревматологічних захворювань негативні. Методом ІФА у крові виявлено IgG до герпесвірусів (HSV-1/2, EBV, CMV), токсоплазм і вірусу краснухи в помірно підвищених титрах за відсутності відповідних IgM. Рівень прокаральцитоніну становив 11,5 нг/мл, що суттєво перевищувало допустиме значення (0,5–1,8 нг/мл), вказуючи на наявність тяжкої бактеріальної інфекції.

Посів крові на стерильність — виділено *S. epidermidis*.

З діагнозом задньошийного лімфаденіту зліва 13.07.2018 пацієнтку було переведено в хірургічне відділення університетської клінічної лікарні.

УЗД лімфатичних вузлів ший: на задньобочковій поверхні ший зліва виявлено спаяні лімфатичні вузли розміром 35×15 мм без вогнищ розрідження. При УЗД органів черевної порожнини від 14.07.2018 у верхньозадньому латеральному сегменті печінки виявили гіпоехогенне вогнище 30 мм у діаметрі, у проекції – 5 порожнин розміром до 5 мм у діаметрі. У парамедіанному секторі лівої частки печінки спостерігалось 4 гіпоехогенні вогнища розміром від 5 до 12 мм у діаметрі. У паренхімі селезінки виявлено гіпоехогенні вогнища розміром до 5 мм у діаметрі.

Результати комп'ютерної томографії ший, органів грудної порожнини, черевної порожнини та заочеревинного простору: на задній бічній поверхні ший зліва – утворення з чітким нерівним контуром розміром 32×18 мм, що мало нерівномірно потовщену капсулу (до 3–5 мм), яка інтенсивно накопичувала контрастну речовину. На бічних поверхнях ший з обох боків помітні лімфатичні вузли розміром до 10 мм у діаметрі.

У легенях вогнищевих та інфільтративних тіней не було. У середостінні додаткових утворень і збільшення лімфатичних вузлів не виявлено.

Структура печінки неоднорідна через множинні гіподенсивні округлі утворення без чітких контурів, що накопичували контрастну речовину по периферії. Внутрішньо- та позапечінкові протоки не розширені. У селезінці після внутрішньовенного посилення в портальну фазу контрастування візуалізувалися множинні гіподенсивні ділянки розміром до 5 мм у діаметрі.

Жовчний міхур: вміст однорідний, стінка не потовщена.

Підшлункова залоза: контури чіткі. Щільність звичайна, структура однорідна, розміри звичайні. Паранкреатична клітковина не змінена.

Нирки розташовані типово, структура паренхіми однорідна, щільність звичайна. ЧМС не розширені, рентгено-контрастних конкрементів не виявлено. Паранефральна клітковина не змінена.

Висновок: великий одиничний абсцес на задньобочковій поверхні ший зліва, дрібні множинні абсцеси в печінці та селезінці.

Хвора була консультована фтизіатром, онкологом, ревматологом, гінекологом і повторно гематологом – туберкульоз, дифузні захворювання сполучної тканини, запальні захворювання матки та придатків, а також лімфопроліферативні захворювання виключено.

17.07.2018 здійснено оперативне видалення лімфатичного вузла (після асептичного оброблення операційного поля зроблено лінійний розріз шкіри, лімфатичний вузол видалено. Після його розкриття отримано до 10 мл рідкого гною).

Висновок патолого-гістологічного дослідження: у представленому препараті виявлено картину гнійно-некротичного лімфаденіту.

Бактеріологічне дослідження гною також засвідчило ріст *S. epidermidis*.

Незважаючи на успішно проведену операцію та постійно здійснювану антибактеріальну терапію (сульбактам, ципринол, кларитроміцин, метронідазол у середньотерапевтичних дозах), загальний стан хворої продовжував залишатися тяжким, утримувалася фебрильна гарячка, тому пацієнтку було переведено у відділення реанімації та інтенсивної терапії.

20.07.2018 було проведено консилиум у складі хірургів, анестезіологів-реаніматологів, онколога, гематолога, інфекціоніста, імунолога, який неодностайно прийшов до такого висновку: «Генералізована інфекція неуточненої етіології. Ускладнення – синдром системної запальної відповіді».

Щоправда, інфекціоніст записав окрему думку: «Гострий сепсис, не виключено стрептококової етіології (*S. epidermidis*), стадія септикопемії: задньошийний лімфаденіт зліва, множинні абсцеси печінки і селезінки».

Лікування було скориговано: антибактеріальна терапія – меронем 1,0 г в/в 3 р/добу, гатифлоксацин 0,8 г в/в 1 р/добу, ванкоміцин 1,0 г 2 р/добу в/в, флуконазол 0,4 г/добу; біовен; інфузійна дезінтоксикаційна та симптоматична терапія.

Протягом 1 тиж зазначеного лікування загальний стан хворої суттєво поліпшився, температура тіла нормалізувалася. Рівень прокальцитоніну знизився до 2 нг/мл. УЗД печінки та селезінки засвідчило регрес абсцесів. Пробувши в стаціонарі сумарно 29 діб, пацієнтка в стані одужання була виписана додому. Хірург усе ж частково врахував позицію інфекціоніста, встановивши остаточний діагноз: «Септицемія стрептококової етіології (*S. epidermidis*): задньошийний лімфаденіт зліва (оперативно видалений 17.07.2018), множинні абсцеси печінки і селезінки».

Дуже подібний випадок у дитини був описаний І.В. Богадельниковим і співавт. (2014) [8].

Як видно з наведеного клінічного випадку, на підставі характерних клінічних ознак (інтоксикація, особливості гарячки, наявність гнійних вогнищ у лімфатичному вузлі та паренхімі печінки й селезінки, які, ймовірно, сформувалися внаслідок гематогенного розповсюдження збудника), лабораторних показників, що вказували на значні запальні зміни, бактеріологічного виділення *S. epidermidis* з крові, а пізніше – з гнійного ексудату, отриманого з видаленого шийного лімфовузла, можна було діагностувати сепсис.

Зрозуміло, що у хворої розвинулася друга стадія сепсису – септикопемія, адже були сформовані вторинні гнійні вогнища в печінці та селезінці. Однак згідно з нині чинною Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду, діагноз «сепсис» встановлено лише у формі «септицемія» уточненої або неуточненої бактеріальної етіології. Тому хірург вимушений був встановити кінцевий діагноз септицемії, хоча він і не відповідав клінічним проявам хвороби на той період.

Упродовж перших днів хвороби, періодично виникаюча гектична гарячка супроводжувалася симптомами інтоксикації, запальними змінами показників периферичної крові, хоча УЗД та пункція лімфатичного задньошийного вузла, збільшеного в той час до 3 см у діаметрі, не підтвердили наявності в ньому гною. Однак із законів інфектології відомо, що, якщо в початковому періоді хвороби є первинно сформоване сепсисне вогнище (у цьому випадку лімфовузол), то сепсисна бактеріємія виникає періодично. Клінічно такі періоди супроводжувалися наростанням гарячки та інших проявів інтоксикації, що чергувалися з періодами зниження температури тіла та тимчасовим поліпшенням загального стану хворої. Фактично це було початковим періодом сепсису – стадією септицемії. Як відомо, ця стадія досить короткочасна (у середньому 7–10 діб), оскільки кров не є середовищем, сприятливим для тривалого перебування мікроорганізмів. Тому збудник може вижити лише тоді, коли зафіксується в тканинах [9], тобто сформується вторинні гнійні вогнища. Зазначене відповідає стадії септикопемії – періоду, що свідчить не лише про певну тривалість процесу, але й вказує на терапевтично задавану септицемію. На стадії септикопемії процес ніколи самостійно не зупиняється і без серйозного лікування закінчується летально. Це відбувається тому, що сепсис – єдина форма інфекції, що має самопідтримуваний механізм розвитку [4, 8], тобто є ациклічним інфекційним процесом. У такому випадку періоди загострень поєднуються з періодом ремісії, але ніколи не закінчуються ерадикацією збудника [16–18].

Для успішного лікування на етапі септицемії, крім потужної антибактеріальної та іншої терапії, необхідна ліквідація первинного вогнища. Такий метод лікування було визначено ще з часів Гіппократа в медичному законі «*Ubi pus – ibi incisio*» («Де гній – там розріз»). На жаль, це було зроблено надто пізно – лише після того, коли періодична фебрильна гарячка змінилася постійною гіпертермією, розміри периферичного задньошийного лімфовузла зліва зросли ще більше та було підтверджено його нагноєння, а також сформувалися численні вторинні абсцеси в печінці та селезінці, тобто в стадії септикопемії.

На щастя, хвора благополучно одужала, проте лише після усунення «материнського» гнійного

вогнища та призначення обов'язкової при сепсисі потужної та тривалої антибіотикотерапії. Цей факт є ще одним непрямим підтвердженням неспроможності синдромальної гіпотези сепсису.

Отже, визначаючи наріжним каменем при сепсисі системність запальної відповіді у вигляді цитокінових порушень, автори відповідної концепції змушені визнавати етіологічними факторами практично усі без винятку збудники інфекційних захворювань (від вірусів до найпростіших), які закономірно мають перебіг з підвищенням активності цитокінів у сироватці крові. Не применшуючи значення цих важливих компонентів запалення, ще раз звернемо увагу на постулат про те, що не лише віруси та найпростіші ніколи не спричиняють сепсис [4–8, 16], але й усі т. зв. небактеріємичні збудники (*Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Vibrio cholerae* тощо) не бувають етіологічними факторами цього захворювання, хоча й зумовлюють тяжкі системні реакції, що супроводжуються збільшенням рівня прозапальних цитокінів. Оманливість згаданої теорії полягає ще й у трактуванні запалення як системного, тобто генералізованого явища. Біологічна мета будь-якого інфекційного запалення – це локалізація, обмеження певним місцем, недопущання поширення збудника. Якщо йдеться про системний процес, то це аж ніяк не запалення, а щось зовсім інше. Хоча варто визнати, що системне запалення може стосуватися передусім процесу асептичного чи аутоімунного.

Тим часом основні положення синдромної концепції сепсису зазнавали різких змін. Так, група експертів у галузі інтенсивної терапії, інфекційних хвороб, хірургії та пульмонології у 2014 р. запропонувала ввести в клінічну практику нові його визначення. Зважаючи на хронологію відліку критеріїв сепсису від узгоджувальної комісії 1991 року та беручи до уваги результати робочої групи міжнародних медичних товариств 2001 року, було розроблено документ, який отримав назву «Третій міжнародний консенсус з визначення сепсису і септичного шоку (сепсис-3)». У зв'язку з цим у 2016 р. групою дослідників Sepsis-3 замість SIRS для визначення швидкої оцінки сепсису та тяжкості органно-септичних порушень було запропоновано користуватися шкалою SOFA (Sepsis organ failure assessment) (quick SOFA або qSOFA – експрес SOFA) як спрощеною версією показника SOFA та первинного способу виявлення пацієнтів з високим ризиком несприятливого наслідку хвороби. При цьому підвищення балів за qSOFA мало б загострити увагу клініциста на пошуку інфекції, спонукати поглибити обстеження хворого, провести більш ретельний моніторинг. Критерії SIRS були визнані нераціональними, що мають багато обмежень [19, 20]. На 45-му конгресі SCCM (Society Critical Care Medicine) цього ж року було заявлено, що поточне використання 2 або 3 критеріїв SIRS для виявлення сепсису є марним. А qSOFA мало б значно спростити оцінку SOFA, що містить 3 критерії, без очікування лабораторних показників з включенням порушення свідомості. Так, індекс quick враховує парціальний тиск кисню, частку вдихуваного кисню, число тромбоцитів, бали за шкалою коми Глазго, рівень білірубину, ступінь гіпотензії та рівень креатиніну.

Однак ця концепція теж зазнала нищівної критики. Вже у квітні 2018 р. були опубліковані результати 38 багатоцентрових досліджень, що включали понад 385 тис. пацієнтів, які переконливо доводять погану чутливість і помірну специфічність критеріїв qSOFA [21].

Тож синдромну концепцію сепсису інакше як конфуз охарактеризувати складно. Проблема полягає ще й у тому, що пропозиція відмовитися від симптомів SIRS зумовила розчарування медичної спільноти, оскільки базовими для більшості національних і міжнародних рекомендацій стало визначення ACCP/SCCM 1991 року. Тому погляди науковців на сепсис сьогодні різні як ніколи.



НОВОСТИ ВОЗ

Информационный бюллетень: полиомиелит

Полиомиелит является высококонтагиозным заболеванием, вызываемым вирусом. Он поражает нервную систему и за считанные часы может привести к общему параличу. Вирус передается от человека к человеку в основном фекально-оральным путем или реже через какой-либо обычный носитель инфекции (например, загрязненную воду либо продукты питания) и размножается в кишечнике. Первыми симптомами являются лихорадка, усталость, головная боль, рвота, ригидность шеи и боли в конечностях. В одном из 200 случаев инфицирования развивается необратимый паралич (обычно ног). 5-10% из числа таких парализованных людей умирают из-за наступающего паралича дыхательных мышц.

Заболевание поражает в основном детей в возрасте до 5 лет. Полиомиелит неизлечим, его можно только предотвращать. Предоставляемая неоднократно полиомиелитная вакцина может защитить ребенка на всю жизнь.

В 1988 г. на 41-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята резолюция о ликвидации полиомиелита в мире. Это положило начало Глобальной инициативе по ликвидации полиомиелита (ГИЛП), возглавляемой национальными правительствами, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), «Ротари Интернэшнл», Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), ЮНИСЕФ и поддерживаемой основными партнерами, включая Фонд Билла и Мелинды Гейтс. Это произошло после сертификации ликвидации натуральной оспы в 1980 г., прогресса, достигнутого на протяжении 1980-х гг. в области ликвидации полиовируса в Америке, и принятия «Ротари Интернэшнл» обязательств по мобилизации средств для защиты всех детей от этой болезни.

С момента создания ГИЛП число случаев заболевания уменьшилось более чем на 99%: с 350 тыс. в 125 эндемичных странах до 29 случаев, зарегистрированных в 2018 г.

Из трех штаммов дикого полиовируса (тип 1, тип 2 и тип 3) ликвидированы два. Новых случаев заболевания, вызванного диким полиовирусом 2 и 3 типов, не было отмечено с 1999 и 2012 г. соответственно.

В 1994 г. Американский регион ВОЗ был сертифицирован как свободный от полиомиелита. За ним последовали в 2000 г. Регион ВОЗ для стран западной части Тихого океана и в 2002-м – Европейский регион ВОЗ.

В 2014 г. как свободный от полиомиелита был сертифицирован Регион стран Юго-Восточной Азии ВОЗ, то есть в этой группе стран от Индонезии до Индии передача дикого полиовируса прекращена. Это достижение знаменует важный шаг вперед в глобальной ликвидации: в настоящее время 80% населения планеты живет в сертифицированных на отсутствие полиомиелита регионах.

На сегодняшний день более 16 млн людей спасено от паралича. По оценкам, благодаря систематическому предоставлению детям витамина А во время проведения мероприятий по иммунизации против полиомиелита предотвращено более 1,5 млн случаев смерти детей.

Стратегии ликвидации полиомиелита эффективны в случае их осуществления в полном объеме. Это видно на примере Индии, которая в 2011 г. успешно остановила полиомиелит, вероятно, в самых технически сложных условиях, и уже в 2014-м весь Регион стран Юго-Восточной Азии ВОЗ был сертифицирован как свободный от полиомиелита.

Неспособность применять стратегические подходы приводит к продолжающейся передаче вируса. Эндемическая передача вируса продолжается в Афганистане, Нигерии и Пакистане. Если не остановить распространение полиомиелита в этих районах, то через 10 лет в мире ежегодно будет происходить до 200 тыс. новых случаев заболевания.

Признавая как эпидемиологическую возможность, так и значительные риски потенциальной неспособности, при консультировании со странами, пораженными полиомиелитом, заинтересованными сторонами, донорами, партнерами, а также национальными и международными консультативными органами был разработан новый Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013-2019 гг.

Новый план был представлен на Глобальном саммите по вакцинам в г. Абу-Даби (Объединенные Арабские Эмираты) в апреле 2013 г. Это первый план по одновременной ликвидации всех типов болезни, вызванных как диким полиовирусом, так и полиовирусами вакцинного происхождения.

С ликвидацией полиомиелита человечество будет праздновать получение значительного глобального общественного блага, преимуществами которого будут в равной мере пользоваться все люди, независимо от того, где они живут. Экономическое моделирование показало, что ликвидация полиомиелита позволит сэкономить по меньшей мере 40-50 млрд долларов США с 1988 по 2035 г. в странах с низким уровнем дохода. И, что самое важное, успех будет означать, что ни один ребенок никогда больше не будет страдать от ужасных пожизненных последствий паралича, вызванного полиомиелитом.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

Одобен первый препарат для лечения редкого заболевания крови

21 декабря 2018 г. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило препарат Элзонрис/Elzonris (таграксосуфус) для лечения бластной плазмоцитоидной дендритноклеточной неоплазии (BPDCN) у взрослых и детей в возрасте старше 2 лет.

«Элзонрис представляет собой первый одобренный FDA таргетный препарат для лечения BPDCN. До этого в качестве стандарта в лечении данного заболевания использовалась интенсивная химиотерапия с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических клеток костного мозга. Однако многие пациенты с BPDCN не способны перенести столь интенсивную терапию, поэтому существовала острая необходимость в альтернативных вариантах лечения», – считает доктор медицинских наук Ричард Паздур (Richard Pazdur), директор Онкологического центра передового опыта FDA и исполняющий обязанности директора Управления гематологии и онкологических препаратов Центра оценки и исследования лекарственных средств FDA.

BPDCN – это редкое агрессивное онкологическое заболевание, обусловленное злокачественностью предшественников дендритных клеток костного мозга и крови. Оно может поражать несколько органов, включая лимфатические узлы и кожу, часто развивается в острый лейкоз. Заболевание чаще встречается у мужчин, а также у пациентов старше 60 лет.

Эффективность Элзонриса производства компании Stemline Therapeutics изучалась в клиническом исследовании в 2 группах пациентов. В первую пробную когорту были включены 13 пациентов с BPDCN, ранее не получавших терапию. У 7 из них (54%) была достигнута полная ремиссия или полная ремиссия с кожной аномалией, не указывающей

на активное заболевание. Вторая группа включала 15 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формой BPDCN. Из них в результате терапии 1 пациент достиг полной ремиссии и еще 1 – полной ремиссии с кожной аномалией, не указывающей на активное заболевание.

Распространенными побочными эффектами, о которых сообщали пациенты в клинических испытаниях, были синдром капиллярной утечки, тошнота, усталость, отек ног и рук, лихорадка, озноб и увеличение веса. Наиболее распространенными лабораторными нарушениями были снижение уровней лимфоцитов, альбумина, тромбоцитов, гемоглобина и кальция, а также повышение уровней глюкозы и ферментов печени (АЛТ и АСТ). Медицинским работникам рекомендуется следить за уровнем ферментов печени и наличием признаков непереносимости инфузии. Беременным или кормящим женщинам Элзонрис противопоказан, поскольку может нанести вред развивающемуся плоду или новорожденному ребенку.

FDA одобрило новый препарат для лечения взрослых пациентов с редким жизнеугрожающим заболеванием крови

21 декабря 2018 г. FDA приняло решение о регистрации препарата Ултомирис/Ultomiris (равулизумаб) в инъекциях для терапии взрослых пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) – редким жизнеугрожающим заболеванием крови.

«Утверждение препарата Ултомирис изменит способ лечения пациентов с ПНГ, – отметил Ричард Паздур. – Ранее единственная одобренная терапия ПНГ требовалась каждые 2 нед, что может быть обременительным для пациентов и их семей. Ултомирис использует новую рецептуру, поэтому пациенты нуждаются в лечении только каждые 8 нед (без ущерба для эффективности терапии)».

ПНГ – очень редкое заболевание крови, характеризующееся опосредованным системой комплемента разрушением эритроцитов (гемолизом). Проявляется спектром изнурительных симптомов и осложнений. Наиболее тяжелым осложнением являются тромбозы, ведущие к повреждению органов и преждевременной смерти. Во время обострений могут возникать следующие симптомы: выраженная анемия, усталость, одышка, потемнение мочи, заболевания почек или периодические боли. ПНГ может возникать в любом возрасте, хотя чаще всего диагностируется у молодых людей.

Равулизумаб – препарат на основе гуманизированных моноклональных антител, первый и единственный в мире пролонгированный селективный ингибитор C5, который можно вводить взрослым пациентам с ПНГ всего 1 раз в 8 нед. В ходе двух клинических исследований было установлено, что равулизумаб обладает не меньшей эффективностью, чем препарат сравнения экулизумаб. В первом исследовании принимали участие 246 пациентов с ПНГ, ранее не получавших никакого лечения, которые были рандомизированы в 2 группы – для лечения равулизумабом (экспериментальная) либо экулизумабом (контрольная). Результаты исследования показали, что действие Ултомириса сходно с таковым экулизумаба: отмечали снижение потребности в переливании крови и аналогичную частоту гемолиза, измеренную нормализацией в крови пациентов уровня лактатдегидрогеназы – фермента, принимающего участие в процессе превращения глюкозы в энергию в клетках организма.

Кроме того, Ултомирис был изучен в клиническом исследовании 195 пациентов с ПНГ, которые были клинически стабильны после лечения экулизумабом в течение по крайней мере последних 6 мес. Эти пациенты были выбраны случайным образом для лечения Ултомирисом или продолжения лечения экулизумабом. Ултомирис снова продемонстрировал сходные эффекты с экулизумабом по нескольким клиническим показателям, включая частоту гемолиза и снижение необходимости в переливании крови.

Распространенными побочными эффектами, о которых сообщили пациенты в клинических испытаниях, были головная боль и инфекция верхних дыхательных путей. Медицинским работникам рекомендуется соблюдать осторожность при назначении Ултомириса пациентам с любой другой системной инфекцией.

Назначая Ултомирис, необходимо помнить о риске жизнеугрожающих менингококковых инфекций и сепсиса на фоне приема препарата. Медицинским работникам следует соблюдать самые последние рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP) в отношении менингококковой вакцинации у больных с дефицитом системы комплемента. Пациенты должны быть иммунизированы менингококковыми вакцинами по крайней мере за 2 нед до введения первой дозы Ултомириса, если только риск задержки лечения не превышает риск развития менингококковой инфекции.

Препарат Ултомирис, выпускаемый компанией Alexion Pharmaceuticals, одобрен по ускоренной процедуре и имеет статус орфанного.

FDA одобрило применение анализатора состава грудного молока

21 декабря 2018 г. регуляторным органом одобрено использование анализатора человеческого молока Miris – нового диагностического теста, который поможет медицинским работникам исследовать качественный и количественный состав грудного молока, включая концентрацию жиров, углеводов, белков и других питательных веществ. Тест дает возможность управлять питанием новорожденных и детей младшего возраста, которым грозит отставание в росте из-за недоношенности или других заболеваний.

У некоторых детей, родившихся преждевременно или с патологией, могут быть особые потребности в питании. Состав грудного молока у разных людей может отличаться, и порой оно содержит недостаточное количество питательных веществ. В этих случаях медицинские работники могут проверить содержание грудного молока и принять обоснованное решение об его обогащении, исходя из индивидуальных потребностей ребенка.

Анализатор человеческого молока Miris использует систему инфракрасной спектроскопии для тестирования образцов грудного молока. Устройство может применяться только квалифицированным медицинским персоналом в клинических лабораториях.

Решение FDA об одобрении анализатора, производимого компанией Miris AB, основано на рассмотрении 112 образцов материнского молока. Результаты тестирования сравнивались с ожидаемыми истинными значениями, полученными независимыми методами. Данные показали, что анализатор Miris эффективен при определении уровня белка, жира и углеводов в молоке. Между тем имеются факторы, которые ограничивают результативность анализатора. Например, на способность теста точно измерять уровень питательных веществ в грудном молоке могут повлиять некоторые лекарства, которые принимает кормящая мать.

Медицинские работники должны тщательно оценивать результаты анализатора человеческого молока Miris вместе с клиническими показателями (такими как вес и рост), чтобы информировать родителей о том, как создать план управления питанием младенца.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

Современные подходы к терапии инфекции *Helicobacter pylori*

По материалам научной школы-семинара «Рациональное использование антибиотиков», 29 ноября 2018 года, г. Киев

Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* (Hr) широко варьирует: от 20-40% в Германии (Fischbach W., Malfërtheiner P. et al., 2017) до 65-92% среди взрослого населения в России (Ивашкин В.Т., 2017). К сожалению, данных о распространенности Hr в Украине нет.



О подходах к диагностике и терапии этой инфекции в своем докладе рассказал заведующий кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук, профессор Игорь Геннадьевич Березняков.

— В 2015 г. Киотским консенсусом Hr-ассоциированный гастрит был признан инфекционным заболеванием вне зависимости от наличия у пациента каких-либо симптомов или осложнений (пептическая язва, рак желудка) (Sugano K., Task J. et al., 2015). Такая же позиция была отражена в 2016 г. в Маастрихтском консенсусе V.

В соответствии с данными клиническими руководствами для диагностики Hr могут применяться неинвазивные тесты (дыхательный тест с мочевиной, меченой ^{13}C ; тест на фекальный антиген к Hr, иммунологические тесты) и инвазивные методы (эндоскопическое исследование и биопсия с дальнейшим гистологическим, цитологическим исследованием; быстрый уреазный тест, фазово-контрастная микроскопия, бактериологическое исследование или полимеразная цепная реакция). Важно, что перед проведением исследования необходимо прекратить лечение ингибиторами протонной помпы (ИПП) минимум за 2 нед,

антибиотиками и соединениями висмута — минимум за 4 нед.

Какой категории пациентов следует проводить тестирование и лечение хеликобактерной инфекции? В действующих руководствах американских экспертов сильная степень рекомендаций по выявлению и лечению Hr указана для пациентов с:

- активной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки;
- язвенной болезнью в анамнезе (если не было констатировано полное излечение от Hr-инфекции);
- MALT-лимфомой желудка;
- эндоскопической резекцией рака желудка начальной стадии в анамнезе;
- при выполнении эндоскопии и тестировании биоптата желудка у лиц с диспепсией;
- у лиц, начинающих длительное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (наличие Hr-инфекции повышает риск желудочно-кишечных кровотечений, ассоциированных с приемом НПВП).

Условная рекомендация по выявлению и лечению Hr подразумевает неинвазивное тестирование в регионах, имеющих широкую распространенность Hr (к таким, по-видимому, относится Украина), и дана таким группам пациентов:

- неуточненная диспепсия у лиц в возрасте <60 лет без тревожных признаков (неэндоскопическое тестирование);
- больные, длительно принимающие аспирин в низкой дозе;

- пациенты с железодефицитной анемией, которую нельзя объяснить другими причинами;
- взрослые с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой;
- больные, принимающие НПВП (риск желудочно-кишечных кровотечений повышен в начале приема НПВП; если пациент длительно использует эти средства, то тестирование теряет смысл).

Нет рекомендаций по тестированию и лечению бессимптомных пациентов с раком желудка в семейном анамнезе, больных с лимфоцитарным гастритом и гиперпластическими полипами желудка, беременных с неукротимой рвотой, а также лиц с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью без язвенной болезни в анамнезе (Chey W.D. et al., 2017).

Основным методом борьбы с Hr-инфекцией остается антибиотикотерапия. Вместе с тем резистентность штаммов Hr к антибиотикам разных групп продолжает расти во многих странах мира. Так, уровень резистентности Hr к кларитромицину в Швеции составляет около 15%, в Италии и Японии — приблизительно 40%, в Турции и Китае — около 50% (Thung I. et al., 2016). Резистентность к фторхинолонам колеблется в пределах 2-20% в разных странах и продолжает расти, резистентность к метронидазолу — 8-80% (Suzuki H., Nishizawa T. et al., 2010).

Резистентность Hr в России к кларитромицину составляет 8,3%, к метронидазолу — 35,8%, к кларитромицину и метронидазолу — 3,3% (Ивашкин В.Т., 2017). В Украине данных об уровнях резистентности Hr к основным антибиотикам нет. Прогнозируемая резистентность к кларитромицину составляет <15%, к метронидазолу — >30% (Ткач С.М., 2017).

Для эрадикации Hr сегодня могут быть использованы такие схемы терапии:

- тройная терапия (стандартное лечение 1-й линии): ИПП + амоксициллин + кларитромицин;
- последовательная терапия: ИПП + амоксициллин 5-7 дней, затем ИПП + кларитромицин + метронидазол (тинидазол) 5-7 дней;
- сочетанная терапия: ИПП + кларитромицин + амоксициллин + метронидазол;
- гибридная терапия: ИПП + амоксициллин 5-7 дней, затем ИПП + амоксициллин + метронидазол + кларитромицин 5-7 дней.

Стандартная тройная терапия остается актуальной и является терапией 1-й линии в регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину (к таким сегодня относится Украина). Тройная терапия предусматривает назначение ИПП в стандартной дозе 2 р/сут, кларитромицина 0,5 г 2 р/сут и амоксициллина 1,0 г 2 р/сут. Среди препаратов кларитромицина предпочтение следует отдавать средствам высокого качества, но в то же время доступным для пациента. Таким препаратом является Клабел®, представленный в Украине компанией Nobel.

Альтернативной схемой 1-й линии является классическая квадротерапия с препаратом висмута (КТВ): висмута трикалия дицитрат 120 мг 4 р/сут; ИПП в стандартной дозе 2 р/сут; тетрацилин 0,5 г 4 р/сут; метронидазол 0,5 г 3 р/сут. Другой вариант альтернативной терапии 1-й линии — квадротерапия без висмута: ИПП в стандартной дозе 2 р/сут; амоксициллин 1,0 г 2 р/сут; кларитромицин (Клабел®) 0,5 г 2 р/сут; метронидазол 0,5 г 3 р/сут. В качестве терапии 2-й линии в случае неэффективности стандартной тройной схемы используется КТВ или схема, дополненная фторхинолоном: ИПП в стандартной дозе 2 р/сут; левофлоксацин 0,5 г 2 р/сут; амоксициллин 1,0 г 2 р/сут.

В группах пациентов с низкой первичной резистентностью к кларитромицину назначают стандартную тройную терапию или КТВ длительно 7-14 дней. В случае клинической неудачи после тройной терапии переходят к КТВ.

При отсутствии эффекта от применения КТВ рекомендуют схемы, в которые входит антибиотик группы фторхинолонов. Если эрадикации достичь не удастся, необходимо провести тестирование на антибиотикорезистентность и переходить к протоколам терапии, включающим рифабутин (Fischbach W., Malfërtheiner P. et al., 2018).

Как долго следует проводить антибактериальную терапию? Данные последних исследований показывают: чем длительнее антибактериальное лечение, тем лучше результат эрадикационной терапии. В метаанализе Y. Yuan и соавт. (2013) терапия в течение 10 дней была эффективнее 7-дневного лечения, а терапия на протяжении 14 дней была эффективнее 10-дневного курса.

Что касается выбора ИПП, сегодня для эрадикационной терапии одобрено 5 молекул: лансопразол 30 мг 2 р/сут, омепразол 20 мг 2 р/сут, пантопразол 40 мг 2 р/сут, рабепразол 20 мг 2 р/сут, эзомепразол 20 мг 2 р/сут. Применение ИПП в высокой дозе (удвоенной по сравнению со стандартной) способствует повышению эффективности лечения. Однако не все пациенты будут иметь равный клинический эффект от приема одного и тех же ИПП. За метаболизм ИПП отвечает преимущественно фермент CYP2C19. В зависимости от фенотипа CYP2C19 выделяют группы медленных, промежуточных, нормальных, быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов. По данным N. Roubay, J.J. Limab и соавт. (2018), среди лиц европеоидной расы быстрых и сверхбыстрых метаболизаторов около 32%. У таких пациентов может потребоваться повышение дозы ИПП, поскольку быстрая деградация молекулы ИПП снижает клиническую эффективность указанных средств. В метаанализе 16 рандомизированных клинических исследований (n=3680) сравнивали эффективность эрадикации Hr на фоне приема ИПП у лиц с полиморфизмом гена CYP2C19 и пришли к выводу, что чем выше скорость метаболизма ИПП, тем хуже результаты эрадикационной терапии (Thang H.L., Li Y. et al., 2013).

Следует обратить внимание, что в целом нет существенных различий в эффективности и переносимости разных ИПП в сопоставимых дозах (Jai M.S. et al., 2008; Hu Z.N. et al., 2017). Однако, выбирая ИПП, следует учитывать фармакокинетические особенности молекулы. Наиболее привлекательным профилем фармакокинетики отличается молекула пантопразола, которая обладает высокой биодоступностью, линейной фармакокинетикой и наибольшей в классе ИПП площадью под фармакологической кривой. Немаловажное значение имеет качество и стоимость препарата, поскольку пациентам с Hr-инфекцией и кислотозависимым заболеванием, как правило, требуется длительный прием ИПП. В качестве оптимального средства можно рассматривать Пульцет® — современный препарат пантопразола европейского качества. По сравнению со стандартными препаратами пантопразола Пульцет отличается содержанием в оболочке таблетки симетикона, способствующего повышению скорости всасывания пантопразола в 2 раза, что позволяет значительно ускорить наступление терапевтического эффекта.

Таким образом, распространенность Hr-инфекции и ее резистентность к антибиотикам в нашей стране остаются неизученными. Предполагают, что Украина относится к регионам с низким уровнем (<15%) резистентности Hr к кларитромицину. Это дает возможность применять стандартную тройную терапию с использованием кларитромицина (Клабел®) в качестве 1-й линии. В случае неэффективности тройной терапии назначают КТВ, схемы с применением фторхинолонов. Среди молекул ИПП предпочтение следует отдавать таковым с оптимальным фармакокинетическим профилем. Препарат пантопразола Пульцет® может быть использован для продолжительной терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе в схемах эрадикации Hr-инфекции.

Подготовила Мария Марчук

Пантопразол 40 мг 14 та 28 таблеток

Пульцет®

Має інтелект!

Симетикон в складі кишковорозчинної оболонки таблетки «Пульцет» сприяє всмоктуванню пантопразолу в 2 рази скоріше, ніж при прийомі іншого пантопразолу²

Зовнішня оболонка (кислотно-резистентна оболонка)

Кишково-розчинна оболонка (емульсія симетикону)

Діюча речовина (пантопразол), допоміжні речовини

Клабел®

Кларитромицин 500 мг, №14

Висока якість Клабелу доведена компанією Pharmakin GmbH (Німеччина)³

Оригінальність упаковки Клабел захищена голограмою

Ефективність схем ерадикації¹

Схема	Тривалість лікування, дні	Успішність лікування, %
ІПП, кларитромицин, орнідазол	7	90,4 ± 4,1
ІПП, кларитромицин, метронідазол	7	88,6 ± 4,3
ІПП, кларитромицин, амоксицилін	7	86,1 ± 5,8
ІПП, тетрацилін, висмуту субцитрат, фуразолідон	10	93,3 ± 3,0

Коротка інструкція ПУЛЬЦЕТ®: Склад: 1 таблетка містить пантопразолу натрію сесквігідрату в перерахуванні на пантопразол 40 мг. Допоміжні речовини: емульсія симетикону та ін. Фармакотерапевтична група: Засоби для лікування пептичної виразки та гастрофугальної рефлюксної хвороби. Показання: рефлюкс-ефективне середнього та тяжкого ступеня ерадикація *Helicobacter pylori*, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка, три синдроми Золінгера-Елісона та інших патологій шлункової та дванадцятипалої кишківників. Побічні реакції: біль та дискомфорт у животі, діарея, запор, нудота, сухість у роті та ін. Лікування: 1. Метастабілізація у разі високої рН-сенсибильності. Пантопразол: достатній середній синергізм. Штучна кислота Ю.О. Болонні органів лікування. №28 - 2011 - С.1782-1786. 2. Рациональное ведение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перспектива лечения. Черныш В.В. - Сучасна гастроентерологія. - 2014. - №5. - С.101-106.

Коротка інструкція КЛАБЕЛ®: Склад: Кларитромицин 500 мг. Фармакотерапевтична група: Антибіотики макроліди та азаліди. Показання: Ерадикація *H. pylori* у пацієнтів з певною дванадцятипалої кишки. Протипоказання: підвищена чутливість до кларитромицину, макролідів, азалідів та до інших компонентів препарату. Спосіб застосування та дози: за призначенням лікаря. Побічні реакції: кларитромицин зазвичай добре переноситься. Найчастішими побічними реакціями є біль у животі, нудота та ін. Категорія відпуску: За рецептом. РЛ: UA/7034/01/01, термін р.л. необхідний з 11.10.2017.

Література: 1. Метастабілізація у разі високої рН-сенсибильності. Болонні органи лікування. №28 - 2011 - С.1782-1786. 2. Рациональное ведение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и перспектива лечения. Черныш В.В. - Сучасна гастроентерологія. - 2014. - №5. - С.101-106. 3. Оценивание 1-й линии терапии при депрессии of the oral bioavailability of clarithromycin 500 mg film tablets manufactured by Nobel, Germany in comparison with Klabele® HP 500 mg film tablets (Abbott - Germany) using an open-label, 2-period crossover, randomized block design in healthy subjects. 3. Сучасні аспекти та інноваційні рішення лікування *Helicobacter pylori*-асоційованих захворювань. Черныш В.В. - Сучасна гастроентерологія. - 2017. - №4. - С.56-60. Інформація для фахівців медицини та фармації, а також для поширення на сайтах та конференціях з медичної тематики. За додатковою інформацією звертайтеся в представництво компанії Nobel в Україні: 04074, Київ, вул. Лавандова, 2, к. тел: (044) 5852064, www.nobel.com.ua

Оптимізація лікування пневмонії: сучасні погляди на призначення антибіотиків

Продовження. Початок у № 24, 2018 р.

Незважаючи на великий арсенал антибактеріальних препаратів, частота малоефективної терапії пневмонії залишається високою – 30–62% для госпітальної пневмонії (ГП) та 2,4–31% для негоспітальної пневмонії (НГП) (Iannella H., Luna C., 2012; Garcia-Vidal C., Carratala J., 2009).

Найчастіше неефективність лікування пневмонії зумовлена нечутливістю збудника до емпіричної терапії, а також появою мультирезистентних бактерій, стійких до багатьох чи практично всіх антибактеріальних препаратів (Vincent J. et al., 2009). Насамперед це стосується групи ESKAPE, яка включає *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та видів *Enterobacter*, що викликають понад 80% усіх випадків ГП (Jones R., 2010).

Важливо брати до уваги, що застосування антибіотиків, не призначених для лікування пневмонії, не дозволяє досягнути необхідної концентрації у легеневій тканині, а відтак зумовлює низьку ефективність та високий ризик виникнення резистентності. Треба також зважати на індивідуальні особливості дозування, наприклад, при тяжкому перебігу пневмонії, супутньому ожирінні, збільшенні ниркового кліренсу, гемодіалізі чи екстракорпоральній мембранній оксигенації (Motos A. et al., 2018). Оптиміального результату від лікування можна очікувати лише за умов дотримання таких рекомендацій: правильний вибір одного або більше антибіотиків, ефективне дозування з огляду на індивідуальні особливості пацієнта, фармакокінетику (ФК) та фармакодинаміку (ФД) препаратів, адекватні шляхи введення та тривалість терапії (Nicolau D. et al., 2016). Крім того, такий підхід зменшує імовірність проявів токсичної та побічної дії препаратів та мінімізує ризик виникнення мікробної резистентності (Craig W., 2001).

Персоналізація лікування бактеріальної пневмонії

Вибір антибіотика в основному визначається сприйнятливістю збудника. При персоналізації лікування пневмонії треба зважати на можливі побічні реакції. У пацієнтів з імунодефіцитними станами необхідно віддавати перевагу бактерицидним препаратам. Бактеріостатичні препарати, які інгібують синтез білка, можуть покращити здатність до відновлення, наприклад, при поствірусній пневмонії (Karlstrom A. et al., 2011). Бактеріостатичні препарати доцільно призначати і при пневмококовій пневмонії, тому що в цьому випадку можна уникнути утворення пневмолізину – прозапального токсину з численними шкідливими ефектами, насамперед міокардіотоксичністю (Brown L. et al., 2017).

Дозування антибіотиків

В останні роки поставлені під сумнів деякі основні положення загальноприйнятих протоколів дозування (Kupferschmidt K., 2016; Pena-Miller R. et al., 2013). Наприклад, введення антибіотиків у максимально допустимих дозах ґрунтується на думці, що низькі дози викликають резистентність, тоді як високі вбивають мікроорганізми до її розвитку (Roberts J. et al., 2008). Проте коли мультирезистентні збудники присутні на початку інфікування, під впливом антибіотиків гинуть лише корисні бактерії, а резистентні активно розмножуються; це явище називається «конкурентний реліз» (Day T., Read A., 2016).

Тому високі дози антибіотиків показані при тяжкому перебігу пневмонії та порушенні імунітету, тоді як пацієнтам з надійним фізіологічним резервом (відсутність імунодепресії та супутніх серцево-легеневих захворювань) та легким перебігом – мінімально ефективні дози. Важливо також не допустити призначення занадто малих доз, що можливо при гіперметаболізмі препаратів, про що йтиметься далі.

Тривалість терапії

Тривалість терапії – це найважливіший момент індивідуального підходу. За останні роки амбулаторні курси антибіотиків скоротилися до 5 днів. Проводяться дослідження для виявлення біомаркерів, які дозволили б визначати ще більш ранню відміну антибактеріальних препаратів. Для прикладу, припинення терапії, коли рівень прокальцитоніну в сироватці крові хворого

на пневмонію зменшувався до 20% від його пікової концентрації, дозволило суттєво зменшити кількість днів застосування антибіотика (Schuetz P. et al., 2018). Вивчення ефективності екстремально коротких курсів показало, що навіть однократне застосування може мати значимий клінічний ефект, наприклад доза цефтріаксону, призначена перед курсом лінезоліду, істотно збільшувала частоту випадків одужання (Pertel P. et al., 2008). Продемонстровано також, що короткі курси не лише зменшують ризик побічних ефектів, а й виникнення резистентності (Baker C. et al., 2018).

Тривалість терапії визначається патогенним навантаженням, опірністю організму пацієнта та бактерицидною ефективністю препарату. Замість апріорного прогнозування цих факторів краще використовувати тераностичну стратегію, що ґрунтується на індикаторах мікробної персистенції (сироватковий прокальцитонін) або мікробних маркерах, таких як галактоманан і β-глюкан при аспергільозі (Neofytos D. et al., 2015).

Оптимізація лікування, пов'язана з особливостями ФК і ФД

ФК досліджує часові особливості досягнення концентрації лікарських препаратів у різних тканинах після їхнього введення. Між введеною дозою та наступною концентрацією в плазмі є математичний зв'язок, який можна встановити. Часовий профіль концентрації впливає на результат лікування.

У ФК моделях накопичення препарату у тканинах зображують в окремих відсіках, наприклад, центральний відсік – плазма, периферійний відсік – тканини (жирова, легенева). Концентраційно-часовий профіль препарату визначається процесами всмоктування, розподілу, метаболізму та екскреції. Абсорбція являє собою швидкість, з якою препарат переноситься у центральний відсік, наприклад, у кров із шлунково-кишкового тракту після перорального введення. Розподіл – передача між відсіками, що іноді здійснюється в обох напрямках. Метаболізм відображає хімічні перетворення лікарських засобів в організмі, а елімінація – виведення з організму.

Фізико-хімічні властивості лікарських засобів (водорозчинність та гідрофільність) також суттєво впливають на ФК. Гідрофільні антибіотики переважно концентруються у внутрішньосудинних та позасудинних рідинах організму, тоді як ліпофільні – у ліпідних тканинах та всередині клітин (Pea F., Furlanut M., 2001).

Наступним чинником, що впливає на ФК, є ступінь зв'язування з білками плазми крові. Зв'язаний

з білком препарат не виходить за межі центрального відсіку та не взаємодіє з молекулярною мішенню. Отже, на мікроорганізми активно впливає лише незв'язана частина антибіотика (Roberts J. et al., 2013). Кислі та нейтральні сполуки переважно зв'язуються з альбумінами, лужні – з α-1-глікопротеїном. Тому порушення білкового складу крові, наприклад, гіпоальбумінемія, що часто розвивається у критично хворих пацієнтів, може збільшити частку вільного препарату (Motos A. et al., 2018).

Метаболізм та елімінація засобу визначають його кліренс – об'єм плазми, очищеної від препарату за одиницю часу. Кліренс може забезпечуватися одним органом – нирками або печінкою, хоча є препарати, що елімінуються кількома шляхами. Об'єм розподілу (VD) – параметр, що описує теоретичний об'єм, до якого додано засіб. Для прикладу, якщо внутрішньовенне струминне введення 100 мг розчину дає концентрацію 0,005 мг/мл, VD становить 20 л. Розподіл далеко за межі центрального відсіку супроводжується зниженням концентрації в плазмі крові, що дає вищі показники VD.

ФД оцінює впливи препаратів на мішені та організм. Безумовно, успіх терапії залежить від вірулентності збудника, місця інфікування та імунної відповіді (Beseiro A. et al., 2013). Однак переважно він визначається сприйнятливістю бактерій, концентрацією препарату та часом її підтримання в місці дії, тобто залежить від мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

Оптимізація ФД передбачає такі кроки: визначення індексу (драйвера), який прогнозує пригнічення чи ерадикацію бактерій; порогового рівня для бажаного ефекту; коригування дози через максимізацію порогового рівня.

Усі антибіотики поділяються на 3 категорії: залежні від концентрації, залежні від часу, комбіновані (Craig W., 1998; Drusano G., 2004). Залежні від концентрації засоби більш ефективні при вищих концентраціях, які потрібно вводити у високих дозах з тривалими інтервалами. Антибіотики, що мають часову залежність, треба вводити у концентрації, яка дещо вища за МІК збудника. Значне перевищення МІК не має додаткової користі; найкраще препарати вводити шляхом тривалої інфузії або частим повторенням малих доз. Для комбінованих антибіотиків оптимізація підходу полягає лише в досягненні цільового впливу або площі під кривою (ППК) концентрація-час.

Окрім МІК, для кожної з груп можна виділити додаткові драйвери, які визначатимуть ефективність терапії (табл.). У кожному випадку береться до уваги тільки вільний препарат, оскільки антибіотик, зв'язаний

Таблиця. Фармакодинамічні драйвери та специфічні цілі для антибіотиків, які використовуються при лікуванні пневмонії

Клас антибіотиків	Препарати	Фармакодинамічні драйвери та цілі	Джерело
Антибіотики із залежною від концентрації антимікробною дією			
Аміноглікозиди	Амікацин, гентаміцин, тобраміцин	$v_{Stax}/MİK \geq 10$	Kashuba A. і співавт., 1999
Поліміксини	Колістин (поліміксин Е), поліміксин В	$v_{Stax}/MİK \geq 12-45$	Dudhani R. і співавт., 2010; Bergen P. і співавт., 2012
Фторхінолони	Левовфлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин	ППТ/МІК >125 для грампозитивних та >30 для грамнегативних бактерій	Forrest A. і співавт., 1993; Ambrose P. і співавт., 2001
Антибіотики із залежною від часу антимікробною дією			
β-лактами	Оксацилін, пеніцилін G, нафцилін, піперацилін / тазобактам, тікарцилін / клавуланова кислота, ампіцилін / сульбактам, цефтолозан / тазобактам	$vT > MİK \geq 50\%$	Turnidge J., 1998
	Цефтазидим, цефепім, цефтріаксон, цефотаксим, цефтаролін, цефазолін	$vT > MİK \geq 50-70\%$	Turnidge J., 1998
	Азтреонам	$vT > MİK \geq 50-60\%$	Mouton J., 2003
	Меропенем, іміпенем, доріпенем	$vT > MİK \geq 40\%$	Ong C. і співавт., 2007
Макроліди	Еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин	$vT > MİK \geq 40-50\%$	Craig W., 2001
Оксазолідинони	Лінезолід, тедізолід	ППТ/МІК >80-120	Rayner C. і співавт., 2003
Антибіотики з концентраційно-часовою залежністю антимікробної дії			
Глікопептиди	Ванкоміцин	ППТ/МІК >400	Rybak M. і співавт., 2009
Тетрацикліни	Доксициклін, міноциклін	ППТ/МІК >80	Bowker K. і співавт., 2008

Примітки: $v_{Stax}/MİK$ – відношення вільної максимальної концентрації антибіотика до мінімальної інгібуючої концентрації; $vT > MİK$ – період часу, коли концентрація вільного препарату перевищує МІК; $PP\Gamma/MİK$ – відношення ППК вільного препарату до МІК.

з білком, не має антибактеріального ефекту. У випадку пневмонії найважливішою є локальна концентрація вільного антибіотика, наприклад, у рідині епітеліальної висилки легень (РЕВЛ), яка може суттєво відрізнятися від концентрації препарату в плазмі крові.

Ще одним ФД драйвером є постантибіотичний ефект (ПАЕ). Це затримка нормального росту бактерій після застосування антибіотиків, навіть після того, як ліки повністю виведено з тканини-мішені. Найбільш тривалий ПАЕ мають аміноглікозиди, що обумовлено їхнім механізмом дії — порушення синтезу бактеріальних білків через незворотне зв'язування рибосом (Isaksson B. et al., 1988). β -лактамі антибіотики, за винятком карбапенемів, не мають подовженого ПАЕ щодо грамнегативних збудників, але тривало діють на грампозитивні бактерії (Craig W., 1984).

Оптимізація лікування тяжкої пневмонії

Вважається, що незв'язаний препарат вільно проникає з капілярів в інтерстиціальний простір, тому його концентрація в плазмі еквівалентна концентрації в місці інфекції. Але легенева система має певні особливості розподілу ліків. У легенях є різні додаткові відсіки, де розподіляється препарат, — альвеолярний епітелій, ендотелій, інтерстиціальний простір та альвеолярні макрофаги. Тому на проникнення та швидкість досягнення інфікованої тканини може впливати багато факторів.

По-перше, тільки вільна фракція препарату може проникати крізь гемато-альвеолярний бар'єр та досягати місця ураження. Проникнення в легені визначається швидкістю дифузії, на яку впливають ліпофільність, полярність та дифузна здатність молекул, описана законами Фіка. Ліпофільні молекули з низькою молекулярною масою, наприклад, лінезолід, проникають краще, ніж гідрофільні сполуки, як-от ванкоміцин (Honeybourne D. et al., 2003; Lamer C. et al., 1993). Певну роль відіграють і характеристики макроорганізму, насамперед рівень рН та ступінь запалення у місці інфекції (Muller M. et al., 2004).

Тому концентрація в плазмі відрізняється від локальної концентрації, а іноді різняться навіть локальні концентрації у здорових та хворих на пневмонію людей, наприклад, піперациліну в РЕВЛ (Felton T. et al., 2018).

У макролідів, оксазолідинів та фторхінолонів є прямий лінійний зв'язок між рівнями у легеневій тканині та плазмі, тому концентрації зазначених антибіотиків у РЕВЛ переважно вищі, ніж у плазмі. Концентрації β -лактамів, глікопептидів та аміноглікозидів у РЕВЛ здебільшого нижчі, ніж у плазмі. У карбапенемів ці концентрації постійно змінюються, що називається системним гістерезисом (Rodvold K. et al., 2011).

У пацієнтів з пневмонією, насамперед критично хворих, може суттєво змінюватися ФК препаратів, особливо кліренс та VD гідрофільних засобів. Вони погано проникають у тканини, тому здебільшого виводяться нирками. При дуже важкому перебігу позаклітинний VD збільшується у кілька разів, що суттєво зменшує проникнення препаратів у тканини (Georges B. et al., 2009; Goncalves-Pereira J., Rovoia P., 2011). Основними ознаками сепсису є вазодилатація та підвищена проникність судин (van der Poll T., 2001). Як наслідок, рідка частина крові виходить за межі судин, що призводить до набряку та гіпотензії (Hosein S. et al., 2011). Для підвищення системного тиску вводяться великі обсяги рідини. Такі фактори збільшують VD та знижують концентрації антибіотиків у місці інфікування. Цьому також сприяють екстракорпоральні ланцюги, наприклад, потреба у механічній вентиляції легень (МВЛ) (Roberts J., Lipman J., 2009).

Майже 50% критично хворих мають гіпоальбумінемію (Investigators S. et al., 2006). За таких умов тривалість впливу ліків, що зв'язуються з альбуміном, буде підвищуватися (Ulldemolins M. et al., 2011). Гіпоальбумінемія також впливає на нирковий кліренс, тому що зв'язаний з альбуміном препарат не фільтрується нормальним клубочком, відповідно вища незв'язана фракція більше елімінується з крові. Встановлено, що у критично хворих пацієнтів з гіпоальбумінемією підвищення VD та ниркового кліренсу суттєво знижують залежність $VT > MIC$, що зумовлює неефективність пов'язаних з часом антибіотиків, особливо тих, які мають високий ступінь зв'язування, — ертапенем і цефтріаксон (Udy A. et al., 2012).

Посилення ниркового кліренсу спостерігається у критично тяжких хворих з підвищеним серцевим викидом та на ранній стадії септичного шоку, що збільшує швидкість клубочкової фільтрації до 130 мл/хв та прискорює елімінацію гідрофільних сполук. З іншого

боку, це може викликати неефективність часо-залежних антибіотиків, насамперед β -лактамів, які діють лише за умови підтримки їхніх адекватних концентрацій в плазмі (Udy A. et al., 2012).

Таким чином, у пацієнтів, що вимагають лікування в умовах інтенсивної терапії (ІТ), можливе і зменшення кліренсу, зумовлене печінковою недостатністю та гострим пошкодженням нирок чи діалізною стадією ниркової недостатності. Ураження печінки викликає акумуляцію антибіотиків, що нею метаболізуються. Це також часто поєднується з гіпоальбумінемією (Blot S. et al., 2014). Найбільш безпечними є антибіотики з подвійним шляхом елімінації (фторхінолони), але у критично хворих пацієнтів збільшується імовірність ураження обох елімінуючих органів.

Крім того, при тяжкому перебігу пневмонії є високий ризик мультирезистентного збудника, що асоціюється з найбільшою смертністю та частотою ускладнень (Parker C. et al., 2008). Ці мікроби мають вищі значення МІК, однак результати клінічних досліджень вказують на високу частоту призначення неадекватно низьких доз антибіотиків (Blot S. et al., 2014). Отже, особливості легень та широкий спектр патофізіологічних змін у критично хворих пацієнтів знижують ефективність досягнення цільових показників та результатів лікування.

Локальне введення антибіотиків

Застосування аерозольних форм антибіотиків забезпечує терапевтично ефективну концентрацію безпосередньо у дихальній системі, що дозволяє швидко досягнути ерадикації, уникнути обмежень системного введення, зменшити ризик резистентності та багатьох проявів побічної дії (Palmer L., 2011; Bassetti M. et al., 2016).

Сучасні небулайзери дозволяють підвищити осідання в легенях аерозольної дози антибіотиків на 60% на відміну від застарілих моделей небулайзерів (Ferrari F. et al., 2009; Lu Q. et al., 2010). Кінцева ефективність доставки діючих речовин визначається типом небулайзера, діаметром аерозольних часточок та турбулентністю потоку вдиху (Dolovich M., 2000). У дослідженні, проведеному на тваринах з вентилятор-асоційованою пневмонією, порівнювали осадження у легенях еквівалентних доз цефтазидиму, який вводили внутрішньовенно або ультразвуковим розпилювачем (10 ± 3 проти 129 ± 108 мг/г тканини відповідно, $p < 0,001$) (Tonnellier M. et al., 2005). У багатьох дослідженнях аерозольні антибіотики, особливо аміноглікозиди, продемонстрували хороші результати щодо термінів ерадикації, доставки препарату та зменшення ризику резистентності (Luyt C. et al., 2009; Lu Q. et al., 2010; Lu Q. et al., 2011; Niederman M. et al., 2012; Palmer L., Smaldone G., 2014).

Проте у двох останніх клінічних дослідженнях (IASIS та INHALE) ефективність аерозольних препаратів не підтверджена. У дослідженні ІІІ фази IASIS порівнювали внутрішньовенне введення меропенему з комбінацією 300 мг амікацину та 120 мг фосфоміцину кожні 12 годин через небулайзер у пацієнтів з грамнегативними бактеріальними ГП. Попередні дані показали високі концентрації антибіотиків у аспіраті з трахеї ($19,280 \pm 13,307$ мг/год/л амікацину та 10410 ± 7394 мг/год/л фосфоміцину) (Montgomery A. et al., 2014). Незважаючи на зменшення виявлення позитивних культур трахеї, дослідження не показало істотної різниці у первинному клінічному результаті — зміні у клінічній шкалі легеневої інфекції упродовж 10-денного періоду лікування проти початкового рівня, а також у вторинних результатах, які включали вилікування, термін застосування МВЛ і перебування в ІТ, смертність (Kollef M. et al., 2017).

Такі результати спостерігались у дослідженні INHALE, у якому 725 пацієнтів з грамнегативним ГП були рандомізовані для отримання стандартної внутрішньовенної терапії разом з 400 мг аерозоллю амікацину кожні 12 годин або аерозоллю плацебо. Додавання аерозольної амікацину не мало додаткових переваг порівняно з монотерапією як щодо 30-денного виживання, так і щодо клінічної відповіді чи тривалості МВЛ (Motos A. et al., 2018).

Дослідження доставки аерозоллю амікацину у тварин свідчить про те, що на ступінь проникнення в легенеvu тканину впливає тяжкість та поширеність інфекційного ураження. Встановлено, що концентрація амікацину була значно нижчою у паренхімі легень, яка погано вентилюється (197 ± 165 мг/г проти 40 ± 62 мг/г). Тому вимірювання концентрації антибіотиків у аспіратах трахеї може не відповідати концентрації ліків у легеневій паренхімі. Для з'ясування реальної концентрації препаратів в ураженій ділянці необхідно проводити

додаткові дослідження in vivo. Для призначення вищих концентрацій антибіотиків для поліпшення доставки в інфіковану паренхіму треба враховувати ризик пошкодження тканин, який поки що не вивчений (Elman M. et al., 2002).

Комбінована терапія та синергія

Емпіричне поєднання ≥ 2 антибіотиків — це стандартний підхід лікування пневмонії, що має розширити початковий спектр активності проти можливих патогенів. Після ідентифікації збудника та вивчення його чутливості у переважній кількості пацієнтів лікування потрібно звужити до відповідної монотерапії. Але комбінації антибіотиків можна також використовувати як цільову терапію, що базується на принципі синергії, де загальний ефект комбінації антибіотиків перевищує суму кожного з препаратів для монотерапії. Цей ефект збільшує швидкість бактерицидної дії і може бути продуктивним у боротьбі з резистентністю, особливо у випадку тяжких інфекцій, як-от *P. aeruginosa* (Drusano G. et al., 2015). Синергія зазвичай спостерігається при поєднанні препаратів з комплементарними механізмами дії, наприклад, поєднання β -лактаму з аміноглікозидом проти грамнегативних бактерій: перший послаблює шар пептидоглікану, що дозволяє аміноглікозиду досягати рибосом у вищій концентрації. Сучасні приклади синергії in vitro проти *P. aeruginosa* включають комбінації цефтолозан / тазобактам з фосфоміцином, колістином або амікацином (Monogue M. et al., 2017; Rico Caballero V. et al., 2018).

Незважаючи на теоретичні переваги цілеспрямованої комбінованої терапії, наразі цей підхід не підтримується в основній групі пацієнтів, окрім хворих з високим ризиком смертності, або проти збудників, нечутливих до більшості препаратів (Torres A. et al., 2017). Для вимірювання синергії використовуються численні методи in vitro, котрі мають певні обмеження — неузгодженість різних методів, трудомісткість зі значною витратою часу, що робить їх непридатними для практичного клінічного застосування, неможливість оцінки механізмів молекулярної взаємодії (Odds F., 2003; Jenkins S., Schuetz A., 2012; Pankey G. et al., 2013).

Окрім методологічних обмежень досліджень in vitro, є брак доказів, що зв'язують ці результати з клінічними наслідками, що демонструє невідповідність між позитивними результатами in vitro та негативними результатами in vivo (Monogue M. et al., 2017). На сьогодні медичні дослідження використовують тваринні моделі та клінічні дані для співставлення з результатами in vitro (Stainton S. et al., 2017; Monogue M. et al., 2017).

Терапевтичне моніторування препаратів

Традиційно терапевтичне моніторування препаратів (ТМП) застосовують у клінічній практиці для регулювання доз аміноглікозидів та глікопептидів через високий ризик токсичності (Wallace A. et al., 2002; Touw D. et al., 2005). Це особливо важливо при лікуванні пневмонії, оскільки обидва класи мають відносно слабе проникнення в легені (Panidis D. et al., 2005).

Для аміноглікозидів, ефективність яких залежать від концентрації, ТМП дозволяє підтримувати високі дози, але у пацієнтів зі зниженою функцією нирок інтервал між введеннями повинен бути подовженим. ТМП аміноглікозидів полегшується використанням номограми Хартфорда, що дозволяє регулювати інтервал дозування на основі одноразового визначення концентрації препарату в сироватці крові. Такий метод ТМП дозволив зменшити частоту нефротоксичності від 3-5 до 1,2% при збереженні аналогічної швидкості клінічної відповіді (Nicolau D. et al., 1995). ТМП також рекомендується при застосуванні ванкоміцину (Rybak M. et al., 2009).

Отже, сучасні дослідження ФК/ФД продемонстрували високу індивідуальну варіабельність ФК багатьох препаратів у хворих на пневмонію, що робить ТМП можливим варіантом персоналізованого підходу до лікування (Xiao A. et al., 2017; Lodise T. et al., 2008). Наприклад, у проспективному дослідженні, що включало 89 пацієнтів з ГП та 47 осіб з НГП, було встановлено, що 74,2% критично хворих потребують корекції дози β -лактаму після першого вимірювання. У групі ГП 60% пацієнтів потребували збільшення дози, а 25% — зменшення, тоді як у групі НГП — 32 та 23% відповідно. Невідповідність між групами пояснювалася різницею в супутніх захворюваннях (Roberts J. et al., 2010). Особливо важливо проводити ТМП у хворих, що перебувають на діалізі або лікуються в ІТ (Wong G. et al., 2014; Economidou C. et al., 2017).

Підготувала **Ольга Королюк**

М.В. Хайтович, д.м.н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця; І.П. Мазур, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Взаємодія лікарських засобів у практиці лікаря-стоматолога

Взаємодія лікарських засобів (ЛЗ) – це зміна їхньої ефективності та безпечності при одночасному або послідовному застосуванні з іншим ЛЗ або ксенобіотиком, їжею, алкоголем, курінням тощо.

Відомо, що серед пацієнтів, які звернулися за допомогою до лікаря-стоматолога, у 3,4% випадків було призначено ЛЗ з ризиком серйозної взаємодії [6].

За механізмом виникнення виділяють фармацевтичну, фармакокінетичну та фармакодинамічну взаємодію ЛЗ [1-3].

Фармацевтична взаємодія

Фармацевтична взаємодія ЛЗ – це процес, що відображає їхню несумісність унаслідок фізичних, фізико-хімічних чи хімічних реакцій і враховується під час розроблення, виробництва, зберігання, транспортування, змішування в одному шприці. При фармацевтичній взаємодії відбувається інактивація компонентів суміші, ЛЗ стає непридатним для терапії, оскільки його лікувальна активність зменшується або повністю зникає. Для стоматологів прикладом може бути підслизове введення лінкоміцину та лідокаїну, унаслідок чого істотно знижується активність антибіотика.

Окремо виділяють біофармацевтичні взаємодії, які використовуються в клінічній практиці. Так, протаміну сульфат застосовується як антидот при передозуванні гепарину (інактивує його за допомогою електростатичної взаємодії).

Фармакокінетична взаємодія

Фармакокінетична взаємодія – це вплив ЛЗ або компонентів їжі на фармакокінетику іншого ЛЗ (всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення), що призводить до зміни концентрації останнього в плазмі крові.

При всмоктуванні, як правило, взаємодія виникає в разі одночасного застосування ЛЗ або при інтервалі між прийомами менше 2 год і зводиться до утворення хелатних сполук і комплексів (тетрацикліни та молочні продукти); зміни рН (тетрацикліни й антациди); впливу на нормальну мікрофлору кишечника (антибіотики й естрагенні контрацептиви); зміни моторики травного тракту

Таблиця 1. Лікарські засоби, які є субстратами ізоферментів цитохрому P450	
Ізофермент	Субстрат
CYP1A2	Місцеві анестетики: ропівакаїн Препарати, які застосовують для лікування деменції: такрин Засоби, що використовують при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів: теофілін Антидепресанти: амітриптилін, кломіпрамін, флувоксамін, іміпрамін Антипсихотичні препарати: клозапін, галоперидол
CYP2C9	Антагоністи ангіотензину II: лосартан Антикоагулянти: варфарин Протипілептичні засоби: фенітоїн Антинеопластичні препарати: тамоксифен Пероральні гіпоглікемічні засоби НПЛЗ: целекоксиб, диклофенак, ібупрофен, напроксен
CYP2C19	Антидепресанти: амітриптилін, циталопрам, кломіпрамін, іміпрамін, пароксетин Антипсихотичні препарати: діазепам Імунодепресанти: циклофосфамід Інгібітори протонної помпи: лансопразол, омепразол, пантопразол
CYP2D6	Аналгетики-опіоїди: кодеїн, трамадол Місцеві анестетики: лідокаїн Антидепресанти: амітриптилін, циталопрам, кломіпрамін, дезипрамін, іміпрамін, пароксетин Антипсихотичні препарати: галоперидол, клозапін, рисперидон Блокатори β-адренорецепторів: карведилол, метопролол, пропранолол
CYP2E1	Ненаркотичні аналгетики: ацетамінофен (парацетамол) Засоби для загальної анестезії: ізофлуран, севофлуран, енфлуран, галоман Етанол
CYP3A4	Аналгетики-опіоїди: фентаніл Місцеві анестетики: лідокаїн Антибіотики: кларитроміцин, еритроміцин Антикоагулянти: варфарин Протипілептичні препарати: карбамазепін Антипсихотичні засоби: галоперидол, алпрозолам, мідазолам, діазепам Антагоністи кальцію: амлодипін, дилтіазем, фелодипін, ніфедипін, верапаміл Гіполіпідемічні засоби: аторвастатин, ловастатин, симвастатин Кортикостероїди: гідрокортизон, метилпреднізолон Противірусні препарати, інгібітори ВІЛ-протеаз: ідинавір, нелфінавір, ритонавір Імуносупресанти: циклоспорин Засоби, які застосовують в урології: силденафіл Стероїдні гормони: естрадіол, прогестерон

Таблиця 2. Ізоформи цитохрому P450, їх субстрати, індуктори та інгібітори			
Ізофермент	Субстрати	Індуктори	Інгібітори
CYP1A2	Теофілін, кофеїн, клозапін, парацетамол	Тютюнокуріння, омепразол, броколі, їжа, смажена на грилі	Фторхінолони, макроліди, циметидин, аміодарон, флувоксамін
CYP2C9	Фенітоїн, варфарин, целекоксиб, лосартан, НПЛЗ	Загальні індуктори*	Аміодарон, флуконазол, флуоксетин, лансопразол
CYP2C19	Діазепам, фенітоїн, омепразол, напроксен, пропранолол	Загальні індуктори*	Омепразол, ритонавір, флувоксамін, кетоконазол, флуоксетин
CYP2D6	Кодеїн, галоперидол, метопролол	Невідомий	Галоперидол, хінідин, пароксетин, циметидин, аміодарон
CYP2E1	Етанол, ізоніазид, теофілін, парацетамол	Етанол, ізоніазид	Алкалоїди червоного перцю, цибулі та часнику
CYP3A4	60% ЛЗ, у т. ч. аторвастатин, ніфедипін, вінкристин	Загальні індуктори*, звіробиї	Загальні інгібітори**, грейпфрутовий сік

Примітки: * загальні індуктори: протисудомні (барбітурати, фенітоїн, карбамазепін), антибіотики (рифампіцин), глюкокортикоїди, зловживання спиртними напоями; ** загальні інгібітори: противірусні препарати (циметидин, фамотидин, омепразол), антибіотики (хлорамфенікол, макроліди), протигрибкові препарати (кетоконазол), одноразове вживання великої кількості спиртних напоїв.



М.В. Хайтович



І.П. Мазур

(метоклопрамід і парацетамол); впливу на Р-глікопротеїн (верапаміл і аторвастатин).

Наприклад, тетрациклін зв'язується з кальцієм молочних продуктів; вказаний комплекс не всмоктується, тому біодоступність і, відповідно, ефективність антибіотика суттєво зменшуються.

Слабка кислота (приміром, тетрациклін) гірше всмоктується при зменшенні кислотності шлунка. Антациди (зокрема, альмагель, фосфалюгель) унаслідок цього пригнічують всмоктування тетрациклінів, що порушує в декілька разів їхню біодоступність, а отже, ефективність.

Антибіотики впливають на мікрофлору кишечника, що погіршує метаболізм і утворення активних метаболітів гормональних контрацептивів.

Збільшення швидкості випорожнення шлунка під дією прокінетика метоклопрамід прискорює всмоктування парацетамола, оскільки останній раніше досягає поверхні всмоктування в тонкій кишці.

Верапаміл інгібує Р-глікопротеїн, основна функція якого «викидати» ЛЗ із клітини в просвіт кишечника. Це підвищує концентрацію в крові субстратів Р-глікопротеїну (наприклад, аторвастатину), а отже, ризик їх дозозалежних побічних ефектів (рабдоміолізу, ниркової недостатності тощо).

Взаємодія на етапі розподілу ЛЗ

Саліцилати та варфарин є слабкими кислотами і зв'язуються з тим самим сайтом білків плазми крові. При цьому варфарин зв'язується з білком на 99%. Оскільки саліцилати (така ж властивість є і в сульфамідамідів) витісняють варфарин від зв'язку з білками, підвищується концентрація вільної фракції варфарину в крові та його токсичність, виникають кровотечі [7].

Велике значення має взаємодія ЛЗ при їх метаболізмі (біотрансформації).

Як відомо, метаболізм ЛЗ відбувається переважно в печінці мікросомальними ізоферментами цитохрому P450 (CYP450) та деякими іншими в реакціях окиснення, гідролізу та відновлення (фаза I) та/або шляхом кон'югації (фаза II). У таблиці 1 наведені найбільш важливі ізоферменти CYP450 та їх субстрати.

CYP3A4 – найпоширеніший ізофермент людини, що міститься в печінці, тонкій кишці та метаболізує близько 60% ЛЗ, серед яких – місцеві анестетики, антибіотики, антигістамінні препарати, кортикостероїди, антигіпертензивні ЛЗ, антикоагулянти тощо (табл. 1).

Ізофермент CYP2D6 метаболізує 15-20% ЛЗ, у т. ч. ненаркотичні аналгетики, β-адреноблокатори, антидепресанти тощо.

Ізофермент CYP1A2 здійснює біотрансформацію місцевих анестетиків (ропівакаїн), протиастматичних, антипсихотичних та інших ЛЗ.

Ізофермент CYP2C9 метаболізує варфарин – пероральний антикоагулянт, який застосовують для профілактики тромбоемболій.

Низка ЛЗ, етанол, куріння, деякі нутрієнти їжі здатні як підвищувати (індукція) активність ферментів метаболізму ЛЗ (протисудомні препарати, рифампіцин, куріння, хронічне вживання етанолу, звиробиї звичайний), так і пригнічувати (інгібувати) її (макроліди, фторхінолони, блокатори H2-гістамінових рецепторів, блокатори протонної помпи, протигрибкові та противірусні ЛЗ, грейпфрутовий сік, алкоголь у високій дозі тощо).

Індукуючий ефект переважно розвивається поступово за 6-10 діб. При цьому ферменти метаболізму стають більш активними, унаслідок цього прискорюється виведення з організму ЛЗ, що є їх субстратами, знижується ефективність цих ЛЗ. Так, індукція рифампіцином ферментів метаболізму зменшує фармакологічну активність непрямих антикоагулянтів (наприклад, варфарину), глюкокортикоїдів тощо, тому потрібно коригувати режим дозування цих ЛЗ у бік підвищення дози. При відміні рифампіцину слід знизити дозу варфарину.

Інгібування ферментів біотрансформації призводить до зниження їхньої активності, підвищення концентрації в крові ЛЗ, який є субстратом зазначених ферментів, виникнення дозозалежних побічних реакцій. Інгібування розвивається швидко (вже протягом першої доби).

Так, інгібітором СYP3A4 є ципрофлоксацин (табл. 2). У пацієнтів, які вживають цей препарат, посилюється дія антикоагулянтів, що може призвести до тривалих кровотеч після видалення зуба. Ципрофлоксацин також є інгібітором ізоферменту СYP1A2, що метаболізує теофілін і кофеїн. Поєднане застосування теофіліну з ципрофлоксацином у 4-5 разів підвищує концентрацію теофіліну в крові, зумовлює його кардіотоксичність.

Серед макролідів найбільшу інгібіторну дію виявляє еритроміцин, помірну – кларитроміцин. Поєднане використання еритроміцину з блокаторами H1-рецепторів гістаміну (терфенадин та ін.) досить часто зумовлює подовження інтервалу Q-T на електрокардіограмі, підвищуючи в такий спосіб ризик виникнення небезпечної для життя шлуночкової тахікардії типу «пірует».

Небезпечним є спільне застосування варфарину з такими інгібіторами СYP2C9, як протигрибкові препарати та метронідазол.

Нестероїдні протизапальні ЛЗ (НПЛЗ) пригнічують ізофермент СYP2D6, тому можуть посилювати ефекти трамадолу.

При одноразовому вживанні великої кількості спиртних напоїв спостерігається інгібування ізоферментів цитохрому P450, проте тривале застосування етанолу, навпаки, сприяє індукції майже всіх ізоферментів системи СYP, але найбільше – СYP2E1. При цьому посилюється гепатотоксична дія парацетамолу, оскільки утворюється більше токсичного метаболіту N-ацетилбензохіноніміну.

Натомість ЛЗ (метронідазол, цефалоспорины) можуть пригнічувати метаболізм етанолу через блокаду ацетальдегіддегідрогенази та спричиняти «синдром ацетальдегіду», що проявляється вираженими вегетативними реакціями (почервоніння, відчуття жару, озноб, відчуття стиснення в грудях, утруднене дихання, шум у голові, серцебиття тощо), які супроводжуються почуттям страху.

Взаємодія ЛЗ під час виведення

Підвищення кислотності сечі (наприклад, аскорбіновою кислотою) пригнічує реабсорбцію та прискорює виведення ЛЗ зі слаболужними властивостями, а олужнювання сечі (зокрема, при використанні натрію гідрокарбонату чи лужних мінеральних вод) – ЛЗ

зі слабокислими властивостями (саліцилатів, сульфаміламідних препаратів).

Фармакодинамічна взаємодія

Вплив одного ЛЗ на реалізацію фармакологічного ефекту іншого ЛЗ через втручання в його механізм може призводити до ефектів синергізму чи антагонізму.

Синергізм – це односпрямована дія, що забезпечує більш виражений фармакологічний вплив, ніж у кожного ЛЗ окремо. Так, варфарин і дипіридамо́л посилюють антикоагулянтну дію.

Прикладом бажаної фармакодинамічної взаємодії (використовується в клінічній практиці) є посилення та подовження часу знеболювальної дії речовин для місцевої анестезії під впливом судинозвужувальних препаратів, які зменшують всмоктування та запобігають зниженню концентрації локальних анестетиків у місці їх введення.

Проте застосування адреналіну може бути небезпечним, якщо пацієнт приймає неселективний блокатор β-адренорецепторів пропранолол, який, блокуючи β₂-адренорецептори в судинах скелетних м'язів, різко збільшує вплив адреналіну на судини (через α-адренорецептори). Унаслідок цього раптово звужуються судини та підвищується рівень артеріального тиску (АТ). Рефлекторно через подразнення холіорецепторів у дузі аорти при артеріальній гіпертензії (АГ) розвивається брадикардія. Раптовий підйом АТ може виникнути також унаслідок локальної анестезії із застосуванням адреналіну в пацієнтів, які вживають трициклічні антидепресанти (ТЦА). ТЦА збільшують вивільнення норадреналіну в синапсах центральної та периферичної нервової системи, у зв'язку з цим посилюється дія адреналіну.

Антагонізм – взаємодія ЛЗ, що призводить до пригнічення чи усунення частини або всіх фармакологічних ефектів одного чи кількох ЛЗ.

Наприклад, НПЛЗ знижують антигіпертензивний вплив більшості інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту, діуретиків, β-адреноблокаторів, тому протипоказані пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю і АГ.

Отже, стоматологу потрібно враховувати ризик виникнення найбільш критичних взаємодій ЛЗ (табл. 3). Серед них велике значення мають взаємодії з макролідами та НПЛЗ [6]. Приміром, макролідний антибіотик еритроміцин пригнічує метаболізм протисудомного препарату карбамазепіну, що призводить до підвищення його концентрації в крові та токсичності (сонливість, запаморочення, нудота, головний біль, порушення зору) через 1-2 доби. При вживанні з блокатором гістамінових H1-рецепторів терфенадином еритроміцин або кларитроміцин інгібує його метаболізм і може зумовити кардіотоксичність (шлуночкові аритмії). Тому зазначені ЛЗ не можна вживати, якщо пацієнт приймає терфенадин. Еритроміцин пригнічує метаболізм теофіліну, виникають симптоми його передозування (нудота, блювання, судоми тощо). Макроліди пригнічують метаболізм блокаторів кальцієвих каналів (амлодипіну, ніфедипіну), що спричиняє побічні реакції, у т. ч. гіпертрофію ясен.

Ібупрофен (НПЛЗ) блокує виведення літію нирками, що призводить до симптомів інтоксикації літію (нудота, блювання, психічна дезорієнтація та порушення мови) [4]. У цьому випадку ліпше замінити ібупрофен на парацетамол.

Протигрибкові (ітраконазол, кетоконазол, флуконазол, міконазол), макроліди (еритроміцин, кларитроміцин) та противірусні ЛЗ (ритонавір тощо) інгібують метаболізм аторвастатину (може викликати міопатію, рабдоміоліз, ниркову недостатність), а також варфарину (кровотеча). Міконазол навіть при застосуванні у формі орального гелю здатен пригнічувати метаболізм, а отже, виведення варфарину [5]. Схожі ефекти взаємодії спостерігаються в разі використання метронідазолу. Останній, як вже зазначалося, як і цефалоспорины, може зумовлювати в пацієнтів, які вживають алкоголь, синдром ацетальдегіду.

Отже, лікарю-стоматологу перед призначенням таких ЛЗ, як адреналін, НПЛЗ, макролідні антибіотики та деякі інші антибактеріальні засоби загальної дії (тетрацикліни, фторхінолони, метронідазол, цефалоспорины), протигрибкові або противірусні ЛЗ, парацетамол, слід уточнити, чи вживає пацієнт антигіпертензивні ЛЗ, теофілін, варфарин, оральні гіпоглікемічні ЛЗ, статини, трициклічні антидепресанти, антациди, етанол. При виявленні ризику небажаної взаємодії ЛЗ необхідно скоригувати фармакотерапію.

Список літератури знаходиться в редакції.



ПЕРЕДПЛАТА НА 2019 РІК!

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (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 XXI 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 «Акушерство, гінекологія, 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, хімотерапія»

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 XXI 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 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
медичної газети
«Здоров'я України»:
загальнотерапевтичні
та всі тематичні номери



АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксанти¹

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень і деменції²
- Для терапії діабетичної полінейропатії²
- Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка)²



Переможець щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 років

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (ACTOVEGIN®).

Склад: діюча речовина: Розчин для ін'єкцій – 1 мл препарату містить: депротейнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 40 мг сухої маси; Таблетки – 1 таблетка містить: депротейнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актовегіну концентрату, 200 мг сухої маси. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актовегін властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Інозитолфосфат-олігосахариди (ІФО), які входять до складу препарату Актовегін, відповідальні за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, у тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції. Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. **Розчин для ін'єкцій.** Декомпенсована серцева недостатність, набряк легень, олігурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузії при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актовегін. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи та шкіри – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактичні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактичного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряки шкіри та/або слизових оболонок, приливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задухи; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актовегін необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №УА/11232/01/01 від 21.09.2015, №УА/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми ip-bulk фірми-виробника Такеда Австрія ГмбХ, Австрія). Таблетки. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з ip-bulk фірми-виробника Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. 1. Buchmayer F., Pleiner J., Elminger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Актовегін.

ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, будинок 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua