Здоров'я нації — добробут держави

# Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ISSN 2412-4451

№ 5 (450) березень 2019 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com

Доктор медичних наук, професор
**Лариса Матюха**

**Залізодефіцитна анемія в практиці сімейного лікаря: актуальні питання та шляхи їх вирішення**

Читайте на сторінці **20**

Доктор медичних наук, професор
**Марина Кочуєва**

**Питання алергології та пульмонології: практичні рекомендації для сімейних лікарів**

Читайте на сторінці **34**

Доктор медичних наук, професор
**Сергій Ткач**

**Визначення, патогенез та ведення диспепсії: що нового?**

Читайте в рубриці **Гастроентерологія** на сторінці **45**

**Берліприл® плюс 10/25**
еналаприлу малеат гідрохлортіазид

## Раціональна фіксована комбінація іАПФ та діуретика[1]

**Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25[2]**

**Склад:**
*діюча речовина:* 1 таблетка містить еналаприлу малеату 10 мг та гідрохлортіазиду 25 мг;

**Лікарська форма.** Таблетки.

***Показання.*** Ессенціальна гіпертензія.
Берліприл® плюс 10/25 показаний тоді, коли зниження артеріального тиску недостатнє при застосуванні монотерапії еналаприлом малеатом.

РП № UA/5853/01/01

***Протипоказання.***
- підвищена чутливість до еналаприлу або до інших інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), діуретичних засобів групи тіазидів, засобів групи сульфонамідів/препаратів сульфонілсечовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини лікарського засобу;
- ангіоневротичний набряк в анамнезі, спричинений застосуванням інгібітору АПФ;
- тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) та лікування методом гемодіалізу, анурія;
- стеноз ниркових артерій та інші;

***Спосіб застосування та дози.***
Стандартна добова доза препарату становить 1 таблетка на добу. Таблетку приймають незалежно від вживання їжі.

***Побічні реакції.***
Анемія, у тому числі апластична та гемолітична, астенія, діарея, біль у животі, гіперкаліємія, підвищення рівня креатиніну у сироватці крові головний біль, запаморочення, артеріальна гіпотензія, кашель та інші.

[1] *Bryan Williams et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal 2018, 39. 3021-3104.*
[2] *Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІПРИЛ® ПЛЮС 10/25 №231 від 30.01.2019*

BERLIN-CHEMIE MENARINI

**Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Німеччина.**

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** ***Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.***

**Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ»**

***м.Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89***

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.** ***За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату Берліприл®плюс 10/25 №231 від 30.01.2019. Р. П. МОЗ України № UA/5853/01/01.***

UA_BeP-02-2019_V1_print. Затверджено до друку 01.03.2019 р.

Берліприл® плюс 10/25
еналаприлу малеат гідрохлортіазид

***раціональна фіксована комбінація іАПФ та діуретика[1]***

* Загальний наклад із 15.08.2014.

**33 000 примірників***

ПРЕПАРАТ РОКУ 2018

*Переможець у номінації «Препарат року» серед категорії рецептурних лікарських засобів за результатами XIX конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея 2018»* +

# «Препарат року» +

**німесулід**

# Німесил®

- 30 пакетиків, гранули для оральної суспензії[1]
- 100 мг німесуліду у кожному пакетику, по 100 мг два рази на добу[1]
- курс лікування до 15 діб[1]

# Нестероїдний протизапальний засіб[1]

- **більш низький ризик гастроінтестинальних геморагічних ускладнень у порівнянні з багатьма іншими НПЗП[2, 3]**
- **інгібує колагеназу (до 91,9%)[4*]**
- **інгібує IL-1β[5*], IL-6[5*, 6], IL-8[5*] та субстанцію "Р"[6]**
- **додаткове інгібування ФНП-α[**] (до 70%)[7*]**

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.**

**Фармакотерапевтична група:** неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17..

**Склад:** 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесуліду 100 мг.

**Показання:** Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.**

**Спосіб застосування та дози.** Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 діб. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, тяжке порушення функції нирок або печінки та інше.

**Побічні дії.** Анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура, підвищена чутливість, анафілаксія, гіперкаліємія, відчуття страху,нНервозність, нічні жахливі сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє), нечіткий зір, вертиго (запаморочення), тахікардія, гіпертензія, геморагія, лабільність артеріального тиску, приливи, задишка, астма, бронхоспазм, діарея, нудота, блювання, запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація 12 палої кишки або шлунка, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору, збільшення рівня ферментів печінки, гепатит, миттєвий (фульмінантний) гепатит, із летальним кінцем у тому числі, жовтяниця, холестаз, свербіж, висип, підвищена пітливість, еритема, дерматит, кропив'янка, ангіоневротичинй набряк, набряк обличчя, еритема поліформна, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, дизурія, гематурія, затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит, набряк, нездужання, астенія, гіпотермія та інше.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Німесил® від № 1495 від 29.11.2017.

**Виробник.** Файн Фудс енд Фармасьютикалз Н.Т.М. С.П.А. / Fine Foods & Pharmaceuticals N.T.M. S.P.A.
**Місцезнаходження.** Віа Гріньяно, 43 - 24041 Брембате (БГ), Італія / Via Grignano, 43 - 24041 Brembate (BG), Italy.


[1] Інструкції для медичного застосування препарата Німесил® від № 1495 від 29.11.2017.
[2] Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L and Leone R. Upper Gastrointestinal Bleeding Associated with the Use of NSAIDs. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420.
[3] Castellsague J, Pisa F, Rosolen V, Drigo D, Riera-Guardia N, Giangreco M, Clagnan E, Tosolini F, Zanier L, Barbone F and Perez-Gutthann S. Risk of upper gastrointestinal complications in a cohort of users of nimesulide and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Friuli Venezia Giulia, Italy. Pharmacoepidemiology and Drug Dafety 2013 Apr;22(4):365-75. doi: 10.1002/pds.3385. Epub 2012 Dec 11.
[4] Barracchini A, Franceschini N, Amicosante G, Oratore A, Minisola G, Pantaleoni G and Giulio di A. Can Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Act as Metalloproteinase Modulators? An In-vitro Study of Inhibition of Collagenase Activity. J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50: 1417-1423, (адаптовано таб.1).
[5] Kimura T, Iwase M, Kondo G, Watanabe H, Ohashi M, Ito D, Nagumo M. Suppressive effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor on cytokine release in human neutrophils. Int Immunopharmacol. 2003 Oct;3(10-11):1519-28.
[6] Bianchi M, Broggini M, Balzarini P, Franchi S, Sacerdote P. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib. Int J Clin Pract. 2007 Aug;61(8):1270-7. Epub 2007 Jun 22.
[7] Bennett A and Villa G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. Exp. Opin. Pharmacother., 1 (29), 277-286, 2000.


+ Еженедельник "Аптека", №38 (1159), 01.10.2018, 2 с. "Берлін-Хемі/А. Менаріні": успіх, перевірений роками.
* Дослідження "in vitro".
**У високих концентраціях, експериментальні дослідження на тваринах.

РП № UA/9855/01/01

**За додатковою інформацією про препарат звертайтесь 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

UA_Nim-10-2018_V1_Print. Затверджено до друку 09.11.2018.

# Роль противовоспалительных и обезболивающих препаратов в хирургическом лечении полости рта

**В рамках I Украинского стоматологического конгресса с международным участием «Интегрированная медицина и стоматология», который состоялся 8-9 февраля в Киеве, особое внимание было уделено проблемам ведения пациентов с болевым синдромом и воспалением.**

С докладом «Менеджмент боли и воспаления на этапах подготовки и проведения дентальной имплантации» выступил **член координационного совета Ассоциации стоматологов Украины, вице-президент Ассоциации стоматологов-ортопедов и зубных техников Украины, профессор кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Павел Викторович Леоненко.**

– Такие клинические признаки, как болевой синдром и развитие воспалительного процесса, являются характерными для многих стоматологических пациентов. Однако значение патогенетических механизмов боли и воспаления нередко недооценивается при проведении различных хирургических вмешательств в полости рта. При осуществлении операции по удалению одного или нескольких зубов и планировании последующей имплантации врач сталкивается с рядом проблем, которые могут быть косвенно или напрямую связаны с болевым синдромом и воспалительным процессом.

К одной из таких проблем относят резорбцию костной ткани альвеолярного отростка. В случае потери пациентом одного или нескольких зубов неминуемо происходит запуск катаболических процессов, которые приводят к уменьшению объема кости в области оперативного вмешательства. Чем травматичнее операция по удалению зуба, тем больше выражены процессы резорбции. Как следствие, значительная травматизация костной лунки при удалении зуба сопровождается выраженным воспалением и резорбцией костной ткани, а недооценка объема кости альвеолярного отростка перед проведением имплантации может приводить к отторжению имплантата. В худшем случае отторжение развивается уже после того, как опорные имплантаты получили нагрузку в виде ортопедической конструкции, что перечеркивает все усилия врачей, а также немалые финансовые затраты пациента.

## Взаимосвязь воспалительного процесса и резорбции костной ткани

В исследовании H.K. Jung и соавт. (2009) было показано, что воспаление тканей пародонта всегда сопровождается резорбцией костной ткани. Повреждение тканей при удалении зуба приводит к развитию местных воспалительных реакций, в процессе которых происходит активация лейкоцитов, фибробластов, эндотелиоцитов и других клеток. Наблюдается также высвобождение медиаторов воспаления: интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО), интерферона-γ. Помимо местных, развиваются реакции со стороны нервной, эндокринной, кроветворной и иммунной систем. Этот каскад событий приводит к активации процесса резорбции костной ткани. Таким образом, в контексте хирургических вмешательств в полости рта между понятиями «воспаление» и «резорбция» можно поставить знак равенства.

## Методы превенции воспаления и потери костной ткани в области предполагаемой имплантации

К методам превенции воспаления относят снижение травматичности и длительности хирургического вмешательства в полости рта, консервацию лунки зуба после удаления и назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Отдельное внимание следует уделить противовоспалительной терапии, а именно выбору оптимального НПВП. Противовоспалительные препараты очень часто используют в стоматологической практике, поскольку они могут воздействовать непосредственно на воспалительный процесс, обеспечивая таким образом ингибирование механизмов запуска резорбции костной ткани. Первые НПВП были разработаны в середине прошлого века. Однако по мере появления новых данных о механизмах воспаления и резорбции костной ткани представления медицинского сообщества об эффективности и безопасности разных представителей этой фармакологической группы претерпели значительные изменения.

Различия в эффектах НПВП обусловлены главным образом воздействием на изоферменты циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типа. Ранее существовала гипотеза, согласно которой ЦОГ-1 является полезным агентом, что и привело к появлению селективных ингибиторов ЦОГ-2. Однако в более поздних исследованиях было показано, что влияние ЦОГ-1 сопровождается рядом негативных явлений: этот изофермент играет ключевую роль в патогенезе ревматоидного артрита и остеоартроза, является фактором продукции простагландинов при бурсите, принимает участие в любом воспалительном процессе в равной степени (продемонстрировано в эксперименте на животных). Выяснилось также, что ЦОГ-2 обладает рядом ценных свойств, в частности участвует в регуляции овуляции, тонуса сосудов, функции поджелудочной железы, ремоделировании и регенерации костной ткани, заживлении дефектов слизистой оболочки кишечника. Стоит обратить внимание, что селективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают риск инсультов и инфарктов, эти препараты противопоказаны при наличии ишемической болезни сердца, цереброваскулярных и других сосудистых нарушений.

Важно подчеркнуть, что как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2 оказывают позитивное и негативное влияние на метаболические процессы в организме. Функции всех типов ЦОГ взаимосвязаны. Ожидаемые пользу и вред от ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 следует рассматривать комплексно с учетом конкретной клинической ситуации. Именно такой подход необходимо использовать при оценке соотношения польза/риск различных НПВП.

В качестве исключительно патологического агента рассматривается только 5-липооксигеназа (5-ЛОГ). Этот фермент содействует продукции лейкотриенов, ответственных за воспалительные и аллергические реакции, а также способствующих язвообразованию. Свободные радикалы также являются важными патогенетическими факторами при воспалительных процессах, поэтому их элиминация с помощью медикаментозной терапии может значительно усилить противовоспалительный эффект.

## Какой НПВП является оптимальным для ингибирования индуцированной воспалением резорбции костной ткани?

Единственным НПВП, который наряду с подавлением активности ЦОГ-1 и ЦОГ-2 проявляет также ингибирующее действие в отношении 5-ЛОГ, является нимесулид. Этот препарат был впервые синтезирован в качестве ловушки для супероксидных радикалов кислорода. В связи с этим нимесулид способен связывать свободные радикалы, противодействуя этому важному провоспалительному фактору. В исследовании A. Barracchini и соавт. (1998) было показано, что нимесулид оказывает более выраженное ингибирующее действие на матриксные металлопротеиназы по сравнению с мелоксикамом, пироксикамом, индометацином и парацетамолом (рис.).

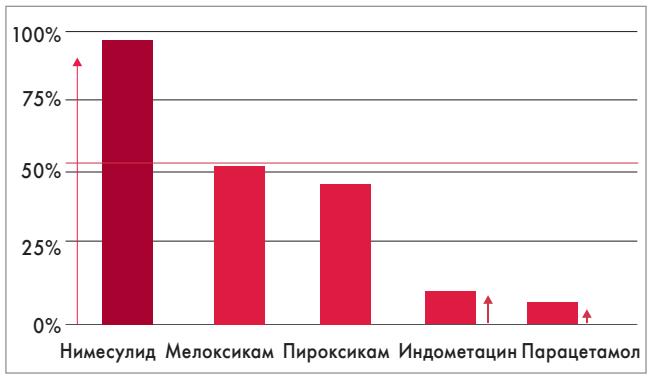



**Рис. Уровень ингибирования активности матриксных металлопротеиназ различными НПВП**

Нимесулид подавляет активность всех факторов резорбции костной ткани: ИЛ-1 и ИЛ-17, простагландина Е2, ФНО, RANKL-активированных остеокластов. Помимо системного противовоспалительного эффекта, назначение нимесулида в пред- и послеоперационный периоды обусловливает локальный эффект, а именно минимизацию резорбции костной ткани, риск которой максимально высок в участках альвеолярного отростка, где имели место хирургические вмешательства или травмы надкостницы. Указанные свойства делают нимесулид оптимальным противовоспалительным препаратом для противодействия потере костной ткани при хирургических вмешательствах в полости рта. На фармацевтическом рынке Украины нимесулид представлен широко известным и отлично зарекомендовавшим себя в клинической практике препаратом Нимесил.

При пероральном приеме Нимесила максимальная концентрация действующего вещества в крови достигается через 2 ч. При малоинвазивных методиках имплантации рекомендовано использование препарата Нимесил в дозе 100 мг за 1,5 ч до проведения хирургического лечения. В случае длительных хирургических вмешательств, особенно при проведении костной пластики с обширным отбрасыванием лоскута и его дальнейшей мобилизацией путем расщепления, первый прием Нимесила в дозе 100 мг следует осуществить накануне утром, а второй – за 1,5 ч до операции. После хирургического вмешательства Нимесил назначают в дозе 100 мг 2 р/сут в течение 5-10 дней.

## Эффективное обезболивание как залог успешного восстановительного периода после оперативного вмешательства

Еще одной распространенной проблемой, связанной с хирургическими вмешательствами в полости рта, является болевой синдром. Несмотря на повсеместное внедрение методик интраоперационного обезболивания, фактор послеоперационной боли может недооцениваться при ведении больного, перенесшего хирургическое лечение в полости рта. Врачу необходимо помнить, что болевой синдром не сводится только к ощущениям пациента, он может оказывать существенное негативное влияние на послеоперационный восстановительный период.

Отсутствие адекватного обезболивания в послеоперационном периоде может приводить к страданию больного, нарушению сна, ограничениям в повседневной жизни, нарушению подвижности, страху и тревоге, частичной или полной потере производительности, значительному удлинению периода реабилитации, снижению качества жизни. У пациентов, не получающих адекватную послеоперационную аналгезию, может происходить задержка заживления раны, обусловленная повышением тонуса симпатической нервной системы. В связи с нарушением биомеханики дыхания на фоне болевого синдрома повышается риск развития легочных заболеваний, включая ателектазы и пневмонию. Увеличивается также риск тромбообразования, возникает устойчивая гиперадренергическая стрессовая реакция с развитием артериальной гипертензии (Behamou D. et al., 2008). Таким образом, эффективное послеоперационное обезболивание может оказывать значительное влияние на отдаленный результат хирургического лечения.

## Какой аналгетик выбрать для быстрого и эффективного купирования болевого синдрома?

В настоящее время в странах Европы до 95% пациентов в послеоперационном периоде получают декскетапрофен как в монотерапии, так и в рамках мультимодальной аналгезии. На фармацевтическом рынке Украины декскетапрофен представлен препаратом Дексалгин.

Первый прием Дексалгина (1 таблетка, 25 мг) рекомендуется произвести за 30 мин до предполагаемого оперативного вмешательства, последующие – через каждые 8 ч при появлении болевых ощущений. В зависимости от выраженности последних допустимо уменьшение разовой дозы декскетапрофена до 12,5 мг ($^1/_2$ таблетки) каждые 4-6 ч. Суточная доза препарата не должна превышать 75 мг. Побочные реакции при использовании Дексалгина сводятся к минимуму за счет приема минимальных эффективных доз в течение как можно более короткого промежутка времени.

*Подготовил* ***Игорь Кравченко***

Bionorica®

# Нежить? Синусит?

# Синупрет® екстракт

4 - кратна концентрація*

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

## Лікування гострого риносинуситу[4]

ПАНАЦЕЯ ПРЕПАРАТ РОКУ2017

**Синупрет® екстракт.** Показання для застосування: Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). Спосіб застосування та дози: Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день. Протипоказання: Підвищенна індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1-2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.
4. Рекомендації МОЗУ з лікуваня ГРС від 11.02.2016 №85.

* Ø 720 мг застосованої рослинної сировини у Синупрет® екстракт відповідає 160 мг сухого екстракту у порівнянні з 156 мг рослинної сировини у Синупрет® форте

** За даними аналітичних досліджень компаній "Бізнес-Кредит" та "SMD" за період III та IV квартал 2016 р. та I та II квартал 2017 р.

**Синупрет® екстракт.** Р.П. № UA/15267/01/01 від 15.08.16.

**Виробник:** Біонорика (Німеччина).

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

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

корінь генціани

квітки бузини

квітки первоцвіту з чашечкою

трава вербени

трава щавлю

# Терапия синуситов у взрослых: применение фитониринговых препаратов

**Школа целесообразного использования антибиотиков (АБ), состоявшаяся 26 сентября 2018 г. в Полтаве, включала доклады многих отечественных ученых и клиницистов, посвященные антибиотикотерапии (АБТ) и смежным проблемам.**

Значительный интерес аудитории вызвал доклад **заведующего кафедрой терапии Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктора медицинских наук, профессора Игоря Геннадьевича Березнякова**, в котором он рассмотрел вопросы терапии риносинуситов (РС) у взрослых. В данном обзоре это выступление представлено в форме «вопрос – ответ».

**Каким является современное определение РС?**

– Риносинусит – это воспаление носа и околоносовых пазух, характеризующееся двумя или более симптомами, один из которых – заложенность / закупорка / отек носа или выделения из носа (переднее или заднее назальное стекание), а также ≥1 из таких характеристик: боль или ощущение давления в области лица, ослабление или утрата обоняния; эндоскопические признаки назальных полипов и/или слизисто-гнойного отделяемого главным образом из среднего носового хода, отека/закупорки слизью преимущественно среднего носового хода; изменения слизистой оболочки в остиомеатальном комплексе и/или синусах, выявленные при проведении компьютерной томографии (Fokkens W.J. et al., 2012).

**Как классифицируются РС?**

– По длительности заболевания – на острый (до 4 нед), подострый (4-12 нед), хронический (>12 нед). Отдельно выделяют рецидивирующий РС (>4 эпизодов в год).

**Какие возбудители являются наиболее частыми причинами РС?**

– Большинство РС (95-98%) вызваны вирусами, и лишь 0,5-2% – бактериями, в частности пневмококком, гемофильной палочкой, моракселлой (чаще у детей), золотистым стафилококком (Rosenfeld R.M. et al., 2015). Тем не менее в США РС – пятая по частоте причина для назначения АБ врачами первичного звена.

**Существуют ли отдельные критерии бактериального РС?**

– Безусловно. Для диагностики острого бактериального РС необходимо наличие не менее 3 симптомов из нижеследующих: выделения из носа (с преобладанием с одной стороны) и гнойное содержание в полости носа, выраженная локальная боль (с преобладанием с одной стороны), лихорадка (>38 °С), повышение скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка, т. н. вторая волна заболевания.

**Что означает термин «вторая волна»?**

– Данное понятие характеризует повторное ухудшение жалоб и симптомов РС в течение 10 дней после первоначального улучшения. О бактериальной природе возбудителя свидетельствует также отсутствие снижения выраженности жалоб или симптомов через 10 дней после появления признаков поражения верхних дыхательных путей (Rosenfeld R.M. et al., 2015).

**Необходима ли при РС АБТ?**

– АБ не рекомендуются в качестве средств первого ряда для лечения взрослых с клинически диагностированным РС, однако это правило не распространяется на детей, лиц с нарушенным иммунитетом и больных с тяжелым течением заболевания. Сравнение АБТ и плацебо показало, что лишь 5 человек из 100 с 7-го по 14-й день лечения выздоровеют быстрее, если будут принимать АБ, а не плацебо. При этом 1 из 8 пациентов, подлежащих АБТ, испытает побочные эффекты подобной терапии. Возможными ситуациями, требующими назначения АБ, являются предполагаемая/подтвержденная бактериальная этиология заболевания, возникновение инфекционных осложнений, тяжелое течение РС (согласно клиническому суждению лечащего врача), неэффективность лечения без АБТ.

**Какое течение РС считается тяжелым?**

– К сожалению, по этому вопросу нет согласованного ответа или научного обоснования. Некоторые авторы считают, что тяжелый острый РС – это тот, при котором симптомы заболевания переносятся больным плохо или вызывают нарушения сна и ограничивают повседневную деятельность; при этом наличие или отсутствие лихорадки значения не имеет (Desrosiers M. et al., 2011). По мнению других, критериями тяжелого течения выступают высокая лихорадка (≥39 °С) в сочетании с гнойным отделяемым из носа, а также боль в лицевой области длительностью не менее 3-4 дней от начала заболевания (Chow A.W. et al., 2012).

**Можно ли отсрочить назначение АБТ?**

– Это одна из возможных тактик решения проблемы чрезмерного применения АБ. Преимущества активного наблюдения с назначением АБТ при возникновении потребности – снижение стоимости лечения, уменьшение риска нежелательных побочных явлений, минимизация вероятности развития АБ-резистентности. Однако у данной тактики есть и недостатки: например, отсутствие назначения АБТ может не соответствовать ожиданиям больного или его родственников/опекунов, а также сопровождаться некоторым риском усугубления клинической симптоматики или возникновения осложнений. В последнем случае отсутствие назначения АБ может привести к личностному, материальному, административному, юридическому либо карьерному ущербу для врача (Березняков И.Г., 2014).

**Что говорится по поводу АБТ РС в украинских протоколах?**

– Отечественный унифицированный протокол по лечению острого РС утверждает, что АБТ следует назначать эмпирически тем пациентам, которые отвечают критериям острого бактериального РС или характеризуются тяжелым течением заболевания. Препаратом первой линии является амоксициллин с клавулановой кислотой. Макролиды рассматриваются в тех случаях, когда есть подтверждение этиологической роли в развитии РС атипичной флоры или противопоказания к назначению защищенных аминопенициллинов. Препаратами второй линии выступают левофлоксацин, цефтриаксон. При аллергии на препараты пенициллинового ряда рекомендуют респираторные фторхинолоны либо доксициклин (Rosenfeld R.M. et al., 2015).

**Какие средства применяют в качестве дополнительного лечения РС?**

– Среди симптоматических медикаментов, назначаемых при РС, – аналгетики, антипиретики, интраназальные кортикостероиды, ирригации изотоническим или гипертоническим раствором поваренной соли, пероральные или топические деконгестанты.

**Существуют ли технологии, альтернативные АБТ?**

– Да. Эти технологии подразделяют на два вида: заместительные и комплиментарные. Первые представляют собой вещество, продукт или технологию, которые не классифицируются как традиционные АБ, но решают те же задачи, т. е. уничтожают бактерии или угнетают их рост. В свою очередь, комплиментарные технологии используются вместе с АБ и существенно снижают объемы применения отдельных АБ (Nwokoro E. et al., 2016).

**Существуют ли растения с антимикробными свойствами и как они действуют?**

– Конечно же, существуют, и их очень много. Среди механизмов действия растений и веществ растительного происхождения с антимикробными свойствами – дезинтеграция цитоплазматической мембраны микроорганизмов, связывание с мембранными белками, нарушение наружной оболочки грамотрицательных бактерий с высвобождением липополисахаридов, дестабилизация протонных каналов с утечкой ионов, коагуляция содержимого клетки, ингибирование синтеза ферментов (Burt S., 2004). Как мы видим, механизмы антимикробного воздействия растений аналогичны или подобны механизмам действия соответствующих медикаментов. Однако обычная фитотерапия отдельными растениями в виде отваров или настоев – уже в прошлом. Сейчас на ведущие позиции выходит фитониринг.

**В чем суть этой технологии?**

– Фитониринг (фитоинжиниринг) – это метод создания новых растительных лекарственных средств, стандартизованных по содержанию ключевых биологически активных веществ лекарственных растений. В первой фазе фитониринговых исследований проводится анализ экстрактов растений с помощью масс-спектрометрии, позволяющий точно определить состав и количество отдельных ингредиентов. В ходе второй фазы проводится систематическое и автоматическое тестирование всех экстрактов по воздействию на культуры клеток патогенов. И, наконец, третья фаза – этап создания новых экстрактов, содержащих наиболее эффективные ингредиенты в концентрациях, превышающих уровни исходных экстрактов. Таким образом, фитониринг – сочетание классических принципов лечения растениями и высоких технологий фармакологии (Passali D. et al., 2015).

**Какие фитониринговые препараты применяются в лечении РС?**

– В первую очередь Синупрет® («Бионорика СЕ», Германия). Данный медикамент представляет собой сухой экстракт BNO 1016, стандартизованный по содержанию ключевых биологически активных веществ лекарственных растений: корня горечавки (Gentianae radix), цветков первоцвета (Primula flos), травы щавеля (Rumicis herba), цветков бузины черной (Sambuci flos) и травы вербены (Verbenae herba) в соотношении 1:3:3:3:3 (рис. 1).

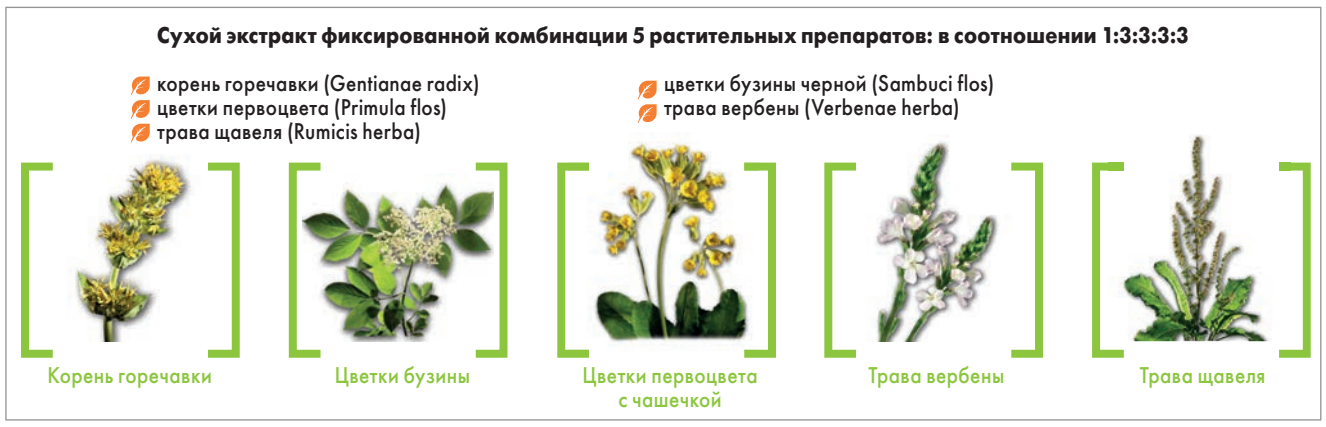



**Рис. 1. Составляющие Синупрета (BNO 1016)**

**Существуют ли какие-либо клинические исследования Синупрета?**

– В исследовании R. Yund и соавт. (2015) применение Синупрета Экстракта по 160 мг 3 р/сут при остром РС сравнивалось с плацебо. При оценке на 7-й день доля пациентов с положительным результатом вмешательства составила 86,1% в группе Синупрета против 78% в группе плацебо, на 10-й день – 90,8 против 80,7%, на 14-й день – 93,2 против 85,1% соответственно (рис. 2). Разница была достоверна для каждого из дней сравнения. В метаанализ, включавший данные до июня 2014 г. по фитониринговым средствам для лечения РС, было включено 6 контролированных исследований, в 4 из которых изучался именно Синупрет®. Данный метаанализ установил, что растительные лекарственные средства являются эффективной и безопасной вспомогательной терапией РС.

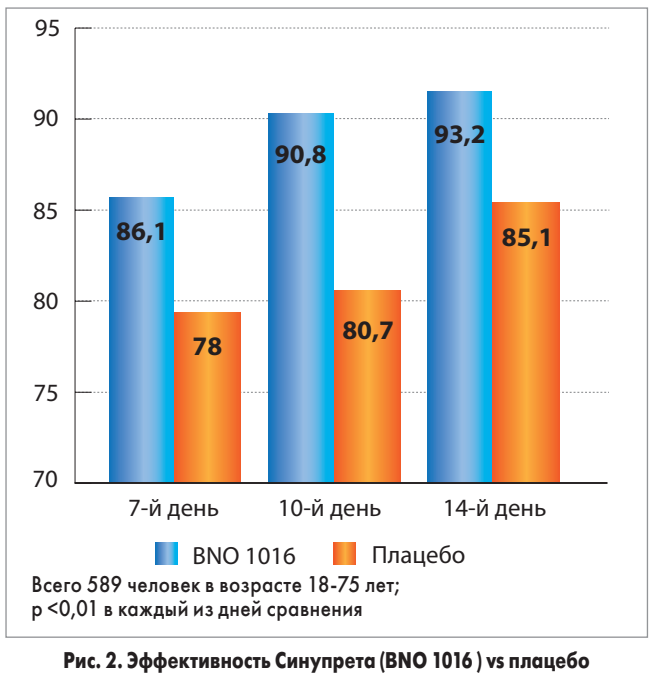
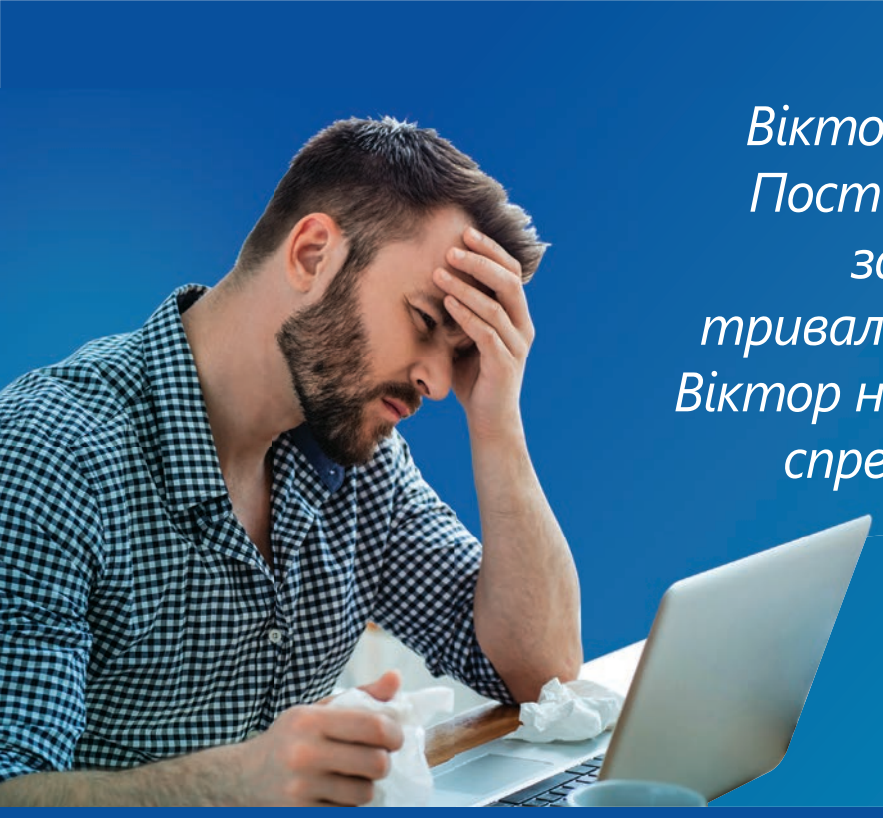



**Рис. 2. Эффективность Синупрета (BNO 1016 ) vs плацебо при остром РС; доля пациентов с положительным результатом вмешательства (Jund R. et al., 2015)**

**Представлен ли Синупрет® в каких-либо документах, регламентирующих деятельность медицинских учреждений?**

– Компоненты Синупрета наряду с солевыми растворами, интраназальными кортикостероидами, АБ, аналгетиками перечислены в списке медикаментов, которые входят в материально-техническое обеспечение учреждений, предоставляющих медицинскую помощь на первичном, вторичном и третичном этапах.

*Подготовила* ***Лариса Стрильчук***



*Віктор – дизайнер, хворий на алергічний риніт. Постійне чхання, свербіж та ринорея суттєво заважають йому працювати, через що він тривалий час буває відсутнім на робочому місці. Віктор незадоволений наявним у нього назальним спреєм, тому користується ним нерегулярно.*

Гіпотетичний випадок. Ця ілюстрація є художнім зображенням та не означає, що модель потерпає від будь-якого захворювання або піддавалась медичному втручанню

## Аваміс забезпечує ефективне полегшення симптомів алергічного риніту протягом 24 годин[7], маючи сприятливий профіль переносимості[8]

## Аваміс звільняє як від назальних, так і від очних симптомів у зручному для застосування доставковому пристрої[3-6]

Порівняно зі спреєм мометазону фуроату...

**Менше витікає** з носової порожнини або у глотку[1,2]

**Менше подразнення**[1,2]

Дозування дорослим та дітям з 12-ти років: по 2 впорскування у кожну ніздрю 1 раз на день[9]

- Ніжний дрібнодисперсний спрей[5]
- Коротка комфортна насадка[5,6]
- Легка у використанні бічна клавиша[5,6]
- Точне дозування[5,6]
- Індикатор залишку ліків

### Скорочена інструкція по медичному використанню препарату Аваміс

**Склад:** діюча речовина: флютиказону фуроат; 1 доза препарату містить флютиказону фуроату 27,5 мкг. **Лікарська форма**: Спрей назальний, суспензія, дозований. **Показання.** Симптоматичне лікування алергічних ринітів. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Аваміс слід призначати лише для інтраназального застосування. *Дорослі та діти віком від 12 років:* рекомендована початкова доза – по 2 впорскування (27,5 мкг на одне впорскування) у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 110 мкг). Після досягнення контролю за симптомами риніту підтримуюча доза препарату може бути зменшена до 1 впорскування у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 55 мкг). *Діти віком від 6 до 11 років:* рекомендована початкова доза – по 1 впорскуванню у кожну ніздрю 1 раз на добу (загальна добова доза – 55 мкг). **Побічні реакції.** *Дихальна система:*- Дуже часто: носові кровотечі. Часто: поява виразок у носі. Носові кровотечі зазвичай були незначні або помірної інтенсивності. У дорослих та підлітків випадки носових кровотеч виникали частіше при тривалому застосуванні (більше 6 тижнів), ніж при застосуванні до 6 тижнів. У ході педіатричних клінічних досліджень тривалістю до 12 тижнів випадки носових кровотеч були аналогічними у групі, що лікувалася флютиказону фуроатом, і в групі, що отримувала плацебо. Нечасто: біль у носі, дискомфорт (включаючи печіння, подразнення, болісність у носі), сухість у носі. *Нервова система:* Часто: головний біль. *Діти. Скелетно-м'язова система та сполучні тканини.* Частота невідома: затримка росту. При лікуванні дітей назальними кортикостероїдами повідомлялося про випадки затримки росту. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Даних щодо застосування препарату у період вагітності або годування груддю недостатньо. У період вагітності або годування груддю застосовувати флютиказон фуроат можна лише у випадку, коли очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода/дитини. **Особливості застосування.** При застосуванні назальних кортикостероїдів можливе виникнення системного ефекту, особливо при застосуванні високих доз протягом тривалого часу. Імовірність виникнення такого ефекту менша, ніж при застосуванні пероральних кортикостероїдів і варіює залежно від різних кортикостероїдів та індивідуальної відповіді пацієнта. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Глаксо Оперейшнс КЖ Лімітед, Великобританія. Glaxo Opereations UK Limited, United Kingdom. Р.П. UA/9306/01/01 від 20.01.14

**Перед призначенням та застосуванням обов'язково ознайомтесь з повним текстом інструкції до препарату Аваміс!**

Повну інструкцію до препарату ви можете отримати за запитом у співробітника ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»

Повідомити про небажане явище ви можете до ТОВ "ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна" за тел. (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com. Повідомити про скаргу на якість препарату ви можете до ТОВ "ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна" за тел. (044) 585-51-85 або +380(50) 381-43-49, або на emal ua.complaints@gsk.com
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Отримати додаткову інформацію про препарат ви можете у ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна»: 02152, м. Київ, пр. Павла Тичини 1-В. Тел .: (044) 585-51-85/-86. www.gsk.ua.
Торгові марки належать чи використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2018 Група компаній ГСК або їх ліцензіар. UA/FF/0030/17(1)/18.05.03

### Посилання

**1.** Yonezaki M, et al. Auris Nasus Larynx 2016; 43:292-97. **2.** Yanez A, et al. Allergy Rhinol. 2016; 7:1-6. **3.** Fokkens WJ, et al. Allergy 2007; 62: 1078-84. **4.** Vasar M, et al. Allergy Asthma Proc 2008; 29(3):313-21. **5.** Berger W, et al. Expert Opin Drug Deliv. 2007; 4(6):689-701. **6.** Berger WE, et al. J Allergy Clin Immunol. 2007; 119(1 Suppl): S231. **7.** Fluticasone Furoate Global Data Sheet; version 10, April 2015. **8.** Maspero JF, et al. Allergy Asthma Proc. 2010;31:483-92. **9.** Інструкція по медичному використанню препарату Аваміс

Аваміс
Флютиказону фуроат

# ЗМІСТ

## ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

**Здорове харчування та дієтотерапія: медичний аспект**
**Н.В. Харченко** ..... 42-43

**Визначення, патогенез та ведення диспепсії: що нового?**
**С.М. Ткач** ..... 45-46

**Гастроентерологія • Дайджест** ..... 47

**На прийомі в сімейного лікаря – пацієнт із хронічним запором: якою має бути стартова терапія?** ..... 49

**Ведение пациентов с функциональной тошнотой и отрыжкой**
**О.В. Швец** ..... 53
По итогам научно-практической конференции, 8 ноября 2018 года, г. Полтава

**Роль пробіотиків у лікуванні функціональних порушень шлунково-кишкового тракту**
**H. Sjazewska** ..... 54-56
За підсумками науково-практичної конференції, 20-21 лютого, м. Київ

**Інфекція *Helicobacter pylori*: сучасні уявлення, проблеми та рішення** ..... 58-59

**Современные стандарты оптимизации антихеликобактерной терапии**
**Ю.М. Степанов** ..... 60
По итогам научно-практической конференции, 4 декабря 2018 года, г. Днепр

## РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Практическое руководство NICE. Запоры у детей и подростков: диагностика и лечение** ..... 50-52

## АЛЕРГОЛОГІЯ

**Застосування назального спрея Форінекс у лікуванні хворих із поліпозним риносинуситом**
**В.В. Березнюк, О.А. Чорнокур, О.М. Господ** ..... 27

**Питання алергології та пульмонології: практичні рекомендації для сімейних лікарів**
**Т.М. Орабіна, Г.М. Сіроштан, М.М. Кочуєва та ін.** ..... 34-35

## АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

**Карбапенеми і карбапенем-резистентна інфекція: що після карбапенемів?**
**В.В. Ващук, В.П. Андрющенко, Т.П. Кирик та ін.** ..... 31-33

**Антибиотики при респираторных инфекциях: отказ от внутривенного и внутримышечного введения в пользу перорального** ..... 38

## ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

**Метформін: фармакогенетика, вплив на кишкову мікробіоту та імунітет** ..... 10-11

**Глікований гемоглобін, маса тіла й артеріальний тиск у пацієнтів із ЦД 2 типу при лікуванні дапагліфлозином в умовах первинної медичної допомоги: ретроспективне дослідження**
**J. Wilding, C. Bailey, U. Rigney та ін.** ..... 24-25

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

**Джерела інформації:**
1. Інструкції для медичного застосування лікарських засобів.
2. Аванесов А.М., Калантаров Г.К., ГОУ ВПО "Університет дружби народів", Москва, УДК 616-002.2
*Даний вираз є рекламним слоганом і не свідчить про гарантований ефект від застосування даного лікарського засобу.
**За результатами конкурсу споживачів "Вибір року" в Україні 2016, 2017, 2018.
*www.choice-of-the-year.com.ua*

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця
ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ**

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

# Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

# МЕТФОРМІН…–
## ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1]

- Зменшує продукцію глюкози печінкою[2]
- Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[2]
- Покращує утилізацію глюкози тканинами[2]
- Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів[2]
- Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[2]

***Склад:*** 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.
**Механізм дії.** Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:
1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).
Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіперглікемію.
Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
***Показання для Сіофору® 500 та 850:*** Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.
Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.
***Показання для Сіофору® 1000.*** Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;
- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.
Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.
***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
**Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, металевий присмак у роті, метеоризм. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
**Виробник.** Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
**Виробник.**Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
***За детальною інформацією звертайтесь до інструкцій для медичного застосування препарату Сіофор, затверджених наказом МОЗ України №853 від 14.12.15. зі змінами, затвердженими Наказом МОЗ України 11.05.2018 №907 Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01***

1. Адаптовано з: Standards of Medical Care in Diabetes—2017, Diabetes Care Volume 40, Supplement 1, January 2017, S1-S135.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Сіофор зі змінами від 11.05.2018.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

UA_Siof_01_2018_V1_Print. Затверджено до друку: 18.06.2018

**Представництво в Україні** – Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
**Адреса:** м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

# ЗМІСТ

## КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

**Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії: фокус на фіксовані комбінації** ..... 15

**Нейрогуморальна корекція в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю**
**Т.В. Колесник** ..... 18-19

**Периндоприл у лікуванні артеріальної гіпертензії та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань** ..... 66

## МЕНЕДЖМЕНТ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ

**Діагностика та лікування стабільної ішемічної хвороби серця в практиці сімейного лікаря**
**О.М. Корж** ..... 14

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

**Оперативно про головне** ..... 57

## МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

**Роль противовоспалительных и обезболивающих препаратов в хирургическом лечении полости рта**
**П.В. Леоненко** ..... 3

**Старіння і пов'язані з віком хвороби: чи можна додати життя рокам?** ..... 12

**Стратегия «снижения вреда»: новый терапевтический подход в лечении никотинизма. Отношение врачей**
**Е.А. Кваша, О.В. Срибная, И.П. Смирнова** ..... 16-17

**Перспективы применения α-липоевой кислоты в качестве патогенетического лечения нейропатической боли при диабетической нейропатии** ..... 41

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

**Терапия синуситов у взрослых: применение фитониринговых препаратов**
**И.Г. Березняков** ..... 5
По итогам научно-практической конференции, 26 сентября 2018 года, г. Полтава

## ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

**Туберкульоз – одна з десяти основних причин смерті населення світу**
**С.В. Зайков, А.В. Рогожин** ..... 28-29
До Всесвітнього дня боротьби з туберкульозом

**Аэрофиллин – бронходилататор нового поколения с улучшенным профилем безопасности**
**Г.И. Кочуев** ..... 37

**Пульмонологія • Дайджест** ..... 39

## СІМЕЙНА МЕДИЦИНА

**Залізодефіцитна анемія в практиці сімейного лікаря: актуальні питання та шляхи їх вирішення**
**Л.Ф. Матюха** ..... 20-21

## ВИДАТНІ ПОСТАТІ

**Видный украинский ученый-офтальмолог с французскими корнями** ..... 40

## АНОНС

# III Legal Medical Forum

**26 квітня, м. Київ**

Форум буде цікавий лікарям, штатним юристам медичних закладів; юристам та адвокатам, які практикують у медичній сфері; власникам та головним лікарям медичних закладів.

**Спікери Legal Medical Forum 2019**

- **Олена Бабич**, адвокат, керівник Адвокатського бюро Олени Бабич, голова комітету з медичного права ААУ
- **Людмила Кириленко**, керівник групи правового забезпечення медичної практики ГК «Мати та дитина» (Україна)
- **Андрій Павлишин**, адвокат, старший партнер адвокатського об'єднання «Пантеон»
- **Антоніна Нижник**, засновник та керівник юридичної компанії «Медконсалтинг», провідний фахівець у галузі медичного права, аудитор із сертифікації систем управління якістю за стандартом ISO серії 9001
- **Юлія Дузь**, адвокат Адвокатського бюро Олени Бабич
- **Олександр Гришаков**, адвокат, керуючий партнер Grishakov Law Company
- **Марина Саєнко**, керуючий партнер АО «Закон Перемоги», бізнес-медіатор

Програма та умови реєстрації на сайті: http://medlegalforum.com.ua/
З питань участі та партнерства звертайтеся за тел.: +380 (44) 223-06-50
або надсилайте свій запит із пропозицією на e-mail: info@medlegalforum.com.ua

# Метформін: фармакогенетика, вплив на кишкову мікробіоту та імунітет

**В усіх сучасних алгоритмах з лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу препаратом першої лінії є метформін: за відсутності протипоказань він має призначатись усім пацієнтам, які потребують фармакотерапії. Це пояснюється тим, що серед 12 класів засобів для лікування ЦД 2 типу лише метформін поєднує три кардинальні якості, властиві гарним лікам, – надзвичайну безпеку, ефективність та економічну доступність. Дійсно, метформін добре переноситься: лише 5% пацієнтів припиняють його прийом через побічні явища. Загалом метформін є високоефективним у лікуванні ЦД 2 типу й одним з небагатьох пероральних цукрознижувальних препаратів, здатних сприяти зменшенню маси тіла. Крім ЦД 2 типу, метформін використовується для лікування синдрому полікістозних яєчників, і нині є підстави сподіватися, що незабаром його застосування буде розширене на інші показання, як-от профілактика й лікування раку.**

## Історичні аспекти

Метформін був отриманий з *Galega officinalis* (козлятник лікарський), традиційної лікарської рослини, що широко застосовувалася у Європі в добу Середньовіччя для полегшення поліурії. Наприкінці XIX ст. було встановлено, що *G. officinalis* містить велику кількість гуанідину – сполуки, в якої згодом були виявлені гіпоглікемічні властивості. Однак клінічному застосуванню гуанідину перешкоджала його виражена токсичність, тож дослідники перемістили фокус на пошук більш безпечних аналогів. Бігуаніди, що складаються з двох N-пов'язаних гуанідинів, були синтезовані у 1920-х рр., проте їхній терапевтичний потенціал залишався без належної уваги внаслідок появи в тому ж десятилітті інсулінотерапії. І тільки в 1957 р., після публікації результатів успішного дослідження французького лікаря Жана Стерна, метформін почав використовуватися для лікування діабету. На відміну від раніше застосовуваних протидіабетичних засобів перевагою бігуанідів була здатність знижувати рівні глюкози в крові без ризику розвитку гіпоглікемії. Спочатку популярними були сильніші бігуаніди фенформін і буформін, проте після великої кількості повідомлень про асоційований лактатацидоз ці препарати в 1970-х рр. були відкликані з ринку в більшості країн. У підсумку завдяки гарному профілю безпеки метформін став препаратом першої лінії терапії ЦД 2 типу і сьогодні входить до переліку життєво важливих ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я.

## Механізм дії та молекулярні мішені метформіну

Механізм дії метформіну відрізняється від такого всіх інших класів пероральних гіпоглікемічних препаратів. Здатність метформіну одночасно пригнічувати глюконеогенез у печінці й інші анаболічні шляхи, зокрема біосинтез ліпідів і холестерину, пов'язана з інгібуванням комплексу I дихального ланцюга мітохондрій і непрямою активацією сигнального шляху енергетично чутливої АМФ-активованої протеїнкінази (AMPK). Головною молекулярною мішенню метформіну вважають мітохондрії, де він пригнічує комплекс I електронно-транспортного ланцюга, що зменшує окисне фосфорилювання і зрештою знижує синтез АТФ.

Підвищення АМФ під дією метформіну інгібує цАМФ-залежну протеїнкіназу А і фруктозо-1,6-бісфосфатазу; цей механізм забезпечує пригнічення глюконеогенезу. Завдяки активації AMPK клітини переходять з анаболічного стану в катаболічний.

Метформін транскрипційно регулює гени, що кодують глюкозні транспортери в м'язових клітинах (GLUT1); це підвищує захоплення глюкози м'язовими клітинами, знижує рівні глюкози й інсуліну в крові при ЦД 2 типу. Зменшення печінкового глюконеогенезу під дією метформіну непрямим шляхом також знижує циркулюючі рівні інсуліну й інсулін/IGF1-рецепторопосередковану активацію сигнального шляху фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K).

Протипухлинні ефекти метформіну значною мірою опосередковуються активацією сигнального шляху LKB1/AMPK. LKB1 є пухлинним супресором, і мутація гена *LKB1* асоціюється із синдромом Пейтца-Єгерса – вродженим захворюванням зі схильністю до розвитку злоякісних новоутворень. Було продемонстровано, що протекторний ефект метформіну послаблюється при фармакологічному пригніченні AMPK і в експериментальних моделях в AMPK-нокаутованих тварин. Активація AMPK має наслідком пригнічення сигнального шляху mTOR (мішені рапаміцину ссавців) – нутрієнт-чутливого регулятора синтезу білка, розвитку і проліферації клітин. Цей ефект досягається шляхом прямого фосфорилювання Ser1345 і Thr1227 пухлинного супресора TSC2 (білка туберозного склерозу-2), який формує mTOR-комплекс-1 (mTORC1) з TSC1. Крім того, AMPK може запобігати активації mTORC1 за допомогою фосфорилювання його сполучного партнера Raptor.

Активація AMPK супроводжується зменшенням ефекту Варбурга – набутого метаболічного фенотипу ракових клітин, який характеризується перевагою аеробного гліколізу над окислювальним фосфорилюванням. Ця трансформація полегшується гіпоксія-індуцибельним фактором 1α – транскрипційним фактором, який активує експресію гліколітичного гена у відповідь на передачу сигналів mTORC1. Класичною метаболічною характеристикою раку, пов'язаною з ефектом Варбурга, є підвищений синтез жирних кислот *de novo* і підвищені рівні ключового ліпогенного ферменту – синтази жирних кислот (FAS), описані при різних типах раку в людини. Встановлено, що активація AMPK знижує експресію FAS у клітинах раку передміхурової залози і зменшує їх виживання. У дослідженні на моделі карциноми товстої кишки було продемонстровано, що метформін знижує експресію FAS і протидіє стимулюючому впливу висококалорійної їжі на ріст пухлини.

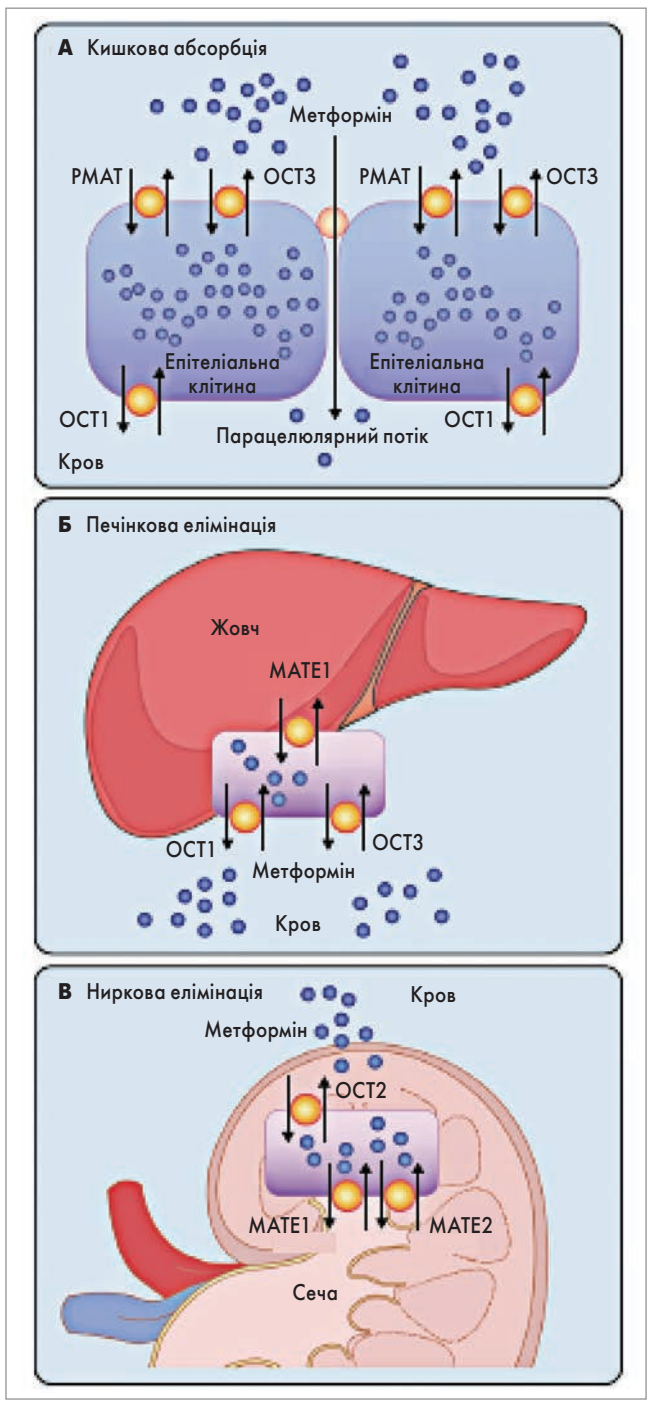



**Рис. 1. Транспортери, що відповідають за абсорбцію й елімінацію метформіну**

## Фармакогенетика метформіну

У пацієнтів із ЦД 2 типу, які отримують ідентичну цукрознижувальну терапію, відрізняються показники глікемічного контролю, частота побічних ефектів і комплаєнс. Це значною мірою пов'язано з поліморфізмом генів, що беруть участь в абсорбції, транспортуванні та метаболізмі пероральних гіпоглікемічних засобів.

Незвична гідрофільна природа метформіну унеможливлює його пасивний транспорт крізь клітинні мембрани. В ентероцити, гепатоцити й ниркові епітеліальні клітини метформін активно транспортується органічними катіонними транспортерами (OCT).

Після перорального прийому метформін досягає кишкового ендотелію (рис. 1, А) і поглинається ентероцитами за допомогою плазматичного моноамінного транспортера (PMAT; кодується геном *SLC2A4*) та OCT3 (кодується геном *SLC22A3*), розташованих на люмінальній поверхні клітин. Крізь базолатеральну мембрану ентероцита за допомогою OCT1 (ген *SLC22A1*) метформін надходить у кровоток. Після потрапляння метформіну в печінку (рис. 1, Б) OCT1 та OCT3 забезпечують його поглинання гепатоцитами. Екскреція метформіну в жовч відбувається за участю MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1, ген *SLC47A1*). Епітеліальні клітини нирок (рис. 1, В) захоплюють метформін з крові за допомогою OCT2, після чого він за участю MATE1 та MATE2 в незміненому вигляді екскретується із сечею. Наявність генетичних варіантів генів, що кодують ці транспортери, може пояснювати індивідуальні особливості фармакогенетики і фармакодинаміки метформіну.

З метою вивчення наявності асоціації різних варіантів гена *OCT SLC22A1*, *SLC22A* та *SLC47A1* з цукрознижувальним ефектом метформіну було проведено клінічне дослідження за участю пацієнтів із ЦД 2 типу, які раніше не отримували метформін. Результати показали тенденцію до більшого зниження рівня глікованого гемоглобіну ($HbA_{1c}$) в пацієнтів, гомозиготних за А-алеллю гена *SLC47A1* rs2289669, порівняно з носіями G-алелі цього гена (p=0,059).

У дослідженні, проведеному в Нідерландах, вивчали взаємозв'язок між однонуклеотидними поліморфізмами (SNP) гена *SLC22A1* і цукрознижувальним ефектом метформіну в осіб європейської популяції. У дослідження було включено 102 пацієнти віком понад 55 років з великого проспективного когортного дослідження Rotterdam Study, у яких визначали рівень $HbA_{1c}$ до початку лікування і потім після 30 і 120 днів терапії. Було встановлено, що SNP у точці rs622342 гена *SLC22A1* асоціюється із цукрознижувальним ефектом метформіну, а саме в носіїв генотипу CC відзначалося на 58% більш виражене зниження $HbA_{1c}$, ніж у носіїв генотипу AA. При цьому частка хворих, які припинили лікування метформіном і розпочали прийом інших препаратів, була більшою серед носіїв генотипу AA.

Вивчення інтронного варіанта гена rs2289669 (G>A) гена *SLC47A1*, що кодує MATE1, продемонструвало більш виражене зниження рівня $HbA_{1c}$ у пацієнтів, які використовували метформін. Водночас у дослідженні DPP показано, що наявність варіанта rs8065082 (C>T) гена *SLC47A1* асоціювалася з вищими шансами профілактики діабету в осіб, які отримували метформін.

За допомогою технології повногеномних асоціативних досліджень (Genom Wide Association Studies – GWAS) із застосуванням даних пацієнтів двох великих досліджень – UKPDS і GoDARTS – було ідентифіковано SNP rs11212617 поруч з геном атаксії-телеангіектазії (*ATM*), асоційованим з ефективністю лікування метформіном. Ген *ATM* бере участь у процесах репарації ДНК і контролю клітинного циклу, а також відіграє роль у впливі метформіну на AMPK; зміни в цьому гені, ймовірно, впливають на тривалість гіпоглікемічного ефекту метформіну.

У метааналізі 10 557 пацієнтів, проведеному Консорціумом MetGen, за допомогою GWAS було встановлено статистично значимий зв'язок SNP rs8192675 (інтрона глюкозного транспортера GLUT2, який кодується геном *SLC2A2* й експресується в гепатоцитах) з рівнем $HbA_{1c}$ на тлі лікування метформіном (абсолютна різниця між двома гомозиготними групами – 0,33%). Цікаво, що алель, асоційована з кращою відповіддю на метформін, також корелює з більш високим вихідним $HbA_{1c}$. Загалом комбінований вплив локусів *ATM* та *SLC2A2* на цукрознижувальну ефективність метформіну є мінімальним, що свідчить про необхідність продовження пошуку генетичних детермінантів відповіді на цей препарат.

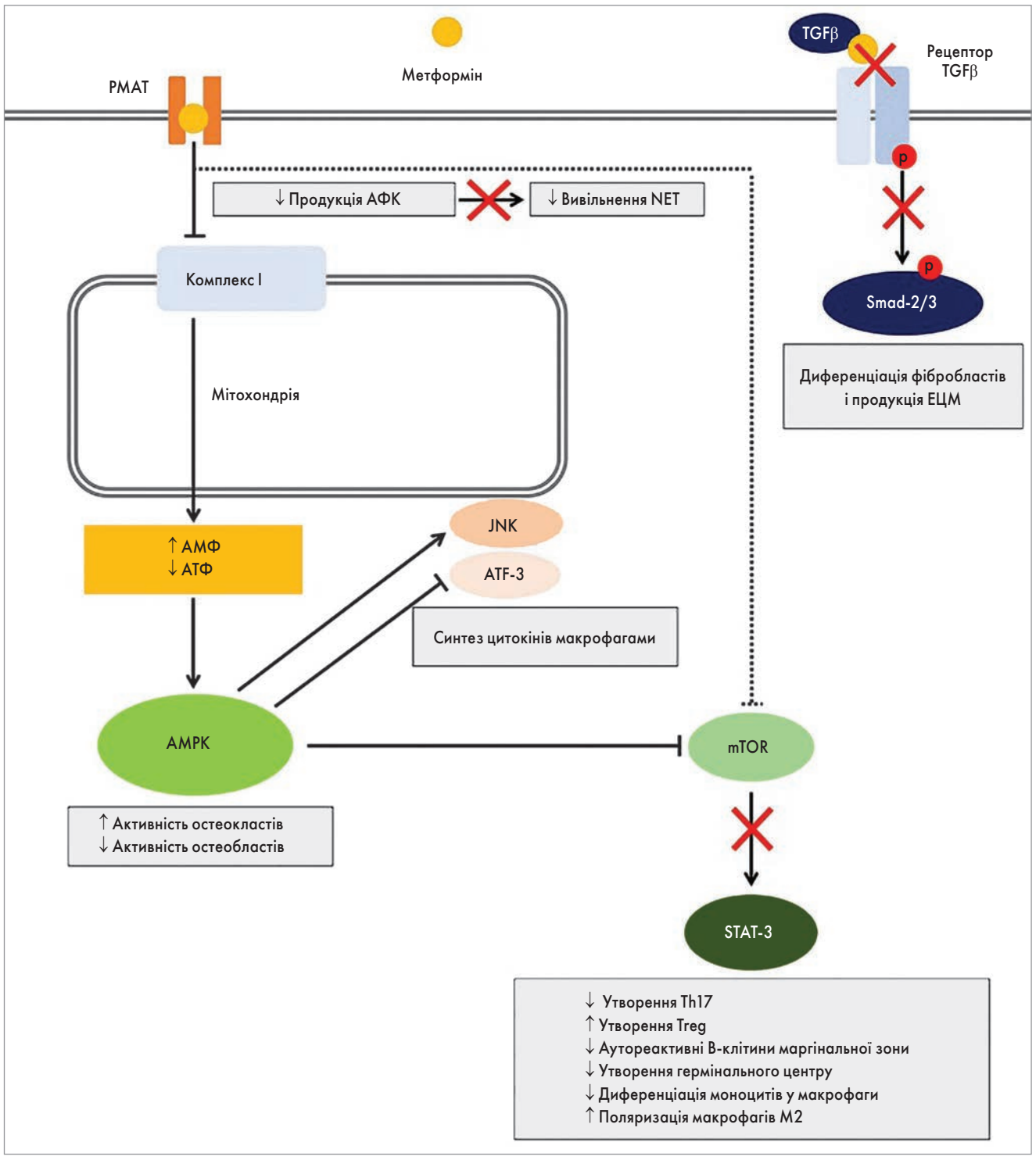



**Рис. 2. Вплив метформіну на імунні клітини**

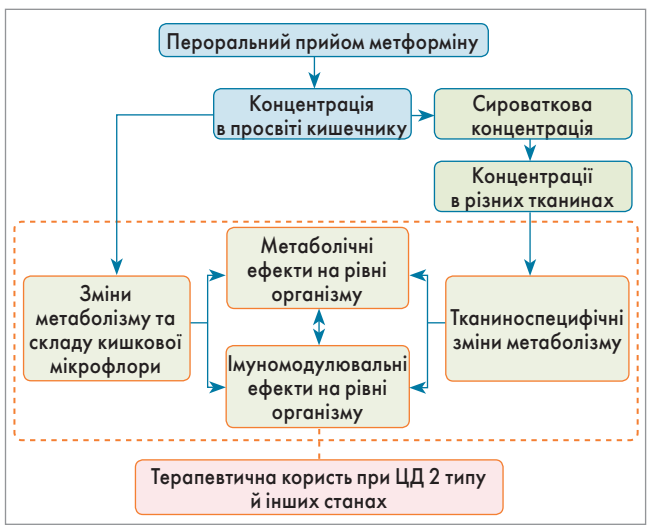



**Рис. 3. Схематичне зображення системних і гастроінтестинальних ефектів метформіну, які реалізуються клінічною користю при ЦД 2 типу й інших станах**

## Метформін і кишкова мікробіота

Зміни кишкової мікробіоти, спричинені дієтою, антибіотиками й іншими чинниками, пов'язані з розвитком багатьох захворювань, як-от ожиріння, діабет, метаболічний синдром і рак, а також із прискореним старінням. Є докази того, що метформін може модулювати склад і метаболізм кишкової мікробіоти, наприклад зменшувати кількість *Instinibacter* та підвищувати продукцію бутирату. Питання про те, якою мірою зміни мікробіоти пояснюють сприятливі ефекти метформіну при метаболічних захворюваннях, продовжує вивчатися.

Однією з моделей для дослідження взаємозв'язку макроорганізму з кишковою мікробіотою є *Caenorhabditis elegans* – нематода, що сформувала вигідні взаємини з *E. coli*. Було встановлено, що в *C. elegans* метформін змінює бактеріальний метаболізм фолату і метіоніну, імітуючи дію обмеження енергетичної цінності їжі. При цьому метформін уповільнював процес старіння тільки в присутності *E. coli*.

ЦД 2 типу й ожиріння характеризуються структурними та функціональними змінами популяцій кишкових мікробів, запальним станом і порушенням бар'єрної функції кишечнику. Схожість ефектів мікробіоти і метформіну на ожиріння та регуляцію глюкози крові вказує на існування загальних механізмів, при цьому протидіабетичні ефекти метформіну досягаються як прямим шляхом, так й опосередковано завдяки впливу на кишкову мікробіоту.

У двох експериментальних дослідженнях було встановлено, що в умовах дієти з високим умістом жирів метформін покращує метаболічні маркери і наближає склад фекальної мікробіоти до такого в умовах нормального харчування. За допомогою метагеномного аналізу було продемонстровано, що метформін індукує глибокі зрушення специфічних підгруп бактерій, зокрема збільшує вміст мікроорганізмів роду *Akkermansia*. Крім того, метформін підвищує кількість келихоподібних клітин, що продукують муцин, який є джерелом харчування для *Akkermansia municiphila*. Відомо, що призначення цієї бактерії як пробіотичного препарату асоціюється з поліпшенням метаболічного профілю, зменшенням метаболічної ендотоксемії і запалення жирової тканини, покращенням глікемічного контролю і зниженням інсулінорезистентності; всі ці ефекти також властиві метформіну.

На тлі дієти з високим умістом жирів метформін збільшує популяцію лактобацил. *Lactobacillus* є однією з багатьох бактерій, які можуть утилізувати глюкозу з утворенням лактату. Слід зауважити, що покращення гомеостазу глюкози при призначенні метформіну істотно послаблюється на тлі супутнього застосування антибіотиків широкого спектра дії. Ці дані свідчать про те, що кишкова мікробіота є терапевтичною мішенню для метформіну. Імовірно, підвищені рівні лактату й інших субстратів для глюконеогенезу (пірувату, аланіну) при лікуванні метформіном не тільки захищають макроорганізм від гіпоглікемії, а й модифікують структуру мікробіоти, надаючи нові енергетичні субстрати певним бактеріям.

Комбінована терапія метформіном і пребіотичними харчовими волокнами може покращувати метаболічний профіль, особливо в разі дієти з високим умістом жирів. При цьому пребіотики й метформін виявляли синергічну й адитивну сприятливу дію на масу тіла, печінкові тригліцериди, секрецію глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду й лептину, а також на активацію AMPK; водночас значно збільшувався вміст біфідогенних бактерій, зокрема *Bifidobacterium spp.*

Метформін також може впливати на системний метаболізм вуглеводів за допомогою гастроінтестинальних механізмів, не пов'язаних безпосередньо з кишковою мікробіотою. Ці механізми включають модулювання фізіології жовчних кислот, кишкових гормонів і дуоденальної AMPK, що бере участь у пригніченні глюконеогенезу в печінці.

## Метформін та імунна система

Клінічний досвід застосування метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу не надав доказів впливу прийому цього препарату на імунну функцію, оскільки ні імунодефіцит, ні підвищення аутоімунітету не реєструвалися як побічні реакції. Проте дані молекулярних досліджень, а також здатність позитивно впливати на розвиток і перебіг захворювань, не пов'язаних з порушенням вуглеводного обміну, свідчать про наявність у метформіну імуномодулювальних властивостей.

На рисунку 2 схематично зображений вплив метформіну на імунні клітини та пов'язані з ними фібробласти. Після потрапляння в клітину метформін реалізує низку AMKP-залежних і AMPK-незалежних ефектів, зокрема зменшує утворення активних форм кисню (АФК) та нейтрофільних екстрацелюлярних пасток (NET); пригнічує сигнальні шляхи mTOR/STAT-3 та TGFβ/Smad.

В експериментальних дослідженнях метформіну як антинеопластичного агента в інтактних та імуноскомпрометованих мишей протипухлинна активність препарату була значно вищою у тварин з функціонуючою імунною системою, в яких метформін AMPK-залежно збільшував кількість CD8+ лімфоцитів, що інфільтрують пухлину. В інших дослідженнях було встановлено, що метформін може посилювати активність імунотерапевтичних протипухлинних препаратів – блокаторів білка програмованої клітинної смерті-1 (PD-1), імовірно, шляхом зменшення споживання кисню внаслідок пригнічення окисного фосфорилювання. Крім того, вплив метформіну на імунологічну пам'ять асоціювався з підвищенням ефективності протипухлинної вакцини.

Метформін дозозалежно інгібує вивільнення IL-8, індуковане IL-1β, в непосмугованих м'язових клітинах судин, макрофагах й ендотеліоцитах. Цей прямий протизапальний вплив на судинну стінку забезпечується шляхом зниження транслокації ядерного фактора транскрипції каппа B (NF-κB).

Під час вивчення впливу метформіну на низку показників запалення й імунітету в пацієнтів із ЦД 2 типу та кардіоваскулярними захворюваннями було встановлено, що монотерапія метформіном тривалістю від 8 до 12 міс на відміну від лікування похідними сульфонілсечовини сприяла зниженню інтенсивності системного низькорівневого запального процесу, що підтверджувалося достовірним зниженням співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів у периферичній крові. Одночасно в групі метформіну спостерігалося значне зниження рівня прозапальних цитокінів (IL-1β, IL-6, хемокінів CXCL1/2) у плазмі крові, що супроводжувалося покращенням клінічного стану пацієнтів.

У пацієнтів із розсіяним склерозом метформін зменшує запалення в центральній нервовій системі та може покращувати перебіг захворювання. Експериментальні дані свідчать, що метформін модулює метаболізм CD4+ Т-лімфоцитів і таким чином зменшує аутоімунну відповідь.

## Висновки

Незважаючи на те, що протягом останніх років арсенал лікарських засобів для лікування ЦД 2 типу поповнився великою кількістю нових засобів, метформін залишається препаратом першої лінії згідно з усіма світовими рекомендаціями. Це пояснюється його ефективністю, безпекою й економічною доступністю.

У низці досліджень було продемонстровано, що на тлі лікування метформіном відбуваються кількісні та якісні зміни кишкової мікробіоти, які сприяють протидіабетичним ефектам препарату, особливо в пацієнтів з надлишковою масою тіла чи ожирінням.

Переконливі експериментальні дані свідчать про наявність у метформіну імуномодулювальних властивостей, що можуть бути корисними в профілактиці й лікуванні злоякісних новоутворень, аутоімунних, кардіоваскулярних і нейродегенеративних захворювань.

Глікемічні та неглікемічні механізми дії метформіну, які реалізуються в кишечнику, інших тканинах, забезпечують метаболічні й імуномодулювальні ефекти на рівні всього організму, що пояснює клінічну користь від застосування препарату при діабеті та інших патологічних станах (рис. 3).

Вивчення поліморфізму генів, що відповідають за дію метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу, є важливим інструментом персоналізації ефективної та безпечної фармакотерапії.

Список літератури знаходиться в редакції.

*Підготував* ***Олексій Терещенко***

# Старіння і пов'язані з віком хвороби: чи можна додати життя рокам?

**Завдяки покращенню гігієни, прихильності до більш здорового способу життя, вдосконаленню медичної допомоги й зменшенню дитячої смертності очікувана тривалість життя сучасної людини є значно більшою, ніж у декількох минулих поколінь, і продовжує зростати. Так, у 1960 р. середня тривалість життя у Європі становила 69 років, натомість у 2010 р. – 80 років, що відповідає збільшенню на 2,2 року за десятиліття. Якщо ця тенденція збережеться, діти, які народжуються сьогодні, можуть прожити до 100 років і довше.**

Утім, значне подовження життя не супроводжується пропорційним покращенням його якості в осіб похилого віку. Загалом що довше живе людина, то вища імовірність появи в неї тяжких функціональних обмежень. Наприклад, у Великій Британії 30% популяції віком понад 60 років мають деменцію, і цей показник і надалі збільшуватиметься з огляду на постаріння населення й експоненційну залежність розповсюдженості деменції від віку. У минулому люди помирали молодими і відносно швидко, а на сучасних людей очікує спричинена денегеративними хворобами повільна смерть у похилому віці після багатьох років поліморбідності й недієздатності. Отже, постає важливе питання: у які сфери наукових досліджень необхідно спрямовувати зусилля найближчими роками чи десятиліттями, щоб не лише покращити виживаність, а й зменшити поширеність хронічних захворювань і їх негативний вплив на якість життя літніх людей?

Головною проблемою простого збільшення тривалості життя є те, що люди, які живуть довше, набувають більше пов'язаних з віком хвороб і функціональних обмежень. З віком асоціюються багато тяжких захворювань, зокрема рак, інфаркт міокарда, інсульт, хвороба нирок, респіраторна патологія, остеопороз, артрит і деменція. Приміром, у Європейському регіоні поширеність деменції серед осіб віком від 60 до 64 років становить 0,6%, від 70 до 74 років – 3,5%, від 80 до 84 років – 16%, від 90 до 94 років – 41% (www. alzheimer-europe.org). Відповідно, частота функціональних обмежень і недієздатності різко зростає з віком, сягаючи 80% у популяції ≥80 років (рис. 1).

Крім того, функціональні обмеження в пізні роки життя зазвичай мають множинний і тяжкий характер – більш ніж 50% пацієнтів віком понад 85 років не можуть обійтися без сторонньої допомоги в повсякденному житті.

У європейських країнах упродовж 2005-2011 рр. середня очікувана тривалість життя людей, яким уже виповнилося 65 років, збільшилася на 1,3 року, хоча очікувана тривалість здорового життя (роки, прожиті без тяжких функціональних обмежень) не змінилася.

**Як зауважив професор Кембриджського університету, нейробіолог Гай Браун, «роки додаються нашому життю, але життя не додається нашим рокам», тобто ці набуті роки відрізняються дуже низькою якістю життя.**

Навіть за відсутності хвороб здатність людини запам'ятовувати, бачити, чути, відчувати запахи, рухатися і комунікувати з віком зменшується (рис. 2), тому якість життя середньостатистичної особи віком понад 90 років є дуже низькою. Тим часом пріоритетними напрямами інвестицій фармацевтичних компаній і регуляторних органів охорони здоров'я є онкологія і кардіоваскулярні захворювання, а деменція й інші вікові порушення не отримують належної уваги. Приміром, у Великій Британії на дослідження раку витрачається в 10 разів більше, ніж на дослідження деменції, попри те що порівняно з раком тягар захворюваності на деменцію в 5 разів вищий.

У 2012 р. у звіті Єврокомісії було передбачено, що у 2060 р. популяція людей віком понад 65 років у ЄС зросте до 152 млн порівняно з 87 млн у 2010 р. Це зсуне демографічний індекс постаріння (співвідношення кількості населення віком ≥65 років до кількості населення віком 15-64 років) з 26 до 52%. Якщо таке станеться, на кожного пенсіонера припадатиме лише 2 особи працездатного віку, а не 4, як тепер.

Ця криза частково зумовлена вірою в те, що людина має певну максимальну тривалість життя, тому збільшення середньої тривалості життя поступово сповільнюватиметься і зрештою зупиниться. Відповідно, індекс постаріння і пенсійні втрати також припинять зростати. Проте на сьогодні не відомо жодної біологічної причини існування абсолютного максимуму тривалості життя. Старіння не програмувалося і не зазнавало селекції під час еволюції, оскільки люди дуже рідко досягали старечого віку. Отже, якщо продовжувати усувати причини смерті без супутнього сповільнення старіння, людство стикнеться з непомірними економічними втратами.

Тож чи існують моральні або етичні причини на користь подовження тривалості життя замість підвищення його якості? Етичні аргументи зазвичай ґрунтуються або на моральній теорії, або на утилітаризмі. Своєю чергою, моральна теорія спирається на теологію, права людини, традиції, емоції, обов'язок і доброчесність, але ж не зрозуміло, як усе це стосується відносних переваг подовження життя замість покращення його якості.

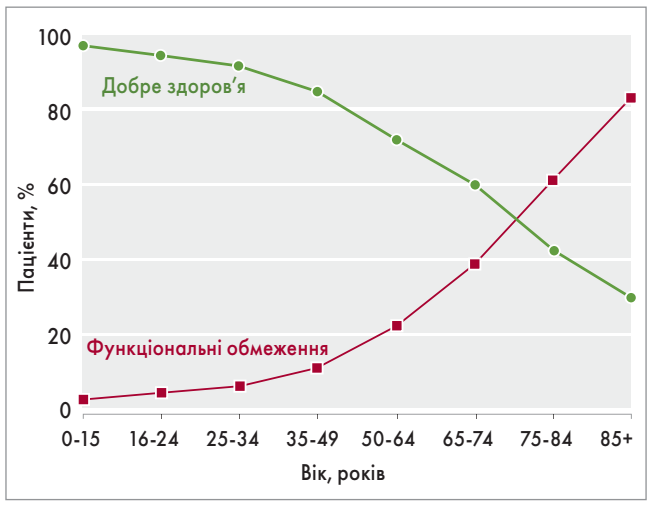



**Рис. 1. Частка пацієнтів різного віку, які мають добре здоров'я і функціональні обмеження**

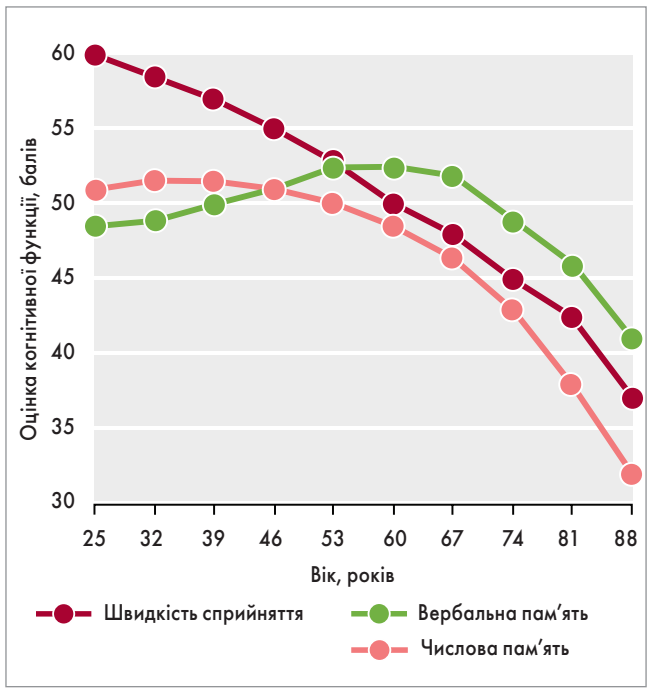



**Рис. 2. Залежність когнітивної функції від віку (за даними Seattle Longitudinal Study)**

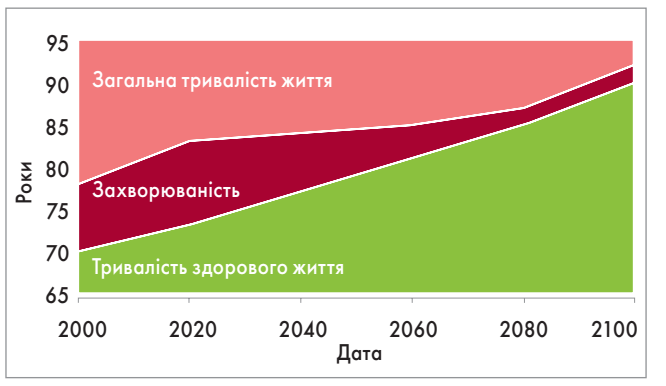



**Рис. 3. Кероване «стиснення» захворюваності**

Можна посперечатися, що старіння є «природним» процесом, а отже, людині не слід у нього втручатися. Проте старіння, як ми його розуміємо, не відбувається в диких тварин, і так само воно не відбувалося в людей до початку цивілізації, які вмирали від зовнішніх причин до досягнення похилого віку. Таким чином, старіння ніколи не зазнавало селекційного тиску і є не природним, а радше побічним ефектом нашої культури – культури, яка намагається подовжити життя понад усе.

Утилітаризм базується на принципі досягнення максимальної користі для максимальної кількості людей («мета виправдовує засоби»). Відповідно до цього етичного напряму, що саме дозволить максимізувати користь – підвищення тривалості життя чи покращення його якості? Відповідь залежить від того, як оцінювати користь. Наприклад, установи, які фінансують медицину, часто використовують показник DALY (disability adjusted life years – роки життя, скориговані за непрацездатністю). DALY – це кількість років, втрачених через ранню смерть або прожитих з тяжкою хворобою чи непрацездатністю. Якщо цей показник використати для порівняння різних хвороб, то рак і кардіоваскулярна патологія створюватимуть найбільший тягар захворюваності в більшості розвинених країн. Проте DALY не враховує вплив старіння. Так, зменшення захворюваність на рак удвічі супроводжуватиметься зростанням поширеності деменції й інших пов'язаних з віком хвороб просто тому, що люди житимуть довше.

Іншою мірою оцінки того, чи доцільно витрачати гроші на те чи інше захворювання, є QALY (quality-adjusted life years – роки життя, скориговані за якістю життя). Кожний додатковий рік життя з ідеальним здоров'ям оцінюється як 1 QALY, а 0 означає смерть. Якщо додаткові роки отримуються не з ідеальним здоров'ям (наприклад, коли пацієнт втрачає кінцівку або зір), тоді QALY присвоюють значення між 0 та 1. Цей підхід має два очевидні недоліки. По-перше, QALY також не враховує непрямий вплив подовження життя на його якість унаслідок старіння. По-друге, розрахунок QALY не передбачає негативних значень, тож, скажімо, додаткові роки життя з деменцією розраховуються як позитивні й тому корисні.

У підсумку жодна моральна теорія не має відповіді на запитання, що потрібно підвищувати – тривалість життя чи його якість. Проте уряди та некомерційні організації більше коштів спрямовують саме на програми, сфокусовані на тривалості життя. Очевидно, це пояснюється тим, що смерть вважається страшнішою за хворобу і що запобігання смерті є важливішим для здоров'я, ніж покращення якості життя. Проте ці переконання є хибними, оскільки кожна людина рано чи пізно вмирає. До того ж звичайна смерть сьогодні – вже не обмежена в часі подія в кінці життя, а тривалий процес, що супроводжує старіння.

А як щодо самих людей? Чи переймаються вони тривалістю життя більше, ніж якістю? Нещодавнє опитування понад 9 тис. мешканців країн Європи показало, що 71% респондентів вважають покращення якості життя важливішим порівняно зі збільшенням кількості років, що залишилися; 4% вбачають більш цінним подовження життя незалежно від якості, 25% згодні, що тривалість і якість життя є однаково важливими. У подібному дослідженні в США 71% опитаних вважали важливішим покращення якості життя в тяжкохворих людей шляхом використання всіх можливих терапевтичних опцій. Отже, принаймні щодо тяжких захворювань у похилому віці люди загалом цінують якість життя більше, ніж тривалість.

Щоб збалансувати підвищення тривалості та якості життя, було запропоновано стратегію «стиснення» захворюваності (рис. 3), відповідно до якої замість боротьби з причинами смерті необхідно більше уваги приділяти подоланню старіння і пов'язаних з віком хвороб, доки підвищення якості останніх років життя не виправдає подовження його тривалості.

Серед причин низької якості життя осіб похилого віку глобальною проблемою є деменція. Головними факторами ризику деменції, які можна модифікувати, є низька інтелектуальна активність (принцип «користуйся або втрачай» [мозок]), низька фізична активність, надмірне вживання алкоголю і надмірна маса тіла. Перспективним є застосування лікарських препаратів – «посилювачів» когнітивної функції, як-от прамірацетам. У США ноотропом № 1 уже багато років є прамірацетам. Слід також зауважити, що прамірацетам у США є безрецептурним препаратом – таким чином FDA позначило його ефективність і безпеку. В економічному плані стратегія «стиснення» захворюваності, найімовірніше, буде принаймні нейтральною в короткостроковій перспективі, а у віддаленій – напевне дозволить зберегти значні ресурси. Що важливіше, вона може зменшити імовірність розвитку дегенеративних хвороб, деменції й інших «супутників» старіння в нас і в наших дітей, забезпечивши кращу якість останніх років життя, інакше кажучи, «додасть життя рокам».

За матеріалами статті:
Brown G.C. Living too long. The current focus of medical research on increasing the quantity, rather than the quality, of life is damaging our health and harming the economy. EMBO Rep. 2015 Feb; 16 (2): 137-141.

*Підготував* ***Олексій Терещенко***

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

**Редакційна колегія**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Засновник – Ігор Іванченко**

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

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

**Контактні телефони**

Редакція ..... **+380 (44) 521-86-86**
Відділ маркетингу ..... **+380 (44) 521-86-93**
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 ТОВ «СТУДІЯ 69»,
м. Київ-70, вул. П. Сагайдачного, 11.
Підписано до друку 21.03.2019.
Замовлення 21032019. 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).

**О.М. Корж**, д.м.н., професор, Харківська медична академія післядипломної освіти

# Діагностика та лікування стабільної ішемічної хвороби серця в практиці сімейного лікаря

О.М. Корж

**Серед серцево-судинних захворювань, пов'язаних з атеросклерозом, хронічна ішемічна хвороба серця (ІХС), зокрема стенокардія, є найбільш поширеною формою. ІХС – це ураження міокарда, що розвивається в результаті порушення рівноваги між коронарним кровообігом і метаболічними потребами серцевого м'яза.**

ІХС може спостерігатися в гострій і хронічній формах. До гострої форми відносять раптову коронарну смерть, гострий інфаркт міокарда (ІМ), нестабільну стенокардію, стенокардію Принцметала (варіантна, вазоспастична), до хронічної – стенокардію напруги (І-IV функціонального класу – ФК) і спокою, мікросудинну стенокардію, постінфарктний кардіосклероз із розвитком порушень ритму та провідності, а також серцеву недостатність, аневризму серця.

Хронічна стабільна стенокардія характеризується передбачуваністю та відтворюваністю. Вона проявляється болем у ділянці грудини тривалістю 2-5 хв із можливою іррадіацією в ліву руку, ліве плече, спину або нижню щелепу, рідше – в епігастральну ділянку. Біль і дискомфорт зумовлені ішемією міокарда, що пов'язана з фізичним або емоційним стресом, і найчастіше купіруються шляхом припинення навантаження або сублінгвального застосування нітрогліцерину чи перорального прийому нітратів. Наявність симптомів стенокардії свідчить здебільшого про виражене звуження однієї або декількох коронарних артерій, проте може спостерігатися також і при необструктивному ураженні артерій (навіть у разі нормальних коронарних артерій). Факторами функціонального ураження коронарних артерій є спазм, тимчасова агрегація тромбоцитів і внутрішньосудинний тромбоз.

Першим клінічним проявом ІХС у жінок часто є стенокардія, у чоловіків – ІМ. Стенокардія – це загрудинний біль з такими характерними клінічними ознаками:

- характер болю: стискаючий, пекучий;
- локалізація: за грудиною або лівіше від неї;
- іррадіація: частіше – в ліву руку, плече, лопатку, в ділянку горла, у праву руку, ногу, щелепу; рідше – в епігастральну ділянку та нижню щелепу справа;
- провокуючі фактори: фізичне або психоемоційне навантаження, переохолодження, їжа, куріння, високий артеріальний тиск (АТ);
- тривалість: від 30 с до 20 хв;
- купірування болю: припинення навантаження, відпочинок;
- реакція на прийом нітрогліцерину: позитивна (припинення болю через 0,5-3,0 хв після прийому, рідко – до 20 хв).

При встановленні діагнозу стабільної ІХС визначають ФК відповідно до класифікації стабільної стенокардії напруги Канадської асоціації кардіологів (табл. 1).

***Компоненти клінічного діагнозу***

1. Нозологія – наявність хронічної ішемії (ІХС).
2. Форма стенокардії (відповідно до класифікації – стабільна, нестабільна, спонтанна тощо).
3. Наявність інших видів ІХС, станів після реваскуляризації міокарда (із зазначенням року; вказується за наявності).
4. Наявність порушень серцевого ритму (вказується за наявності).
5. Ступінь тяжкості стабільної стенокардії напруги (виражається у ФК).
6. Наявність хронічної серцевої недостатності із зазначенням стадії та ФК.

### Критерії ранньої діагностики

З огляду на високі показники рівня смертності та захворюваності через ІХС у всьому світі одним із пріоритетних завдань практичної охорони здоров'я є первинна та вторинна профілактика захворювань, спричинених атеросклерозом. Рання діагностика стенокардії є складним завданням, що зумовлено низкою факторів: висока поширеність субклінічного атеросклерозу, найбільш небезпечного стану для розвитку гострої коронарної катастрофи; клінічний дебют ішемії нерідко проявляється гострим ІМ; деякі хворі мають безбольову форму хронічної ішемії міокарда, що істотно ускладнює діагностичний пошук.

Отже, на перший план під час реалізації поставленого завдання виходять виявлення та рання корекція наявних факторів серцево-судинного ризику. Лише нівелювання зазначених факторів ризику на ранній стадії розвитку атеросклеротичного процесу дасть змогу істотно поліпшити прогноз, уповільнивши прогресування хвороби.

Слід звернути увагу на когорту пацієнтів, які потребують активного виявлення маркерів ішемії міокарда без клінічних проявів стенокардії. Ця категорія охоплює пацієнтів із цукровим діабетом, осіб літнього віку, а також хворих, які мають кілька факторів серцево-судинного ризику. Успішне виявлення маркерів ішемії міокарда та своєчасна корекція факторів ризику дасть змогу істотно знизити захворюваність і смертність через ІХС. У зв'язку з цим сімейним лікарям відводиться велика роль у реалізації пріоритетного напряму сучасної медицини – своєчасної профілактики соціально значущих хронічних неінфекційних захворювань, зокрема серцево-судинних.

У разі високої медико-соціальної значущості ІХС важливо пам'ятати, що значна частина епізодів ішемії міокарда може мати перебіг без симптомів стенокардії або її еквівалентів, аж до розвитку безбольового ІМ. Випадки безбольової ішемії міокарда діагностують зазвичай під час проб із фізичним навантаженням або при добовому моніторуванні ЕКГ, а також при планових реєстраціях ЕКГ; вони є предиктором несприятливого перебігу та наслідків захворювання. Шкідливий вплив епізодів ішемії на міокард визначається не наявністю болю, а виразністю та тривалістю порушення перфузії міокарда незалежно від больового синдрому.

Отже, серед форм ішемії міокарда можна виділити стабільну, вазоспастичну стенокардію та безбольову ішемію міокарда. Слід звернути увагу, що зазначені клінічні варіанти стенокардії можуть спостерігатися як окремо, так і можливе поєднання будь-яких її форм.

Для поліпшення серцево-судинного прогнозу кожного пацієнта та оптимізації тактики лікування надзвичайно важливо виявити та мати можливість оцінити загальну кількість нападів стенокардії на добу. Досягнення цієї мети можливе лише після проведення комплексу діагностичних заходів, спрямованих на встановлення та реєстрацію епізодів ішемії міокарда.

Таблиця 1. **ФК тяжкості стабільної стенокардії напруги відповідно до класифікації Канадської асоціації кардіологів**

| ФК | Ознаки |
|---|---|
| I | «Звичайна повсякденна фізична активність» (ходьба чи підйом сходами) не призводить до стенокардії. Біль виникає лише при виконанні дуже інтенсивного, або дуже швидкого, або тривалого фізичного навантаження |
| II | «Незначне обмеження звичайної фізичної активності», що означає виникнення стенокардії при швидкій ходьбі або підйомі сходами, після їди або на холоді, або у вітряну погоду, або при емоційному перенапруженні, або в перші кілька годин після пробудження; під час ходьби на відстань понад 200 м (2 квартали) рівною місцевістю, або під час підйому сходами більш ніж на один проліт у звичайному темпі за нормальних умов |
| III | «Значне обмеження будь-якої фізичної активності» – стенокардія виникає в результаті спокійної ходьби на відстань від одного до двох кварталів (100-200 м) рівною місцевістю або при підйомі на один проліт у звичайному темпі за нормальних умов |
| IV | «Неможливість виконання будь-якого фізичного навантаження без появи неприємних відчуттів», або виникнення стенокардії в спокої |

Правильно виконане опитування пацієнта дає змогу з високим ступенем імовірності встановити діагноз стенокардії. З анамнестичних даних велике значення мають тривалість і характер болю, задишки або аритмії, їх зв'язок із фізичним навантаженням, а також його обсяг, який пацієнт може витримати без виникнення нападу, ефективність різних лікарських засобів при нападі (зокрема, нітрогліцерину). Важливо з'ясувати наявність факторів ризику.

Об'єктивних симптомів, характерних для ІХС, немає. Однак фізикальне обстеження дає змогу виявити низку маркерів, що вказують на атеросклеротичний процес або ознаки хронічної ішемії міокарда:

- ознаки порушення ліпідного обміну: ксантоми, ксентелазми, крайове помутніння рогівки ока («стареча» або «сенільна» дуга), стенозуюче ураження магістральних артерій (сонних, підключичних, периферичних артерій нижніх кінцівок та ін.);
- патологічна пульсація в прекардіальній ділянці;
- можливе виявлення постійного систолічного шуму на верхівці серця або відразу після фізичного навантаження (свідчить про ішемію в ділянці сосочкових м'язів).

### Принципи терапії стабільної стенокардії напруги в амбулаторних умовах

Перед початком лікування хворого на хронічну форму ІХС необхідно провести стратифікацію серцево-судинного ризику, щоб оцінити прогноз і вибрати адекватну стратегію терапії. Перш за все необхідно виокремити осіб, які належать до групи високого ризику і в яких буде спостерігатися найбільш імовірна користь від агресивнішого лікування. Критерієм високого ризику вважається серцево-судинна смертність >2% за рік, середнього ризику – від 1 до 2% за рік і низького ризику <1% за рік.

На сьогодні не розроблено оптимальної моделі оцінювання ризику, тому може використовуватися альтернативний підхід, що ґрунтується на результатах клінічних досліджень. Стратифікація ризику базується на клінічному оцінюванні (вираженість симптомів і дані огляду), результатах тестування з навантаженням, оцінюванні функції лівого шлуночка, а в деяких пацієнтів – на поширеності коронарного атеросклерозу за результатами коронарної ангіографії. Інвазивна стратегія рекомендується пацієнтам із високим ризиком ускладнень або хворим, які погано піддаються медикаментозному контролю. Фармакотерапія є розумною альтернативою інвазивного підходу в лікуванні більшості хворих зі стабільною стенокардією.

Модифікація факторів ризику та зміна стилю життя передбачають такі заходи, як:

- відмова від куріння, надмірного вживання алкоголю;
- зниження маси тіла (рекомендується середземноморська дієта: овочі, фрукти, риба, птиця);
- боротьба з гіподинамією, заняття ЛФК із визначенням індивідуальної схеми фізичних навантажень;
- корекція дисліпідемії за допомогою дієти і/або медикаментів;
- обов'язковою є немедикаментозна корекція артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, а також інших станів і захворювань, що погіршують серцево-судинний прогноз.

Необхідно зауважити, що для визначення режиму індивідуальної фізичної активності корисно провести тест із фізичним навантаженням на велоергометрі або в тредміл-тесті та встановити приблизну частоту серцевих скорочень (ЧСС) під час появи ЕКГ-ознак ішемії міокарда чи болю. У цьому випадку особливо показовим є тривале моніторування ЕКГ під час повсякденної фізичної активності.

**Далі буде.**

# Оптимізація лікування артеріальної гіпертензії: фокус на фіксовані комбінації

**Відповідно до оновлених рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (ЄТК/ЄТГ, 2018), найефективніша стратегія, заснована на доказах і спрямована на покращення контролю артеріального тиску (АТ), має задовольняти таким вимогам: рекомендувати використання комбінованої терапії в більшості хворих, особливо з урахуванням нижчих цільових рівнів АТ; передбачати використання стратегії «однієї таблетки» в більшості пацієнтів з метою підвищення прихильності до лікування; використовувати прості алгоритми терапії, які підійдуть усім пацієнтам і можуть бути реалізовані на практиці, а також включатимуть фіксовані комбінації як початкову терапію для більшості хворих.**

### Початкова терапія АГ

Як зазначено в рекомендаціях ЄТК/ЄТГ (2018), у більшості пацієнтів з АГ початкова терапія повинна містити комбінацію блокатора ренін-ангіотензин-альдостеронової системи – РААС (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II – БРА) та тіазидного діуретика чи блокатора кальцієвих каналів.

У численних дослідженнях ІАПФ продемонстрували здатність контролювати перебіг АГ, зіставну з основними класами гіпотензивних засобів. При цьому окремі представники ІАПФ виявляють кардіо-, нейро- і нефропротекторні властивості незалежно від ступеня впливу на АТ. До найважливіших класових переваг ІАПФ належить їхня метаболічна нейтральність: вони не чинять негативного впливу на вуглеводний, ліпідний і пуриновий обмін.

У нещодавньому метааналізі, що охопив 38 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень і близько 32 тис. пацієнтів з АГ, ІАПФ та БРА забезпечували подібний вплив на систолічний і діастолічний АТ, загальну і кардіоваскулярну смертність, проте ІАПФ на 29% ефективніше попереджали розвиток серцевої недостатності (СН) і частоту госпіталізацій з приводу СН (Dimou C. et al., 2019).

Тіазидний діуретик гідрохлортіазид (ГХТЗ) у вигляді монотерапії або в комбінації з ІАПФ широко вивчався як антигіпертензивний засіб і продемонстрував хорошу ефективність. За даними метааналізу плацебо-контрольованих досліджень, ГХТЗ і тіазидоподібні діуретики (хлорталідон, індапамід) мають зіставну ефективність стосовно попередження кардіоваскулярних подій (Thomopoulos C. et al., 2015).

### Еналаприл як еталонний ІАПФ

Еналаприл – це один з найбільш вивчених ІАПФ, включений до Переліку життєво необхідних лікарських засобів ВООЗ. У метааналізі 29 рандомізованих контрольованих досліджень чотирьох ІАПФ (еналаприл, каптоприл, лізиноприл, раміприл), виконаному за сучасною статистичною методикою PRISMA, еналаприл визнано найкращою опцією щодо середнього зниження АТ (Sun W.P. et al., 2016).

Еналаприл реалізує свої клінічні ефекти шляхом пригнічення активності АПФ – одного з найважливіших компонентів РААС. У результаті пригнічення АПФ відбувається зниження продукції ангіотензину II в тканинах і циркулюючій крові, що, своєю чергою, веде до вазодилатації, зменшення секреції альдостерону, підвищення концентрації калію й активності реніну в плазмі крові.

Гемодинамічними наслідками цих змін є підвищення серцевого викиду, зниження периферичного судинного опору, кінцеводіастолічного тиску в лівому шлуночку (ЛШ), легеневих венах, артеріях і правому передсерді. При тривалому застосуванні еналаприл зменшує ступінь гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) й уповільнює темпи його дилатації, запобігаючи прогресуванню СН. Крім того, цей ІАПФ зменшує вираженість внутрішньоклубочкової гіпертензії, уповільнює розвиток гломерулосклерозу і знижує ризик прогресування хронічної хвороби нирок.

Попри наявність загальних класових ефектів, ІАПФ мають дуже різноманітні за будовою молекули і значною мірою розрізняються між собою за низкою фізико-хімічних і фармакокінетичних параметрів. Еналаприл є дикарбоксилатовмісним ІАПФ (до цієї групи також належать раміприл, периндоприл та лізиноприл). Щодо пригнічувальної дії на АПФ, еналаприл є у 10 разів більш активним порівняно з каптоприлом. У дослідженні PRACTICAL пацієнтів з гострим інфарктом міокарда рандомізували для прийому еналаприлу, капроприлу або плацебо. Збільшення фракції викиду й зменшення дилатації ЛШ порівняно з групою плацебо відзначалося в обох групах ІАПФ, проте виживаність через 90 днів і 12 міс при лікуванні еналаприлом була значно кращою, ніж у разі прийому каптоприлу.

Після надходження в організм у неактивній формі еналаприл зазнає біотрансформації в печінці й перетворюється в активну речовину – еналаприлат. Елімінація еналаприлату складається з двох фаз: ниркової фільтрації ($T_{1/2}$ 2-4 год) та наступної пролонгованої фази ($T_{1/2}$ до 36 год). Пролонгована фаза забезпечує 24-годинний контроль АТ при прийомі 1 р/добу без кумуляції при повторному застосуванні.

### Доказова база еналаприлу при АГ

Накопичена дотепер доказова база із застосування еналаприлу включає 14 великих досліджень за участю понад 30 тис. пацієнтів, зокрема 10 досліджень (n=27 961) із «твердими» кінцевими точками (смерть, інфаркт міокарда, інсульт) і 7 досліджень (n=12 791), у яких було доведено здатність еналаприлу знижувати загальну смертність.

У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні CATCH було встановлено, що у хворих на АГ з ГЛШ прийом БРА кандесартану в дозі 8-16 мг/добу або еналаприлу в дозі 10-20 мг/добу супроводжувався однаковим зниженням АТ. При цьому через 24 тиж достовірне зниження індексу маси міокарда ЛШ у групі кандесартану зареєстровано в 30% пацієнтів, у групі еналаприлу – у 25%, а через 48 тиж – у 36 і 30% відповідно.

Результати дослідження PRESERVE свідчать про те, що у хворих на АГ з ГЛШ прийом еналаприлу 20 мг 1 р/добу (у 59% випадків – у комбінації з ГХТЗ) не тільки забезпечує статистично значиме зниження АТ, а й супроводжується зменшенням ГЛШ. Застосування такої терапії протягом року в 56% випадків забезпечувало нормалізацію індексу маси міокарда ЛШ.

У 5-річному дослідженні, в якому оцінювали вплив еналаприлу на вираженість ГЛШ і дисперсію інтервалу QT у хворих АГ на тлі досягнення і підтримання нормального рівня АТ, було виявлено достовірне зниження індексу маси міокарда ЛШ на 39% ($p<0,001$), поліпшення його скорочувальної здатності ($p<0,05$), а також достовірне зменшення дисперсії інтервалу QT, що, крім зниження ризику розвитку хронічної СН, може супроводжуватися зменшенням ризику розвитку шлуночкових аритмій і покращенням загального клінічного прогнозу (Gonzales-Juanately et al., 1998).

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому, з паралельними групами порівняння, дослідженні ABCD вивчали вплив 5-річного інтенсивного і помірного зниження АТ за допомогою блокатора кальцієвих каналів нісолдипіну й еналаприлу в 470 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу й АГ. Результати показали достовірне зниження частоти інфаркту міокарда в групі еналаприлу (5 проти 25 випадків; $p=0,001$) порівняно з нісолдипіном при зіставних показниках АТ, а також рівнях глюкози і ліпідів крові на момент закінчення спостереження.

### Раціональність фіксованої комбінації еналаприлу та ГХТЗ

Експерти ЄТК/ЄТГ наголошують, що для досягнення цільових значень АТ <130/80 мм рт. ст. більшість пацієнтів потребує комбінованого лікування. Початкова комбінована терапія завжди ефективніша за монотерапію; навіть низькодозові комбінації краще знижують АТ, ніж один препарат у максимальній дозі. Крім того, раціональні комбінації антигіпертензивних препаратів впливають на різні механізми АГ, що зменшує варіабельність реакції АТ на лікування і забезпечує кращу відповідь, ніж у випадку поступового збільшення доз монотерапії. Зрештою, доведено, що комбінація двох препаратів як початкова терапія безпечна, добре переноситься і практично не зумовлює гіпотензії навіть у разі призначення пацієнтам з АГ 1 ступеня.

Одним з найефективніших варіантів комбінованої терапії АГ є поєднання ІАПФ і діуретиків. Антигіпертензивна результативність такої комбінації досягає ≥80% і може посилюватися на тлі дієти з обмеженням солі. Комбінація ІАПФ з тіазидними діуретиками, зокрема з ГХТЗ, сприяє посиленню гіпотензивного ефекту, істотно не впливаючи на величину діурезу або натрійурезу.

Тіазидні діуретики, стимулюючи екскрецію натрію, активують РААС, створюючи додатковий «плацдарм» для дії ІАПФ. У цьому випадку зменшується потреба в корекції концентрації вмісту калію в крові, оскільки калієзберігаючі властивості ІАПФ компенсують втрати калію при прийомі тіазидів. Нейтральні або сприятливі ефекти ІАПФ щодо ліпідного обміну, толерантності до глюкози й інсулінорезистентності також можуть нівелювати потенційні негативні метаболічні ефекти діуретиків.

Поєднане застосування ІАПФ і ГХТЗ дозволяє розширити коло пацієнтів, які відповідають на терапію, оскільки ця комбінація є ефективною в осіб не тільки з високою активністю РААС, а й із нормо- і навіть гіпореніновою формами АГ.

Застосування фіксованих комбінацій еналаприлу та ГХТЗ є одним з найважливіших шляхів підвищення прихильності пацієнтів до лікування з огляду на простоту прийому дози, а також зменшення вартості лікування.

У міжнародному клінічному дослідженні за участю 7796 пацієнтів з АГ терапія фіксованою комбінацією еналаприлу та ГХТЗ у режимі 1 таблетка 1 р/добу характеризувалася стабільним 24-годинним антигіпертензивним ефектом, достовірним зниженням систолічного, діастолічного і пульсового АТ, відсутністю впливу на початкову нормальну частоту серцевих скорочень. Терапія добре переносилася, відзначена низька частота побічних ефектів. Більшість небажаних явищ не вимагали відміни препарату і минали самостійно за умови продовження лікування або корекції дози. Показники ефективності та переносимості терапії еналаприлом/ГХТЗ не залежали від віку, статі, наявності факторів ризику, ураження органів-мішеней чи супутніх захворювань (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., 2009).

**Призначення фіксованих комбінацій лікарських препаратів (зокрема, еналаприлу та ГХТЗ) для лікування АГ, безумовно, має низку важливих переваг. До них належать простота і зручність застосування для пацієнта (зменшення кількості таблеток, які необхідно приймати), що покращує комплаєнс; зниження частоти виникнення небажаних явищ за рахунок зменшення дози кожного компонента в лікарській формі; підвищення ймовірності використання найбільш раціональних комбінацій антигіпертензивних засобів. Призначення фіксованої комбінації еналаприлу/ГХТЗ як стартової антигіпертензивної терапії повністю узгоджується із сучасними рекомендаціями з ведення АГ (ЄТК/ЄТГ, 2018), дозволяє безпечно досягти ефективного контролю АТ у більшості пацієнтів з АГ, а також значно покращити довгострокову прихильність до лікування.**

*Підготував* ***Андрій Буряк***

**Е.А. Кваша**, д.м.н., **О.В. Срибная**, к.м.н., **И.П. Смирнова**, д.м.н., профессор, ГУ «ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», г. Киев

# Стратегия «снижения вреда»: новый терапевтический подход в лечении никотинизма. Отношение врачей

Е.А. Кваша

О.В. Срибная

**Являясь сильным и независимым фактором риска целого ряда социально значимых заболеваний, табакокурение остается актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Несмотря на достоверные и убедительные данные относительно смертельной опасности, связанной с потреблением табака, около 1,3 млрд людей в мире продолжают курить, а 7 млн человек ежегодно умирают от последствий курения.**

В настоящее время отказ от курения признается эффективным и рентабельным способом улучшения здоровья населения, а также рассматривается как один из важнейших элементов первичной и вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых.

В мировой практике существуют три уровня организации отказа от курения: популяционный, специализированная помощь и общеврачебный уровень. Стратегия, направленная на курящее население, чаще всего строится на жестких запретах и нулевой толерантности к курящим и не учитывает наличия у большого числа граждан табачной зависимости. В законодательных документах подобного рода подразумевается, что курение носит осознанный и произвольный характер, это «пагубная привычка», от которой курящий может и должен избавиться самостоятельно. В то же время хорошо известно, что привязанность к курению у большинства курящих обусловлена аддиктивным влечением к никотину. В МКБ-10 табачная зависимость помещена в раздел F10-F19 «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ». Это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся сильным желанием испытывать фармакологические эффекты никотина, частой терапевтической резистентностью и низкими показателями «выздоровления» от никотинизма [2, 39, 41].

Врачи являются одним из главных звеньев в цепи мероприятий для преодоления табачной зависимости. В силу своих профессиональных знаний и обязанностей они должны направлять усилия на сохранение здоровья, профилактику и лечение своих пациентов [29]. Доказано, что успешная и эффективная помощь при целом ряде заболеваний, в том числе респираторной и сердечно-сосудистой систем, невозможна без устранения табачной интоксикации. Таким образом, отказ от курения у таких пациентов является не только мерой профилактики ухудшения состояния и развития осложнений, но и патогенетическим видом помощи [35, 42]. К сожалению, курение табака – широко распространенный фактор и среди больных кардиоваскулярной патологией. Так, по данным EUROASPIRE IV, количество курящих пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) колеблется в широких пределах: от 15% в Финляндии до 57% на Кипре. В целом треть пациентов (31%), госпитализированных по поводу нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ) и коронарной реваскуляризации, курили на протяжении предшествующего месяца [40]. Как подчеркнула в своем докладе на EuroPrevent-2018 Корнелия Коцева, через год после госпитализации более половины из них (55%) продолжают курить. В Украине (при одинаковой исходной частоте потребления табака 28-31%) число отказавшихся от курения и в целом готовность пациентов после инцидентного события бросить курить значительно меньше, чем в Европе [1]. Перенесенный ИМ ассоциируется с увеличением частоты попыток бросить курить, но не повышает вероятность успешности отказа [15]. По данным эпидемиологического обследования городского населения в возрасте 18-64 лет, каждый пятый мужчина курит после перенесенного ИМ (21%), каждый четвертый – с типичной стенокардией напряжения (25%), каждый третий пациент – с артериальной гипертензией (32%). У женщин различия в частоте этого фактора риска по группам проявляются больше, однако даже после перенесенного ИМ и при выраженном болевом синдроме каждая десятая продолжает курить (8 и 12% соответственно).

Во всех современных международных документах, посвященных профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в клинической практике, подчеркивается, что отказ от курения рекомендуется пациентам с любым уровнем сердечно-сосудистого риска и на всех этапах профилактики и лечения.

Несмотря на то что от 60 до 90% курящих декларируют желание бросить курить, только 30% сообщают о серьезных попытках прекратить потребление табака в течение последнего года. Самостоятельно удается сделать этот шаг не более 5-7% [5, 19, 36]. Наличие доступных фармакологических препаратов в арсенале врачей, разработанные методики поведенческого консультирования и поддержки, которые могут использоваться как при личном визите пациента, так и при телефонном контакте с ним, призваны повысить частоту отказа зависимых от никотина лиц.

К препаратам с доказанной эффективностью купирования синдрома зависимости, одобренным Европейским агентством лекарственных средств (EMA), относят варениклин, средства никотинзаместительной терапии (НЗТ) и бупропион [9, 10, 19, 21]. Традиционно медицина здорового образа жизни, особенно когда она практикуется в контексте отказа от табака, рассматривается как парадигма «все или ничего», полностью совпадая со стратегией «нулевой толерантности» [6]. При этом постоянный количественный рост числа курящих и упорное нежелание части их отказываться от табака, частые рецидивы возврата к курению, анозогнозия у большинства зависимых от никотина, вследствие чего те не склонны считать себя больными и не видят необходимости в медикаментозном лечении, отсутствие препаратов помощи в отказе от курения со 100% эффективностью и без наличия побочных эффектов привели к разработке нового оригинального терапевтического подхода к никотинизму, построенного на стратегии «снижения вреда» [2, 4, 11, 13, 14, 31, 33, 41]. Ее суть состоит в переформулировании целей лечения. Если при традиционной терапии никотинизма основная задача – это полный и безоговорочный отказ от курения, стратегия уменьшения вреда заключается в устранении токсических веществ, образующихся при горении табака, и удовлетворении аддиктивного влечения за счет поступления чистого никотина.

В опубликованном докладе «Уменьшение вреда при никотиновой зависимости» Королевской коллегии врачей Великобритании было убедительно показано, что стратегия уменьшения вреда не противопоставляется общепринятой антитабачной политике, а, напротив, дополняет ее, позволяя сохранить жизни миллионам курящих [38]. Приведенные в докладе аргументы в дальнейшем были интегрированы в национальную стратегию борьбы с табаком, которая в настоящее время является одной из наиболее успешных в мире.

Использование альтернативных продуктов доставки никотина потенциально имеет две цели. Первая и приобретающая все большее количество сторонников в среде медицинских экспертов – это снижение негативных последствий для здоровья при замене курения традиционных сигарет на альтернативные источники никотина, а вторая – постепенное снижение интенсивности курения (не ограниченное во времени) с потенциальным отказом от него. Предполагается, что данный терапевтический подход должен применяться к лицам с более выраженной и терапевтически резистентной формой никотинизма [2].

В последние годы в качестве средства снижения риска, помимо перехода на препараты НЗТ или популярного в скандинавских странах снуса, все чаще используют электронные системы доставки никотина (ЭСДН): электронные сигареты (ЭС) и системы нагрева табака (СНТ). Несмотря на то что основная часть пользователей ЭСДН считают их менее вредными, чем традиционные сигареты, большинство курящих недостаточно информированы о свойствах альтернативных источников доставки никотина [14, 17, 29]. По данным разных исследований, от 30 до 54% пациентов сами обращаются к врачу с просьбой объяснить им пользу/вред при переходе с обычных сигарет на ЭС [18, 22, 25].

В международных рекомендациях по профилактике и лечению некоторых соматических заболеваний и табачной зависимости указывается возможность использования ЭС в качестве средства отказа от курения [8, 12, 41]. Однако отсутствие четкого консенсуса между медицинскими ассоциациями, экспертами и регулирующими органами приводит к тому, что медицинские работники часто вынуждены пользоваться эмпирическими данными или своими суждениями об альтернативных продуктах доставки никотина [7, 20, 22, 32].

Проведенные опросы свидетельствуют о том, что узкие специалисты (кардиологи, пульмонологи, онкологи, хирурги) более позитивно относятся к ЭС, чаще рекомендуют их как для прекращения курения, так и уменьшения вреда; при этом семейные врачи воспринимают их более негативно, ссылаясь на отсутствие эффективности и неопределенность в отношении краткосрочной и долгосрочной безопасности [22, 28, 32, 34, 37].

В рамках исследования по изучению влияния ЭСДН на риск ССЗ было опрошено 305 врачей (кардиологов, кардиохирургов и анестезиологов) касательно их знаний и оценки ЭС. Среди ответивших никогда не курили – 151 человек (49,5%), курили

в прошлом – 100 (32,8%), курят в настоящее время – 54 участника (17,7%). Опрошенные хирурги и анестезиологи курили в 2 раза чаще, чем кардиологи (29 и 15% соответственно). Каждый третий респондент (31,5%) указал на то, что кто-либо из его друзей, родственников, знакомых или пациентов использует ЭС или СНТ, а 3,6% сами являются пользователями электронных девайсов в настоящее время или пытались с их помощью бросить курить в прошлом. Независимо от специализации или статуса курения 97% врачей утвердительно ответили на вопросы о вреде курения и его негативном влиянии на развитие, течение и прогноз ССЗ. К сожалению, создается впечатление, что 6 из 10 опрошенных отождествляют вред никотина для здоровья с остальными компонентами табачного дыма – и только 5% рассматривают его как сравнительно безопасное вещество. Почти половина респондентов (47%) указали на недостаточную информированность в этом вопросе.

Известно, что курение табака на фармакокинетическом и фармакодинамическом уровнях влияет на эффективность и безопасность многих лекарственных препаратов, в том числе и при лечении ССЗ. Компоненты табачного дыма, которые являются индукторами цитохрома CYPIA2 и дифосфотуридин-глюкуронозила, ускоряют метаболизм многих лекарственных препаратов: варфарина, верапамила, пропафенона, пропраналола, нитратов, инсулина, кофеина, эстрогена и др. Курение снижает эффективность большинства антигипертензивных средств [3, 16, 23, 24, 26, 27, 30, 43]. Как показывают результаты анкетирования, затрудняются ответить на вопрос о влиянии табачного дыма на эффективность опиоидных аналгетиков 45,6% респондентов (преимущественно кардиологи), статинов – 31,5%, нитроглицерина – 28,7%, антигипертензивных препаратов – 22,6%, аспирина – 8,5%. Не учитывают факт курения при назначении аспирина 68,2% опрошенных, опиоидов – 12,4%, антигипертензивных препаратов – 4,3% и нитроглицерина – 4,1%.

Только 32,5% опрошенных считают препараты НЗТ эффективным способом отказа от курения. Значительно чаще (42,6%) врачи склонны рассматривать их как средства, помогающие пациентам снизить интенсивность курения и (при наличии дозозависимой связи между количеством ежедневно выкуриваемых сигарет и последствиями курения) уменьшить негативное воздействие последнего на организм. Результаты углубленного полуструктурированного интервью 60 врачей, которые курили в прошлом или курят в настоящее время, продемонстрировали редкое использование НЗТ для собственного отказа от курения, частые отклонения от схемы приема препарата как в выбранной дозировке никотина, так и длительности рекомендуемого применения. Все это приводит к необоснованному разочарованию в эффективности препаратов и является одной из причин низкой частоты их назначения (11,7%). Кроме того, врачи преувеличивают негативное воздействие чистого никотина на организм, забывая часто о влиянии скорости его адсорбции, пологой кривой зависимости эффекта от дозы и более низкой конечной концентрации в крови по сравнению с курением.

Результаты анкетирования 305 врачей показывают, что 43% рассматривают ЭСДН как подвид НЗТ, способный не только удовлетворять аддиктивное влечение, но и справляться с психологической зависимостью. Однако только каждый пятый (22%) уверен в эффективности ЭС как способа отказа от курения. При этом 120 человек (39,3%) рассматривают их как относительно безопасный способ получения никотина курильщиками с высокой степенью зависимости, не мотивированными на отказ. Наименее скептичны в этом вопросе курящие врачи (68,3%). Несмотря на осторожность в оценке эффективности и безопасности ЭС, более половины респондентов (56,4%) поддерживают переход пациентов от курения традиционных сигарет на альтернативные источники никотина, включая ЭСДН, в ситуации, когда они не хотят или не могут бросить курить в ближайшее время.

Большинство участников опроса (65,2%) выразили желание получать больше научной информации об использовании ЭСДН в качестве средства для отказа от курения и снижения вреда, обогащать и дополнять спектр знаний, касающихся помощи в преодолении табачной зависимости различными группами пациентов.

Как свидетельствует международный опыт, уменьшение бремени болезней, вызванных табакокурением, не ограничивается только репрессивными мерами законодательного характера. Не менее важной составляющей является оказание помощи при отказе от курения. Помня, что табачная зависимость как заболевание наносит существенный социально-экономический ущерб, правительства многих европейских стран, США, Канады и Австралии полностью или частично оплачивают назначенное врачом лечение никотинизма, считая это экономически выгодными затратами. Разработка стратегии сниженного риска в отношении курения стала закономерным продолжением уменьшения бремени болезней для той части курящего населения, которая не хочет/не может окончательно бросить курить. Такие страны, как Великобритания, Норвегия, Швеция, Исландия, продемонстрировали ее жизнеспособность и эффективность в снижении частоты традиционного курения, а также в уменьшении до рекордно низких показателей смертности, обусловленной потреблением табака.

Список литературы находится в редакции.

АНОНС

Глаукомне товариство України

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Цукровий діабет – очні ускладнення. Глаукома. Міждисциплінарний підхід»

18-19 квітня, м. Київ

Місце проведення: ONOVO Dendra Hotel (Бориспільське шосе, 18 км)

Програма науково-практичної конференції включає:

- наукові секції, ключові лекції, майстер-класи
- дискусії з провідними фахівцями України, Німеччини, Швеції, Австрії, Канади та Єгипту
- відкрите засідання членів Експертної ради Глаукомного товариства України

Реєстрація на сайті Міжнародного науково-практичного журналу «Офтальмологія» до 10.04.2019 за посиланням: https://www.oculist.in/ua

Організаційні питання

Тел./факс: +380 (44) 562-50-97

О.О. Веселовська, тел.: +380 (67) 507-77-02

Д.С. Бочарова, тел.: +380 (99) 761-63-00

М.М. Метрін, тел.: +380 (97) 953-24-82

АНОНС

Науково-практична конференція з міжнародною участю

VII Наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології

13-14 червня, м. Дніпро

Місце проведення: діловий центр «Менора» (вул. Шолом-Алейхема, 4/26)

Наукова програма

- Епідеміологія захворювань органів травлення
- Етіологія та патогенез, профілактика, діагностика та лікування захворювань органів травлення
- Новітні технології хірургічного лікування патології органів травлення
- Дитяча гастроентерологія
- Нутриціологія та лікувальне харчування

Науковий керівник – **директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов**.

У рамках сесії відбудеться засідання експертної групи з лікування хвороби Крона та неспецифічного виразкового коліту «Наступність між консервативним та хірургічним лікуванням ХЗЗК» за участю провідних колопроктологів та гастроентерологів України.

**Оргкомітет**
**В.І. Діденко**, e-mail: vladdidenko23@gmail.com;
тел.: +380 (50) 056-78-42; +380 (96) 727-90-60
**Н.Г. Гравіровська**, e-mail: gastro.grav@gmail.com;
тел.: +380 (50) 134-92-54; +38 (098) 828-45-47

# Нейрогуморальна корекція в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю

На XIX Національному конгресі кардіологів України прозвучала доповідь **завідувача кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктора медичних наук, професора Тетяни Володимирівни Колесник** «Нейрогуморальна корекція у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю». Доповідач зупинилася на сучасних уявленнях про патогенез хронічної серцевої недостатності (ХСН) та обґрунтувала показання до застосування основних класів нейрогуморальних регуляторів, які мають доведену здатність зменшувати смертність та потребу в госпіталізації.

– У 1991 році Юджин Браунвальд запропонував концепцію серцево-судинного континууму, чим започаткував єдиний погляд на такі проблеми, як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, дисліпідемії, з погляду їх впливу на прогресування атеросклеротичного процесу, ремоделювання міокарда та судин і виникнення кардіоваскулярних ускладнень. На всі ланки серцево-судинної патології – від початкових змін до ускладнень – впливає гіперактивність симпатико-адреналової (САС) та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем (РААС). З урахуванням цього нейрогормональними регуляторами можна вважати блокатори β-адренорецепторів (ББ), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) й антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) (рис. 1).

Докази найвищого рівня щодо здатності знижувати ризик смерті й ускладнень наявні лише в 3 класів препаратів – ІАПФ, ББ та АМР (табл. 1).

Роль ангіотензину II відома давно, нині уточнюються його локальні впливи й особливості взаємодії з різними типами рецепторів. Результати дослідження CONSENSUS уперше продемонстрували, що на виживання пацієнтів із ХСН впливає рівень не тільки ангіотензину II, а й альдостерону (Swedberg K. et al., 1990). Аналіз, проведений у рамках дослідження SAVE, продемонстрував, що рівні альдостерону тісно пов'язані із СН та комбінованою кінцевою точкою, яка включала інфаркт міокарда (ІМ), тяжку застійну СН та серцево-судинну смерть (Vantrimpont P. et al., 1998).

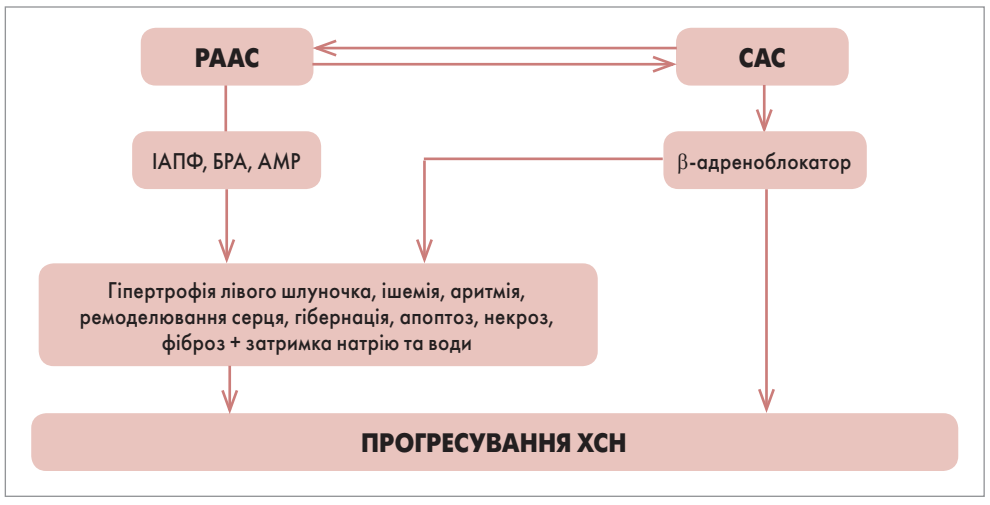



**Рис. 1. Нейрогормональна модель патогенезу ХСН і точки прикладання нейрогормональних модуляторів**

Таблиця 1. **Препарати, які знижують ризик смерті та госпіталізації при ХСН**

| Клас | Показання | Докази | |
|---|---|---|---|
| | | клас | рівень |
| ІАПФ | ХСН I-IV ФК за NYHA; при II-IV ФК за NYHA у поєднанні з ББ та АМР | I | A |
| БРА | ХСН I-IV ФК за NYHA в разі непереносимості ІАПФ | IIa | A |
| ББ | ХСН II-IV ФК за NYHA та ФВ ЛШ <40% для зниження ризику смерті разом з ІАПФ (БРА) та АМР | I | A |
| Івабрадин | ХСН II-IV ФК за NYHA та ФВ ЛШ <40% із синусовим ритмом та ЧСС >70/хв при непереносимості ББ | IIa | C |
| АМР | ХСН II-IV ФК за NYHA та ФВ ЛШ <40% для зниження ризику смерті разом з ІАПФ (БРА) і ББ | I | A |

*Примітки: ФК – функціональний клас; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ЧСС – частота серцевих скорочень.*

Альдостерон не лише затримує натрій і воду та посилює екскрецію калію і магнію, а й контролює в організмі агрегацію тромбоцитів, утворення супероксиду, ріст судинних лейоміоцитів та міоцитів, посилює продукцію колагену, інгібітора-1 активатора плазміногену, ендотеліну-1, вазопресину, а також зумовлює додаткову активацію САС та аномальну вазоконстрикцію. Синтез та активація альдостерону можуть здійснюватися системно і місцево. Системна секреція забезпечує насамперед вазоконстрикторні механізми, натомість локальна запускає процеси ремоделювання та відкладання колагену, що спричиняє різні патологічні зміни й ускладнення.

Усі негативні ефекти альдостерону реалізуються через систему мінералокортикоїдних рецепторів, що присутні практично в усіх тканинах – епітелії ниркових канальців, кишечнику, ендотелії, лейоміоцитах судин, у серці, легенях, нервовій системі. Дослідження та розробка АМР розпочалися 1957 року, коли було відкрито спіронолактон. Три десятиліття по тому стали досліджувати еплеренон. Здатність альдостерону збільшувати смертність хворих на ХСН, навіть за умови тривалого застосування ІАПФ/БРА, та зниження рівня летальності при додаванні до терапії АМР доведені результатами досліджень RALES (1999), EPHESUS (2003) та EMPHASIS-HF (2011).

Еплеренон – епоксидна сполука з періодом напіввиведення 4-6 год, що метаболізується в печінці через систему цитохрому P450. Молекула має високу селективність до мінералокортикоїдних рецепторів та низьку афінність до андрогенових і прогестеронових рецепторів, що мінімізує побічні ефекти, притаманні спіронолактону. Ефективність еплеренону підтверджена результатами досліджень EPHESUS та EMPHASIS-HF. У першому з них, що включало пацієнтів після гострого ІМ з ФВ ЛШ <30%, у порівнянні з монотерапією додавання еплеренону до ІАПФ/БРА більш ефективно знижувало смертність та ризик ускладнень, зокрема раптової серцевої смерті (РСС) на 33%, госпіталізації з приводу СН на 27%, смерті від усіх причин на 21%, серцево-судинної смерті та потреби в госпіталізації на 21% (Pitt B. et al., 2003, 2006). Дослідження EMPHASIS-HF включало 2737 пацієнтів із ХСН II ФК за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) з ФВ ЛШ ≤35%, які застосовували ІАПФ та ББ у поєднанні з еплереноном у дозі 25 мг/добу,

через 4 тиж – 50 мг/добу або плацебо. Дослідження було припинене дочасно, оскільки воно чітко показало перевагу еплеренону – через 21 міс ризик смерті зменшився на 13%; частота госпіталізації з приводу серцево-судинних захворювань на 7%. Частота виникнення гінекомастії та ниркової недостатності при використанні еплеренону не відрізнялася від такої в групі плацебо, а частота гіперкаліємії >5,5 ммоль/л лише на 4,6% перевищувала відповідний показник у групі плацебо (Zannad E. et al., 2011).

Для з'ясування впливу АМР на РСС у пацієнтів із симптомною СН і ФВ ЛШ ≤35% у 2018 році проведено метааналіз (n=10 443). Встановлено суттєве зменшення ризику на фоні терапії в порівнянні з прийомом плацебо (0,76 (0,65-0,89); p=0,001), що відповідає зниженню ризику РСС на 23%. Максимальна різниця між групами відзначалася через 2 роки спостереження. Важливо, що цей ефект виявлено в усіх включених дослідженнях, він істотно не змінювався після коригування базових показників та мав місце в пацієнтів із різними причинами СН і ФК за класифікацією NYHA (Rossello X. et al., 2018).

На ринку України є багато різних препаратів еплеренону, в тому числі вітчизняний препарат **Еплепрес** (АТ «Київський вітамінний завод»). Результати аналізу $C_{max}$ та $AUC_{0-t}$ засвідчили його біоеквівалентність оригінальному лікарському засобу. Еплепрес випускається у вигляді таблеток, вкритих оболонкою, у двох дозуваннях – 25 та 50 мг.

Таблиця 2. **Класифікація ББ**

| Покоління | Вплив на рецептори | Приклади препаратів |
|---|---|---|
| Перше | Неселективні ($\beta_1$ і $\beta_2$) | Пропранолол |
| Друге | Селективні ($\beta_1$) | Метопролол, бісопролол, атенолол, бетаксолол |
| Третє | Селективні чи неселективні з додатковими властивостями: $\beta_1$-блокада, вазодилатація, антиоксидантна дія | Карведилол, небіволол |

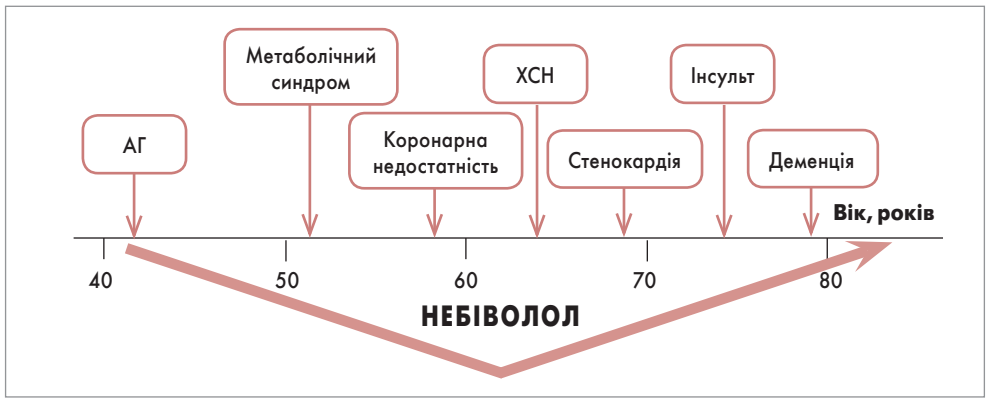



**Рис. 2. Багатогранність впливу небівололу на кардіоваскулярну систему в пацієнтів різного віку**

Окрім РААС, слід обов'язково контролювати САС шляхом призначення ББ, насамперед третього покоління (табл. 2). Карведилол, бісопролол, метопрололу сукцинат та небіволол можна призначати для лікування стабільної ХСН (II-IV ФК за NYHA) ішемічної та неішемічної етіології (Hunt S. et al., 2005; Swedberg K. et al., 2005).

Небіволол – це рацемат, який складається з двох енантіомерів: SRRR (D-небіволол), що забезпечує конкурентну та селективну блокаду $\beta_1$-адренорецепторів, та RSSS (L-небіволол), що має м'які вазодилатуючі властивості внаслідок метаболічної взаємодії з L-аргініном/окисом азоту (NO). Нейрогуморальні ефекти полягають у зниженні активності реніну крові на 52%, альдостерону на 29%, а також у підвищенні NO та його метаболітів (McNeely W., 1999).

Спостереження впродовж 32 міс за 1369 пацієнтами із СН II-III ФК за NYHA і зниженою ФВ ЛШ показали зменшення загальної смертності та частоти госпіталізації на 14% у порівнянні з плацебо (Flather M. et al., 2005). При призначенні небівололу пацієнтам після ІМ зі стабільною стенокардією, цукровим діабетом 2 типу та СН II ФК за NYHA частота і тяжкість нападів стенокардії зменшилися на 78,6%, рівні тригліцеридів крові – на 29% (Tepliakov A. et al., 2005). При порівнянні ефективності однорічної терапії небівололом, карведилолом та метопрололу сукцинатом у пацієнтів після гострого ІМ з ФВ ЛШ ≤45% встановлено, що частота серцево-судинних ускладнень була нижчою за умов лікуванні небівололом у порівнянні з метопрололу сукцинатом, але однаковою в порівнянні з карведилолом (Ozaydin M. et al., 2016). Небіволол має низку переваг при супутній АГ, метаболічному синдромі, ХСН, коронарній недостатності, стенокардії, інсульті та деменції (рис. 2).

На ринку України небіволол представлений препаратом **Небівал** (АТ «Київський вітамінний завод»), що випускається у вигляді таблеток по 5 мг.

**Отже, застосування еплеренону та небівололу при ХСН є патогенетично обґрунтованим і має достовірну доказову базу щодо зменшення ризику смертності, серцево-судинних ускладнень та декомпенсації ХСН.**

*Підготувала* ***Ольга Королюк***


## АНОНС

Українська військово-медична академія
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»
Кафедра дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
Кафедра інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»

**Науково-практична конференція з міжнародною участю**

**Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря**

**4-5 квітня, м. Київ**

**Місце проведення: актова зала клубу ГВКМЦ ГВКГ (вул. Госпітальна, 18).**

**Науково-практичні напрями**

- Особливості клінічних проявів, перебігу, діагностики, лікування, профілактики при вірусних та бактеріальних інфекціях
- Синдроми та симптоми інфекційних захворювань у практиці сімейного лікаря
- Антибактеріальні, противірусні препарати
- Імунопрофілактичні засоби
- Профілактичні засоби, дезінфекційна та стерилізаційна апаратура
- Діагностичне обладнання, діагностикуми
- Внутрішньолікарняні інфекції
- Організація надання медичної допомоги інфекційним хворим у мирний та воєнний час
- Інфекційні захворювання у військовослужбовців

**Оргкомітет**
**Науково-організаційні питання:** Володимир Іванович Трихліб, тел.: +380 (67) 500-42-76; e-mail: v.tryhleb@gmail.com
**Організаційні питання:** Павло Сергійович Карпінський, тел.: +380 (98) 210-91-02; e-mail: pavel89karpinskiy@gmail.com

***ШАНОВНИЙ КОЛЕГО!***

Запрошуємо Вас до участі у IX науково-практичній конференції «Діагностика, лікування та профілактика серцевої недостатності у коморбідних пацієнтів: роль інноваційних стратегій»

**У ПРОГРАМІ КОНФЕРЕНЦІЇ**
- Сучасні методи візуалізації серця та судин при серцевій недостатності
- Особливості клінічного перебігу ХСН у пацієнтів з різними видами коморбідної патології
- Актуальні питання лікування пацієнтів з ХСН та супутніми патологічними станами
- Профілактика серцевої недостатності: нові дані
- Кардіохірургічна секція
- Конкурс молодих вчених

*Заявки на конкурс молодих вчених приймаються на E-mail: orgmetod2017@gmail.com (з поміткою «на Серцеву недостатність» до 20.03.2019 р.)*

**РЕЄСТРАЦІЯ** 11 квітня – з 8.30 до 15.00 *(матеріали, сертифікат)*

**ПОПЕРЕДНЯ РЕЄСТРАЦІЯ** дає право на безкоштовне отримання пакета учасника *(матеріали, обід, сертифікат)*

**Як попередньо зареєструватися?**
1. Скачати анкету на сайті www.strazhesko.org.ua в розділі «Конференція з серцевої недостатності»
2. Заповнити анкету
3. Надіслати заповнену анкету на E-mail: orgmetod2017@gmail.com
4. Отримати підтвердження від оргкомітету

**Тел. для довідок** (044) 249-70-03, 275-66-22

Повна версія програми буде розміщена на сайті **www.strazhesko.org.ua**

# Залізодефіцитна анемія в практиці сімейного лікаря: актуальні питання та шляхи їх вирішення

**Залізодефіцитна анемія (ЗДА), незважаючи на всебічне вивчення, наявність ефективних стандартів лікування та профілактики, залишається однією з поширених проблем. Будучи первинною ланкою медичної допомоги населенню, сімейні лікарі регулярно зустрічаються з проблемою ЗДА у своїй клінічній практиці.**

Про особливості корекції ЗДА і роль лікарів первинної ланки у веденні цієї групи пацієнтів нашому кореспонденту розповіла **завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Лариса Федорівна Матюха**.

**? ЗДА вважається одним із найпоширеніших захворювань у світі. Наскільки актуальною є проблема ЗДА для нашої країни?**

– Незважаючи на те що залізо є дуже поширеним елементом, а нашу планету через його кількість можна сміливо назвати «залізною», проблема ЗДА залишається актуальною не лише для України.

ЗДА – клініко-гематологічний синдром, в основі якого лежить порушення синтезу Hb внаслідок дефіциту заліза.

Згідно зі статистичними даними, нині у світі приблизно 1,8 млрд осіб страждають на ЗДА і ще майже 3,6 млрд осіб мають латентний залізодефіцит (ЗД), який часто не діагностується через відсутність або неспецифічність клінічних проявів. Враховуючи значення індексу DALY (кількість втрачених років життя з поправкою на непрацездатність) у жінок 15-44 років, можна констатувати, що ЗДА є третьою за частотою причиною непрацездатності в цій когорті хворих. За даними ВООЗ, поширеність латентного ЗД у світовій популяції дітей дошкільного віку становить 47,4%, шкільного віку – 25%, у вагітних жінок – 42%, серед невагітних жінок – 30%, в осіб похилого віку – 24%. Ці статистичні дані ставлять ЗДА в один ряд навіть з такою поширеною патологією, як артеріальна гіпертензія.

Якби вдалося покращити ранню діагностику та корекцію ЗД у прелатентному і латентному періоді, а також підвищити рівень діагностики та лікування ЗДА, показники материнської та перинатальної смертності значно скоротилися б, кількість недоношених немовлят або новонароджених з малою масою тіла, вродженими вадами розвитку вірогідно зменшилася б. Але, на жаль, в Україні на сьогоднішній день настороженість і рівень діагностики та лікування ЗД/ЗДА залишаються недостатніми, а проблема потребує набагато більшої уваги. Можливо, це пов'язано з різноманіттям клінічних проявів, які маскуються під симптоми інших захворювань (серцево-судинних, неврологічних тощо). Тому роль сімейних лікарів важко переоцінити, адже вони першими оцінюють клінічний стан хворого, саме вони повинні виявити ознаки та запідозрити наявність ЗД/ЗДА. Відповідно до чинних клінічних настанов, саме сімейні лікарі лікують хворих на ЗДА.

**? Які основні причини розвитку ЗД та ЗДА? Хто входить до групи ризику розвитку ЗД/ЗДА?**

– Причиною ЗД та розвитку ЗДА є порушення балансу витрат заліза та його надходження до організму, яке спостерігається при різних фізіологічних і патологічних станах.

Найбільш частими причинами ЗДА є:

- аліментарний дефіцит заліза (дієти, вегетаріанство, недоїдання);
- підвищена потреба в залізі (вагітність, лактація, недоношеність, швидкий ріст дитини (наприклад, у підлітковому віці), інтенсивні заняття спортом);
- хронічна крововтрата (часті носові кровотечі, пухлини, поліпи шлунково-кишкового тракту, гіперменорея, метрорагія);
- порушення всмоктування (мальабсорбція, ахлоргідрія, запальні захворювання кишечнику);
- порушення транспорту заліза;
- глистні інвазії.

Основні елементи патогенезу порушень при дефіциті заліза – уповільнення синтезу гема та гальмування утворення Hb, що призводить до розвитку анемії з дистрофічними змінами тканин і органів. Крім того, порушення синтезу гемовмісних з'єднань (міоглобіну, ферментів) зумовлює зниження активності антиоксидантних факторів з інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів. Отже, розвиток ЗДА прямо пов'язаний із фізіологічною роллю заліза в організмі та його участю в процесах тканинного дихання завдяки здатності до окислення та відновлення.

Патогенетично в розвитку залізодефіцитного стану зазвичай виділяють 3 стадії:

- прелатентну – зменшення запасів заліза в депо, на цьому етапі практично немає клінічних проявів, діагностується лише лабораторно; характерне зменшення рівня феритину, абсорбція заліза збільшується;
- латентну – через недостатність заліза в тканинах розвивається сидеропенічний синдром – сухість, лущення шкіри, ламкість нігтів, волосся, сухість слизових оболонок, спотворення відчуття смаку та запаху, підвищення частоти серцевих скорочень, головний біль, дратівливість, утруднення при ковтанні. За результатами лабораторних аналізів спостерігають зниження феритину, зменшення концентрації сироваткового заліза і збільшення коефіцієнта насичення трансферину залізом;
- явну (ЗДА) – супроводжується як клінічними симптомами дефіциту заліза, так і зміною лабораторних показників: гіпохромною анемією зі зниженням рівня Hb, еритроцитів і сироваткового заліза.

До групи ризику щодо розвитку ЗДА/ЗД входять жінки з багатоплідною вагітністю або багатоводдям, нетривалим періодом між вагітностями; донори; підлітки, які виросли за рік ≥10 см; особи похилого віку; жінки дітородного віку зі значними менорагіями. Слід усвідомлювати, що наявність ЗДА/ЗД – це ризик загострення хронічної серцевої недостатності, ішемічної хвороби серця, зниження толерантності до фізичного навантаження через недостатність кисню, що призводить до дистрофічних або атрофічних змін у різноманітних органах і тканинах. Школярі та студенти із ЗДА/ЗД відзначають зниження працездатності та здатності до концентрування, появу незадовільних оцінок або академічної заборгованості. В осіб похилого віку недостатнє постачання киснем клітин головного мозку може призвести до деменції. Тому потрібно враховувати ймовірність наявності ЗДА/ЗД майже в усіх пацієнтів, які звертаються до сімейного лікаря.

**? Які клінічні маски можуть приховувати латентний ЗД? Як довго може тривати ця стадія? Прокоментуйте, будь ласка, положення сучасних рекомендацій щодо своєчасної діагностики та скринінгу ЗДА.**

– Для латентного ЗД характерні такі клінічні маски: астеновегетативний синдром, брак концентрації уваги, гіпотонія, мерзлякуватість, синкопальні стани, задишка, серцебиття при звичайних фізичних навантаженнях. У таких пацієнтів часто спостерігається блакитний відтінок склер, змінюється трофіка нігтів, волосся; характерною є сухість шкірних покривів з періодичним зудом. Можуть виникати скарги з боку травної системи: глосити, дисфагії, хейліти, часті проноси або запори, рефрактерні до терапії варіанти гелікобактерних гастродуоденітів.

Тривалість латентного ЗД залежить від тривалості причин, які його викликають, у разі кровотечі – від її тривалості та інтенсивності, своєчасності та діагностики гінекологічних, проктологічних проблем та інших.

Згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної домопоги хворим на ЗДА проводять оцінювання пацієнта щодо наявності в нього факторів ризику. Якщо такі фактори були виявлені, проводять збір анамнезу та фізикальний огляд. Необхідне також додаткове опитування жінки (віком від менархе до менопаузи) для виявлення аномальних маткових кровотеч. У разі встановлення діагнозу ЗДА обов'язковим є проведення діагностичного пошуку ймовірного джерела кровотечі

Відповідно до чинних міжнародних норм, за підозри на ЗДА/ЗД насамперед необхідно визначити рівень феритину. Тобто скринінг ЗДА/ЗД полягає у визначенні вмісту сироваткового феритину в осіб, які входять до груп ризику розвитку цієї патології. Проте наші сімейні лікарі не мають такої можливості, тому рівень феритину, сироваткового заліза визначають лікарі, які надають спеціалізовану допомогу. Вирішити цю проблему можливо лише в разі державної підтримки, розроблення спеціальної державної політики, спрямованої на раннє виявлення ЗД/ЗДА.

**? Розкажіть, будь ласка, про сучасні підходи до діагностики ЗДА/ЗД. Чи достатньо лише клінічного аналізу крові?**

– Безумовно, для діагностики ЗДА/ЗД необхідно зробити клінічний аналіз крові. Він зберіг свою значущість, адже саме завдяки визначенню рівня Hb та еритроцитів можна встановити тяжкість захворювання (легкий перебіг ЗДА – рівень Hb 110-90 г/л, середня тяжкість ЗДА – рівень Hb 90-70 г/л, важка анемія – рівень Hb <70 г/л, дуже тяжка ЗДА – рівень Hb <55 г/л). Проте сучасним золотим стандартом діагностики ЗД/ЗДА є визначення рівня феритину. Саме знижена концентрація феритину в сироватці (<12 нг/мл) є маркером дефіциту заліза, навіть якщо показники клінічного аналізу крові (гемоглобін, еритроцити) перебувають у межах норми. Тому в усіх погоджувальних документах рівень феритину є основоположним для встановлення діагнозу ЗД.

**? Чи передбачають сучасні національні та міжнародні стандарти можливість немедикаментозної терапії ЗДА/ЗД? Чи доцільне використання біологічних добавок, що містять залізо?**

– Починаючи розмову щодо лікування ЗДА/ЗД, перш за все треба зауважити, що ефективна терапія можлива лише в разі встановлення етіології та усунення причини, яка призвела до розвитку ЗД або ЗДА. Усі дії лікаря стосовно підходів до лікування ЗДА (призначення препаратів заліза, раціоналізація харчового раціону) регламентуються клінічними настановами.

Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги у хворих на ЗДА (від 02.11.2015 № 709) анемія діагностується в разі зниження Hb ≤110 г/л. У жінок у першому та третьому триместрах вагітності діагноз ЗДА можна встановити при рівні Hb <110 г/л,

у другому триместрі – <105 г/л. У такому випадку застосування лише дієти вже буде недостатнім, основою терапії ЗДА є призначення пероральних залізовмісних препаратів (ЗВП). Середньодобова доза елементарного заліза для перорального прийому повинна становити 2 мг/кг. Тривалість лікування залежить від ступеня тяжкості ЗДА та швидкості відновлення рівня Hb. Метою 1-го етапу лікування є корекція ЗД та відновлення нормального рівня Hb. Необхідно також якомога швидше визначити причину розвитку ЗДА та усунути її.

На відміну від ЗВП харчові добавки не мають доказової бази. Крім того, переважна більшість таких засобів не відповідають вимогам до медикаментозної терапії ЗДА (містять недостатню кількість заліза), що ставить під сумнів доцільність їх використання. Харчові добавки не застосовують у лікуванні ЗДА.

**? Медикаментозна терапія ЗДА/ЗД передбачає призначення препаратів заліза. Яким ЗВП слід віддавати перевагу? Як оцінити ефективність лікування?**

– Згідно з чинними рекомендаціями, медикаментозна терапія ЗДА/ЗД ґрунтується саме на призначенні пероральних препаратів заліза (перевагу віддають препаратам двовалентного заліза), доза препарату заліза призначається в перерахунку на елементарне залізо. При проведенні замісної терапії препаратами заліза необхідно розуміти, що спочатку відновлюються показники периферичної крові (у вагітної жінки в нормі вміст Hb – 110 г/л, у невагітної жінки – 120 г/л, у чоловіка – 130 г/л), лише потім настає насичення депо заліза (нормалізується рівень сироваткового заліза та феритину). У зв'язку з цим надзвичайно важливим є проведення 2-го етапу лікування – насичення депо заліза за допомогою тривалого прийому ЗВП. За умови усунення причини крововтрати тривалість підтримувальної терапії дуже індивідуальна; вона визначається за рівнем феритину: у деяких випадках для відновлення рівня феритину потрібно 2-3 місяці, інколи – рік і навіть більше.

Оцінити ефективність лікування можна за допомогою лабораторних та клінічних змін, проте більшу точність має визначення рівня феритину.

Після 21-го дня лікування ЗВП проводиться оцінювання загального аналізу крові: оцінюється приріст рівня Hb, який у нормі становить +1 г/л/добу лікування. Якщо реакція на лікування позитивна, терапія продовжується; щомісяця виконується загальний аналіз крові; лікування триває впродовж 3 (при тяжкому ступені 6) місяців після нормалізації рівня Hb. Після закінчення курсу лікування ЗДА (3 або 6 місяців) з метою поповнення депо заліза в організмі препарати заліза призначають ще протягом 3 місяців під контролем лабораторних показників.

**? В яких випадках слід віддавати перевагу пероральним препаратам, за яких обставин може бути обґрунтованим призначення парентерального ЗВП? Коли прийом оптимального ЗВП може виявитися неефективним?**

– Лікування ЗДА зазвичай здійснюється таблетованими препаратами. Призначення парентерального заліза є обґрунтованим лише в декількох випадках: при синдромі мальабсорбції (спостерігається при виразковому коліті), якщо необхідно швидко стабілізувати показники периферичної крові (планується проведення важкого оперативного втручання в найближчому майбутньому).

Прийом оптимального ЗВП може бути неефективним у разі застосування неадекватних доз або неправильної схеми лікування без урахування кількості елементарного заліза, неадекватної тривалості терапії, при порушенні режиму використання препарату, появі небажаних побічних явищ та відмови пацієнта від лікування.

**? На які параметри слід орієнтуватися при призначенні ЗВП? Який, на Ваш погляд, залізовмісний лікарський засіб є оптимальним?**

– Препарат, який використовують для замісної терапії, повинен відповідати таким критеріям: його призначення має бути ефективним, безпечним, він має містити достатню кількість елементарного заліза та речовин, що поліпшують всмоктування заліза. Оптимальний ЗВП повинен містити достатню дозу заліза (наприклад, сульфату $Fe^{2+}$) та допоміжні речовини (наприклад, аскорбінову кислоту). Водночас терапія ЗВП повинна добре переноситися. У зв'язку з цим необхідно віддавати перевагу ЗВП із повільним вивільненням заліза, адже повільне всмоктування заліза дає змогу уникнути небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, що покращує прихильність до лікування.

Усім зазначеним вимогам відповідає препарат Сорбіфер Дурулес: в одній таблетці міститься 320 мг сульфату $Fe^{2+}$ (100 мг елементарного заліза), 60 мг аскорбінової кислоти, а особлива технологія виготовлення препарату забезпечує повільне вивільнення іонів заліза з інертної матриці, яка забезпечує повільне всмоктування, запобігає подразненню слизової оболонки та сприяє значно ліпшій переносимості. Саме ці переваги Сорбіферу Дурулес є гарантом високої прихильності хворих до лікування. Згідно з літературними даними, прийом Сорбіферу Дурулес забезпечує ефективне підвищення рівня Hb в середньому до 40 г/л упродовж 4 тижнів лікування. Схема прийому Сорбіферу Дурулес проста та зручна: зазвичай препарат призначають по 1-2 таблетки на добу, надалі – у підтримувальній дозі (1 таблетка на добу) до нормалізації лабораторних показників.

**Отже, ЗДА/ЗД є надзвичайно поширеною проблемою в практиці сімейного лікаря. Ефективним методом лікування та профілактики ЗДА/ЗД є призначення пероральних ЗВП. Підхід до профілактики та лікування ЗДА має бути комплексним і включати виявлення та усунення причини, раціональне харчування та медикаментозну терапію препаратами заліза відповідно до національних та міжнародних рекомендацій.**

*Підготувала* ***Лада Матвєєва***

Сорбіфер Дурулес

Рекомендований для лікування та профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують[1, 2, 4, 5]

Переноситься краще завдяки технології повільного вивільнення[2, 3, 5]

1. С. В. Хаскіна, І. Г. Юрданова. Залізодефіцитні анемії та вагітність // Здоров'я жінки. — № 4. — 2010. 2. Ю. В. Марушко. Залізодефіцитні стани у дітей на сучасному етапі // Здоров'я України. — 2010. — № 1 (Педіатрія. Акушерство. Гінекологія). 3. Ю. В. Давыдова. Профилактика и лечение железодефицитной анемии препаратом Сорбифер Дурулес у беременных женщин с нарушениями тиреоидного гомеостаза //Здоровье женщины. — 2009. — № 6. 4. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Залізодефіцитна анемія. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 709 від 02.11.2015. 5. Інструкція для медичного застосування препарату Сорбіфер Дурулес.

**Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням. 1 таблетка містить: 320 мг заліза сульфату безводного (еквівалент 100 мг Fe II), 60 мг аскорбінової кислоти. **Фармакотерапевтична група:** антианемічні засоби, препарати заліза, різні комбінації. ВОЗА Е10. **Показання:** профілактика і лікування залізодефіцитної анемії. **Протипоказання:** підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату, стеноз стравоходу, дивертикул кишечнику, кишкова непрохідність та інші. **Побічні реакції.** Можуть виникати порушення з боку травного тракту: нудота, діарея, запор, біль у шлунку. Можливі алергічні реакції. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Умови відпуску.** За рецептом. **Виробник:** ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС.
Р.П. № UA/0498/01/01.

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

EGIS

J. Wilding, C. Bailey, U. Rigney, B. Blak, W. Beekman, C. Emmas

# Глікований гемоглобін, маса тіла й артеріальний тиск у пацієнтів із ЦД 2 типу при лікуванні дапагліфлозином в умовах первинної медичної допомоги: ретроспективне дослідження

**Дапагліфлозин – селективний інгібітор натрієзалежного котранспортера глюкози 2 типу – знижує реабсорбцію глюкози в нирках, викликаючи глюкозурію, покращує контроль рівня глікемії, стимулює зниження маси тіла й артеріального тиску (АТ) [1].**

Плацебо-контрольовані рандомізовані клінічні дослідження (РКД) і порівняльні дослідження показали, що дапагліфлозин є ефективним як для пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, що раніше не лікувалися [2, 3], так і в ролі додаткового препарату для хворих із недостатнім глікемічним контролем на тлі прийому метформіну [1, 4-6], ситагліптину (з метформіном або без нього) [7], похідних сульфонілсечовини (з метформіном або без нього) [8, 9] та інсуліну [10]. Дапагліфлозин виявляє аналогічну ефективність при застосуванні у складі подвійної терапії з метформіном або інсуліном та у складі потрійної терапії разом з іншими пероральними цукрознижуючими препаратами (ПЦЗП) [1, 4-8, 10, 11].

Проте клінічні випробування не завжди є репрезентативними стосовно пацієнтів, які лікуються в умовах рутинної клінічної практики. Наприклад, близько 39% хворих на ЦД 2 типу лише через вік не можуть брати участь у дослідженнях із суворими критеріями відбору [12]. Результати застосування препаратів у більш широкій популяції дають змогу оцінити обсерваційні дослідження.

Метою цього обсерваційного дослідження була характеристика особливостей пацієнтів із ЦД 2 типу, що лікуються на первинній ланці медичної допомоги у Великій Британії, яким уперше було призначено дапагліфлозин (10 мг). У ході дослідження проводили кількісну оцінку змін глікованого гемоглобіну ($HbA_{1c}$), маси тіла й АТ учасників після початку лікування дапагліфлозином. Окрім того, було проведено огляд інформації стосовно причин доповнення інсуліну дапагліфлозином і змін дози інсуліну при такому доповненні.

## Методи

Дані пацієнтів для цього ретроспективного обсерваційного дослідження були отримані з бази даних Clinical Practice Research Datalink (CPRD), що охоплює медичні картки понад 12 млн пацієнтів з усієї Великої Британії [13]. Критеріями включення в дослідження були перше призначення дапагліфлозину в період із листопада 2012 р. по вересень 2014 р.; наявність ЦД 2 типу, підтверджена відповідним кодом; реєстрація в медичному закладі впродовж щонайменше 6 міс до початку прийому дапагліфлозину; перебування на обліку протягом щонайменше 3 міс після початку лікування. Для виявлення причин призначення дапагліфлозину та супутніх змін доз інсуліну застосовувався спеціальний опитувальник.

Отримані дані були проаналізовані за допомогою статистичних методів програмного забезпечення SAS 9.2 (США) та згруповані відповідно до часового проміжку з моменту початку прийому дапагліфлозину (14-90, 91-180, >180 днів). Дані представлені як середнє значення ± стандартне відхилення чи медіана (квартилі) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Також були застосовані методи логістичної регресії з визначенням відношення шансів.

## Результати

У дослідження було включено 1732 пацієнти (57,9% чоловіків та 42,1% жінок). Середній вік учасників становив 57,5±10,5 року. Вихідний середній рівень $HbA_{1c}$ дорівнював 80,1±17,9 ммоль/моль (9,5%), середня вага – 103,1±22,9 кг. Час від моменту встановлення діагнозу ЦД 2 типу в середньому становив 9,5±6,0 року. У 36,9% пацієнтів була виявлена ретинопатія, у 20,4% – нейропатія, у 9,8% – нефропатія.

### Лікування дапагліфлозином

Упродовж перших 3 міс після початку лікування дапагліфлозин частіше за все застосовували як компонент потрійної терапії разом з іншими ПЦЗП (у 27,7% пацієнтів), подвійної терапії з метформіном (25,1%) або як доповнення до інсулінотерапії (19,2%). Протягом 3 міс до призначення дапагліфлозину застосовувався широкий спектр інших ПЦЗП. Зокрема, у хворих, які на момент обстеження підлягали потрійній терапії, найпоширенішими варіантами попереднього лікування були метформін + інгібітор дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) (21,5%); метформін + препарат сульфонілсечовини (19,8%); метформін, препарат сульфонілсечовини та інгібітор ДПП-4 (20,6%). Хворі, що на час проведення дослідження підлягали подвійній терапії, раніше приймали метформін у вигляді монотерапії (43,9%), метформін + інгібітор ДПП-4 (19,8%), метформін + препарат сульфонілсечовини (11,7%). Більшість пацієнтів приймали по 10 мг дапагліфлозину (86,1%), решта – по 5 мг. Середня тривалість лікування на момент проведення дослідження становила 10,8 міс (329 днів, 95% ДІ 302,0-361,0).

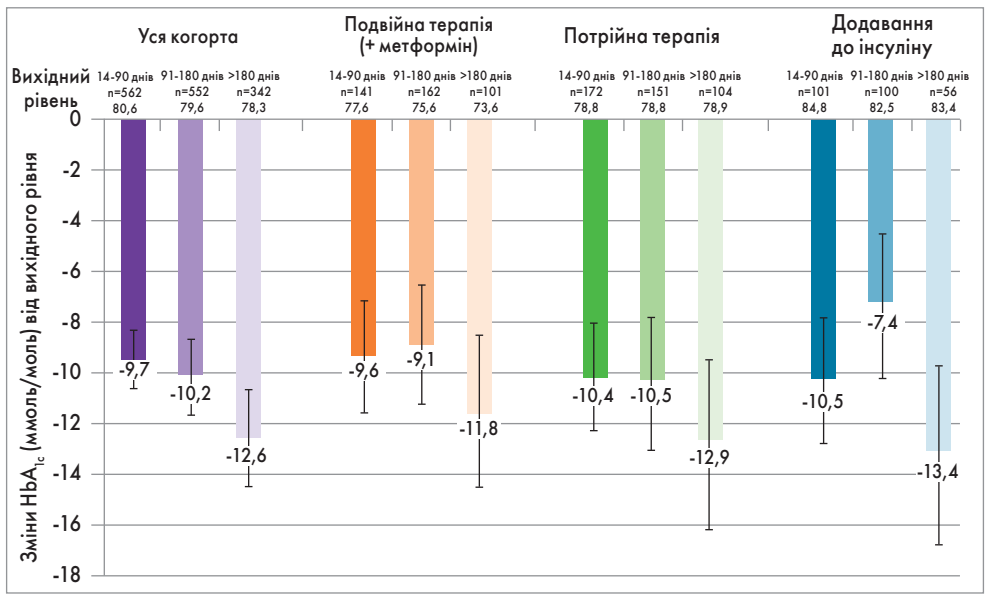



**Рис. 1. Зміни глікованого гемоглобіну (ммоль/моль) від вихідного рівня для всієї когорти дослідження та кожної підгрупи лікування в трьох періодах спостереження. Вертикальні лінії демонструють середнє значення та 95% ДІ**

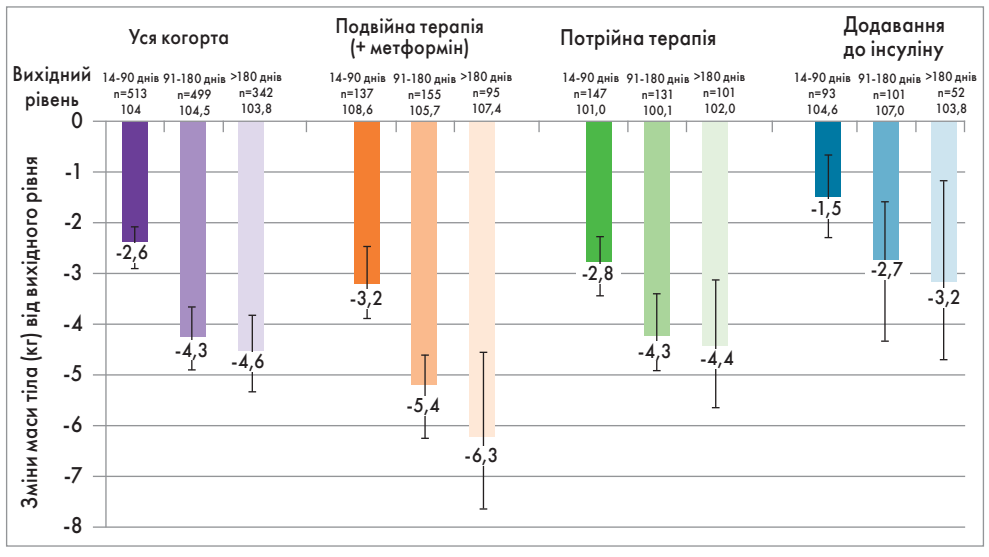



**Рис. 2. Зміни маси тіла (кг) від вихідного рівня для всієї когорти дослідження та кожної підгрупи лікування в трьох періодах спостереження. Вертикальні лінії демонструють середнє значення та 95% ДІ**

### Причини для доповнення інсуліну дапагліфлозином

217 пацієнтів отримували дапагліфлозин як доповнення до інсулінотерапії. Відповідно до результатів анкет-опитувальників лікарів загальної практики, для більшості інсулінозалежних пацієнтів (93,1%) причиною призначення дапагліфлозину був незадовільний контроль глікемії. Найчастішим підґрунтям для вибору дапагліфлозину замість інтенсифікації інсулінотерапії було уникнення збільшення маси тіла та інсулінорезистентності, рідше – вибір пацієнта, ризик розвитку гіпоглікемії, точка зору інших клініцистів.

### Зміна рівня $HbA_{1c}$ під дією дапагліфлозину

Середній показник $HbA_{1c}$ учасників дослідження знизився на 9,7 ммоль/моль (95% ДІ 8,5-10,9) через 14-90 днів після початку прийому препарату; на 10,2 ммоль/моль (95% ДІ 8,9-11,5) через 91-180 днів; на 12,6 ммоль/моль (95% ДІ 11,0-14,3) після 180 днів терапії: 0,89% (95% ДІ 0,78-0,99); 0,93% (95% ДІ 0,81-1,05); 1,16% (95% ДІ 1,01-1,31) відповідно (рис. 1). Тенденція до виразнішого зниження рівня $HbA_{1c}$ у міру продовження терміну лікування спостерігалася в більшості підгруп пацієнтів. У хворих верхнього тертиля за вихідним рівнем $HbA_{1c}$ (≥85 ммоль/моль) через 14-90 днів лікування рівень $HbA_{1c}$ знизився виразніше, ніж у пацієнтів нижнього тертиля (вихідний рівень ≤70 ммоль/моль): -17,7 ммоль/моль (95% ДІ від -20,1 до -15,4); -1,62% (95% ДІ від -1,84 до -1,41) та -2,6 ммоль/моль (95% ДІ від -8,8 до -1,3); -0,24% (95% ДІ від -0,35 до -0,12) відповідно.

### Зміна маси тіла під дією дапагліфлозину

Середнє зменшення маси тіла становило 2,6 кг (95% ДІ 2,3-2,9) через 14-90 днів після початку прийому дапагліфлозину, 4,3 кг (95% ДІ 3,8-4,7) через 91-180 днів та 4,6 кг (95% ДІ 4,0-5,2) після 180 днів терапії (рис. 2). Отже, збільшення тривалості лікування супроводжувалося виразнішим зменшенням маси тіла.

### Зміна дози інсуліну після прийому дапагліфлозину

Змін дози інсуліну не було зареєстровано у 33,3% пацієнтів, 17,6% потребували її збільшення, а 49,1% – зменшення. У хворих, які отримували лише інсулін пролонгованої дії, середня доза інсуліну знизилася на 8,3 одиниці (95% ДІ 1,8-14,8), а в пацієнтів групи інсуліну короткотривалої та пролонгованої дії – на 17,8 одиниці (95% ДІ 8,4-27,2).

### Зміна АТ після прийому дапагліфлозину

Виміри в період 14-90 днів після початку прийому дапагліфлозину показали, що рівні систолічного та діастолічного АТ учасників знизилися відносно початкових на 4,5 (95% ДІ 3,2-5,8) та 2,0 (95% ДІ 1,2-2,9) мм рт. ст. відповідно. Аналогічне зниження

АТ спостерігалося через 91-180 днів та в період після 180 днів терапії в усіх підгрупах лікування.

## Обговорення

У дослідженні взяли участь пацієнти, відповідні за віком і тривалістю ЦД учасникам аналогічних РКД, але з гіршим вихідним рівнем глікемічного контролю та більшою масою тіла. Зниження рівня $HbA_{1c}$ на 9,7-12,6 ммоль/моль (0,89-1,16%), маси тіла на 2,6-4,6 кг та АТ на 1,6-5,5/0,3-3,4 мм рт. ст., отримане під дією дапагліфлозину в цьому дослідженні, відповідає результатам клінічних випробувань препарату [1, 4-8, 10, 11].

Значне зменшення концентрації $HbA_{1c}$ в цьому обсерваційному дослідженні можна частково пояснити високим вихідним рівнем показника. Подібний феномен спостерігається в більшості випробувань цукрознижуючих препаратів [1, 3, 9, 14]. Причинами цього можуть бути, зокрема, більш виразна глюкозурія за умови вищого рівня глюкози в крові та певні статистичні ефекти.

Тенденція до зниження $HbA_{1c}$ пропорційно тривалості лікування також узгоджується з даними довготривалих РКД [5]. Однак регресійний аналіз демонструє, що в пацієнтів із нижчими вихідними значеннями $HbA_{1c}$ ймовірність досягнення цільових показників є більшою, ніж у хворих із високими стартовими показниками.

Регресійний аналіз показав, що для досягнення цільового рівня $HbA_{1c}$ ≤58,5 ммоль/моль (7,5%) слід лікуватися дапагліфлозином упродовж ≥181 дня. Проте цей результат може відображати те, що в пацієнтів із хорошою відповіддю на терапію спостерігається краща прихильність до лікування.

У хворих старечого віку й осіб із дуже тривалим ЦД досягнення хорошої терапевтичної відповіді за показником $HbA_{1c}$ є менш імовірним, що може бути пов'язано з погіршенням функції нирок.

У попередніх РКД у пацієнтів, які впродовж 24 тиж отримували дапагліфлозин (10 мг) як додатковий препарат до стартової терапії метформіном (іноді в сполученні з похідними сульфонілсечовини чи інсуліном), відзначалося значне зниження маси тіла: на 1,5-2,1 кг (з відрахуванням ефекту плацебо) [1, 9, 11]. У триваліших випробуваннях через 24 тиж фіксувалася стабілізація маси тіла [4, 11].

Дослідження виявило зниження маси тіла на 5,4 кг (у разі додавання дапагліфлозину до метформіну), на 4,3 кг (до потрійної терапії) та на 2,7 кг (до інсуліну) через 3-6 міс і ще виразніше зниження ваги в разі тривалості лікування понад 6 міс (на 6,3; 4,4 та 3,2 кг відповідно). Цей порівняно добрий результат пов'язаний із відносно високими вихідними значеннями індексу маси тіла (ІМТ) у цьому дослідженні. Подібний феномен було описано McGovern і співавт., які показали, що вищі вихідні показники ІМТ супроводжуються більшою втратою ваги [15]. У цьому дослідженні зниження ІМТ на ≥3 та ≥5% асоціювалося з лікуванням дапагліфлозином упродовж >91 дня та з подвійною терапією дапагліфлозином і метформіном.

Гіпертонічна хвороба, котра є звичайним явищем у пацієнтів із ЦД 2 типу, суттєво підвищує ризик розвитку мікро- та макросудинних ускладнень [16]. Асоційоване з дапагліфлозином зниження АТ у цьому дослідженні було практично однаковим у всіх підгрупах і узгоджувалося з результатами інших випробувань. Наприклад, Weber і співавт. встановили, що прийом дапагліфлозину супроводжувався істотним зниженням систолічного АТ у порівнянні з плацебо (скориговане середнє зменшення становило -11,90 та -7,62 мм рт. ст. від вихідного рівня відповідно) [16]. У популяції дослідження спостерігалося менш виражене зниження АТ, що, ймовірно, пояснюється наявністю гіпертонічної хвороби лише в 58% пацієнтів.

Медіана тривалості лікування в цьому дослідженні становила 10,8 міс, що загалом узгоджується із задовільною переносимістю лікарського засобу. Отримані результати підтверджують, що підґрунтям для призначення дапагліфлозину пацієнтам на інсулінотерапії є не лише незадовільний глікемічний контроль, а й формування інсулінорезистентності, запобігання зростанню маси тіла та гіпоглікемії.

Це дослідження мало кілька обмежень, які значною мірою відображають джерело проаналізованої інформації, наприклад відсутність можливості контролю прихильності до лікування; ймовірність неточностей стосовно дати першого призначення дапагліфлозину (оскільки дані проаналізованої бази не охоплюють препарати, призначені на вторинній ланці медичної допомоги); помилки та неточності в даних анкет-опитувальників. Однак отримані результати узгоджуються із закономірностями, виявленими в ході клінічних спостережень III фази. Цей аналіз переважно характеризував перший рік лікування дапагліфлозином.

У РКД частота гіпоглікемії за умови додавання дапагліфлозину до метформіну чи призначення його в режимі монотерапії була подібна до такої у групі плацебо [1]. Через більш ніж 2 роки лікування також не виявлялося відмінностей за ризиком розвитку гіпоглікемії при застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном [19].

## Висновок

Дослідження за участю пацієнтів, яким призначали дапагліфлозин на первинній ланці медичної допомоги у Великій Британії, показало, що після прийому дапагліфлозину (10 мг) знижувалися показники $HbA_{1c}$, маси тіла й АТ. Отримані результати узгоджуються з даними програми клінічних досліджень дапагліфлозину.

Список літератури знаходиться в редакції.
Стаття друкується в скороченні.

Wilding J., et al. Glycated Hemoglobin, Body Weight and Blood Pressure in Type 2 Diabetes Patients Initiating Dapagliflozin Treatment in Primary Care: A Retrospective Study. Diabetes Therapy. 2016; 7 (4): 695-711. DOI: 10.1007/s13300-016-0193-8.

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

# ФОРІНЕКС

## ФУНДАМЕНТАЛЬНА ТЕРАПІЯ

- алергічного риніту*
- гострого риносинуситу*
- назальних поліпів*

Фармак

*Інструкція для медичного застосування

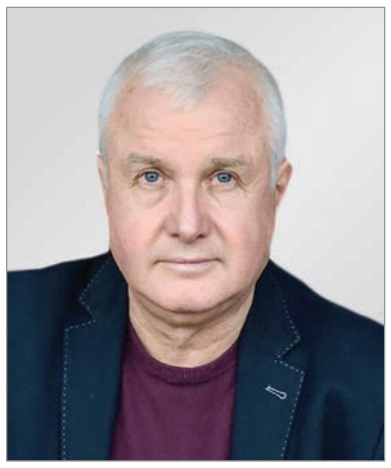
Назва препарату: Форінекс. Діюча речовина: 1 доза (100 мг) спрею містить мометазону фуроату (мікронізованого) 50 мкг. Код АТХ R01A D09. Показання до застосування: Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту у дорослих та дітей віком від 2 років. Як допоміжний терапевтичний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування симптомів гострого риносинуситу без ознак тяжкої бактеріальної інфекції у дорослих і дітей віком від 12 років. Лікування назальних поліпів та пов'язаних з ними симптомів. Спосіб застосування та дози: Лікування сезонного або цілорічного алергічного риніту: для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована профілактична і терапевтична доза препарату становить 2 впорскування у кожну ніздрю 1 раз на добу. Для дітей віком 2-11 років рекомендована терапевтична доза становить 1 впорскування у кожну ніздрю 1 раз на добу. Допоміжне лікування гострих епізодів синуситів. Для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування у кожну ніздрю 2 рази на добу. Гострий риносинусит. Для дорослих і дітей віком від 12 років рекомендована терапевтична доза становить 2 впорскування у кожну ніздрю 2 рази на добу. Назальні поліпи. Для пацієнтів віком від 18 років рекомендована доза становить 2 впорскування у кожну ніздрю 2 рази на добу. Побічні реакції. головний біль, носові кровотечі, фарингіт, відчуття печіння у носі, подразнення, виразкові зміни слизової оболонки носа, алергічні реакції, Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента препарату. Препарат не слід застосовувати при наявності нелікованої локалізованої інфекції із залученням слизової оболонки носової порожнини. При виникненні будь-яких небажаних реакцій слід припинити застосування препарату. З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться інструкцію для медичного застосування. Виробник ПАТ "Фармак".", вул. Фрунзе 63, Київ, 04080, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. РП №UA/14953/01/01 від 16.03.2016р

УКР/ПРОМО/03/2019/ФОР/ДМ/001

**В.В. Березнюк**, д.м.н., професор, **О.А. Чорнокур**, к.м.н., **О.М. Господ**, кафедра оториноларингології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

# Застосування назального спрея Форінекс у лікуванні хворих із поліпозним риносинуситом

**Поліпозний риносинусит – це хронічне захворювання слизової оболонки порожнини носа і навколоносових пазух (ННП), яке характеризується утворенням поліпів, що складаються переважно з набряклої тканини, інфільтрованої еозинофілами, і їх подальшим рецидивуючим зростанням.**



В.В. Березнюк

Сучасні можливості внутрішньоносової хірургії дозволяють видаляти поліпи з усіх уражених ННП, керуючись принципами мінімальної інвазивності. Малотравматичне хірургічне втручання дає найкращі результати і супроводжується меншим прогресуванням захворювання.

Мінімальна інвазивність хірургічного втручання й обов'язкове його поєднання з післяопераційним медикаментозним лікуванням є загальноприйнятою практикою в багатьох країнах світу.

Основним завданням у ранньому післяопераційному періоді є швидке загоєння пошкодженої слизової оболонки порожнини носа і ННП з відновленням дихальної і нюхової функцій.

Одним із препаратів, які активно впливають на відновлення слизової оболонки порожнини носа і ННП у післяопераційний період, є Форінекс виробництва ПАТ «Фармак». Діючою речовиною препарату є мометазону фуроат – синтетичний глюкокортикоїд із вираженою протизапальною місцевою дією.

Метою дослідження було вивчити ефективність застосування препарату Форінекс пацієнтами з поліпозним риносинуситом після ендоскопічної поліпосинусотомії.

## Матеріали і методи

На базі клініки отоларингології ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» було проведено хірургічне лікування 20 пацієнтів із поліпозним риносинуситом, яким у післяопераційному періоді, крім стандартного лікування, із 7-ї доби призначався препарат Форінекс (по 2 впорскування в кожну ніздрю 2 р/добу).

До контрольної групи увійшли 20 пацієнтів, яким у післяопераційному періоді проводилося стандартне лікування: щоденна гігієна та промивання водно-сольовими розчинами порожнини носа.

Усім пацієнтам виконували стандартні обстеження, перелік яких, окрім загальноклінічних лабораторних методів дослідження, включав отоларингологічний огляд, ендоскопічне дослідження порожнини носа і носоглотки, комп'ютерну томограму порожнини носа і ННП, а також риноманометрію – визначення опору порожнини носа.

Як критерії клінічної ефективності було обрано дані ендоскопічного дослідження порожнини носа і показники передньої риноманометрії, що вираховуються за допомогою показників повітряних потоків у носовій порожнині та градієнта тиску, вимірюваних приладом. У цьому клінічному дослідженні використовувався риноманометр Optimus, призначений для оцінки параметрів дихальної системи людини методом передньої або задньої активної риноманометрії. Більшість дослідників дійшли висновку, що передня активна риноманометрія – найбільш точна у фізіологічному й аеродинамічну аспектах. Під час проведення риноманометрії тиск повинен вимірюватися в паскалях (Па), а повітряний потік – у см$^3$ за секунду (см$^3$/с).

Дослідження проводилися на 14-й та 21-й день післяопераційного лікування.

При ендоскопічному дослідженні порожнини носа оцінювалися такі зміни слизової в балах (0-2): набряк (0 – немає набряку, 1 – помірний, 2 – сильний); наявність виділень (0 – немає, 1 – помірні, 2 – рясні).

Дані ендоскопічного дослідження порожнини носа та показники риноманометрії були оброблені методом варіаційної статистики. Різниця вважалася статистично значущою при ймовірній погрішності $p<0,05$.

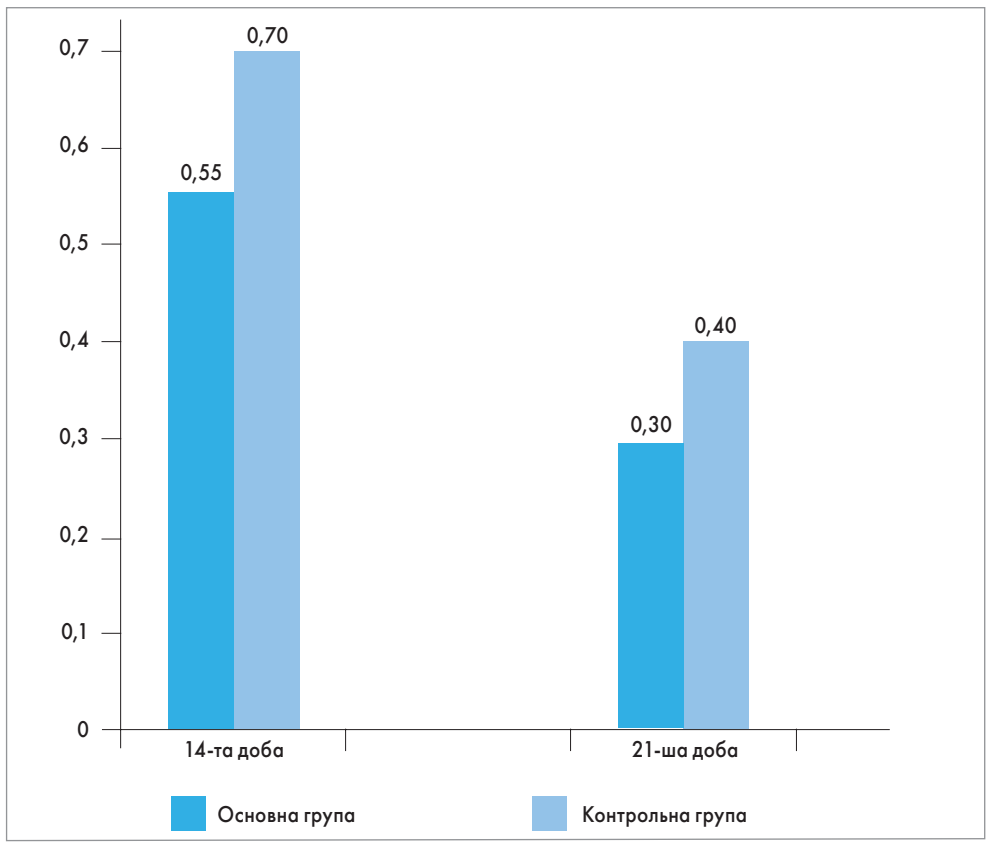



**Рис. 1. Результати ендоскопічного дослідження порожнини носа (набряк)**

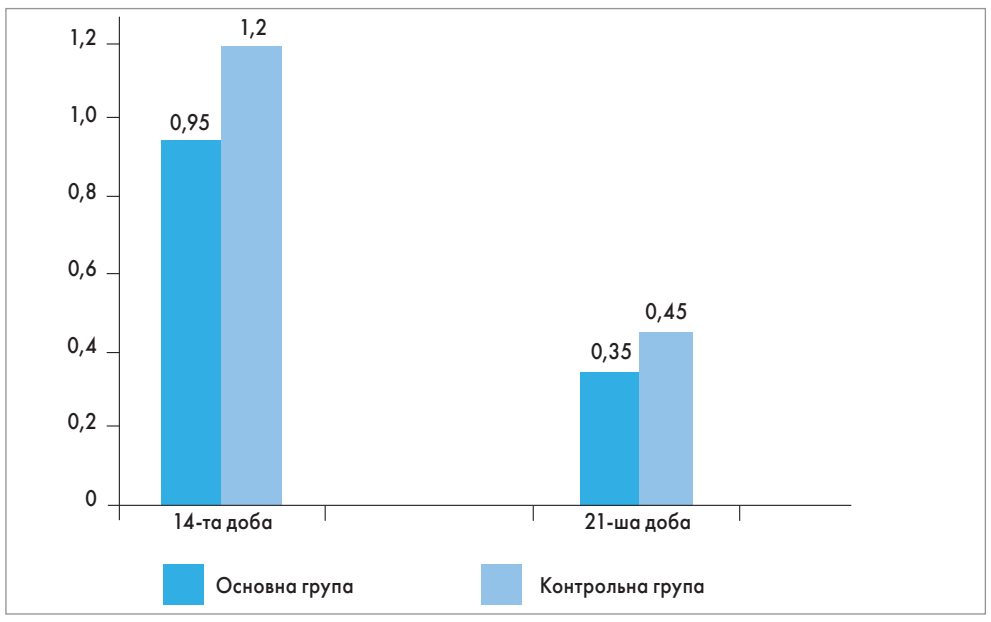



**Рис. 2. Результати ендоскопічного дослідження порожнини носа (наявність виділень)**

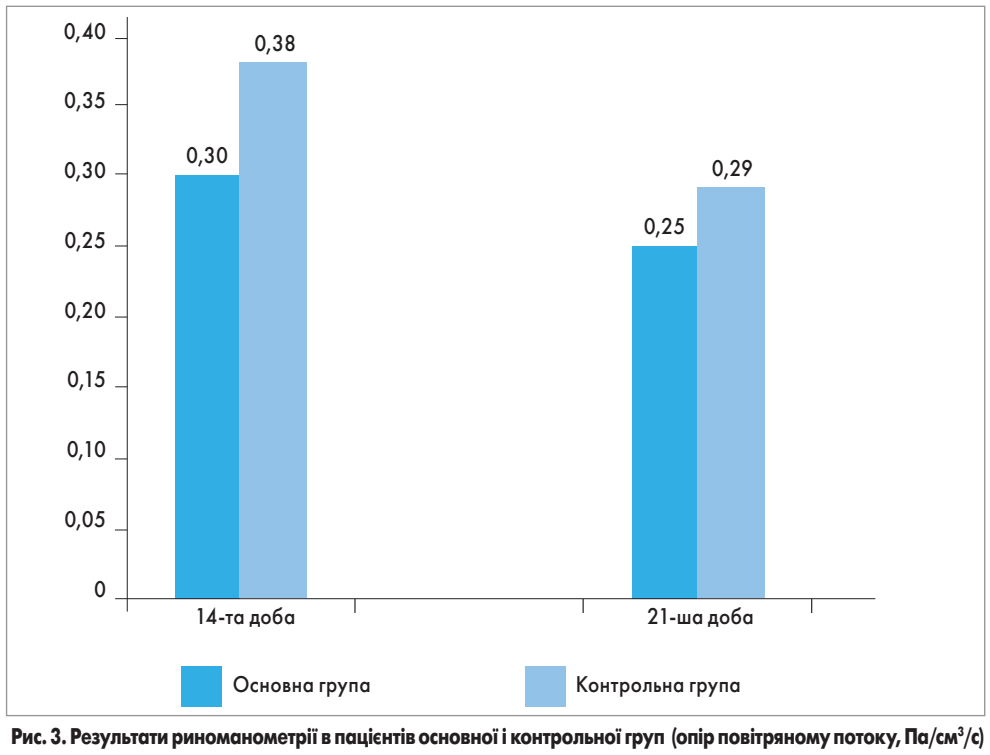



**Рис. 3. Результати риноманометрії в пацієнтів основної і контрольної груп (опір повітряному потоку, Па/см$^3$/с)**

## Результати

В основній групі за даними риноманометрії виражене порушення носового дихання виявлене в 14 (70%) пацієнтів, помірне порушення – в 6 (30%). У групі порівняння виражене порушення носового дихання відзначалося в 13 (65%) учасників, помірне – в 7 (35%) осіб.

На рисунках 1 і 2 представлені результати ендоскопічного дослідження порожнини носа в пацієнтів обох груп, отримані на 14-й і 21-й день після операції.

Найбільша різниця в показниках ендоскопічного дослідження спостерігалася на 21-шу добу – на 33 і 29% відповідно.

В основній групі показник носового дихання (опір повітряному потоку) за даними риноманометрії (рис. 3) був вищим, ніж результати у хворих контрольної групи на 14-й і 21-й день післяопераційного періоду, на 27 та 16% відповідно.

Побічних небажаних явищ та алергічних реакцій, пов'язаних із застосуванням назального спрея Форінекс, не відзначалося.

## Висновки

Застосування препарату Форінекс у післяопераційному періоді в пацієнтів із поліпозним риносинуситом сприяє більш активному відновленню показників дихальної функції порожнини носа порівняно з контрольною групою (за даними риноманометрії – до 27%).

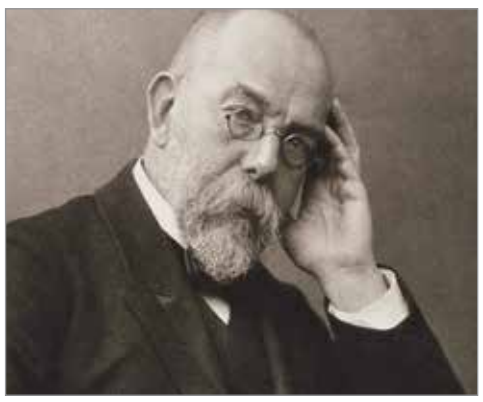
На підставі отриманих результатів можна констатувати, що препарат Форінекс є ефективним засобом у післяопераційному періоді у хворих на поліпозний риносинусит.

Список літератури знаходиться в редакції.

# Туберкульоз – одна з десяти основних причин смерті населення світу

## До Всесвітнього дня боротьби з туберкульозом

**Федір Достоєвський, Томас Манн, Оноре де Бальзак, Антон Чехов, Еріх Марія Ремарк і чимало інших класиків світової літератури описували симптоми цієї страшної недуги в героїв своїх романів. 24 березня 1882 р. Генріх Герман Роберт Кох, працюючи в клініці Шаріте в Німеччині, сміливо заявив про відкриття збудника хвороби, яку вважали спадковою та невиліковною. Саме з цього дня розпочалася нова ера у важкій боротьбі з ворогом під назвою «туберкульоз», що триває донині.**


Роберт Кох

Під час конференції «Актуальні питання алергології та пульмонології в практиці сімейного лікаря», яка відбулася 26 лютого в м. Харкові, **професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Вікторович Зайков** презентував доповідь, присвячену важливим питанням фтизіатрії.

Доповідач розпочав свій виступ з нагадування, що саме в 1993 р. туберкульоз уперше оголосили глобальною небезпекою людства.

Сумна статистика Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) станом на 2018 р. свідчить про те, що туберкульоз залишається серед десяти основних причин смерті людей у світі.

У 2017 р. 10 млн осіб захворіли та 1,6 млн померли від цього захворювання; 62% нових випадків туберкульозу було зареєстровано в Південно-Східній Африці та Західному Тихоокеанському регіоні. З 2016 по 2017 р. 1 млн дітей були хворі на цю страшну недугу, з них 250 тис. у 2016-му та 230 тис. у 2017 р. померли. Це захворювання є основною причиною смерті людей із ВІЛ (40%). У 2017 р. в 558 тис. осіб розвинулася резистентність як мінімум до рифампіцину, з них у 82% діагностовано мультирезистентний туберкульоз. Понад третину населення світу мають латентний туберкульоз, ризик розвитку активної форми якого – 5-15% протягом життя. Наявність ВІЛ збільшує ризик захворювання у 20-30 разів.

Актуальність проблеми туберкульозу важко переоцінити. В Україні приблизно кожен четвертий не потрапляє на облік через безсимптомний перебіг. Один не вилікуваний хворий може інфікувати в середньому 10-15 осіб на рік. Зазначені факти дуже промовисті.

Виділяють три основні складові епідемії туберкульозу. До першої відносять традиційну епідемію, що добре піддається лікуванню, а хворі виділяють чутливі до хіміотерапії палички Коха. Її питома вага становить 30-50% та має тенденцію до зниження. Друга складова епідемії зумовлена хіміорезистентним туберкульозом. Вона становить 30-40% та має тенденцію до зростання. Третя складова – це сполучення туберкульозу та ВІЛ-інфікування, що, своєю чергою, становить 10-15% і постійно зростає.

Згідно з критеріями ВООЗ, Європа відповідно до показника захворюваності на туберкульоз розділена на три регіони. До першого з них відносять країни з низьким рівнем показника, де захворювання діагностується <10 випадків на 100 тис. населення: Німеччину, Бельгію, Швецію, Швейцарію, Італію, Данію, Фінляндію, Ізраїль, Чехію. До країн із середнім рівнем показника, а саме від 10 до 30 випадків на 100 тис. населення, належать Велика Британія, Австрія, Словаччина, Словенія, Іспанія, Португалія, Хорватія, Польща. На жаль, Україна ввійшла до групи країн з високим рівнем показника захворюваності, де туберкульоз діагностовано >30 випадків на 100 тис. населення. Окрім нашої країни, до цієї групи належать Болгарія, Румунія, Туреччина та всі країни колишнього Радянського Союзу.

За даними ВООЗ станом на 2015 р., захворюваність на туберкульоз в Україні становить 70,5 випадку на 100 тис. населення. Ці цифри неабияк лякають, адже показники в інших країнах Європи значно нижчі. Наприклад, у Великій Британії – 13 на 100 тис. населення, у Франції – 8,8, у Німеччині – 5,8. Найнижчий показник захворюваності спостерігається в США і становить 4,1 випадку на 100 тис. населення. Впевнено можна сказати, що саме таке захворювання, як туберкульоз, характеризує країну, оскільки рівень його розвитку свідчить про стан економіки, охорони здоров'я, т. зв. соціальне обличчя і загалом про стан національної безпеки.

У 1995 р. в Україні проголошено епідемію туберкульозу, адже захворюваність перевищила епідемічний поріг – 50 випадків на 100 тис. населення. Щоденно туберкульоз уражає понад 90 осіб і 25 помирають від цього захворювання. За результатами Першого національного епідеміологічного дослідження хворих на туберкульоз в Україні, рівень мультирезистентного туберкульозу становить 24,3%, а серед хворих з повторними випадками – 58,2%. Питома вага випадків туберкульозу з розширеною резистентністю – 13,9% від загальної кількості хворих на туберкульоз.

Важливо зауважити, що захворюваність дітей віком до 14 років у 2017 р. зросла на 5,5%, при цьому серед підлітків віком від 15 до 17 років – на 12,5%.

Станом на 2017 р. в Україні високий рівень розвитку цього захворювання зафіксовано в Дніпропетровській області. Найнижча розповсюдженість хвороби спостерігається у Вінницькій, Чернівецькій, Луганській областях (рис. 1).

Високий рівень захворюваності на туберкульоз у нашій країні пов'язаний з багатьма факторами, зокрема: політична й економічна напруга плюс воєнні конфлікти, що призводять до безробіття, бідність, недоїдання та голод, відсутність постійного місця проживання, зростання злочинності, перевантаженість в'язниць, біженці, міграція, алкоголізм, наркоманія, ВІЛ/СНІД. До перелічених чинників варто додати недорозвиненість і непристосованість системи охорони здоров'я, що відіграє не найменшу роль у процесі зростання кількості випадків туберкульозу в державі.

Туберкульоз – це інфекційне захворювання, зумовлене мікобактерією туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*), яке характеризується утворенням специфічних гранульом у різних (переважно в легенях) органах і тканинах (специфічне туберкульозне запалення) в поєднанні з неспецифічними реакціями та поліморфною клінічною картиною, що залежить від форми, стадії, локалізації та поширеності патологічного процесу. Джерела інфікування – хворі люди, корови, кози, інші свійські та дикі тварини, птахи (понад 60 видів ссавців і близько 80 видів птахів можуть хворіти на туберкульоз). Шляхи передачі інфекції – аерогенний повітряно-крапельний (90%), аліментарний (1-2%), контактний (5-6%), трансплацентарний (при генералізованих формах у матері з ураженням плаценти туберкульозними вогнищами в окремих випадках).

Успішна боротьба з туберкульозом і контроль над ним можливі лише при таких умовах: по-перше, раннє та своєчасне виявлення хворих та їх повноцінне лікування; по-друге, забезпечення профілактичних заходів та інформування

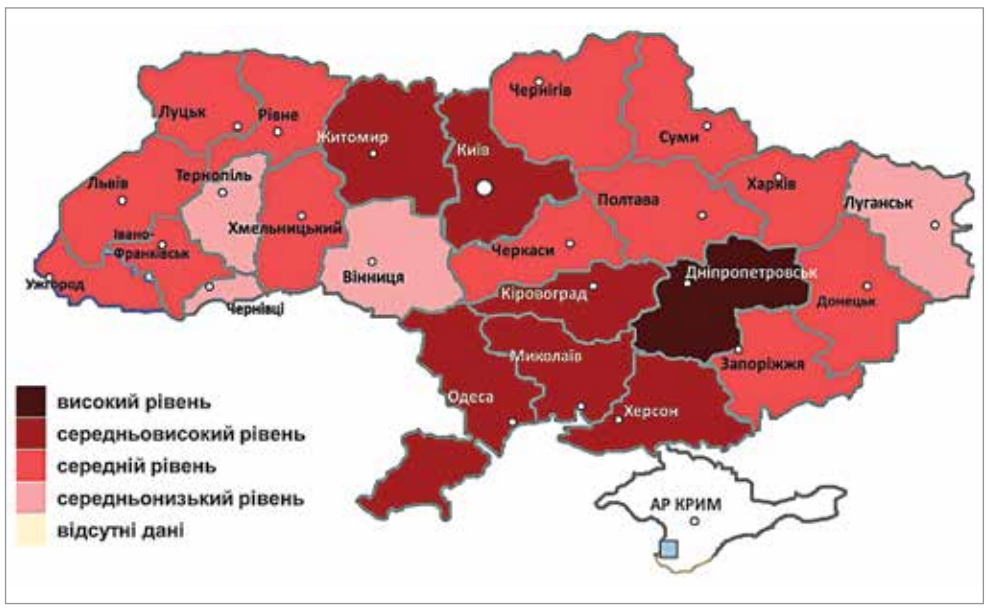


Рис. 1. Рівень захворюваності на туберкульоз в Україні

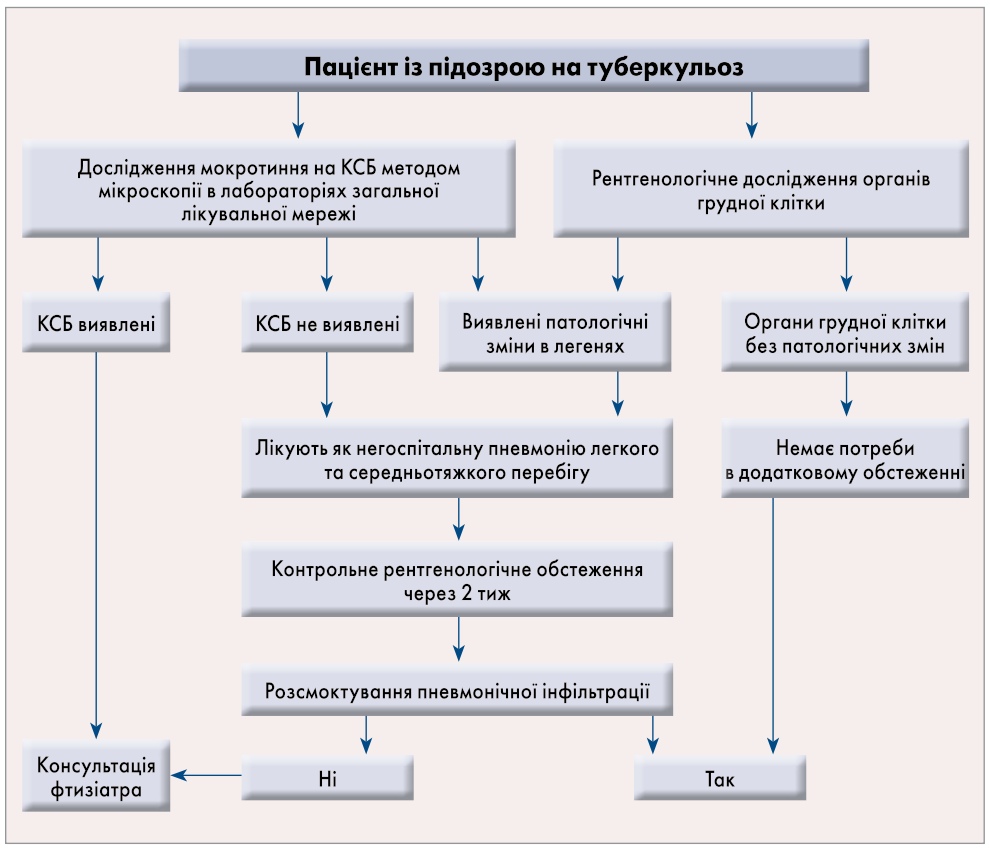


Рис. 2. Алгоритм ведення пацієнта з підозрою на туберкульоз

населення щодо профілактики, виявлення та лікування захворювання. Головне завдання боротьби з туберкульозом – запобігання новим випадкам інфікування та розвитку захворювання.

Виявлення хворих із підозрою на туберкульоз проводиться в лікувальних закладах первинної медичної допомоги та в будь-яких інших медичних закладах, а діагноз підтверджується в спеціалізованому протитуберкульозному закладі.

Існують два методи виявлення туберкульозу – активний та пасивний. До основних методів діагностики відносять рентгенологічні методи обстеження органів грудної клітки та мікроскопію мазка мокротиння на кислотостійкі бактерії (КСБ), а також анкетування. Додаткові методи включають загальний аналіз крові та сечі, томографію уражених частин легень (якщо є показання до її проведення), а також пробу Манту для дітей і підлітків.

На жаль, хворі на туберкульоз легень часто не мають скарг і суб'єктивно вважають себе здоровими. Іноді навіть поширене ураження легень із деструкцією легеневої тканини є несподіваною знахідкою при рентгенологічному дослідженні, проте при ретельному розпитуванні в таких хворих можна виявити деякі скарги.

До бронхолегеневих симптомів, що потребують обов'язкового обстеження на туберкульоз, належать: кашель сухий або з виділенням мокротиння >2 тиж, біль у грудній клітці, що пов'язаний із диханням, а також кровохаркання або легенева кровотеча. Існують також симптоми інтоксикації, які мають націлити лікаря на необхідність обстеження, як-от: фебрильна або субфебрильна температура тіла, схуднення, втрата апетиту, підвищена пітливість, слабкість, нездужання.

Населення з підвищеною ймовірністю захворювання на туберкульоз поділяють на групи соціального та медичного ризику. Перша охоплює осіб без визначеного місця проживання, затриманих та заарештованих при відправленні їх до ізоляторів тимчасового тримання, мігрантів, біженців, безробітних та ін. До другої відносять перш за все ВІЛ-позитивних осіб, хворих, які постійно приймають системні глюкокортикоїди, цитостатики тощо.

На превеликий жаль, не існує патогномонічних ознак туберкульозу, які можна виявити при фізикальному обстеженні. На рисунку 2 представлено алгоритм ведення пацієнта з підозрою на туберкульоз.

Важливо звернути увагу, що для проведення забарвлення мазка за Цілем-Нільсеном мокротиння потрібно збирати в одноразовий пластиковий контейнер в окремій кімнаті.

Дослідження, що призначене для діагностування латентної туберкульозної інфекції, – це тест вивільнення γ-інтерферону, який не слід застосовувати під час обстеження осіб із підозрою на туберкульоз, а також для виключення діагнозу туберкульозу.

До основних рентгенологічних синдромів туберкульозу відносять: синдром вогнищевої тіні, синдром дисемінації, синдром обмеженого затемнення, синдром субтотального або тотального затемнення, синдром кулястої тіні, а також синдром порожнини (кругле просвітлення, або кільцеподібна тінь; рис. 3).

**Асистент кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, кандидат медичних наук Антон Вікторович Рогожин** підкреслив важливість реалізації національних протитуберкульозних програм, відзначивши, що ефективними вони вважаються за умови, якщо вдається вилікувати не менш ніж 85% хворих на туберкульоз. Згідно з даними епідеміологічного дослідження міжнародних експертів, для стабілізації епідемічної ситуації щодо туберкульозу важливо досягнути показника ефективного лікування не менш ніж у 75% пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом. Цільовими показниками в рамках нової стратегії є:

• зниження рівня захворюваності на туберкульоз <10 випадків на 100 тис. населення;

• зменшення кількості смертей від туберкульозу на 95% (порівняно з 2015 р.);

• зниження показника захворюваності на 90% (порівняно з 2016 р.);

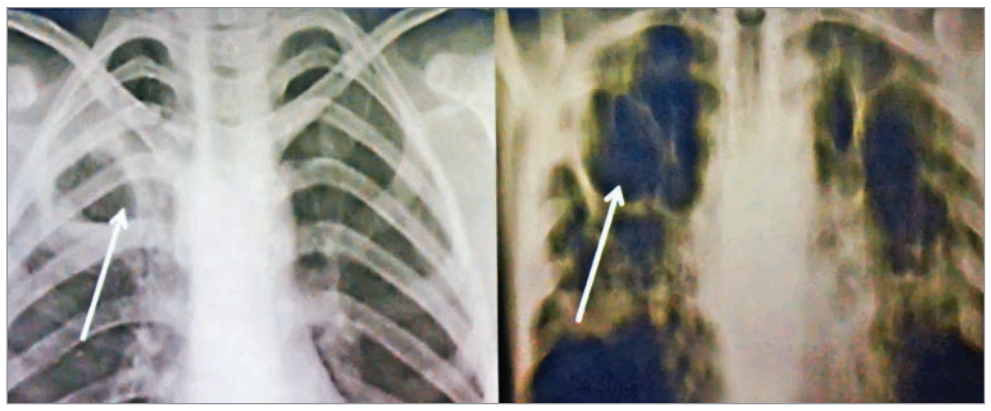


**Рис. 3. Синдром кільцеподібної тіні при туберкульозі**

**Рис. 4. Перерозподіл обсягів медичної допомоги пацієнтам із туберкульозом у рамках реформування охорони здоров'я**

*Примітки: ТБ – туберкульоз, ПМСД – первинна медико-санітарна допомога, ПТП – протитуберкульозні препарати.*

• жодна із родин не повинна мати катастрофічні витрати, пов'язані з туберкульозом.

Реформування протитуберкульозної допомоги є одним з пріоритетів реформи охорони здоров'я в Україні. Планується проведення перерозподілу обсягу медичної допомоги пацієнтам з туберкульозом. Зокрема, в центрах первинної медико-санітарної допомоги сімейні лікарі здійснюватимуть профілактику туберкульозу, обстеження на туберкульоз і проводитимуть контрольоване лікування (рис. 4).

З урахуванням зведених оцінок за AGREE II робоча група вибрала за основний прототип настанов видані у 2016 р. рекомендації NICE NG33 Tuberculosis, Prevention, diagnosis, management and service organization.

Наразі нормативним документом, який регламентує лікування хворих на туберкульоз, є наказ МОЗ від 04.09.2014 № 620, яким затверджено Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим «Туберкульоз». Також дозволено використовувати інші накази МОЗ у частинах, що не суперечать вищезазначеному документу.

Раціональний режим терапії та її організація – два основні принципи лікування хворих на туберкульоз. Дуже важливо переконатися, що пацієнт дійсно приймає ліки і що ці ліки якісні. Маршрут пацієнта з туберкульозом показаний на рисунку 5.

Відповідно до наказу МОЗ від 04.09.2014 № 620 розрізняють 5 терапевтичних категорій пацієнтів. У 2017 р. були переглянуті рекомендації ВООЗ з лікування туберкульозу, чутливого до протитуберкульозних препаратів. Рекомендована тривалість режиму терапії залишилася незмінною (6 міс). Інтенсивна фаза включає схему 2 HRZE, фаза продовження – 4 HR. Відповідно, препаратами першого ряду є ізоніазид (H), рифампіцин (R), піразинамід (Z), етамбутол (E). Згідно зі згадуваними вище рекомендаціями 2017 р., використання інтермітуючих схем, розроблених для застосування препаратів у режимі тричі на тиждень, не рекомендується в щоденному прийомі препаратів.

На початку XX ст. навесні чоловіки та жінки прикріплювали до свого одягу білу ромашку, щоб підтримати хворих на цю недугу. У ті часи саме ця квітка, т. зв. символ природного антибіотика, входила до складу ліків, якими намагалися лікувати хворих. На сьогодні медицина досягла значних успіхів у питаннях як діагностики, так і лікування, але туберкульоз усе ще залишається глобальною проблемою людства. Щоб подолати цю страшну епідемію, потрібно звернути увагу всього суспільства на своєчасну ранню діагностику, адже головне завдання боротьби з туберкульозом – це запобігання новим випадкам захворювання.

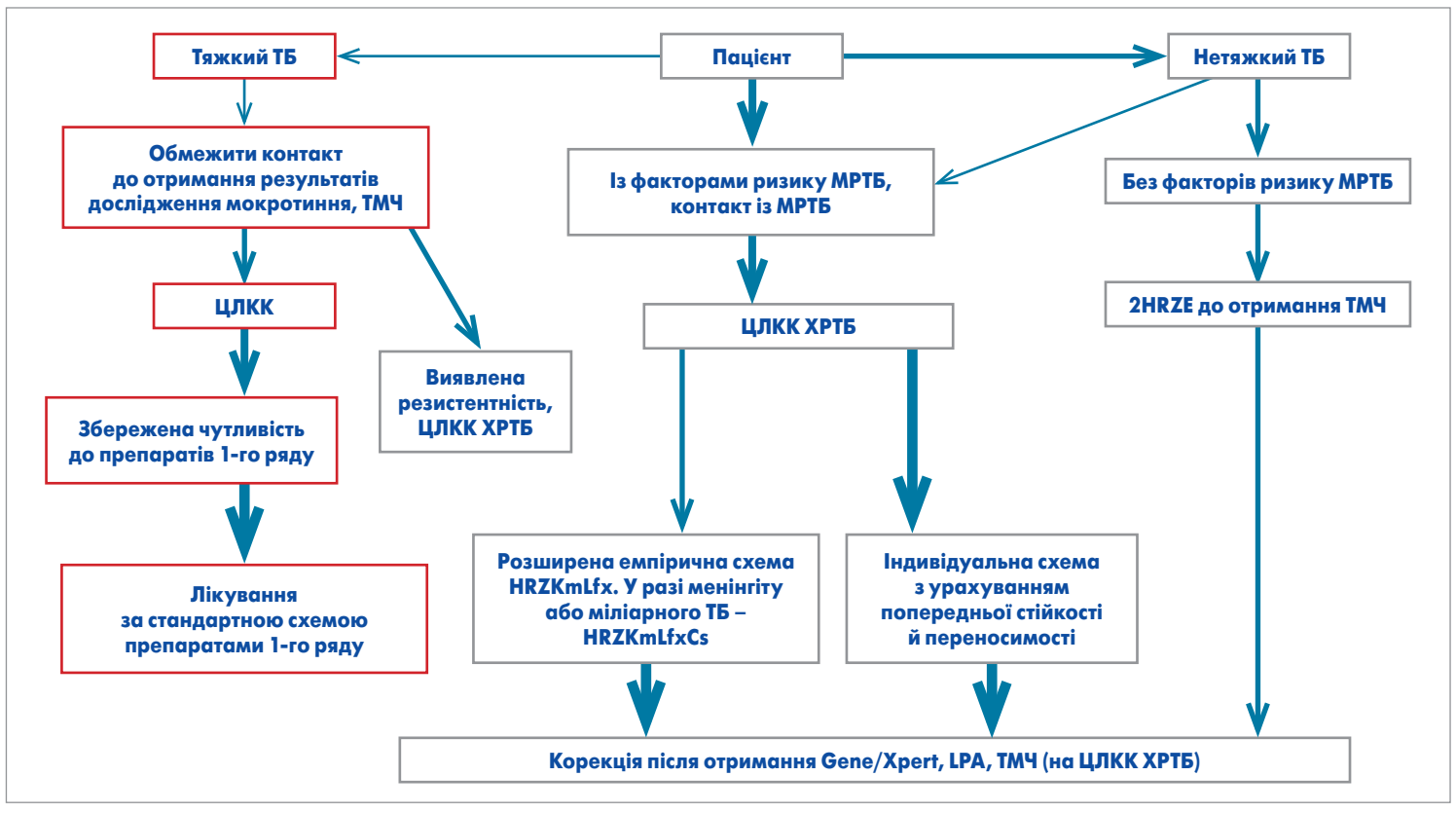



**Рис. 5. Маршрут хворого на туберкульоз**

*Примітки: МРТБ – мультирезистентний туберкульоз; ЦЛКК – центральна лікарсько-консультативна комісія; ХРТБ – хіміорезистентний туберкульоз; ТМЧ – тест медикаментозної чутливості.*

*Підготувала* ***Ольга Бублієва***

**ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!**


Р.П.: UA/10759/01/01; UA/10759/01/02 необмежений з 24.06.2015

**МЕПЕНАМ (меропенем) – *антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій, в тому числі нозокоміальних, викликаних резистентними бактеріями.***

*Легкість проникнення у стінки бактеріальної клітини, високий рівень стабільності до всіх серинових бета-лактамаз та виражена спорідненість з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP), пояснюють сильну бактерицидну дію меропенему проти широкого спектру аеробних та анаеробних бактерій.*

**МЕПЕНАМ** — *меропенем від лідера України у виробництві та просуванні антибактеріальних препаратів.*

- *збереження високої чутливості більшості збудників тяжких інфекцій[1];*
- *переважає іміпенем/циластатин за клінічною та бактеріологічною ефективністю і рідше викликає побічну дію (небажані явища)[2];*
- *меропенем — єдиний карбапенем, який можна застосовувати для лікування бактеріального менінгіту[3].*

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

# МЕПЕНАМ
MEPENAM

***Діюча речовина:*** *меропенем;* 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 0,5 г або 1,0 г;
**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін`єкцій.
**ПОКАЗАННЯ.**
Мепенам показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:
– пневмонії, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії;
– бронхолегеневих інфекцій при муковісцидозі;
– ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
– ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
– інфекцій під час пологів і післяпологових інфекцій;
– ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
– гострого бактеріального менінгіту.
Мепенам можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.
**ПРОТИПОКАЗАННЯ.**
Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів або цефалоспоринів).
**ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.**
Оральний та вагінальний кандидоз; ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція; діарея, блювання, нудота, біль у животі; висип, свербіж, кропив'янка; запалення, біль, тромбофлебіт; біль у місці ін'єкції та ін.



1. Turner P. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2005, 51 (4), 281-289.
2. Edwards S., Emmas C., Campbell H. et al. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. Curr. Med. Res. Opin., 2005, 21 (5), 785-794.
3. Zhanel, George G., et al. «Imipenem and meropenem: Comparison of in vitro activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects.» The Canadian Journal of Infectious Diseases 9.4 (1998): 215.



Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенам, порошок для розчину для ін'єкцій. Міжнародне непатентоване найменування: Meropenem. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).
Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 12.03.2019 р.

Ближче до людей
ARTERIUM

**В.В. Ващук**, к.м.н., **В.П. Андрющенко**, д.м.н., професор, **Т.П. Кирик**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, **Т.В. Хомченко**, Львівська обласна лікарня позалегеневого туберкульозу

# Карбапенеми і карбапенем-резистентна інфекція: що після карбапенемів?

В.В. Ващук

В.П. Андрющенко

**Карбапенеми відіграють надзвичайно важливу роль у сучасному арсеналі антибіотиків. Із багатьох сотень різних бета-лактамів карбапенеми мають найширший спектр активності та потужності стосовно грампозитивних і грамнегативних бактерій. У результаті вони часто використовуються як препарати останньої лінії («антибіотики останньої надії»), особливо в пацієнтів із надважкими формами інфекції або за підозри на резистентну флору [7, 28, 30]. K. Bush і співавт. (2016) зазначили, що впродовж 10 років у 65% випадків лікування інфекції застосовувалися бета-лактамні антибіотики, в тому числі в 11,2% – карбапенеми. Частота призначення останніх у США збільшилася за 10 років на 86% [6].**

На жаль, останніми роками поява патогенних мультирезистентних мікроорганізмів стала серйозною загрозою для всього класу карбапенемів. У низці нещодавніх досліджень доведено, що стійкість до карбапенему постійно зростає у всьому світі [1, 3, 8, 16, 18, 24, 29]. Незважаючи на загрозливу тенденцію, наше розуміння того, як найкраще використовувати ці сполуки, нині переосмислюється, особливо щодо інгібування лактамаз. У цьому контексті медичною спільнотою розглядається можливість застосування нових схем і режимів впровадження в практику нових захищених карбапенемів [7, 21, 28, 29].

У глобальному масштабі спостерігається постійне збільшення частоти антибіотикорезистентних грамнегативних інфекцій, у тому числі продуцентів карбапенемаз. Карбапенемази включають різні бета-лактамази, які можуть гідролізувати карбапенеми, а також пеніциліни, з варіабельним гідролізом цефалоспоринів та азтреонаму. Зазвичай активність цих ферментів не пригнічується традиційними інгібіторами бета-лактамаз (клавулановою кислотою, тазобактамом і сульбактамом) [23].

Лише декілька антимікробних агентів безпечні та ефективні при лікуванні цих інфекцій, розроблення та впровадження в практику нових, більш потужних агентів не встигає за швидкістю виникнення і поширення резистентності. Багатопрофільні резистентні фенотипи, стійкі до дії цефалоспоринів, аміноглікозидів і фторхінолонів, характерні для більшості карбапенем-стійких ізолятів. Тому клініцисти стикаються зі складними рішеннями щодо оптимізації терапії таких пацієнтів [19]. У таблиці 1 наведено основні антибіотики, що застосовуються при мультирезистентній інфекції.

Наприкінці 1960-х рр., коли з'явилися штами, які продукують бета-лактамази, що призвело до втрати ефективності пеніциліну, розпочався серйозний активний пошук сполук – інгібіторів бета-лактамаз. Нарешті наприкінці 1970-х рр. було винайдено перші інгібітори лактамаз, такі як оліванова кислота, яка продукується грампозитивною бактерією *Streptomyces clavuligerus*. Через хімічну нестабільність і погане проникнення в клітину бактерії ця сполука не мала перспективи застосування в клінічній практиці. Незабаром після цього були виявлені два нові інгібітори лактамази: клавуланова кислота з бактерій *S. clavuligerus*, перший клінічно активний інгібітор бета-лактамаз, і тієнаміцин з бактерій *S. cattleya*. Тієнаміцин був першим карбапенемом і в кінцевому підсумку став базисною сполукою для всіх інших карбапенемів. З часом у медичну практику впроваджено карбапенеми, які включали агенти проти синьогнійної палички, метицилінрезистентного стафілокока (MRSA) (наприклад, катіонні та дитіокарбамат-карбапенеми), карбапенеми для перорального застосування, тринім-карбапенеми, подвійні хінолоніл-карбапенеми та ін. [7].

Унаслідок значної варіабельності карбапеназорезистентні грамнегативні бактерії (КРГНБ) асоціюються з незадовільними результатами лікування, в тому числі зі збільшенням показників смертності, повторних госпіталізації та вартості лікування. Смертність від інвазивних інфекцій, спричинених КРГНБ, становить від 26 до 44%. Варіанти лікування КРГНБ обмежені, оскільки резистентність до різних класів антимікробних препаратів пов'язана з різними механізмами резистентності, включно з ефлюксними насосами, ферментативною деградацією, мутаціями поринів та зміною мішеней, які зазвичай наявні на додаток до дії карбапенемаз. Як наслідок, відсутній очікуваний ефект препаратів першого ряду, і терапевтичними варіантами залишаються лише старі токсичні речовини, такі як поліміксини й аміноглікозиди [23].

R.H. Rida і співавт. (2018) провели дослідження з виявлення резистентних до карбапенему штамів серед 210 клінічних ізолятів та грамнегативних бактерій (ГНБ), виділених із поверхонь середовища медичних закладів (150 ізолятів) і повітря (110 ізолятів). Загальна частка випадків резистентності КРГНБ становила 12,1% (30/247). Стійкість до іміпенему дорівнювала 8,1% (20/247), натомість до ертапенему та меропенему – 3,5% (8/226) та 0,8%(2/247) відповідно. Найбільшу частоту резистентних штамів верифіковано у відділеннях інтенсивної терапії (52,9%). Карбапенем-резистентні ізоляти серед *Enterobacteriaceae* відзначили у 13,2% випадках, *Klebsiella spp.*– 14,4%, *E. coli* – у 9,8%. У 23,3% ізолятів були позитивними тести на наявність метало-бета-лактамаз. Усі ізоляти з *Enterobacteriaceae* мали індекс резистентності до антибіотиків >0,2, а в *Pseudomonas* – у середньому 0,2. ГНБ були виділені зі зразків повітря в 17,2% і 14% з навколишнього середовища відповідно. Автори зазначили, що 18,5% грамнегативних штамів були отримані зі зразків, зібраних вранці, тоді як 8,7% – зі зразків, зібраних опівдні. Це дає можливість зробити припущення, що часовий проміжок між очищенням і тестуванням є провідним чинником, і привертає увагу до важливості регулярного прибирання. Частка карбапенем-резистентних ГНБ, виділених з мазків поверхонь медичних закладів, дорівнювала 25%, що може стати в подальшому одним із чинників, які ускладнюють лікування нозокоміальних інфекцій. Оскільки ці поверхні є резервуарами перехресної трансмісії інфекцій, дезінфікуючі засоби для прибирання слід ретельно перевіряти за якістю та концентрацією [26]. Подібні дані і думки висвітлені в роботі Лернера і співавт. (2013) [16].

У Німеччині Комітет з гігієни і профілактики інфекції в лікувальних закладах (KRINKO) рекомендує класифікувати *Enterobacteriaceae* (насамперед, *E. coli* і *K. pneumoniae*), неферментуючі штами *P. aeruginosa* та *A. baumannii* на категорії 3- і 4-мультирезистентні ГНБ (3-MRGN і 4-MRGN), згідно з антибіотикограмами, відповідно до таких 4 груп антибіотиків: фторхінолонів, піперациліну/тазобактаму, цефалоспоринів III покоління і карбапенемів, оскільки наведені сполуки є принципово важливими антибіотиками для лікування грамнегативних проблемних збудників. Так, категорія 4-MRGN бактерій не чутлива до всіх 4 груп антибіотиків, відповідно 3-MRGN – до трьох груп, 2-MRGN – до двох, останню рекомендують застосовувати у немовлят і дітей [30].

Європейський центр профілактики та боротьби із захворюваннями (ECDC) наводить низку чинників ризику колонізації КРГНБ:

- перебування в лікарні (принаймні одну ніч) за попередні 12 міс;
- пацієнти на діалізі або хіміотерапії впродовж попередніх 12 міс;
- відома попередня колонізація КРГНБ;
- тривалі контакти (догляд, лікування) за пацієнтом з колонізацією КРГНБ.

Інші відомі чинники ризику – локальна поширеність збудників, вік, цукровий діабет, лікування в РАВ, інвазивні процедури та попереднє застосування цефалоспоринів, фторхінолонів або карбапенемів.

Якщо верифікуються один або декілька із цих критеріїв, ECDC рекомендує ізолювати пацієнта

**Продовження на стор. 32.**

Таблиця 1. **Антибіотики, що застосовуються при грамнегативній мультирезистентній інфекції (Lubert C. et al., 2016)**

| Клас | Антибіотики | Звичайне дозування | Зміна дозування при карбапенем-резистентній флорі | Токсичність |
|---|---|---|---|---|
| Карбапенеми | Меропенем | 1000 мг в/в кожні 8 год | 2000 мг в/в кожні 8 год | Флебіти, алергія, головний біль, гастроінтестинальна симптоматика, судоми |
| | Ертапенем | 1000 мг в/в кожні 24 год | | Флебіти, алергія, головний біль, гастроінтестинальна симптоматика, судоми, підвищення печінкових показників |
| Поліміксин | Колістин | Початкова доза 9-12 млн МО, підтримувальна доза 6-12 млн МО (розділити на 2-3 прийоми на добу) | | Нефротоксичність, нейротоксичність |
| Аміноглікозиди | Гентаміцин | 5 мг/кг в/в 1 р/добу | 7-10 мг/кг | Нефротоксичність, ототоксичність |
| | Тобраміцин | 5 мг/кг в/в 1 р/добу | 7-10 мг/кг | Нефротоксичність, ототоксичність |
| | Амікацин | 10 мг/кг в/в 1 р/добу | 15 мг/кг | Нефротоксичність, ототоксичність |
| Гліцицикліни | Тигециклін | Початкова доза 100 мг в/в, підтримувальна доза 50 мг в/в кожні 12 год | Початкова доза 200 мг в/в, підтримувальна доза 100 мг в/в кожні 12 год | Нудота, блювання, діарея |
| Епоксиди | Фосфоміцин | 3,0 г одноразово перорально | 1-16 г в/в на добу (розділити на 2-4 прийоми) | Гастроінтестинальна симптоматика, головний біль, гіпокаліємія |
| Цефалоспорини + інгібітори бета-лактамаз | Цефтазидим (2 г) + авібактам (0,5 г) | В/в 2 р/добу | | Нудота, блювання |
| | Цефтолозан (1 г) + тазобактам (0,5 г) | В/в кожні 8 год | Двократне підвищення дозування в/в кожні 8 год | Головний біль, гастроінтестинальна симптоматика, підвищення печінкових показників |

**В.В. Ващук**, к.м.н., **В.П. Андрющенко**, д.м.н., професор, **Т.П. Кирик**, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, **Т.В. Хомченко**, Львівська обласна лікарня позалегеневого туберкульозу

# Карбапенеми і карбапенем-резистентна інфекція: що після карбапенемів?

**Продовження. Початок на стор. 31.**

до отримання негативних результатів скринінгу. Профілактична ізоляція осіб – потенційних носіїв бактерій 4-MRGN після можливого контакту із системою охорони здоров'я в країнах з високим рівнем ендемічності або з доведеним носійством є ефективною складовою алгоритму лікування. Найважливіший час – період тривалістю принаймні 24 год між початком забору бактеріальної культури та отриманням результатів чутливості. Проте сучасні експрес-тести дозволяють значно скоротити час очікування. Згідно з даними літератури, практично важко досягти профілактичної ізоляції на загальнодержавній основі [28, 30].

З категорії 3-MRGN у більшості випадків *Enterobacteriaceae* є чутливими до карбапенемів (препарати вибору при тяжких інфекціях). Залежно від вогнища та ступеня тяжкості інфекції після підтвердження чутливості можна використовувати такі препарати, як триметоприм/сульфаметоксазол, нітрофурантоїн, фосфоміцин, аміноглікозиди і, можливо, навіть тетрацикліни. У випадку верифікації неферментуючих бактерій ситуація ускладнюється, вибір антибактеріального препарату залежить від антибіотикограми.

Стосовно лікування категорії 4-MRGN позитивним моментом є те, що 4-MRGN верифікується рідко, але асоціюється з високими показниками смертності (понад 30%). Вони стійкі до карбапенемів, піперациліну/тазобактаму, цефалоспоринів III покоління і хінолонів. Унаслідок майже тотальної стійкості вкрай ускладнюється лікування пацієнтів з важкими системними інфекціями. Запропоновано низку варіантів лікування КРГНБ, вибір рекомендується проводити відповідно до даних антибіотикограми: комбінована терапія з тигецикліном, поліміксином, двома карбапенемами [14, 30].

Останній варіант – застосування подвійних карбапенемів – трактується як одна з опцій лікування важких карбапенем-резистентних інфекцій. Для лікування КРГНБ запропоновано комбінацію двох синергічних карбапенемів (ертапенем плюс меропенем, дорипенем або іміпенем), окремо або в поєднанні з іншими антибіотиками. У контексті інфекцій, спричинених резистентними штамами мікроорганізмів, особливо стійких до карбапенемів, значення подібної схеми застосування двох карбапенемів, одним з яких є ертапенем, доведено результатами досліджень. Ертапенем використовується як індикатор активності карбапенемази внаслідок його швидшого гідролізу порівняно з іншими препаратами групи карбапенемів. Оскільки карбапенемази мають підвищену спорідненість до ертапенему, останній вважається найменш дієвим агентом проти карбапенем-резистентних ізолятів, які продукують карбапенемазу, і відіграє роль субстрату захисту активності інших карбапенемів [1, 10, 11, 15, 31]. Ці властивості є підставою до застосування комбінованої терапії карбапенемами [1, 14].

Утім, хоча ці дані є обнадійливими, вони обмежуються дослідженнями in vitro, звітами про окремі випадки захворювань та обмеженими серіями випадків [13, 22]. Проблема верифікації і лікування інфекцій, спричинених КРГНБ, потребує подальших досліджень. Наявні дані в більшості випадків отримані in vitro і трактуються за різними критеріями. Порогові значення досліджуваних ізолятів класифікуються як стійкі, часто відрізняються від інших міжнародних стандартів. Наприклад, ізолят можна класифікувати як стійкий відповідно до клінічних та лабораторних стандартів конкретного закладу (інституту, лабораторії тощо), але він трактується як проміжний згідно зі стандартами іншого. За визначенням, «проміжний» означає, що висока доза терапії може бути успішною. Для того щоб рекомендації мали силу, дослідження слід проводити за однотипним сценарієм, з визначенням чутливості відповідних збудників до максимальної кількості антибіотиків, які використовуються, в тому числі разом з виявленням механізмів резистентності. Дані більшості досліджень ґрунтуються на результатах невеликої когорти пацієнтів. Навіть у дослідженнях із чітко визначеними основними препаратами порівняння часто фігурують інші антибіотики як супутні ліки [30].

Ключові напрями сучасної стратегії лікування КРГНБ-інфекцій такі:

• для 4-MRGN доступні різні речовини, серед них аміноглікозиди, фосфоміцин, колістин, тигециклін, нові комбінації інгібіторів бета-лактамаз із цефалоспоринами та карбапенемами;

• на сьогодні доказові дані про лікування цих інфекцій наводяться переважно за результатами досліджень in vitro та ретроспективних клінічних досліджень; рекомендації, таким чином, мають обмежену силу;

• необхідні нові проспективні рандомізовані клінічні дослідження з порівняння різних методів лікування при інфекціях, спричинених патогенами з подібним механізмом резистентності;

• при визначенні схеми антибіотикотерапії слід керуватися даними антибіотикограми;

• у випадках важких інфекцій, за можливості, залучати фахівців з інфекційних хвороб, мікробіологів і фармакологів [30].

Можливі схеми лікування інфекції 4-MRGN наведені в таблиці 2.

Нещодавня поява резистентних до колістину ГНБ призвела до відновлення інтересу стосовно комбінацій антибіотиків з тривалий час існуючими середниками для лікування тяжких клінічних випадків [5]. L. Okdah і співавт. (2018) провели дослідження in vitro з порівняння активності комбінацій колістину із сульфадіазином, сульфаметоксазолом, триметопримом/сульфаметоксазолом, триметопримом і встановили, що вищий показник синергізму має комбінація колістин + сульфадіазин (92,7%) стосовно резистентних до колістину штамів бактерій. Інші комбінації мали значно нижчий рівень ефективності, в комбінаціях колістин + сульфаметоксазол, колістин + триметоприм і колістин + триметоприм/сульфаметоксазол ефект синергізму становив 33,3; 47,3 і 31,5% відповідно. Згідно з отриманими результатами автори зазначили, що комбінація колістин + сульфадіазин може бути виправданою в пацієнтів з полірезистентною бактеріальною інфекцією, які не підлягають лікуванню лише колістином [21].

Стійкість до колістину, поліпептидного препарату, який використовується як засіб останньої інстанції проти інфекцій, спричинених мультирезистентними ГНБ та штамами з розширеною медикаментозною резистентністю, включно зі стійкими до карбапенему ізолятами *Enterobacteriaceae* (КРЕ), різко звужує можливості та вибір варіантів лікування і навіть може призвести до трансформації збудників у панрезистентні штами. T. Brennan-Krohn і співавт. (2018) досліджували синергічну активність колістину в комбінації з 19 антибіотиками стосовно 20 ізолятів *Enterobacteriaceae*, з-поміж яких 15 були продуцентами карбапенемаз. Встановлено, що 18 із 19 комбінацій продемонстрували синергічний ефект проти ≥2 ізолятів, а 4 найефективніші комбінації (колістин у поєднанні з лінезолідом, рифампіцином, азитроміцином та фузидиновою кислотою) виявили свою активність проти ≥90% штамів. Автори зазначили, що колістин у комбінації з низкою антибіотиків демонструє синергізм проти резистентних до колістину штамів. Це свідчить про те, що він може чинити субінгібіторну проникаючу дію на зовнішню мембрану ГНБ навіть в ізолятах, які до нього резистентні. Це дозволяє припустити, що комбінована терапія колістином може бути багатообіцяючим перспективним напрямом лікування пацієнтів, інфікованих грамнегативними патогенами з розширеною резистентністю до колістину [5].

З іншого боку, дані досліджень свідчать про ефективність поєднання високих доз меропенему з колістином або тигецикліном для лікування інфекцій, спричинених КРГНБ. Наведені асоціації антибіотиків знижують смертність у пацієнтів із небезпечними для життя системними інфекціями, але переваги меропенему можна очікувати лише в разі значень мінімальної інгібуючої концентрації (МІК), близьких до рівня чутливості резистентних бактерій. Умови, які спричиняють появу КРГНБ, – постійний селективний тиск попередніх курсів антибактеріальної терапії та госпітальний шлях трансмісії. Колістин залишається основою антимікробної хіміотерапії для КРГН-інфекцій [9]. З огляду на тривожне зростання резистентності до колістину в регіонах з високими ендемічними показниками необхідно вирішити питання коректного використання цього препарату в регіонах, де часто спостерігаються КРГН-інфекції [14].

Попри зростання антибіотикорезистентності бактерій у всьому світі карбепенеми і далі демонструють кращий антимікробний спектр in vitro, ніж доступні пеніциліни, цефалоспорини та комбінації бета-лактамів з інгібіторами бета-лактамаз. Назагал іміпенем, паніпенем та дорипенем є високоактивними стосовно грампозитивних бактерій. Меропенем, ертапенем і дорипенем ефективніші проти грамнегативних штамів. Є деякі відмінності між карбапенемами, Так, ертапенем має дещо обмежений спектр дії, оскільки він не такий активний, як іміпенем або меропенем, проти *P. aeruginosa*. Меропенем не такий потужний, як іміпенем або дорипенем, проти *A. baumannii*. Дорипенем характеризується нижчими МІК, ніж іміпенем та меропенем, проти *P. aeruginosa* й *A. baumannii*. Дорипенем найменш чутливий серед карбапенемів до гідролізу карбапенемазами, у порівнянні з іміпенемом гідроліз дорипенему повільніший у межах від 2 до 150 разів. Унікальність

Таблиця 2. **Схеми антибіотикотерапії залежно від резистентності збудника (Gilbert D.N. et al., 2017)**

| Карбапенемази | Чутливість/резистентність | | Схеми антибіотикотерапії |
|---|---|---|---|
| **4-MRGN. Мультирезистенті/карбапенем-резистентні *Enterobacteriaceae* (*E. coli, K. pneumoniae*)** | | | |
| Метало-бета-лактамази | Аміноглікозид-чутлива | | Аміноглікозид + меропенем |
| | Фторхінолон-чутлива | | Фторхінолон + меропенем |
| | Аміноглікозид-резистентна | Колістин-чутлива | Колістин + меропенем |
| | | Тигециклін-чутлива | Тигециклін + меропенем |
| | | Цефтазидим-/авібактам-чутлива | Цефтазидим/авібактам + азтреонам |
| *K. pneumoniae* – карбапенемази | Аміноглікозид-чутлива | | Аміноглікозид + меропенем |
| | Фторхінолон-чутлива | | Фторхінолон + меропенем |
| | Аміноглікозид-резистентна | Колістин-чутлива | Колістин + меропенем |
| | | Тигециклін-чутлива | Тигециклін + меропенем |
| | | Цефтазидим-/авібактам-чутлива | Цефтазидим/авібактам |
| Оксациліназа (OXA-48) | | Цефтазидим-/авібактам-чутлива | Цефтазидим/авібактам |
| Терапія резерву | Фосфоміцин-чутлива | | Фосфоміцин + меропенем |
| | Колістин-чутлива | | Колістин + ертапенем + меропенем |
| | Колістин-резистентна | | Ертапенем + меропенем |
| **4-MRGN. Мультирезистентні *P. aeruginosa*** | | | |
| Не визначені | Цефтолозан-/тазобактам-чутлива | | Цефтолозан/тазобактам + колістин |
| | Цефтазидим-/авібактам-чутлива | | Цефтазидим/авібактам + колістин |
| | Цефтолозан-/тазобактам- і цефтазидим-/авібактам-резистентна | | Колістин + меропенем |
| Метало-бета-лактамази | Азтреонам-чутлива | | Азтреонам |
| | Азтреонам-резистентна | | Колістин + меропенем |
| | Цефтазидим-/авібактам-/азтреонам-чутлива | | Цефтазидим/авібактам + азтреонам |
| **4-MRGN. Мультирезистентні *Acinetobacter baumannii*** | | | |
| | Колістин-чутлива | | Колістин + меропенем (іміпенем) |
| | Колістин- і тигециклін-чутлива | | Колістин + тигециклін |
| | Терапія резерву | | Колістин + меропенем + ампіцилін/сульбактам |
| | | | Колістин + меропенем + тигециклін |
| | Терапія резерву (альтернатива) | | Міноциклін + меропенем + колістин |
| | | | Міноциклін + колістин |

застосування меропенему полягає в тому, що при поєднанні з клавулановою кислотою він ефективно впливає на *M. tuberculosis* – бактерію, яка зазвичай не є чутливою до бета-лактамів. Ця здатність інгібувати активність або повністю знищувати *M. tuberculosis*, ймовірно, є властивістю інших карбапенемів, оскільки дослідження в цій царині тривають [4, 10, 11, 17].

Карбапенеми можна також комбінувати з іншими антимікробними препаратами для лікування тяжких інфекцій. Комбінована терапія є предметом інтенсивного інтересу, оскільки виникнення мультирезистентних патогенів часто вимагає лікування пацієнтів кількома антибіотиками одночасно [5, 7]. Перелік комбінацій антибактеріальних препаратів, які досліджували in vitro, наведено в таблиці 3.

Деякі комбінації демонструють позитивні впливи, такі як розширення спектра дії або додатковий ефект синергізму. Побічними проявами в разі комбінованої терапії є підвищена стійкість бактерій до одного з препаратів, які застосовуються в комбінації, а також відсутність синергізму або адитивності. Обговорення і дискусія щодо переваг та недоліків комбінованої терапії карбапенемами дотепер тривають у літературних джерелах [7].

Більшість наявних карбапенемів характеризуються низьким рівнем біодоступності при прийомі всередину, тому застосовуються в основному внутрішньовенно, іміпенем/циластатин та ертапенем також можна вводити внутрішньом'язово. Як і у випадку з іншими бета-лактамами, всі карбапенеми переважно екскретуються нирками. Карбапенеми виявляють унікальні фармакологічні властивості й зазвичай використовуються для лікування ускладнених бактеріальних інфекцій. Карбапенеми часто комбінуються з препаратами, прицільно активними стосовно грампозитивних бактерій, у випадках емпіричного лікування пацієнтів із серйозними госпітальними інфекціями невизначеної бактеріальної етіології [21]. Як і інші антибактеріальні агенти, у невеликої кількості пацієнтів вони можуть спричиняти явища нефро-, нейротоксичності й імуномодуляції, змінювати мікрофлору кишечнику та призводити до селекції карбапенем-резистентних штамів бактерій.

Таблиця 3. **Ефективність комбінованої терапії карбапенемами, доведена in vitro (Papp-Wallace K.M. et al., 2011)**

| Антибіотик 1 | Антибіотик 2 | Бактерії | Ефект |
|---|---|---|---|
| Дорипенем або іміпенем | Ванкоміцин | MRSA | + |
| Дорипенем | Тейкопланін | MRSA | + |
| Іміпенем | Лінезолід | MRSA | + |
| Іміпенем | Тейкопланін | VRSA | + |
| Меропенем | Левофлоксацин | *S. pneumoniae* | + |
| Меропенем | Рифампіцин | *S. pneumoniae* | + |
| Іміпенем або меропенем | Клавуланова кислота | *Nocardia brasiliensis* | – |
| Меропенем | Клавуланова кислота | *Mycobacterium tuberculosis* | – |
| Меропенем | Ципрофлоксацин | *A. baumannii* | + |
| Іміпенем або меропенем | Колістин (і сульбактам) | *A. baumannii* | + |
| Меропенем | Сульбактам | *A. baumannii* | + |
| Іміпенем | Азитроміцин | *A. baumannii* | + |
| Іміпенем | Рифампіцин | *A. baumannii* | + |
| Іміпенем | Поліміксин В | *A. baumannii* | – |
| Іміпенем | Амікацин | *A. baumannii* | – |
| Карбапенем | Фторхінолон | *P. aeruginosa* | + |
| Іміпенем | Тахіплезин | *P. aeruginosa* | + |
| Меропенем або іміпенем | Колістин | *P. aeruginosa* | +/– |
| Карбапенем | Аміноглікозид | *P. aeruginosa* | – |
| Меропенем | Поліміксин В | *P. aeruginosa* | – |
| Іміпенем або меропенем | Тобраміцин/ рифампіцин | *B. cepacia* | + |
| Іміпенем або меропенем | Ципрофлоксацин | *B. cepacia* | + |
| Іміпенем | Колістин | МБЛ *K. pneumoniae* | + |
| Іміпенем | Тигециклін | БЛРС *K. pneumoniae* та *E. coli* | – |
| Іміпенем | Гентаміцин | БЛРС *K. pneumoniae* та *E. coli* | – |

*Примітки: + комбінації, які довели позитивний ефект, адитивну або синергічну дію, розширення спектра; – негативний ефект, в тому числі збільшення резистентності до одного препарату в комбінації, а також відсутність синергії або адитивності та деформаційної залежності; VRSA – ванкоміцин-резистентний S. aureus; МБЛ – метало-бета-лактамази; БЛРС – бета-лактамази розширеного спектра.*

Пероральні карбапенеми вводяться в організм у вигляді проліків для покращення всмоктування в шлунково-кишковому тракті. Ці проліки активуються ферментами організму людини в стінці кишки або печінці. Переваги пероральних карбапенемів – можливість лікування в позалікарняних умовах та уникнення недоліків парентерального введення, як-от неможливість самостійного здійснення ін'єкції пацієнтом, необхідність суворого дотримання правил асептики й антисептики, дискомфорт лікування.

Тебінем/півоксил – перший пероральний карбапенем, який застосовується в Японії. Препарат активний стосовно грампозитивних бактерій, а також *Enterobacteriaceae*, не впливає на MRSA і *P. aeruginosa*; добре всмоктується в кишечнику, період напіврозпаду становить 0,3-0,5 год. Тебіпенем широко застосовують для лікування ЛОР-інфекцій і в педіатричній практиці [2].

Подальша розробка нових карбапенемів, у тому числі для перорального введення з підвищеною проникністю крізь бактеріальну зовнішню мембрану, – це ще один напрям досліджень. Альтернативні інгібітори з різними хімічними властивостями в поєднанні з карбапенемами – ключ для протидії метало-бета-лактамазам [7, 22]. Комплексне опрацювання одночасно парентеральних та оральних композицій одного й того ж нового карбапенему, що дозволяє перейти від парентеральної до пероральної терапії, може сприяти ранньому лікуванню в амбулаторних умовах, знизити його вартість та зменшити ризик перехресної стійкості до наявних парентеральних карбапенемів при нозокоміальних патогенах [22].

Тривалість антибактеріальної терапії персистуючих хірургічних інфекцій залишається невизначеною, більшість довідників рекомендує період лікування від 7 до 10 днів. Збільшення термінів застосування антибіотиків є незалежним чинником трансформації інфекції і зростання смертності. В епоху мультирезистентності емпірична терапія має бути дуже виваженою [27].

Слід зазначити, що наявність системних захворювань при ускладнених хірургічних інфекціях не вимагає тривалого курсу антимікробної терапії при досягненні контролю над джерелом інфекції. У більшості хірургічних хворих з надмірно тривалим застосуванням карбапенемів було виконано багато повторних операцій, що свідчить про труднощі контролю джерела інфекції. Фактично в усіх пацієнтів з перитонітом та надмірно тривалим застосуванням карбапенемів контроль джерела інфекції був неадекватним, що є одним з основних чинників незадовільних результатів лікування. Тривале антимікробне лікування широкого спектра не сприяє контролю за джерелами хірургічної інфекції. З'являється все більше доказів того, що тривала антибактеріальна терапія не є корисною для критично хворих пацієнтів і її негативні прояви можуть перевищувати малоймовірні переваги для пацієнта [4, 17, 18, 25, 27, 31].

Обнадійливими є дані клінічних досліджень нових антибіотиків групи карбапенемів. M. Castanheira і співавт. (2017) оцінювали ефективність нового захищеного карбапенему, меропенему/ваборбактаму, стосовно 14 304 грамнегативних клінічно значимих ізолятів, у тому числі резистентних до карбапенемів штамів *Enterobacteriaceae*, зібраних у різних частинах світу впродовж 2014 року. Доведено, що меропенем/ваборбактам інгібує 99,1 та 99,3% із 10 426 штамів *Enterobacteriaceae* при концентрації ≤1 і ≤2 мкг/мл відповідно, натомість меропенем інгібує 97,3 і 97,7% цих ізолятів при однакових концентраціях. Найвищу активність меропенему/ваборбактаму стосовно карбапенем-резистентних і полірезистентних ізолятів спостерігали в США, обмежену активність стосовно штамів, продукуючих метало-бета-лактамази й оксацилінази, – у більшості країн Азіатсько-Тихоокенського регіону та Європи. Автори зазначили, що активність меропенему/ваборбактаму була подібною до такої меропенему стосовно *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, сучасних ізолятів *Enterobacteriaceae*, зібраних у всьому світі. Водночас активність досліджуваної комбінації була вищою в порівнянні з такою меропенему та більшості інших агентів стосовно ізолятів, які продукують карбапенемази (останні часто є полірезистентними) [20]. На додачу до меропенему/ваборбактаму ще три агенти, активні проти КРГНБ, досліджуються на останній клінічній стадії: іміпенем/релебактам, плазоміцин (аміноглікозид) і цефідеркол (цефалоспорин) [23]. Тривають дослідження нової групи карбапенемів – тринемів. Тринем-карбапенеми – це трициклічні бета-лактами, які мають подібну до пеніцилінів, цефалоспоринів хімічну структуру (наприклад, санфетринем). Характерною їх особливістю є можливість разом з фагоцитами проникати в клітини, а отже, знищувати внутрішньоклітинних збудників [7].

Ще одним з напрямів подолання КРГНБ є багатопрофільне індивідуальне лікування пацієнтів. Слід зауважити, що інфекції, зумовлені КРГНБ, більше не обмежуються тільки когортами пацієнтів високого ризику (гематологічні злоякісні новоутворення, захворювання легень, трансплантації органів). Дедалі частіше ці інфекції виникають у пацієнтів в інших відділеннях. Відзначається надзвичайна потреба в координованих міждисциплінарних зусиллях і тісній співпраці експертів різного профілю, що мають бути спрямовані на розробку раціональних схем антимікробної терапії на основі швидкої верифікації чутливості бактерій і феномену їх резистентності. Це сприятиме своєчасному початку ефективної терапії та дозволить запобігти непотрібному призначенню антибактеріальних засобів резерву [9].

Неоднорідність патогенних мікроорганізмів (різні види, що широко відрізняються профілем резистентності) та різноманітність супутніх чинників, наявних у пацієнтів, разом із різними ефектами взаємодії ліків ускладнюють формулювання загальних рекомендацій щодо лікування. Більшість авторів посилаються на відсутність високоякісних даних рандомізованих клінічних досліджень, тому кожен конкретний фактор, який залежить як від пацієнта, так і від характеристики патогенів, слід оцінювати індивідуально. Рекомендується, коли це можливо, для лікування тяжких інфекцій, спричинених резистентними до карбапенему ГНБ, застосовувати ≥2 антибіотики з доведеною in vitro ефективністю. Слід враховувати спектр ефекту і місце дії, показання та протипоказання. Одним з антибіотиків може бути карбапенем, класифікований як проміжний. У цьому випадку препарат застосовується в максимально допустимій дозі [12]. Зазначається, що для лікування пацієнтів, інфікованих мультирезистентними збудниками, слід залучати міждисциплінарну групу – фахівців з інфекційних хвороб, мікробіологів та клінічних фармакологів. Відповідальність команди полягатиме в коригуванні лікування антибіотиками в конкретного пацієнта на основі клінічних висновків (тяжкість захворювання, супутня патологія), оцінка мікробіологічної ефективності, фармакодинаміки та фармакокінетики [30].

Отже, зростаюча частота стійких грамнегативних інфекцій в цілому зумовила критичну потребу в нових антибактеріальних засобах. Широке застосування карбапенемів і зростання кількості полірезистентних штамів бактерій вказують на необхідність пошуку шляхів запобігання некоректного та надмірного використання представників цього класу антибіотиків, контролю інфекції та скринінгу резистентності до карбапенемів на постійній основі [16, 26]. Зусилля слід спрямувати на глобальні програми зі сповільнення феномену резистентності бактерій шляхом винайдення не тільки нових антибіотиків, а й нових інгібіторів бета-лактамаз широкого спектра, які пригнічували б функцію більшості проблемних ферментів, у тому числі цефалоспоринази, карбапенемаз та ін. [6, 9]. Останні суттєво обмежують терапевтичні можливості антибактеріального лікування.

## Висновки

Карбапенеми відіграють надзвичайно важливу роль у сучасному арсеналі антибіотиків. За останні роки поява патогенних мультирезистентних мікроорганізмів, у тому числі до карбапенемів, стала серйозною загрозою для цього класу антибіотиків.

У контексті інфекцій, спричинених резистентними штамами мікроорганізмів, особливо стійких до карбапенемів, набувають значення схеми застосування двох карбапенемів, ефективність яких доведена результатами досліджень, оскільки один з карбапенемів відіграє роль субстрату захисту активності іншого, що є підґрунтям до застосування комбінованої терапії карбапенемами.

Необхідні нові проспективні рандомізовані клінічні дослідження з порівняння різних методів лікування патогенів з подібним механізмом резистентності. При визначенні схем антибактеріальної терапії слід керуватися даними антибіотикограми. У випадках тяжких інфекцій, спричинених КРГНБ, за можливості, застосовувати мультидисциплінарний підхід до алгоритму лікування.

Список літератури знаходиться в редакції.

# Питання алергології та пульмонології: практичні рекомендації для сімейних лікарів

**26 лютого в Харкові відбулася науково-практична конференція «Актуальні питання алергології та пульмонології в практиці сімейного лікаря», під час якої для сімейних лікарів з доповідями виступили спеціалісти з алергології, ринології, педіатрії, пульмонології, фтизіатрії. У межах програми конференції були також проведені майстер-класи, розглянуті клінічні випадки, представлені практичні рекомендації з діагностики та лікування найпоширеніших алергічних захворювань.**

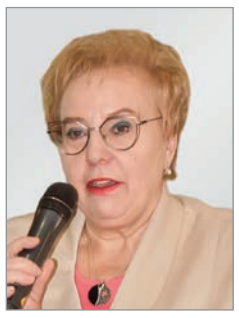
Зі вступним словом виступила **керівник групи експертів з питань реформування системи охорони здоров'я Директорату медичних послуг Тетяна Миколаївна Орабіна**, яка розповіла про пілотні проекти з реформування охорони здоров'я та наголосила на необхідності тісної співпраці сімейних лікарів із вузькими спеціалістами.

Доповідач вважає, що якісні зміни на первинній ланці неможливі без інновацій, тому важливим кроком у розвитку медицини є застосування телемедичних сучасних технологій. Проект «Телемедицина» дасть змогу підвищити доступність та якість медичного обслуговування в сільській місцевості.

Заплановано проведення телемедичних консультацій за 4 напрямами: бронхіальна астма (БА), цукровий діабет, серцево-судинні та дерматологічні захворювання.

Тестування проекту найближчим часом розпочнеться в 5 областях України, у тому числі й на Харківщині. Згодом досвід надання телемедичних консультацій буде розповсюджено в інших регіонах країни.

З 1 квітня 2019 р. програма «Доступні ліки» починає перехід на електронні рецепти. Правила отримання рецепта прозорі; пацієнт зможе дізнатися, в якому аптечному закладі та в якій кількості наявні ліки. Виписувати електронні рецепти мають право лише лікарі первинної ланки. 1 квітня цього ж року стаціонарні заклади Полтавської області перейдуть на нову модель фінансування, а з 1 липня буде реалізовано пілотний проект «Безкоштовна діагностика». Кожен пацієнт із направленням від сімейного лікаря матиме можливість безкоштовно отримати перелік послуг у вузького спеціаліста (консультацію, додаткові обстеження).



Докладніше про впровадження телемедичних консультацій розповіла **керівник проекту «Телемедицина» Галина Миколаївна Сіроштан**.

На її думку, телемедичні консультації дають змогу пацієнтам, які проживають у сільській місцевості, отримати якісну медичну допомогу, незважаючи на відстань. На території Харківської області працюють 715 лікарів загальної практики – сімейної медицини. 18 лікарів на вторинному та 17 лікарів на третинному рівні готові надавати телемедичні консультації. Для впровадження телемедицини активно проводяться тренінги для лікарів первинної ланки, а також тестові консультації.

Під час конференції детально розглядалися важливі питання патогенезу, діагностики та лікування БА. Зокрема, **завідувач кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО), доктор медичних наук, професор Марина Миколаївна Кочуєва** у своїй доповіді звернула увагу на роль небулайзерної терапії в лікуванні БА.

Лектор зазначила, що, на жаль, запобігти розвитку загострень БА вдається не завжди, і саме це є основною причиною госпіталізації пацієнтів.

Лікування загострень включає 3 компоненти: раннє призначення глюкокортикоїдів, оксигенотерапія, використання інгаляційних бронхолітичних препаратів швидкої дії.

Сучасні стандарти терапії обструктивних станів респіраторного тракту рекомендують використовувати як ефективні протизапальні засоби інгаляційні глюкокортикоїди. Препаратами вибору вважаються топічні кортикостероїди, які вводять через небулайзер.

**Завідувач відділу кардіопульмонології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук Олена Олегівна Крахмалова** присвятила свою доповідь сучасним поглядам на розвиток БА, а також провела майстер-клас зі спірометрії.

За даними ВООЗ, БА – це друга за розповсюдженістю патологія системи дихання після хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Розповсюдженість БА в різних країнах коливається від 1 до 18%, за 1 рік від хвороби помирає близько 250 тис. пацієнтів.

Якщо раніше перші прояви хвороби виникали переважно в осіб віком 1-7 і 14-20 років, то сьогодні все частіше БА вперше діагностують в осіб віком понад 50 років. Встановлено, що поліпшення умов життя сприяє росту не лише ожиріння, але й захворюваності на БА. Це дає змогу класифікувати БА як хворобу «модернізації».

Виділяють такі фенотипи (субтипи) БА:

- алергічна (еозинофільна) БА з раннім початком;
- неалергічна БА;
- БА з пізнім початком;
- БА з фіксованим обмеженням повітряного потоку;
- БА з ожирінням;
- БА-ХОЗЛ перехресний синдром.

Як відомо, БА виникає внаслідок складної взаємодії генетичних факторів із чинниками довкілля. Генетичні дослідження, присвячені БА, спрямовані на виявлення варіантів генів, що пов'язані з розвитком хвороби, передбачають відповідь на терапію або відіграють вирішальну роль у патофізіології захворювання.

**Професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Тетяна Василівна Бездітко** акцентувала увагу слухачів на проблемі контролю БА.

Доповідач наголосила, що до відсутності контролю БА можуть призводити екзогенні (неадекватна базисна терапія, перманентний вплив тригерів, низька прихильність пацієнтів до лікування) та ендогенні чинники (резистентність до глюкокортикоїдів).

Таблиця. **Критерії контролю БА (Global Initiative for Asthma, GINA)**

| Характеристики | Контрольована БА |
|---|---|
| Денні симптоми | Ні (≤2/тиж) |
| Обмеження активності | Ні |
| Нічні симптоми, пробудження | Ні |
| Необхідність у використанні препаратів для купірування нападу | Ні (≤2/тиж) |
| Функція легень (пікова швидкість видиху або $ОФВ_1$) | У нормі |
| Загострення | Ні |

*Примітка: $ОФВ_1$ – об'єм форсованого видиху за першу секунду.*

БА не завжди може бути контрольованою. Приблизно 50% пацієнтів із БА продовжують відчувати симптоми, незважаючи на прийом базисної терапії. Серед пацієнтів, які вважають, що їх БА контрольована, 55% мали симптоми, котрі обмежували їх повсякденну активність принаймні 1 раз на тиждень, 44% приймали пероральні кортикостероїди у зв'язку з БА в попередні 12 міс, 52% просиналися вночі через напад БА. Критерії контролю БА зазначені в таблиці.

**Президент ВО «Українське товариство целіакії», кандидат медичних наук Ольга Олександрівна Наумова (ДЗ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ)** присвятила свій виступ алергічному риніту (АР). Вона нагадала, що АР – це захворювання, котре характеризується IgE-зумовленим запаленням слизової оболонки носової порожнини (розвивається під дією алергенів) та наявністю хоча б двох із таких симптомів, які проявляються щоденно протягом ≥1 год: закладеність носа, виділення з носа (ринорея), чхання та свербіння в носовій порожнині.

АР часто поєднується з іншими алергічними захворюваннями (атопічний дерматит, алергічний кон'юнктивіт, БА). Розповсюдженість АР становить 4-5%. Найчастіше захворювання дебютує в першій половині життя.

За тривалістю симптомів виділяють інтермітуючий (триває <4 днів на тиждень або <4 тиж) та персистуючий АР (триває >4 днів протягом тижня і >4 тиж). За інтенсивністю АР класифікується на легкий (не порушує сон, не впливає на щоденну активність, не погіршує працездатність) та помірний або важкий (характеризується наявністю ≥1 з таких симптомів: порушення сну, порушення щоденної активності або занять спортом, погіршення працездатності, важка симптоматика).

Актуальною при АР залишається проблема полісенсибілізації – до 80% пацієнтів сенсибілізовані до декількох екстрактів алергенів. У середньому пацієнт сенсибілізований до 3 алергенів.

У 2017 р. на базі ДЗ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України» було обстежено 88 пацієнтів, які звернулися по допомогу в період цвітіння амброзії (серпень – вересень). Було виявлено, що до пилку амброзії сенсибілізовані 100% пацієнтів, до пилку дерев – 24%, до пилку лугових трав – 54%, до альтернарії – 6%, до полину – 35%.

Лише 22% пацієнтів були моносенсибілізовані, 78% – мали полісенсибілізацію (з них 35% сенсибілізовані до 2 алергенів, 34% – до 3 алергенів).

**Заступник директора Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», доктор медичних наук Інна Володимирівна Гогунська** розповіла про ведення пацієнтів із кропив'янкою та представила розбір клінічного випадку.

Лектор зауважила, що кропив'янка – це захворювання, яке характеризується появою спонтанних пухирів та/або ангіоневротичного набряку. Пухир у пацієнтів із кропив'янкою має 3 характерні ознаки:

- центральний набряк змінного розміру, що майже непомітно оточений рефлекторною еритемою;
- свербіння, інколи печіння;
- зникає протягом 24 год.

Ангіоневротичний набряк у пацієнтів із кропив'янкою характеризується такими рисами:

- раптовий виражений набряк нижнього шару дерми і підшкірно-жирової клітковини;
- інколи супроводжується болем, а не свербінням;
- регресує повільніше, ніж пухир (до 72 год).

За часом виникнення кропив'янка буває гострою (тривалість ≤6 тиж) і хронічною (тривалість >6 тиж). Хронічна кропив'янка може бути спонтанною (не має

специфічних провокуючих факторів) або індукованою (симптоматичний дермографізм, холодова, сонячна, теплова, вібраційна, холінергічна, контактна, аквагенна). Для оцінювання активності хронічної спонтанної кропив'янки використовують шкалу активності кропив'янки (Urticaria activity score 7, UAS7).

У своїй другій доповіді **І.В. Гогунська** зробила акцент на необхідності змін у підходах до лікування АР та БА.

На її думку, настанови ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) близькі до потреб пацієнта, але реальні дані показують, що небагато з них виконують рекомендації та часто займаються самолікуванням. Традиційна система медичного обслуговування ставить авторитет лікаря вище, відводячи пацієнтові пасивну роль у лікуванні. Проте хворі прагнуть до активнішої участі в процесі прийняття рішень. У спільному прийнятті рішень (СПР) як пацієнт, так і лікар вносять свій вклад у процес, розміщуючи пацієнта в центрі парадигми.

Інновація СПР в ARIA – використання інформаційних технологій на основі фактичних даних. MASK-риніт (MACVIA-ARIA Sentinel Network для АР) – це інформаційна комунікаційна система, в центрі якої – пацієнт. Мобільною технологією MASK є Щоденник алергії – безкоштовний додаток (Android, iOS), доступний для пацієнтів з АР та БА.

Сучасні погляди на розвиток та лікування АР були представлені в доповіді **завідувача кафедри оториноларингології з офтальмологією ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), доктора медичних наук, професора Сергія Борисовича Безшапочного.**

Лектор зауважив, що, за прогнозами ВООЗ, XXI ст. стане епохою алергії. Розповсюдженість алергічних захворювань збільшується в 2-3 рази кожні 10 років і вже досягла масштабу епідемії.

БА й АР часто поєднуються: клінічні прояви АР спостерігаються в понад 80% хворих на БА. Пацієнти з АР у 3 рази частіше хворіють на БА порівняно з пацієнтами без цієї патології.

У хворих на АР збільшується вміст запальних клітин у біоптаті бронхів, взятому в сезон загострень, навіть за відсутності клінічних симптомів БА. У пацієнтів з БА без симптомів АР визначається підвищений вміст еозинофілів у назальному біоптаті та назальному секреті. Саме тому настанови ARIA та GINA рекомендують комбінований підхід до лікування БА й АР.

**Доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини ХМАПО, кандидат медичних наук Геннадій Іванович Кочуєв** присвятив свій виступ кашлю з погляду лікаря загальної практики.

Доповідач зазначив, що кашель – це найчастіша причина звернення за медичною допомогою на амбулаторному рівні та найрозповсюдженіший симптом бронхолегеневих захворювань.

При захворюваннях органів дихання під дією медіаторів запалення відбувається зменшення золь-фази бронхіального секрету і потовщення гель-фази, що порушує мукоциліарний кліренс (МЦК) і уповільнює евакуацію мікроорганізмів. Це створює передумови для колонізації збудниками та формування біоплівок. Останні – це угруповання мікроорганізмів, що прикріплюються до поверхні епітелію дихальних шляхів і один до одного. Вони є причиною 60% випадків хронічних і рецидивуючих інфекцій дихальних шляхів.

Гострий кашель (до 3 тиж) найчастіше зумовлений гострою респіраторною вірусною інфекцією (ГРВІ), включаючи грип. Підгострий кашель (від 3 до 8 тиж) розглядається як постінфекційний; розвивається внаслідок вірусної або т. зв. вірусоподібної (*Mycoplasma, Chlamydophyla/ Chlamydia spp.*) інфекції. Патофізіологічна основа підгострого кашлю – гіперреактивність бронхів; характерна відсутність змін при рентгенологічному дослідженні. Хронічний кашель триває понад 8 тиж. Серед причин хронічного кашлю найчастіше є синдром постназального затікання, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, хронічний бронхіт (ХБ) та ХОЗЛ.

**Завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова** у своїй доповіді звернула увагу на проблеми, з якими стикається лікар першого контакту при лікуванні пацієнтів з кашлем.

На думку лектора, сучасні стратегії щодо ГРІ на етапі первинної медичної допомоги спрямовані на поліпшення їх діагностики, швидке прийняття лікарем рішення, вибір правильної тактики лікування.

Проблеми, з якими може стикатися лікар первинної ланки:

- неправильний підхід до тактики лікування: надмірне захоплення антибіотиками при ГРВІ та блокаторами $H_1$-рецепторів, що негативно впливають на МЦК;
- недооцінювання ризику БА при повторних епізодах бронхообструктивного синдрому;
- акцент на симптоматичну, а не на патогенетичну терапію ГРВІ – відсутній контроль запалення;
- недостатні знання анатомо-фізіологічних особливостей респіраторного тракту в дітей (в'язкіше мокротиння, вузькі бронхи, слабкість дихальної мускулатури, відсутність свідомого контролю над кашлем, недостатність місцевого імунного захисту), що призводить до неправильного трактування симптомів;
- недооцінювання тривалості кашлю після ГРВІ.

**Доцент кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини ХМАПО, кандидат медичних наук Едуард Михайлович Ходош** ознайомив присутніх з новими міжнародними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 2019). Він звернув увагу, що діагноз ХОЗЛ базується на сукупності клінічних даних і результатів спірометрії. Для оцінювання симптомів використовують Модифіковану шкалу для оцінки тяжкості задишки MRC (modified Medical Research Council scale, mMRC). Шкала mMRC оцінює задишку під час фізичного навантаження, результат ≥2 свідчить про вираженість симптомів. Ще один інструмент для оцінювання симптомів – тест з оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test, CAT), який повніше відображає вплив симптомів захворювання. CAT складається з 8 питань, результат ≥10 балів вказує на високий рівень симптомів.

GOLD привертають нашу увагу насамперед до загострення ХОЗЛ. При цьому загостренням вважається гостре погіршення респіраторних симптомів, що призводить до використання додаткової терапії.

**Завідувач кафедри педіатрії № 2 ВДНЗ «Українська медична стоматологічна академія», доктор медичних наук, професор Тетяна Олександрівна Крючко** у своїй доповіді звернула увагу присутніх на особливості діагностики неспецифічного кашлю залежно від віку дитини. Детально розглядалися критерії діагностики БА в дітей дошкільного віку.

Лектор зауважила, що хороша відповідь на протиастматичну терапію в дітей із неспецифічним ізольованим кашлем дає змогу своєчасно діагностувати БА. Використання «пробної антиастматичної терапії» виправдане для дітей раннього віку через відсутність доступних тестів для підтвердження діагнозу БА, ця практика менше підходить для школярів.

Діагностика БА в дітей віком до 2 років має такі особливості:

- спадкова обтяженість генетичними захворюваннями (особливо по материнській лінії);
- висока частота алергічних реакцій на харчові продукти, медикаменти;
- виражені шкірні алергічні прояви;
- виражений бронхообструктивний синдром, розвиток якого провокується переважно вірусами;
- відчутний ефект від бронхолітичної терапії.

Жоден з цих показників окремо не може бути достовірним диференційно-діагностичним критерієм обструктивного бронхіту та БА.

Ключовим критерієм діагностики БА в дітей віком 2-5 років є персистування симптомів протягом останнього року. Найбільш часті тригери – віруси й алергени (харчові, кліщі домашнього пилу, епідермальні алергени, пилок). У дітей віком до 5 років як критерій діагностики БА може використовуватися фракційне визначення оксиду азоту (Fractional exhaled nitric oxide, FENO) – маркер еозинофільного запалення дихальних шляхів. У дітей дошкільного віку з рецидивуючим кашлем і свистячими хрипами (wheezing) підвищений рівень FENO >4 є прогностичною ознакою БА.

У своїй доповіді професор Т.О. Крючко також звернула увагу на те, що нерідко недооцінюється частота коморбідних станів при БА. Наявність супутнього захворювання призводить до більш тяжкого і неконтрольованого перебігу БА. Першість за частотою асоціацій з БА належить АР.

**Доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології НМАПО ім. П.Л. Шупика Сергій Вікторович Зайков** виступив із доповіддю, присвяченою питанням раціонального застосування антибіотиків в амбулаторній практиці. Було розглянуто доцільність призначення антибактеріальної терапії (АБТ) хворим на гострий бронхіт, негоспітальну пневмонію, ХБ, ХОЗЛ. Також обговорювалися критерії вибору антибіотика та ефективності АБТ, тривалість курсу лікування.

Ще одну доповідь професор **С.В. Зайков** присвятив актуальним питанням фтизіатрії в практиці лікарів.

Лектор наголосив, що проблема туберкульозу (ТБ) продовжує залишатися актуальною не лише в нашій країні, а й у світі. Захворюваність на ТБ, що включає нові випадки та рецидиви, серед населення України становить 63,9 на 100 тис.

Класичні скарги при ТБ легень можна розділити на грудні (кашель, мокротиння, задишка, біль у грудній клітці) та інтоксикаційні (підвищення температури тіла, підвищена пітливість, слабкість, втомлюваність, зниження апетиту, схуднення). Ці скарги тривають не менше 3 тиж. Слід зазначити, що перебіг захворювання може бути мало- або безсимптомним.

Важливими є відомості про наявність ТБ у сім'ї та в родичів, можливий контакт із хворими на ТБ у будинку, за місцем навчання, на роботі; при цьому необхідно враховувати тривалість контакту. Варто встановлювати фактори ризику та супутню патологію.

Основними методами діагностики ТБ є рентгенологічні дослідження (флюорографія, рентгенографія, комп'ютерна томографія, дослідження мокротиння (бактеріоскопічні, бактеріологічні та молекулярно-генетичні), туберкулінова проба і клінічні аналізи крові та сечі.

**Доцент кафедри фтизіатрії, пульмонології та сімейної медицини ХМАПО Антон Вікторович Рогожин** звернув увагу аудиторії на роль сімейного лікаря в лікуванні ТБ.

Лектор зазначив, що питання боротьби з ТБ в Україні є одним із пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я, соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань.

Ефективною вважається робота, якщо вдається вилікувати не менше 85% хворих на ТБ. Згідно з даними епідеміологічних досліджень міжнародних експертів, для стабілізації епідемічної ситуації з ТБ важливо досягати показника «ефективне лікування» не менш ніж у 75,0% пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом.

Основна мета лікування – знизити поширеність ТБ, а завдання – вилікувати хворого в максимально короткий термін із найменшими залишковими туберкульозними змінами, попередити рецидив захворювання та летальність, захистити членів родини і суспільство від інфекції.

Відповідно до положень ВООЗ щодо лікування ТБ, чутливого до протитуберкульозних препаратів, 6-місячний режим залишається рекомендованим: інтенсивна фаза – 2 HRZE, фаза продовження – 4HR. Моніторинг ефективності лікування лікарсько-чутливого ТБ включає дослідження мокротиння, рентгенологічні дослідження та клінічні аналізи крові й сечі.

**Підбиваючи підсумки, варто зауважити, що конференція стала актуальною для сімейних лікарів, оскільки охопила не лише важливі питання міждисциплінарного характеру, але й основні моменти реформування охорони здоров'я.**

*Підготувала* ***Ксенія Брящей***

# Аерофілін

## Відкрий друге дихання

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Аерофілін.**

Склад: 1 таблетка містить доксофіліну 400 мг. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Засоби для системного застосування при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів. Ксантини. Доксофілін. Код АТС R03D A11. Клінічні характеристики. Показання. Бронхіальна астма, захворювання легень з бронхіальним спастичним компонентом (ХОЗЛ). Протипоказання. Підвищена чутливість до доксофіліну або до інших компонентів препарату, а також до інших похідних ксантину; гострий інфаркт міокарда; артеріальна гіпотензія. Спосіб застосування та дози. Середня добова доза для дорослих та дітей віком від 12 років становить 800-1200 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Дітям віком від 6 до 12 років – по ½ таблетки 2-3 рази на добу (12-18 мг/кг на добу). Побічні реакції З боку травного тракту: нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці, шлунково-стравохідний рефлюкс, можливо рідко – діарея, диспепсія. З боку нервової системи: дратівливість, головний біль, безсоння, запаморочення, тремор. З боку серцево-судинної системи: екстрасистолія, відчуття серцебиття. З боку дихальної системи: тахипное. З боку системи крові: у поодиноких випадках – гіперглікемія, альбумінурія. Алергічні реакції: можливо рідко – анафілактичний шок (ангіоневротичний набряк). Передозування. Симптоми: серцеві аритмії, судоми (тонічні, клонічні), ажитація, посилення діурезу, посилення проявів побічних реакцій. Лікування: оскільки специфічного антидоту немає, у разі передозування слід застосовувати симптоматичну терапію серцевої недостатності, протисудомну терапію. Після зникнення ознак інтоксикації терапію можна відновити.

Р.п.:№UA/4391/01/01

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

МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

# Аэрофиллин – бронходилататор нового поколения с улучшенным профилем безопасности

**26 февраля в г. Харьков прошла научно-практическая конференция «Актуальные вопросы аллергологии и пульмонологии в практике семейного врача». Доклады отображали современные подходы в диагностике, лечении, профилактике заболеваний дыхательных путей, а также важные аспекты аллергологии.**

**Кандидат медицинских наук Геннадий Иванович Кочуев (кафедра общей практики – семейной медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования)** в своем выступлении осветил роль синдрома бронхообструкции в практике врача. Доклад обратил на себя особое внимание, так как были представлены результаты нескольких международных исследований, а также нового масштабного метаанализа 2018 года, посвященного новой группе бронходилататоров, представителем которой является препарат Аэрофиллин (доксофиллин).

– Бронхообструктивным синдромом называется симптомокомплекс, обусловленный нарушением проходимости воздуха по бронхам вследствие сужения или окклюзии дыхательных путей с последующим увеличением сопротивления в выдыхаемом воздушном потоке. Данный термин не может быть использован как самостоятельный диагноз, поскольку синдром представляет собой совокупность симптомов какого-либо заболевания, нозологическую форму которого следует установить во всех случаях развития бронхиальной обструкции.

Клиническими проявлениями бронхообструктивного синдрома являются одышка, как правило, обструктивного характера, приступы удушья, сухой, приступообразный или малопродуктивный кашель, участие вспомогательной мускулатуры в дыхании, тимпанический оттенок перкуторного звука, удлинение фазы выдоха, а также появление экспираторных шумов в виде свистящего, шумного дыхания при аускультации или слышного на расстоянии, рассеянных сухих хрипов.

Бронхообструктивный синдром обязательно сопровождает эмфизему легких, бронхиальную астму (БА), хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и особенно хронический обструктивный бронхит. В свою очередь, острый бронхит, туберкулез или саркоидоз легких, фиброзирующий альвеолит, пневмокониоз, легочной микоз, паразитарное поражение легких, опухоли легких, левожелудочковая сердечная недостаточность не обязательно сопровождаются синдромом обструкции.

К основным группам препаратов, которые используются при синдроме обструкции, относят кортикостероиды, метилксантины, β-агонисты, холиноблокаторы, антигистаминные. Лекарственное средство фенспирид отозвано с рынка, поскольку в ходе последних исследований при его применении был отмечен синдром удлиненного интервала QT с жизнеугрожающими желудочковыми тахикардиями типа «пируэт» на электрокардиограмме.

Препараты группы метилксантинов оказывают бронходилатационный эффект, положительно влияют на дыхательную мускулатуру, снижают давление в a. pulmonalis, улучшают отделение мокроты, стимулируют дыхательный центр. Метилксантины подразделяются на препараты первого (теофиллин) и второго (доксофиллин) поколения.

Обращает на себя внимание тот факт, что теофиллин и его производные имеют ряд отрицательных эффектов. Они обусловливают увеличение частоты сердечных сокращений миокарда, способствуют выделению эндогенных катехоламинов, повышают потребность сердечной мышцы в кислороде, снижают артериальное давление, стимулируют желудочную секрецию, могут вызывать бессонницу. Важно отметить аритмогенность данной группы препаратов, которая может привести к фибрилляции предсердий или желудочков, желудочковой экстрасистолии. Также необходимо помнить об узком терапевтическом окне концентрации (диапазон концентраций в плазме от минимально эффективной до токсичной) метилксантинов первого поколения, которая составляет от 5 до 15-20 мкг/мл.

Учитывая вышеперечисленные особенности первого поколения метилксантинов, отдельного внимания заслуживает препарат второго поколения – доксофиллин, представленный в Украине под торговым названием Аэрофиллин. Это избирательный блокатор фосфодиэстеразы типа 2А, который способствует повышению концентрации циклического аденозинмонофосфата и активности протеинкиназы. При этом открываются калиевые каналы, за счет чего происходит релаксация гладкой мускулатуры бронхиального дерева, что обусловливает снятие бронхоспазма.

Доксофиллин имеет хороший профиль безопасности, характеризуется отсутствием межлекарственных взаимодействий и оказывает дополнительный противовоспалительный эффект. Аэрофиллин – единственный в Украине препарат доксофиллина. Он характеризуется улучшенным профилем безопасности и ярко выраженными противовоспалительными свойствами, а также имеет дополнительные преимущества при использовании у пациентов с коморбидными состояниями.

С фармакокинетической точки зрения доксофиллин (Аэрофиллин) существенно отличается от производных теофиллина. Он не влияет на цитохромные ферменты CYP1A2, CYP2E1 и CYP3A4, тем самым предотвращая взаимодействие с другими лекарственными средствами, дает более стабильные концентрации в сыворотке.

Доксофиллин оказывает влияние на основные ячейки патогенеза таких заболеваний, как БА, ХОЗЛ, а также обструктивный бронхит. БА – это воспалительное заболевание дыхательных путей, в развитии которого принимают участие клетки и медиаторы воспаления. Хроническое воспаление сочетается с гиперреактивностью бронхов, проявляется рецидивирующими симптомами свистящего дыхания, удушья, скованности в грудной клетке, кашля, особенно ночью и утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но вариабельной (меняющейся) бронхообструкцией, которая проходит спонтанно или под влиянием терапии.

По определению Глобальной инициативы по лечению ХОЗЛ (GOLD), ХОЗЛ – это заболевание, характеризующееся стойким ограничением скорости воздушного потока, которое часто прогрессирует и ассоциируется с усиленным хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легких на действие патогенных частиц или газов. Увеличение просвета бронха при ХОЗЛ происходит за счет спазмолитической и противовоспалительной активности Аэрофиллина.

Параллельное двойное слепое рандомизированное исследование с участием пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV функционального класса по NYHA) с нормо- или гиперкапнической гипоксемией показало, что доксофиллин способствовал достоверно более высокому процентному увеличение $PaO_2$ и $SaO_2$ в сравнении с теофиллином. Было продемонстрировано снижение частоты сердечных сокращений в группе доксофиллина, тогда как у пациентов, получавших теофиллин, наблюдалось повышение данного показателя.

Экспериментальные данные по противовоспалительному действию доксофиллина на модели воспаления легких у мышей свидетельствуют, что противовоспалительный эффект дексаметазона в низкой дозе плюс доксофиллин в низкой дозе является эквивалентом 10 – кратной дозе дексаметазона, вводимого самостоятельно.

Противовоспалительное действие Аэрофиллина обусловлено ингибированием фактора активации тромбоцитов, тромбоксана А1, а также антилейкотриеновой и антигистаминной активностью.

В исследовании R. Cogo и A. Castronuovo (2010) изучалась эффективность пероральной доксофиллина в дозировке 400 мг 2 р/сут у пациентов с ХОЗЛ. Для контроля была произведена бронхиальная биопсия до и через 3 мес терапии. В группе доксофиллина выявлено статистически значимое уменьшение воспалительной инфильтрации и пролиферации клеток.

В исследовании M.G. Rajanandh и соавт. более 100 пациентов с легкой и умеренной БА в возрасте от 4 до 62 лет были разбиты на две группы. Первая получала ингаляционный будесонид и монтелукаст, а вторая – ингаляционный будесонид с доксофиллином. Наблюдение продолжалось 4 мес. Эффективность и безопасность терапии в обеих группах были сопоставимы. Отмечено, что доксофиллин приводит к уменьшению миграции нейтрофилов, ингибированию лимфоцитов, нейтрофилов, активации моноцитов и ингибированию медиаторов воспаления.

В 2018 году были опубликованы результаты масштабного сравнительного метаанализа применения Аэрофиллина и теофиллина при ХОЗЛ, который включал в себя 14 исследований с общим количеством участников около 1000 (Cazzolla M. et al.). Было показано, что побочные эффекты при использовании теофиллина встречаются в 3 раза чаще, чем при использовании Аэрофиллина (рис. 1). К ним отнесли тахикардию, нарушения ритма, бессонницу, а также диспепсию. Кроме того, продемонстрировано, что безопасность Аэрофиллина в 4 раза выше, нежели других ксантинов (рис. 2).

В метаанализе 2016 года отображены результаты, которые показывают, что применение теофиллина ассоциируется с увеличением общей смертности больных с ХОЗЛ (Horita N., Miyazawa N., Kojima R. et al.). Это еще раз подтверждает, что Аэрофиллин имеет значительно более высокий профиль безопасности и эффективности, чем теофиллин. Доказано, что доксофиллин оказывает сильное бронходилатационное действие при менее выраженных внелегочных эффектах в сравнении с теофиллином даже в высоких дозах.

Необходимо исключительное внимание при использовании теофиллина у пациентов пожилого возраста, поскольку следует учитывать возможные отличия в фармакокинетике, наличие сопутствующих заболеваний, а также лекарственные взаимодействия при одновременном применении других медикаментов.

Показанием к использованию Аэрофиллина в составе комплексной терапии является в первую очередь острый бронхит, когда возникает острый бронхоспазм на фоне острой респираторной вирусной инфекции. У таких пациентов короткий курс Аэрофиллина положительно влияет на бронхоспазм и значительно улучшает самочувствие за счет купирования воспаления, спазма и, соответственно, уменьшения кашля.

У пациентов в возрасте от 6 до 12 лет дозировка Аэрофиллина должна составлять по 0,5 таблетки 2-3 р/сут (12-18 мг/кг в сутки), а у пациентов с 12 лет – по 1 таблетке 2-3 р/сут.

**Рис. 1. Частота побочных реакций при использовании Аэрофиллина по сравнению с теофиллином и аминофиллином**

**Рис. 2. Частота отказа от лечения у пациентов, получавших Аэрофиллин, по сравнению с другими ксантинами**

**Бронхообструктивный синдром является частым симптомокомплексом в практике не только семейного врача. Он сопровождает ряд часто встречающихся как хронических заболеваний (таких как ХОЗЛ, БА, эмфизема легких), так и острых (острый бронхит и др). Среди препаратов, используемых при бронхообструктивном синдроме, обращает на себя внимание единственный в Украине представитель нового поколения бронходилататоров – доксофиллин (Аэрофиллин) благодаря наличию у него мощного бронходилатирующего эффекта и противовоспалительных свойств, а также антигистаминной активности. Доксофиллин (Аэрофиллин) имеет более высокий профиль безопасности и эффективности в сравнении с теофиллином, что доказано множественными исследованиями, и имеет преимущества перед ним, особенно при наличии сопутствующей патологии.**

*Подготовила* ***Ксения Брящей***

# Антибиотики при респираторных инфекциях: отказ от внутривенного и внутримышечного введения в пользу перорального

**Даже в наше время как среди пациентов, так и среди врачей бытует мнение о превосходстве внутривенного (ВВ) пути введения антибиотика (АБ) над пероральным (ПО), поскольку в первом случае эффект более мощный и развивается быстрее. Однако, кроме случаев экстремально тяжелых инфекций, когда максимально быстрое достижение пиковой концентрации АБ в крови способно повлиять на результат лечения, ПО и ВВ формы антибактериального препарата одинаково результативны (Morgenstern J., 2018).**

Корни мифа о большей силе инъекции АБ по сравнению с его приемом в виде таблетки уходят в ранние 1940-е гг., когда инъекционный пенициллин совершил революцию в антибиотикотерапии (АБТ) (Reeler A.V., 2000). С того времени инъекционные препараты считаются более действенными, хотя каких-либо подтверждений этого в научной литературе не описано (Reeler A.V., 2000; Kienle G.S., Kiene H., 1997).

Во многих крупных многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях с участием пациентов с пневмонией (как детей, так и взрослых) ПО АБ оказались эквивалентны ВВ препаратам (Addo-Yobo E. et al., 2004; Atkinson M. et al., 2007; Hazir T. et al., 2008; Agweyu A. et al., 2015; Vogel F., Lode H., 1991; Siegel R.E. et al., 1996; Castro-Guardiola A. et al., 2001; Oosterheert J.J. et al., 2006). Кокрановские обзоры подтверждают одинаковую результативность лечения ПО и ВВ АБ при фебрильной нейтропении, хроническом остеомиелите, пиелонефрите у детей (Conterno L.O., Turchi M.D., 2013; Vidal L. et al., 2013; Strohmeier Y. et al., 2014).

Несомненно, бывают случаи, когда ВВ АБТ необходима (например, расстройства глотания, непереносимость назначенной дозы при пероральном приеме, невозможность абсорбции необходимого препарата в связи с особенностями его химической структуры или нарушениями работы кишечника, потребность в немедленном достижении максимальной концентрации медикамента); впрочем, такие ситуации достаточно редки (Morgenstern J., 2018). То же касается и внутримышечного введения АБ (Shatsky M., 2009).

Главное отличие ВВ АБТ от оральной – быстрое достижение максимального уровня препарата в крови. Вопрос в том, насколько необходимо это в конкретной ситуации. Бактерицидное действие большинства АБ (β-лактамы, гликопептиды, макролиды) зависит не от пиковой концентрации, а от длительности временного отрезка, на протяжении которого содержание АБ в крови превышает минимальную ингибирующую концентрацию (Vogelman B. et al., 1988), и этот показатель для ВВ и ПО АБ не отличается (Kwong L.H. et al., 2015).

Установлено, что с ВВ АБТ имеет ряд неблагоприятных нюансов. Так, даже одна доза ВВ АБ в отделении неотложной помощи сопряжена со значительным увеличением риска АБ-ассоциированной диареи (Haran J.P. et al., 2014). ВВ АБТ также способна привести к флебиту, тромбозу, повреждению сосуда, местным инфекционным процессам, бактериемии, госпитальным инфекциям (Kwong L.H. et al., 2015; Aiken A.M. et al., 2011). Общий риск бактериемии, хотя и достаточно невелик, возрастает по мере удлинения курса лечения, составляя 0,2-2 случая на каждые 1000 дней катетеризации (Edgeworth J., 2009; Maki D.G. et al., 2006). Следует отметить, что с целью упрощения режима инъекционной АБТ врачи зачастую назначают препараты, которые требуют введения 1 р/сут и при этом характеризуются излишне широким спектром действия (Chapman A.L. et al., 2009), а значит, могут стимулировать формирование АБ-резистентности. Кроме того, ВВ АБТ является значительно более дорогостоящей, чем ПО прием противомикробных средств (Li, 2015).

В связи с этим Американское торакальное общество и Американское общество инфекционных заболеваний рекомендуют применять для амбулаторного лечения пневмонии ПО АБ (Mandell L.A. et al., 2007), а Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) внутримышечные антибактериальные препараты не одобрены для лечения острого синусита (Chang E.J., Marcy S.M., 1999; Wong D.M. et al., 2006).

В наше время ведущие профильные сообщества инфекционистов разрабатывают и внедряют меры по оптимизации употребления АБ (antibiotic stewardship), в том числе относительно выбора оптимального препарата, дозировки, длительности лечения и пути введения (Kim S.-W., 2017; Barlam T.F. et al., 2016). Одна из таких мер – своевременный переход с ВВ АБТ на ПО прием лекарственного средства (Barlam T.F. et al., 2016). Тем не менее госпитализированные в стационар пациенты часто получают ВВ АБ дольше, чем следует (Dryden M. et al., 2012). До $^{2}/_{3}$ больных, которым показан ранний переход с ВВ на ПО форму, принимают излишнюю ВВ АБТ на протяжении ≥3 дней, в то время как ранний переход на ПО лекарства способен уменьшить общую длительность терапии, сократить пребывание в медицинском учреждении (Carratala J. et al., 2012; Castro-Guardiola A. et al., 2001; Justo J.A. et al., 2014; Oosterheert J.J. et al., 2006), снизить катетер-ассоциированную заболеваемость (Castro-Guardiola A. et al., 2001), повысить экономическую целесообразность лечения (Dunn K. et al., 2011; Eckmann C. et al., 2014; Sevinc F. et al., 1999; van Zanten A.R. et al., 2003).

Опрос врачей, проведенный J. Broom и соавт. (2016), показал, что наиболее частыми причинами чрезмерного назначения ВВ АБТ являются давление пациента, желающего получить инъекционный АБ; наличие медицинской иерархии и невозможность изменить назначенный ранее план лечения без одобрения вышестоящего доктора; иррациональное убеждение в превосходстве ВВ медикаментов. Таким образом, большинство причин лежат в плоскости социальных, психологических и поведенческих факторов и не имеют отношения к научно обоснованным медицинским данным.

В лечении респираторных инфекций одним из наиболее часто применяемых АБ является цефтриаксон. В свете уменьшения применения ВВ и внутримышечных АБ следует отметить, что ПО цефподоксима проксетил – достойная альтернатива инъекционному цефтриаксону. Цефподоксима проксетил представляет собой ПО АБ в форме пролекарства, которое in vivo преобразуется в цефалоспорин III поколения цефподоксим. Последний обладает таким же спектром антибактериальной активности, как парентеральные цефалоспорины цефтриаксон и цефотаксим, а также длительным периодом полувыведения, что позволяет назначать лечение в комфортном режиме – один или два раза в сутки. Цефподоксима проксетил обладает доказанной эффективностью в лечении негоспитальной пневмонии, инфекций верхних дыхательных путей, мочеполовой системы, кожи и мягких тканей (Balfour J.A., Benfield P., 1996).

В многоцентровом рандомизированном исследовании P. Zuck и соавт. (1990) сравнивалась эффективность 10-дневных курсов цефподоксима проксетила (200 мг 2 р/сут) и цефтриаксона (1 г/сут) у пациентов высокого риска с бронхопневмонией. Доля клинического успеха (излечение или улучшение состояния) составила 97,7% в группе цефподоксима и 95,1% в группе цефтриаксона. Бактериологическая эффективность и переносимость лечения также достоверно не отличались.

J.R. Hendrickson и D.S. North (1995) установили, что ранний переход с ВВ введения на ПО прием АБ у пациентов с негоспитальной пневмонией или осложненными инфекциями мочевыводящих путей сопровождается сокращением стационарного лечения (до 9,1 дня по сравнению с 11,9 дня) и уменьшением общей стоимости курса терапии. Еще в одном исследовании переход с инъекционного цефтриаксона на ПО цефподоксима проксетил позволил существенно сократить длительность стационарного лечения – с 10,06 дня в контрольной группе до 6,23 дня ($p<0,02$). Несомненно, данный результат также сопровождался снижением затрат на лечение. Уменьшение длительности курса АБТ благоприятно влияет на приверженность пациента к лечению, что сокращает количество клинических неудач (Balfour J.A., Benfield P., 1996).

Клинические исследования демонстрируют, что 5-дневный курс цефподоксима проксетила столь же эффективен, как 8-дневный курс амоксициллина/клавуланата, в лечении острого среднего отита и синусита, и превосходит по результативности 10-дневный курс феноксиметилпенициллина в лечении фаринготонзиллита. Кроме того, цефподоксима проксетил легче переносился и ассоциировался с лучшим комплайенсом, чем АБ пенициллинового ряда (Balfour J.A., Benfield P., 1996).

Таким образом, проблема чрезмерного назначения инъекционных АБ актуальна во всем мире. ВВ АБТ ассоциируется с рядом рисков (катетер-ассоциированные инфекции, флебиты, перегрузка жидкостью) и неблагоприятных явлений (боль и дискомфорт при инъекции, высокая стоимость, возрастание нагрузки на средний медицинский персонал). В большинстве случаев эффективность ПО АБТ эквивалентна таковой ВВ противомикробных препаратов, что обусловливает целесообразность назначения первой в связи с меньшей стоимостью, отсутствием боли и дискомфорта, простотой введения. При респираторных инфекциях удачным выбором является ПО цефалоспорин цефподоксима проксетил, являющийся эффективной, безопасной и хорошо переносимой заменой стандартного цефтриаксона. Назначение цефподоксима проксетила в качестве стартовой терапии или ранний переход на этот АБ с ВВ форм позволяет достичь ряда преимуществ.

**Преимущества замены ВВ АБТ на ПО прием противомикробных препаратов:**

- **снижение риска катетер-ассоциированных инфекций;**
- **снижение риска АБ-ассоциированной диареи;**
- **ликвидация риска флебитов, тромбофлебитов;**
- **сокращение длительности стационарного лечения;**
- **уменьшение количества вводимой жидкости (особенно важно для пациентов с хронической сердечной недостаточностью);**
- **повышение комфорта терапии и удовлетворенности пациентов лечением;**
- **отсутствие ограничений двигательной активности, обусловленных установкой катетера;**
- **уменьшение нагрузки на средний медицинский персонал;**
- **возможность лечения в домашних условиях для пациентов низкого риска;**
- **снижение стоимости терапии.**

*Подготовила* ***Лариса Стрильчук***

ЦЕФМА
цефподоксим
ЄДИНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ЦЕФПОДОКСИМ В УКРАЇНІ![3]

- Подібний цефтриаксону спектр дії та ефективність[1,2]
- Ефективна ерадикація найчастіших збудників респіраторних захворювань *Str. Pneumoniae, H. Influenzae*[1,2]
- Зручний прийом: 1 таблетка 200 мг 2 рази на добу[4]

1. М.П.Суворова, С.В.Яковлев. Consilium Medicum. Інфекции и антимикробная терапия. 2002. Том 04(4). 2. Е.Н.Бачинская. Consilium Medicum. Инфекции и антимикробная терапия. 2004. Том 06(1). 3. Мається на увазі єдиний цефподоксим вироблений в країні ЄС та доступний для продажу станом на 1.08.2018 www.drlz.com.ua. 4. Мається на увазі при лікуванні: гострого бронхіту, загострення хронічного бронхіту, бактеріальної пневмонії та синуситу у дорослих та підлітків з нормальною функцією нирок згідно інструкції до медичного використання лікарського засобу Цефма www.drlz.com.ua.

**Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Цефма.**
Діюча речовина: cefpodoxime. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Код АТХ J01D D13.
Показання.Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату збудниками: інфекції ЛОР-органів (включаючи синусит, тонзиліт, фарингіт), для лікування тонзиліту і фарингіту цефподоксим призначають у разі хронічної або рецидивної інфекції, а також у випадках відомої або підозрюваної нечутливості збудника до широкозастосовуваних антибіотиків; інфекції дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт, рецидиви або загострення хронічного бронхіту, бактеріальну пневмонію); неускладнені інфекції верхніх і нижніх сечовивідних шляхів (включаючи гострий пієлонефрит і цистит); інфекції шкіри та м'яких тканин (абсцеси, целюліт, інфіковані рани, фурункули, фолікуліт, паронихія, карбункули і виразки); неускладнений гонококовий уретрит. Діти. Таблетки призначають дітям віком від 12 років по 100 мг 2 рази на добу. Категорія відпуску. За рецептом. РП UA/14864/01/02.
Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua.
ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).
Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я 4-13-ЦФА-АИГ-0817

SANDOZ A Novartis Division

## Влияние пассивного курения на состояние здоровья детей

В данном исследовании изучали связь между пассивным курением (ПК) и развитием бронхиальной астмы (БА), одышки у детей, а также воздействие ПК на общее состояние их здоровья.

**Методы**. Исследование проведено на основании данных телефонного опроса репрезентативной выборки из 2411 детей в возрасте до 12 лет. Были описаны воздействие ПК в частных и общественных местах, распространенность БА, одышки и плохого состояния здоровья. Влияние ПК на показатели здоровья проанализировано с использованием многофакторного анализа в зависимости от возраста детей и уровня образования родителей.

**Результаты**. Распространенность воздействия ПК на детей составила 29,2% в частных и 42,5% – в общественных местах. Не отмечено никакой связи между ПК и развитием БА, одышки, плохим состоянием здоровья у детей 5 лет и младше. У детей в возрасте 6-11 лет с родителями, получившими начальное/среднее образование, обнаружена прямая ассоциация воздействия ПК в частных местах с БА (скорректированный коэффициент распространенности, cKP 2,1; 95% доверительный интервал, ДИ 1,2-3,8) и состоянием здоровья ниже среднего (cKP 1,6; 95% ДИ 1,1-2,1). У детей с родителями, имеющими высшее образование, наблюдалась отрицательная связь между ПК и развитием БА (cKP 0,3; 95% ДИ 0,1-0,7), одышки (cKP 0,3; 95% ДИ 0,1-0,8).

**Выводы**. Существуют различия во влиянии ПК на развитие БА, одышки, плохое состояние здоровья у детей в зависимости от социальных условий. Должен быть реализован комплекс мероприятий, направленных на снижение воздействия ПК в детском возрасте.

Lletjos P. et al. Association between exposure to second-hand smoke and health status in children. Gac. Sanit. 2018 Dec 14. pii: S0213-9111(18)30242-5.

## Биомаркеры в диагностике заболеваний плевральной полости: обновления 2018 года

Оценка биомаркеров, полученных из образцов плевральной жидкости (ПЖ), может помочь процессу принятия решений и улучшить клиническую диагностику. Примерами диагностических случаев являются сердечная недостаточность, туберкулез и злокачественные опухоли. Повышенная концентрация аминоконцевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (>1500 пг/мл) в ПЖ является признаком острой декомпенсированной сердечной недостаточности. Аденозиндеаминаза, интерферон-γ и интерлейкин-27 являются ценными биомаркерами для диагностики туберкулезного плеврита, но только первый из них прочно утвердился в клинической практике. Диагностические биомаркеры ПЖ для злокачественных новообразований могут быть классифицированы на растворимые белки, иммуноцитохимические маркеры и нуклеиновые кислоты. Растворимые маркеры (например, карциноэмбриональный антиген (CEA), углеводный антиген 15-3, мезотелин) не только указывают на рак, но и подтверждают диагноз. Иммуноцитохимические исследования клеточных блоков ПЖ позволяют: а) отличить мезотелиому от реактивной мезотелиальной пролиферации (например, потеря ядерной экспрессии BAP1, дополненная делецией p16 с использованием флуоресцентной гибридизации in situ, указывает на мезотелиому); б) дифференцировать мезотелиому от аденокарциномы (например, кальретинин, CK 5/6, WT-1 и D2-40 являются маркерами мезотелиомы, тогда как CEA, EPCAM, TTF-1, напсин А и клаудин-4 – карциномы); в) выявить происхождение опухоли в метастазах плевры неизвестной первичной локализации (например, TTF-1 и напсин А для аденокарциномы легкого, p40 для плоскоклеточного рака легкого, GATA3 и маммаглобин для рака молочной железы, синаптофизин и хромогранин А для нейроэндокринных опухолей). Наконец, ПЖ может предоставить адекватную пробу для анализа молекулярных маркеров, чтобы направлять пациентов с немелкоклеточным раком легкого на соответствующую таргетную терапию. Молекулярное тестирование должно включать по крайней мере мутации рецептора эпидермального фактора роста и BRAF V600E, транслокации гена остеосаркомы и киназы анапластической лимфомы, экспрессию лиганда белка программируемой смерти 1.

Porcel J.M. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. Ther. Adv. Respir. Dis. 2018 Jan-Dec; 12: 1753466618808660.

## Патологические находки при бронхолегочных лейкозных инфильтратах у пациентов с хроническим лимфолейкозом

Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным лимфопролиферативным заболеванием во всем мире. Хотя при ХЛЛ часто встречаются осложнения в области грудной клетки, о них существуют только ограниченные данные. Плевральные, паренхиматозные и респираторные заболевания могут возникать вследствие самой ХЛЛ, в связи с лечением нежелательных явлений, типичных или условно-патогенных инфекций или ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями. Этиология паренхиматозных инфильтратов часто приписывается пневмонии и может быть трудно определима без проведения диагностической процедуры.

**Методы**. В ретроспективный обзор включили пациентов, поступивших с 2000 по 2016 год, с диагнозом ХЛЛ и аномальными данными рентгенографии, которым была проведена бронхоскопия с биопсией, хирургической биопсией легкого или трансторакальной биопсией остаточных инфильтратов после курса антибиотиков. Были описаны частота возникновения бронхолегочных лейкозных инфильтратов (BPLI), альтернативный диагноз, достигнутый при биопсии, а также патологические данные, связанные с BPLI у этих пациентов.

**Результаты**. Было проведено 111 процедур у 98 пациентов, вследствие которых 82 пациентам поставили диагноз. У 16 пациентов после биопсии не был установлен гистологический или патологический диагноз. BPLI диагностированы в 32 (39%) случаях. В 27 из них (85%) после биопсии были выявлены только BPLI вследствие ХЛЛ (без воспаления), тогда как в 5 (15%) случаях выявлено сопутствующее острое или хроническое воспаление.

**Выводы**. Прямая инфильтрация лейкозными клетками может вызывать легочные симптомы и признаки, неотличимые от таковых инфекции. Биопсия необходима для установления точного диагноза, и врачи, ведущие данных пациентов, должны быть осведомлены о клинико-патологической картине BPLI, чтобы поставить информативный диагноз.

Agrawal A. et al. Pathologic Findings in Bronchopulmonary Leukemic Infiltrates in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2018 Nov 12. pii: S2152-2650(18)31315-6.

## Медиастинальная тератома с клиническими проявлениями в виде кровохарканья и плеврита, ошибочно диагностируемая как туберкулез (эмпиема)

Тератома средостения редко встречается у детей. Ее диагностика может быть трудной задачей, особенно на ранней стадии. Редко тератома распространяется на соседние структуры и приводит к поражению легких или плевриту. Главными особенностями описанных случаев были результаты динамической визуализации, очень похожие на таковые при развитии туберкулеза, у пациентов 1 и 2; пахиплеврит у пациентов 2 и 3; чрезвычайно повышенные уровни воспалительных маркеров, что очень характерно для картины эмпиемы, у пациента 3; атипичная форма опухоли у всех пациентов.

**Описание серии клинических случаев**. В исследовании представлены клинические случаи трех педиатрических пациентов с рецидивирующим кровохарканьем и/или болью в груди, у которых в конечном итоге была диагностирована тератома средостения, содержащая ткани поджелудочной железы. Первоначально предполагалось, что все три пациента страдают туберкулезом или эмпиемой, было назначено соответствующее лечение, которое не привело к улучшению. У пациента 1 имело место увеличение корня левого легкого, и впоследствии была обнаружена увеличенная кальцифицированная полость высокой плотности. Пациент 2 первоначально имел правостороннюю консолидацию легких и плеврит, а затем развились кальциноз правой нижней доли, утолщение плевры и мягких тканей в правой части нижнего средостения. У пациента 3 первоначально было обнаружено уплотнение правой доли, сопровождающееся массивным правосторонним плевральным выпотом с чрезвычайно повышенными уровнями воспалительных маркеров в сыворотке и плевральном выпоте. Позднее выпот приобрел неоднородную плотность и, по-видимому, инкапсулировался. У пациентов 2 и 3 при плевральной биопсии выявлена фиброзная ткань (с грануляциями и без них). Торакотомия/торакоскопия выявила средостенную тератому в каждом случае, все они были полностью удалены, и у пациентов наблюдалось полное выздоровление. Гистопатологический анализ выявил зрелую кистозно-солидную тератому, содержащую ткань поджелудочной железы, у всех пациентов и кальцификацию у пациентов 1 и 2.

**Выводы**. Клиницисты должны помнить, что средостенная тератома является потенциальной причиной кровохарканья, поражений легких и плеврита. Кальцификация и пахиплеврит при визуализации грудной клетки, особенно у пациентов без лихорадки, с большой вероятностью свидетельствуют о тератоме средостения. Проведение биопсии плевры иногда не помогает поставить точный диагноз.

Liu J. et al. Mediastinal teratoma presenting with hemoptysis and pleuritis misdiagnosed as tuberculosis (empyema). BMC Pediatr. 2018 Dec 4; 18 (1): 382.

## Острая эозинофильная пневмония, индуцированная использованием электронной системы нагревания табака

Хотя причины острой эозинофильной пневмонии (ОЭП) еще не полностью выяснены, сообщается, что курение сигарет является фактором риска развития ОЭП. Электронные системы нагревания табака (ЭСНТ) были разработаны с целью снижения вредного воздействия дыма на окружающую среду. Однако риски для здоровья, связанные с ЭСНТ, еще не выяснены. В данном исследовании сообщается об успешном лечении фульминантной ОЭП, предположительно вызванной применением ЭСНТ.

**Описание клинического случая**. Пациент 16 лет начал использовать ЭСНТ за 2 нед до госпитализации и впоследствии предъявлял жалобы на одышку, которая постепенно ухудшалась. Был переведен в отделение неотложной помощи и сразу же интубирован по причине дыхательной недостаточности. Компьютерная томография показала мозаичные тени в виде матового стекла в дистальных отделах обоих легких с соотношением $PaO_2/FiO_2$ 76. Пациенту требовалась вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ECMO) вследствие тяжелой дыхательной недостаточности. Был поставлен диагноз ОЭП на основании клинического течения и выявления эозинофилов в мокроте; назначен метилпреднизолон. Пациента отключили от ECMO через 4 дня после начала и экстубировали на следующий день. Он полностью выздоровел без остаточных явлений заболевания.

**Выводы**. Насколько известно авторам исследования, это первый пациент с ОЭП, индуцированной использованием ЭСНТ, у которого была проведена успешная терапия с помощью ECMO. Врачи скорой помощи должны учитывать, что ЭСНТ могут вызывать фульминантную ОЭП.

Heat-not-burn cigarettes induce fulminant acute eosinophilic pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation. Respir. Med. Case Rep. 2018 Dec 4; 26: 87-90. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.12.002. eCollection 2019.

*Подготовила* ***Дарья Мазепина***

# Видный украинский ученый-офтальмолог с французскими корнями

## К юбилею члена-корреспондента АМН СССР и НАМН Украины Г.Д. Жабоедова

**Семь патентов, четыре учебника, терминологические словари, девять монографий – вот только частичка визитной карточки универсала хирургической офтальмологии и офтальмотерапии, заслуженного врача Украины Геннадия Дмитриевича Жабоедова.**

Но откуда идет его достаточно редкая фамилия? Конечно же, тут не зачин данной новеллы, но все же, все же...

Геннадий Дмитриевич родом из Курской области, бывшей одноименной губернии. Случилось так, что обитатель поместья в этих краях князь Барятинский после победы российской армии над Наполеоном привез с собой из Парижа и французского кулинара. Тот по собственным рецептам готовил для княжеской особы и блюда с включением некоторых сортов лягушек. Натурализовавшегося француза в местных краях стали именовать «жабоедом». Именно к его уже отдаленным потомкам принадлежит и наш герой. Кстати, его отец был председателем райисполкома, а один из родственников, с такой же фамилией, – Героем Советского Союза...

Крупным университетским городом поблизости был Харьков, и Геннадий Жабоедов, 1938 года рождения, после школы поступил в тамошний медицинский институт. После его окончания, в 1961-м, был распределен в Сумы врачом станции переливания крови. Однако молодого человека еще со студенческой скамьи привлекала специализация врача-окулиста, и он стал сочетать две ипостаси. В итоге перевесила офтальмология. В 1968 году окончил по избранном предмету аспирантуру в Харьковском институте усовершенствования врачей под руководством крупного нейроофтальмолога И.И. Меркулова. Одновременно Геннадий Дмитриевич считает себя и учеником А.И. Богословского, чтит московскую школу.

Несколько лет плодотворно работал в Полтаве, где тогда возникла стоматологическая академия, преобразованная из 2-го Харьковского мединститута. Вел здесь курс и кафедру офтальмологии, значительным опытом завоевал должный авторитет.

Однако докторскую защищал уже в Одессе, в Институте имени В.П. Филатова. Далее последовало избрание в 1985 году заведующим кафедрой глазных болезней Киевского медицинского института им. А.А. Богомольца. Здесь сперва как руководитель, а затем и как профессор, метр дисциплины трудился более трех десятилетий, создав свою необыкновенную школу.

Дело в том, что Г. Жабоедов – в первую очередь нейроофтальмолог. На этой ниве он внедрил в свою дисциплину ряд оригинальных новшеств. В частности, это методы испытаний остроты зрения, свойств зрительного нерва. На основе этих исследований были написаны монографии – «Патогенез отеков диска зрительного нерва, их клиника и дифференциальная диагностика».

Ученому также принадлежат и авторские методы лечения глаукомы и катаракты, заболеваний сетчатки и зрительного нерва, причем и в случаях диабета и почечной недостаточности у пациентов.

Именно Г. Жабоедов разработал и внедрил способ локальной внутрисосудистой доставки офтальмопрепаратов к пораженным нервам, войдя в микрохирургию глаза через височную артерию.

Одновременно, при поддержке заведующей глазным отделением Александровской больницы Л.И. Украинец, Г. Жабоедов учреждает здесь специализированный центр «Травма глаза». Тут – свои истории и сюжеты.

Несколько лет окулист международного уровня Г. Жабоедов трудился вместе со знаменитым С. Федоровым в качестве приглашенного специалиста в ОАЭ, Омане. Членом-корреспондентом НАМН избран в 1997 году.

Член ряда авторитетных международных офтальмологических сообществ Геннадий Дмитриевич много лет своей жизни посвятил кафедре. Но два года назад контракт ему не продлили...

К самым преданным воспитанникам и последователям Г. Жабоедова принадлежит офтальмотравматолог, доктор медицинских наук Оксана Васильевна Петренко. Особенно проявились ее умения в драматические дни Майдана, когда в уличных схватках возникало много серьезных повреждений. Комплексную помощь, в основном в Александровской больнице, оказывала преимущественно Оксана Васильевна. Вскоре ее по инициативе Н. Сергиенко и С. Рыкова, как профессионала в новой сфере, пригласили руководить данным направлением в Центр микрохирургии глаза. Туда же в качестве консультанта был приглашен и крупнейший нейроофтальмолог Г. Жабоедов. Одновременно Геннадий Дмитриевич входит и в ученый совет центра, его опыт высоко оценен и в Национальной медицинской академиии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

Заседания в АМН Украины также не проходят мимо внимания сегодняшнего патриарха офтальмологии. Здесь нельзя не упомянуть, что хирургом-виртуозом в этом направлении является и Дмитрий Геннадьевич Жабоедов-младший.

...Я держу в руках подаренный мне уникальный иллюстрированный словарь терминов офтальмологической хирургии, составленный Г. Жабоедовым и О. Петренко. Здесь упоминаются имена Боткина, Берца, Мажанди, Трефе и других светил первой величины. Назовем среди новаторов учения о глазе и Г. Жабоедова. Годы идут, а опыт умножается!

*Подготовил* ***Юрий Виленский***


# Оголошення для тебе!

**ЯКЩО**

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

**це оголошення для тебе!**

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

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

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

# Перспективы применения α-липоевой кислоты в качестве патогенетического лечения нейропатической боли при диабетической нейропатии

**Развитие диабетической нейропатии (ДН) является тяжелым и наиболее распространенным осложнением сахарного диабета.**

В основе симптоматики ДН лежат дегенеративные процессы во всех типах нервных волокон: чувствительных, двигательных и вегетативных, что клинически может проявляться выраженным болевым синдромом. Боль при ДН – состояние, трудно поддающееся лечению и при котором обычно не отмечается адекватного ответа на стандартные аналгетики. Для выбора оптимальной тактики воздействия на болевой синдром при ДН следует учитывать тот факт, что пациенты с данной патологией в большинстве случаев уже получают фоновое лечение и имеют сопутствующие заболевания. Поэтому для эффективного лечения ДН недостаточно только симптоматического подхода, необходимо подобрать доказанную патогенетическую терапию и персонифицировать лечение с учетом коморбидных состояний и других характеристик пациента. Перспективным препаратом патогенетической терапии нейропатической боли при ДН является α-липоевая кислота (АЛК). В Украине врачами на протяжении уже многих лет широко используется препарат АЛК – ЭСПА-ЛИПОН (esparma GmbH, Германия). Стоит отметить, что ЭСПА-ЛИПОН был первым препаратом высокой концентрации АЛК, зарегистрированным в нашей стране.

Вероятность развития микрососудистых осложнений при ДН связана с длительно существующей дисрегуляцией обмена глюкозы и ее выраженностью. Гипергликемия индуцирует повышенную продукцию свободных радикалов кислорода в митохондриях (окислительный, или оксидативный, стресс), что активирует четыре пути гликемического повреждения: полиоловый, гексозаминовый, протеинкиназа-С-зависимый и AGE-путь. В свою очередь, это приводит к повреждению эндотелиальных и нервных клеток, способствуя возникновению нейропатической боли. Симптоматическое аналгезирующее действие АЛК основано на ее доказанном влиянии на патогенез ДН.

Результаты проведенных исследований подтверждают эффективность перорального и парентерального применения АЛК: улучшается состояние сосудов системы микроциркуляции и замедляется/останавливается повреждающее действие на нейроны. АЛК также снижает показатели оксидативного стресса, который способствует нарушению кровоснабжения нервов и запускает эндоневральное оксидативное повреждение. Например, было показано, что пероральный прием АЛК в качестве монотерапии пациентами с метаболическим синдромом способствует повышению эндотелийзависимой вазодилатации на 44% через 4 нед терапии. Этот эффект сопровождается снижением плазменного уровня интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1, что свидетельствует о положительном влиянии АЛК на эндотелиальную функцию за счет противовоспалительных и антитромботических механизмов. У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения АЛК улучшаются такие параметры, как периферическая утилизация глюкозы, толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину. Таким образом, АЛК действует на все звенья патогенеза ДН и оказывает мощное антиоксидантное влияние, предотвращает повреждения, вызванные гипергликемией, восстанавливает и улучшает функциональную активность нервных волокон и эндотелия, тем самым обеспечивая патогенетически обоснованный обезболивающий эффект у пациентов с ДН.

## Эффективность и безопасность применения АЛК при нейропатической боли с позиций доказательной медицины

Эффективность и безопасность АЛК были продемонстрированы в нескольких рандомизированных контролированных исследованиях (ORPIL, SYDNEY, SYDNEY 2, ALADIN) с высоким уровнем доказательности (класс Ib). Так, например, в исследовании SYDNEY 2 (n=181) выраженное снижение симптомов нейропатии, что соответствовало улучшению на 51%, было получено на фоне перорального приема 600 мг АЛК в течение 5 нед. В первую очередь отмечалось снижение таких симптомов, как колющие боли и жжение.

В исследовании NATHAN 1 (n=429) длительный пероральный прием АЛК в дозе 600 мг в сутки на протяжении 4 лет способствовал достижению более высокого результата по шкале нейропатических нарушений по сравнению с исходным уровнем и плацебо. Важно, что общая оценка переносимости терапии в группе плацебо и группе АЛК не отличалась. Это свидетельствует о высоком профиле безопасности АЛК даже при необходимом длительном применении.

Эффективность и безопасность АЛК также были подтверждены в представленных 4 метаанализах, что соответствует самому высокому уровню доказательности (класс доказательств Ia). Результаты всех метаанализов были сопоставимы. Величина положительного действия АЛК является клинически значимой.

В одном из метаанализов (Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al., 2004) оценивались результаты внутривенного назначения АЛК 1 258 пациентам (716 участников получали АЛК, а 542 – плацебо). Через 3 нед терапии АЛК был зафиксирован на 24% более выраженный эффект по общей шкале симптомов (TSS) и на 16% более выраженный эффект по шкале NISS-LL в группе АЛК по сравнению с плацебо. Применение АЛК приводило к достоверному улучшению таких симптомов, как боль, жжение и онемение. Парентеральное лечение АЛК в дозе 600 мг в сутки характеризовалось как безопасное и эффективное. Результаты последующих метаанализов (McIlduff C.E., Rutkove S.B., 2011; Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A. et al., 2012; Han T., Bai J., Liu W., Hu Y., 2012) подтвердили эти данные.

**! Патогенетически обоснованное действие АЛК при диабетической полинейропатии (ДПН) на симптомы нейропатической боли клинически сопоставимо с чаще всего применяющейся терапией, но значительно превосходит ее по безопасности**

Патогенетически обоснованный обезболивающий эффект АЛК заслуживает отдельного внимания, поскольку является выраженным и сопоставимым с таковым у препаратов, которые чаще всего применяются для лечения нейропатической боли при ДПН: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоидные аналгетики. Так, результаты исследования, представленные на 71-й научной сессии Американской диабетической ассоциации, показали, что АЛК в лечении ДПН обладает сопоставимой аналгетической эффективностью по сравнению с терапией антидепрессантом амитриптилином (Prusek A., 2011). В метаанализе (Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al., 2014) с участием 11 883 пациентов было продемонстрировано, что применение АЛК имеет высокий уровень снижения болевого синдрома – на 50%, что превосходит показатели других исследуемых препаратов, которые часто применяются для снижения нейропатической боли (рис.).

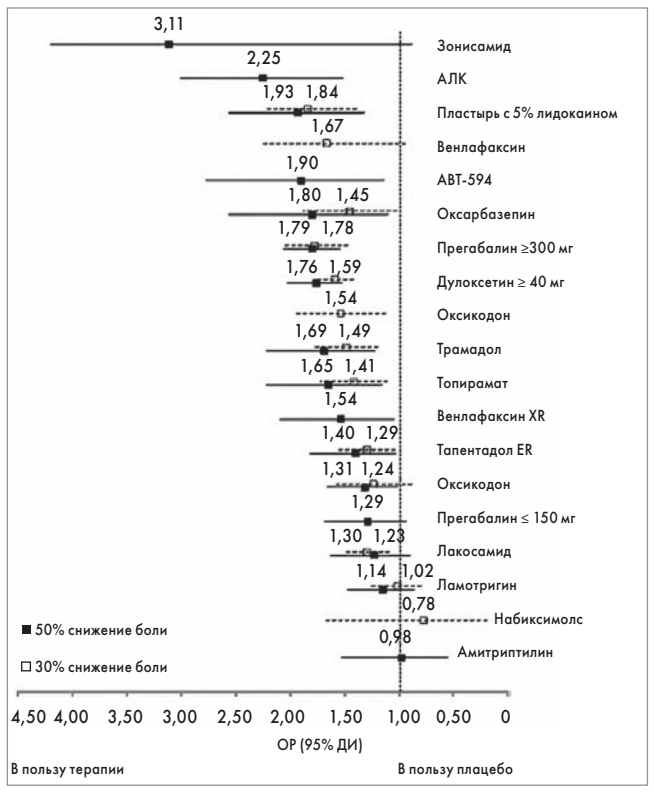



**Рис. Итоговые данные метаанализа фармакотерапии различными препаратами нейропатической боли при ДПН**

## Возможности применения АЛК в лечении пациентов с нейропатической болью при ДН

АЛК (ЭСПА-ЛИПОН) представляет собой ценную терапевтическую опцию для пациентов с ДН. По сравнению с препаратами, которые чаще всего применяются для симптоматического лечения нейропатической боли при ДН, АЛК:

- обладает более высоким профилем переносимости и безопасности;
- особенно предпочтительна у пациентов с нейропатическими симптомами и такими коморбидными состояниями, как ожирение, хроническая болезнь почек, тяжелые заболевания печени, ишемическая болезнь сердца и дисфункции вегетативной нервной системы; при раннем нейропатическом дефиците, когда более вероятен регресс диабетической сенсомоторной полинейропатии; у пациентов с кардиоваскулярной автономной нейропатией;
- является патогенетически обоснованной терапией при ДПН, которая предупреждает процессы повреждения клеток, вызванные гипергликемией, что приводит не только к улучшению симптомов парестезии и сенсорного дефицита, повышению мышечной силы, но и к уменьшению нейропатической боли.

Сочетание эффективности и высокого профиля безопасности АЛК (ЭСПА-ЛИПОН) является важным преимуществом в лечении ДН, сопровождающейся нейропатической болью, поскольку позволяет персонифицировать лечение с учетом фоновой терапии, коморбидных состояний и других индивидуальных характеристик пациента с ДН.

Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy. Expert Opin Pharmacother. 2014 Dec; 15 (18): 2721-31.

*Подготовил* ***Игорь Кравченко***

# Здорове харчування та дієтотерапія: медичний аспект

**Здорове харчування – це унікальний інструмент, за допомогою якого можна зміцнити здоров'я людини, покращити адаптаційні можливості організму та, найголовніше, запобігти розвитку низки захворювань. Провідні зарубіжні та вітчизняні експерти у галузі дієтології акцентують увагу на тому, що корекція раціону є дієвим методом профілактики не лише хвороб органів травлення чи судинної патології, а й тяжких хронічних захворювань. Цінність цього напряму лікування насамперед зумовлена тим, що корекція раціону не потребує значних матеріальних і часових ресурсів. Єдине, що має зробити людина, – це змінити своє ставлення до їжі як засобу втамування голоду. Головною метою харчування є забезпечення організму енергією, необхідними речовинами, мікроелементами та вітамінами для нормального функціонування всіх органів та систем. Ретельний вибір продуктів, усвідомлення значущості їх впливу на організм є проявами поваги людини до свого здоров'я. У медичному аспекті харчування є фоном, який може позитивно або негативно вплинути на перебіг захворювання та/або ефективність лікування, про що часто забувають лікарі та пацієнти.**

Для того щоб привернути увагу наших читачів до однієї з найбільш актуальних проблем сьогодення – здорового харчування, дати ексклюзивне інтерв'ю нашому виданню люб'язно погодилася **провідний вітчизняний експерт у галузі гастроентерології, дієтології, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко**.

**? Шановна Наталіє В'ячеславівно, сьогодні тема здорового та збалансованого харчування є як ніколи актуальною. Через надмірну кількість рекомендацій у різних джерелах інформації втрачається розуміння відмінностей між поняттями «здорове харчування», «дієта» та «дієтотерапія». Чи могли б Ви розставити основні акценти в інтерпретації цих термінів?**

– Під терміном «здорове харчування» розуміють адекватне, повноцінне та різноманітне харчування, що задовольняє фізіологічну потребу людини та містить усі незамінні речовини, необхідні для нормального функціонування організму.

Дієта – це індивідуалізація раціону відповідно до потреб і функціональних можливостей організму, а також мети, яку людина ставить перед собою.

Дієтотерапія – один із напрямів лікування пацієнтів із різними захворюваннями, який передбачає надання індивідуальних дієтичних рекомендацій (щодо підбору продуктів харчування, способу їх приготування, частоти прийому їжі тощо) залежно від патології та стану пацієнта.

**? Яке місце відводять дієтотерапії у лікуванні пацієнтів із захворюваннями внутрішніх органів загалом і травної системи зокрема? Як Ви вважаєте, українські лікарі приділяють достатню увагу корекції раціону пацієнтів?**

– І лікарі, і хворі мають усвідомити, що дієтотерапія – це самостійний та важливий метод лікування, який не варто недооцінювати. Пацієнт із будь-якою патологією внутрішніх органів потребує корекції раціону. Що стосується захворювань травної системи, то цьому є логічне пояснення: нормалізація процесів травлення неможлива без дієтотерапії. Цей напрям лікування реалізує низку завдань, без чого повноцінне одужання пацієнта з патологією органів травлення є недосяжною метою. При складанні індивідуального режиму харчування гастроентерологічного пацієнта обов'язково враховують функціональні можливості та характер порушень функціонування травної системи на момент призначення дієтотерапії.

Правильно підібраний раціон може істотно знизити або й узагалі усунути потребу в призначенні медикаментозних засобів. Згадаймо один із фундаментальних принципів мистецтва лікування – Noli nocere (лат. – «Не зашкодь»). Варто уникати надмірного та необґрунтованого призначення лікарських засобів, яке лежить в основі поліпрагмазії – актуальної проблеми сучасної медицини. Дотримання пацієнтом із захворюванням травної системи індивідуальних дієтичних рекомендацій сприяє активації власних сил організму та подоланню хвороби. Проте тяжкі захворювання потребують медикаментозного лікування, ефективність якого підвищується при одночасному використанні дієтотерапії.

На жаль, сьогодні вітчизняні лікарі не приділяють достатньої уваги корекції раціону пацієнтів. Це пов'язано як із недооцінкою значущості дієтотерапії, так і з низькою обізнаністю медиків стосовно сучасних тенденцій дієтології.

Вкрай важливе значення має також неправильне визначення пріоритетів, які стосуються здоров'я, та, головне, місця харчування в їх переліку. Кожний спожитий продукт приносить користь чи завдає шкоду здоров'ю. В умовах постійного дефіциту часу сучасна людина дедалі частіше віддає перевагу швидким, проте не завжди корисним перекусам, єдина мета яких – утамувати голод. Харчування «на автоматі» без усвідомлення потреб організму в належній якості та достатній кількості спожитих продуктів тягне за собою серйозні негативні наслідки.

**? На Вашу думку, чи можна вважати дієтотерапію самостійним напрямом лікування терапевтичних хворих? При яких захворюваннях травної системи дієтотерапія є пріоритетним напрямом лікування?**

– Безперечно, дієтотерапія – важливий напрям лікування пацієнтів із патологією різних органів чи систем. Проте у разі використання цього методу необхідно враховувати стадію патологічного процесу і тяжкість стану хворого. При функціональних порушеннях шлунково-кишкового тракту дієтотерапія може бути пріоритетним напрямом лікування. У випадку хронічного та/або тяжкого захворювання медикаментозну терапію поєднують із правильно організованою системою лікувального харчування.

В аспекті профілактики багатьох захворювань дієтотерапію можна вважати самостійним напрямом, якому лікарі не завжди приділяють належну увагу. Високі показники негативного приросту населення України значною мірою пов'язані з недбайливим ставленням українців до свого здоров'я та профілактики захворювань. Згідно з недавніми даними Державної служби статистики України, у 2018 р. рівень смертності удвічі перевищив рівень народжуваності: на 100 померлих припадає лише 54 новонароджених, а загальна чисельність населення нашої держави скоротилася на 85,7 тис. осіб. Необхідно пам'ятати, що раціональне харчування – невід'ємна складова здоров'я, а вживання якісних продуктів у правильній кількості допоможе запобігти розвитку серйозних захворювань.

**? Як Ви оцінюєте зв'язок між ефективністю медикаментозного лікування та особливостями харчування пацієнта? Яких дієтичних рекомендацій повинен дотримуватися хворий для досягнення максимального ефекту від медикаментозної терапії?**

– Існує тісний взаємозв'язок між ефективністю медикаментозного лікування та особливостями харчування пацієнта, особливо з патологією органів травлення. Звичайно, вилікувати вірусний гепатит за допомогою лише дієтотерапії неможливо. Проте правильне харчування забезпечує організм людини всіма необхідними речовинами та мікроелементами, що створює сприятливий фон для клітинної репарації органа.

Сьогодні особливу увагу світової медичної спільноти у галузі гастроентерології та дієтології привертає лікування пацієнтів із цирозом печінки, які потребують серйозного медикаментозного втручання. Однак навіть у лікуванні таких пацієнтів велике значення мають особливості їх харчування, у тому числі вміст білка у раціоні. З одного боку, загальновідомо, що адекватна репарація печінки неможлива без надходження в організм протеїнів. З іншого боку, цироз призводить до розвитку ускладнень (зокрема печінкової енцефалопатії), асоційованих із надмірним уживанням білкових продуктів. Тому для кожного хворого важливо знайти золоту середину. Для забезпечення репаративних процесів та підтримання імунітету необхідно вживати не менше 40 г білка на добу. При цирозі печінки на певних стадіях патологічного процесу рекомендована кількість білка може бути значно меншою, проте пацієнт має дотримуватися цієї дієтичної рекомендації протягом нетривалого часу.

Для досягнення максимального терапевтичного ефекту від медикаментозного лікування важливо дотримуватися дієтичних рекомендацій лікаря, адже лікувальне харчування корегує обмінні процеси в організмі, а отже, позитивно впливає на метаболізм лікарського засобу.

**? Експерти у своїх виступах, присвячених питанням здорового харчування, часто наголошують, що сьогодні якість продуктів харчування є значно нижчою, ніж ще кілька років тому. Чи погоджуєтеся Ви із цим твердженням? Чи могли б Ви надати практичні рекомендації українцям, які допомогли б отримати максимальну користь від продуктів харчування?**

– Я погоджуюся, що сьогодні якість продуктів харчування є недостатньо високою. З кожним роком кількість фермерських господарств зменшується, спостерігається виснаження ґрунтів. Однак асортимент продукції, представлений у супермаркетах, постійно розширюється. На яку якість харчових продуктів можна розраховувати у цій ситуації? Не менш гострою проблемою є фальсифікування терміну придатності продуктів недоброчесними продавцями, коли для того, щоб надати продуктам не першої свіжості привабливого вигляду, застосовують різні методи оброблення. Проте уважний споживач спроможний уникнути купівлі неякісної продукції.

Я рекомендую утриматися від уживання страв, придбаних у відділах кулінарії супермаркетів, адже проконтролювати свіжість продуктів, з яких їх приготували, практично неможливо. Окрім цього, важливо уникати фастфуду, адже у закладах швидкого харчування людина від спожитої їжі, крім нетривалого відчуття ситості та зайвих калорій, не отримує користі.

Хотілося би ще порушити питання поживної цінності несезонних фруктів та овочів. Для того щоб вони були насиченими вітамінами та мікроелементами, необхідна сонячна енергія. Тому придбані взимку фрукти та овочі (помідори, огірки тощо) містять невелику кількість поживних речовин, при цьому можуть містити шкідливі речовини через зловживання хімічними добривами при їх вирощуванні. Я рекомендую віддавати перевагу сезонним овочам та фруктам, готувати морси, відвари з ягід (наприклад, шипшини), більш корисно вживати заморожені чи квашені (без використання оцтової кислоти) продукти.

На моє глибоке переконання, найкраща їжа – це страви власного приготування, адже можна бути впевненим у складі страви, належній якості та свіжості її інгредієнтів.

**? Наших читачів дуже цікавить думка провідного експерта стосовно генетично модифікованих організмів (ГМО). Які переваги та недоліки продуктів із ГМО?**

– Сьогодні стосовно цього питання немає однозначної думки. Першочергова мета створення ГМО – це боротьба з голодом у світі, який становить глобальну загрозу для людства. З кожним днем чисельність населення планети збільшується, а природні ресурси Землі, навпаки, виснажуються. Створення та поширення ГМО є спробою подолати глобальну проблему голоду.

Слід зазначити, що деякі наукові праці містять застереження стосовно вживання таких продуктів, проте підтвердження їх шкідливості для організму людини досі немає. Здоровий глузд підказує, що слід віддавати перевагу натуральним продуктам, кількість яких, на жаль, із кожним роком зменшується.

**? Сучасна людина перебуває в епіцентрі впливу широкого спектра стресових факторів, які є причиною неадекватної харчової поведінки: переїдання, недоїдання, зловживання шкідливою їжею. Яким має бути правильне харчування людини, якщо у неї на фоні психоемоційного напруження відсутній або, навпаки, підвищений апетит?**

– Перша порада – необхідно прокинутись. Як не дивно, людина перебуває у напівсонному стані більшу частину доби. Важливо, щоб усі наші дії були усвідомленими. Це стосується і харчування. Повністю ізолювати себе від стресових чинників неможливо, але «заїдання» проблеми її не вирішить. Систематичне «вирішення проблем» за допомогою їжі неодмінно призведе до серйозних порушень функціонування організму.

Ми зазвичай приділяємо багато уваги переїданню, забуваючи про недоїдання, яке є не менш актуальною проблемою. Однак між ними існує тісний взаємозв'язок. При переїданні людина віддає перевагу висококалорійним солодким і жирним стравам. На тлі споживання надлишку калорій часто спостерігається недоїдання – недоотримання важливих та незамінних поживних речовин. Якщо в організм людини систематично та в достатній кількості надходять усі необхідні речовини (білок, ω-3-жирні кислоти, вітаміни та мікроелементи), бажання їсти шкідливу їжу зникає. Не слід забувати пити воду в тій кількості, яка оптимальна для конкретної людини (з урахуванням віку, росту, маси тіла). Важливою умовою раціонального харчування є істотне зниження вмісту цукру в раціоні.

Я вважаю, що не потрібно зациклюватися на цьому питанні. І недотримання раціонального харчування, і надмірна увага до нього – це крайнощі. Найкраще дотримуватися золотої середини. Одноразове порушення раціону у вигляді вживання не зовсім корисної їжі є допустимим. Людина, яка дбає про своє здоров'я, для втамування голоду завжди знайде альтернативу шкідливим снекам – кефір, йогурт без наповнювачів, горіхи тощо.

**? Яке Ваше ставлення до інтуїтивного типу харчування (недотримання збалансованого раціону та режиму)?**

– У цьому випадку важливо відчувати, що саме керує харчовою поведінкою людини – інтуїція чи шлунок. Я більше схиляюся до принципу усвідомленого харчування, коли людина розуміє свої потреби, а також користь чи шкоду, яку вона може отримати від споживання певних продуктів.

Що стосується недотримання режиму харчування, наведу цікавий факт. Представники тваринного світу не харчуються у певні години доби, при цьому в них не розвивається гастрит. Проте людина живе в соціумі, де на неї впливають багато факторів зовнішнього середовища: стрес, природні (добові, річні) та власні біоритми, які допомагають людині бути більш організованою. Тому варто дослухатися до порад дієтологів, які рекомендують дотримуватися режиму харчування, оскільки це покращує процеси травлення.

**? Сьогодні дедалі більшої популярності набувають молочні продукти на основі рослинного молока (так зване безлактозне молоко), а також безглютенові продукти та солодощі без цукру. Яке Ваше ставлення до таких тенденцій? Чи потрібно здоровій людині обирати їжу без лактози, глютену чи цукру?**

– Усі продукти харчування, які не містять лактози, глютену чи цукру, призначені для вживання окремими категоріями пацієнтів за наявності конкретних показань. Практично здорові особи, які дотримуються правил здорового та збалансованого харчування, не мають потреби у вживанні продуктів, які не містять лактози, глютену чи цукру.

Безлактозні продукти слід уживати пацієнтам із непереносимістю лактози (первинною чи вторинною). Якщо йдеться про вторинну (набуту) лактазну недостатність, необхідно встановити причину патології та усунути її.

Сьогодні проблема непереносимості глютену широко обговорюється. Цей білок, який містять багато злакових культур (найбільше – пшениця), необхідно виключити з раціону хворих на глютензалежні захворювання. Для таких пацієнтів безглютенова дієта – це єдиний дієвий метод лікування. Для практично здорових осіб раціональне вживання продуктів із вмістом глютену не становить жодної загрози здоров'ю.

Споживання продуктів із позначкою «без цукру» також є темою для активних дискусій. Як альтернативу цукру можна використовувати стевію, решта цукрозамінників, у тому числі фруктоза, зумовлюють ризик виникнення побічних ефектів. Навіть пацієнтам із цукровим діабетом не рекомендовано вживати солодощі з умістом фруктози.

**? Чи могли б Ви дати оцінку таким напрямам харчування, як вегетаріанство, веганство та сироїдство?**

– У процесі еволюційного розвитку організм людини пристосувався до перетравлення змішаної їжі. Підшлункова залоза виділяє одночасно всі ферменти, призначені для розщеплення білків, жирів та вуглеводів, незалежно від того, яка їжа потрапила до шлунково-кишкового тракту.

Позицію вегетаріанців, які свідомо відмовляються від м'яса, птиці та риби, можна зрозуміти, адже вони це роблять із благородних міркувань. Проте з фізіологічної точки зору організм потребує незамінних білків тваринного походження, котрі можна отримати споживаючи молочні продукти, яйця тощо.

Такі напрями, як веганство та сироїдство, – це не просто особливий тип харчування, це інша філософія. У людини, яка обирає такий стиль життя, особливий світогляд, однак цей вибір має бути усвідомленим та виваженим.

**? Наталіє В'ячеславівно, Ви є організатором одного з найбільш масштабних медичних наукових заходів у нашій крані – Національної школи гастроентерологів, гепатологів України. Чи будуть у рамках цьогорічної школи представлені наукові доповіді, присвячені питанням дієтології?**

– Кафедра гастроентерології, ендоскопії та дієтології НМАПО ім. П.Л. Шупика – це єдина в Україні платформа для підготовки лікарів-дієтологів. На нашій кафедрі працюють висококваліфіковані фахівці в галузі дієтології. У рамках Національної школи гастроентерологів, гепатологів України сучасним аспектам дієтології буде присвячена окрема секція – Академія здорового харчування. У наукових доповідях спікери розглянуть питання профілактичного харчування (у тому числі в аспекті запобігання розвитку та профілактики онкологічної патології), раціоналізації харчування при різних захворюваннях. Ми запрошуємо спеціалістів усіх галузей до участі в XXI Національній школі гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Профілактика гастроентерологічних та онкологічних захворювань. Роль харчування у профілактиці та лікуванні захворювань», яка відбудеться 4-5 квітня в м. Києві на базі НМАПО ім. П.Л. Шупика.

*Підготувала* ***Ілона Цюпа***

**«СУЧАСНІ ПИТАННЯ АЛЕРГОЛОГІЇ»**

**НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ**

**2-3 квітня 2019 | м. Дніпро**

*Європейська академія алергології та клінічної імунології (EAACI),*
*Міністерство охорони здоров'я України,*
*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія*
*Міністерства охорони здоров'я України, Українське товариство фахівців*
*з імунології, алергології та імунореабілітації 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 імунореабілітації.*

*Під час конференції відбудуться виступи провідних європейських та українських експертів з питань алергології, імунології та імунореабілітації, 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***

**АНОНС**

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Українська гастроентерологічна асоціація
Науково-медичний консультативний гастроентерологічний центр

**Науковий симпозіум з міжнародною участю**

**XXI Національна Школа гастроентерологів, гепатологів України «Коморбідна патологія в гастроентерології. Стан проблеми. Шляхи вирішення. Профілактична гастроентерологія та дієтологія. Профілактика гастроентерологічних та онкологічних захворювань. Роль харчування в профілактиці та лікуванні захворювань»**

**4-5 квітня, м. Київ**

Місце проведення: НМАПО ім. П.Л. Шупика (вул. Дорогожицька, 9).

У рамках заходу продовжать роботу секції «Складні клінічні випадки. Шляхи запобігання лікарським помилкам», «Секція з ендоскопії», «Академія здорового харчування».

У роботі симпозіуму братимуть участь провідні фахівці Європи та України. Науковий керівник Національної школи гастроентерологів, гепатологів України – **член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Н.В. Харченко**.

До участі запрошуються лікарі-гастроентерологи, сімейні лікарі, терапевти, ендоскопісти, педіатри, дієтологи, інфекціоністи та лікарі інших спеціальностей. Слухачі отримають сертифікат з післядипломної освіти.

**Оргкомітет**
Телефон для довідок: +380 (44) 432-04-73
Електронна адреса: gastro_endo@ukr.net

# ОМЕЗ® ДСР

## наДійно уСуває пРоблеми*

- сучасне лікування згідно міжнародного протоколу[1]
- зручний режим прийому – 1 раз на добу[2]
- технологія модифікованого вивільнення[2]

ІННОВАЦІЯ

ВСЬОГО 1 НА ДОБУ

* Під «надійністю усунення проблем» мається на увазі ефективне усунення чи зменшення різного рівня симптомів ГЕРХ у пацієнтів з високою частотою супутніх симптомів диспепсії. В групі Омез ДСР® достовірно частіше порівняно з омепразолом спостерігали повне купірування рефлюксних симптомів через 8 тижнів лікування: 83,3 % порівняно з 43,3 % відповідно.
Мараховский К.Ю. и соавт. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: сопоставительная оценка эффективности и безопасности омепразола в комбинации с домперидоном в сравнении с омепразолом.
ЛЕЧЕБНОЕ ДЕЛО, No 2 (42), 2015 г., с 7–16

[1] Stanghellini V., Chan F., Hasler W. et al. Gastroduodenal Disorders // Gastroenterology. 2016 May;150(6):1380-92.
[2] Інструкція з медичного застосування ОМЕЗ® ДСР (OMEZ DSR)

Витяг з інструкції з медичного застосування ОМЕЗ® ДСР (OMEZDSR) Склад: діючі речовини: omeprazole, domperidone; 1 капсула містить омепразолу 20 мг (у вигляді кишковорозчинних пелет), домперидону 30 мг (у вигляді пелет пролонгованої дії). Лікарська форма. Капсули з модифікованим вивільненням, тверді. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування кислотозалежних станів. Код АТХ А02Х. Показання. Короткочасне лікування кислотозалежних захворювань, що супроводжуються нудотою; - Лікування гастриту або гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, що супроводжуються блюванням.
Протипоказання.Підвищена чутливість до компонентів препарату, підвищена чутливість до заміщених бензімідазолів. Період вагітності та годування груддю, дитячий вік до 12 років.
Спосіб застосування та дози. Омез® ДСР застосовувати внутрішньо по 1 капсулі на добу вранці, за 1 годину до прийому їжі. Капсули застосовувати цілими, не розламуючи і не розжовуючи.
Рекомендована максимальна доза для дорослих не повинна перевищувати 30 мг у розрахунку на домперидон (1 капсула). Курс лікування визначає лікар індивідуально залежно від характеру та перебігу захворювання.
Максимальна тривалість прийому препарату Омез® ДСР не повинна перевищувати один тиждень. Побічні реакції. З боку печінки та жовчовивідних шляхів; метаболізму; центральної та периферичної нервової систем; з боку органів слуху та лабіринту; опорно-рухового апарату; алергічні реакції; з боку шкіри та підшкірних тканин; зміни лабораторних показників; з боку печінки; ендокринної системи; імунної системи; шлунково-кишкового тракту; серцево-судинної системи; психічні розлади; з боку репродуктивної системи та молочних залоз; опорно-рухової системи та сполучної тканини; сечовидільної системи; загальні порушення; інші побічні дії.
Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.
Упаковка. По 10 капсул у блістері. По 3 блістери в картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом.
Р.П. № UA/0235/02/01, Наказ МОЗ України №1313 від 13.07.2018 р.
За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораторіз», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.
Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції до медичного застосування.

Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Виробнича дільниця – II. OMDSR-05-03-2019/Rx2-7.1

Dr.Reddy's

**С.М. Ткач**, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

# Визначення, патогенез та ведення диспепсії: що нового?

С.М. Ткач

**Диспепсія – загальний термін, яким традиційно позначають симптоми, що, ймовірно, походять із верхніх відділів травного тракту. Ці симптоми є відносно неспецифічними, тож не дивно, що вони можуть бути пов'язані з безліччю патологічних станів. У цьому полягає перший виклик для лікаря: з-поміж хворих із симптомами функціонального походження виявити пацієнтів із потенційно небезпечними для життя хворобами, як-от рак шлунка. Другим, не менш серйозним викликом є власне визначення і ведення функціональної диспепсії (ФД); цьому питанню присвячено представлений огляд.**

## Визначення

На відміну від Римських критеріїв для синдрому подразненого кишечнику (СПК), які майже не змінювалися протягом понад 30 років, критерії ФД зазнавали дуже значних змін.

Римські критерії III відрізняються від попередніх версій двома ключовими моментами. По-перше, замість поділу диспепсії на рефлюксоподібну, виразкоподібну, дискінетичну і неспецифічну ФД класифікували на два окремі синдроми – постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС), що характеризується пов'язаними з прийомом їжі відчуттям переповнення і раннім насиченням, і синдром епігастрального болю (СЕБ), за якого симптоми з'являються між прийомами їжі. По-друге, з діагнозу ФД були виключені пацієнти з вираженою печією або такі, хто задовольняє критеріям СПК. Попри ці зміни, Римські критерії III діагностують ФД із чутливістю і специфічністю лише 60,7 та 68,7% відповідно, що не надто відрізняється від попередньої редакції документа.

Римські критерії IV, опубліковані у 2016 р., характеризуються значно ширшим підходом до визначення і потенційної патофізіології функціональних гастроінтестинальних розладів, визнаючи потенційну роль таких феноменів, як низькорівневе запалення, зміни кишкової мікробіоти та порушення роботи вісі «головний мозок – травний тракт». Крім того, ФД тепер вважається не окремим захворюванням, а радше спектром, що має багато спільного з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРБ) та СПК. Синдром функціональної нудоти та блювання був виділений в окремий розлад. Поділ ФД на ПДС та СЕБ зберігся, хоча дещо змінилося визначення ПДС. Тепер, крім відчуття переповнення та раннього насичення, воно також включає біль і відчуття печіння в епігастрії, пов'язані з прийомом їжі. Отже, пацієнтів слід класифікувати не на підставі наявних симптомів як таких, а передусім залежно від зв'язку між погіршенням симптомів та прийомом їжі.

Інші зміни, уведені Римськими критеріями IV, полягали в намаганні точніше визначити мінімальні пороги для частоти і тяжкості симптомів диспепсії. Симптоми мають бути достатньо тяжкими, щоб турбувати пацієнта (відволікати від звичайної діяльності), і з'являтися частіше, ніж у загальній популяції (принаймні 3 дні на тиждень для ПДС і 1 день на тиждень для СЕБ). Лише час покаже, чи допоможуть ці нові критерії більш точно діагностувати ФД.

## Епідеміологія

Поширеність ФД варіює від 10 до 30% у різних дослідженнях і в середньому становить 21%. ФД частіше зустрічається в жінок, курців, *Helicobacter pylori*-позитивних осіб та людей, які приймають нестероїдні протизапальні препарати. Крім того, поширеність ФД є нижчою при використанні Римських критеріїв III (7,6%), ніж у разі застосування Римських критеріїв IV (29%).

Диспепсія є глобальною проблемою, проте її розповсюдженість суттєво різниться залежно від географічного регіону. Загалом захворюваність на ФД є вищою в західних популяціях порівняно зі східними. Виразко- та рефлюксоподібні симптоми частіше зустрічаються на Заході, а диспепсія за типом порушення моторики – на Сході. У західних популяціях ФД асоціюється з нижчим соціально-економічним класом, а в східних – навпаки. Ці відмінності можуть бути зумовлені численними факторами, зокрема дієтою, особливостями способу життя, розповсюдженістю *Hp*-інфекції та ін.

## Патофізіологія

ФД, хоча й не зменшує тривалість життя, суттєво знижує його якість. Поза сумнівом, ФД має складу природу, тож різноманітні симптоми, асоційовані з цим захворюванням, можуть виникати або погіршуватися внаслідок різних патофізіологічних механізмів (рис. 1). Протягом багатьох десятиліть вважалося, що головним джерелом симптомів ФД є шлунок; у дослідженнях останніх років були отримані свідчення, що симптоми також можуть виникати через порушення функції дванадцятипалої кишки (ДПК) та інших органів.

### Сповільнене спорожнення шлунка

Традиційно сповільнене спорожнення шлунка (ССШ) розглядали як один із провідних механізмів патофізіології ФД. За даними різних досліджень, розповсюдженість ССШ серед пацієнтів із ФД становить від 20 до 50%. Загалом спорожнення шлунка від твердої їжі в цій когорті подовжується в 1,5 раза порівняно з контролем. З клінічного погляду важливо розрізняти ПДС як підтип ФД і так званий ідіопатичний гастропарез, які мають спільні симптоми. Крім того, взаємозв'язок між ССШ і більшістю інших симптомів ФД залишається не до кінця вивченим, оскільки ті самі симптоми можуть спостерігатись і в пацієнтів з нормальним спорожненням шлунка. Імовірно, єдиним винятком є відчуття переповнення після їди, яке стабільно асоціюється із ССШ.

### Порушення акомодації шлунка

Акомодація шлунка опосередковується ваговагальним рефлексом, що запускається прийомом їжі та генерується шляхом активації NO-ергічними нервами, які розслаблюють дно і верхню частину тіла шлунка. В акомодації також бере участь антрофундальний рефлекс – розслаблення дна шлунка у відповідь на розтягнення антруму. У дослідженні Tack і співавт. (1998) порушена акомодація реєструвалась у 40% пацієнтів з ФД, причому достовірним її предиктором було раннє насичення (спостерігалося в 90% пацієнтів).

Золотим стандартом дослідження акомодації є баростат-тест, який передбачає розташування поліетиленового балона в дні шлунка під флюорографічним контролем. Хоча цей тест має відмінну відтворюваність, у рутинній клінічній практиці він не використовується, оскільки має інвазивну природу і змінює нормальну фізіологію шлунка. Більш простою та фізіологічною альтернативною є тест із навантаженням водою, коли пацієнт п'є воду до появи відчуття заповненого шлунка, а об'єм випитої води слугує сурогатним маркером акомодації. Під час цього тесту пацієнти з ФД випивають значно менше води і повідомляють про більш тяжкі симптоми. Такий же тест із вживанням нутрієнтів замість води надає аналогічні результати стосовно вжитого об'єму та симптомів ФД; це є свідченням того, що калорійність не визначає максимально переносимий об'єм. Утім, результати навантажувальних проб і дослідження з баростатом не завжди корелюють одне з одним.

Ще один неінвазивний метод оцінки акомодації – ультрасонографія, додатковою перевагою якої є можливість одночасно вивчити інші параметри шлункової моторики, як-от спорожнення. Зрештою, акомодацію шлунка також можна оцінювати за допомогою комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії, проте зі зрозумілих причин ці методи в клінічній практиці майже не використовуються.

### Гіперчутливість шлунка

Дослідження з використанням баростату засвідчили, що пацієнти з ФД мають знижені пороги до першого відчуття, дискомфорту та болю під час розтягнення проксимального відділу шлунка. Загалом гіперчутливість присутня в 34% пацієнтів з ФД і поєднується з постпрандіальним болем в епігастрії, відрижкою та зниженням маси тіла. Гіперчутливість у постпрандіальному періоді є особливо характерною для ФД. Взаємозв'язок між гіперчутливістю шлунка та симптомами ФД, імовірно, пояснюється надмірною активацією мультимодальних аферентних шляхів.

### Гіперчутливість ДПК до кислоти та ліпідів

Можливість залучення ДПК до патогенезу ФД уперше було встановлено в дослідженні, у якому в 59% пацієнтів з ФД розвивалася нудота протягом короткочасного періоду перфузії ДПК кислотою; у здорових добровольців той же стимул не зумовлював жодних симптомів (Schwartz et al., 2001). Як було продемонстровано в подальших дослідженнях, пацієнти з ФД мають порушену моторну відповідь ДПК на кислотне середовище, що призводить до зниженого кліренсу екзогенної кислоти з цибулини ДПК. Це пояснює підвищену розповсюдженість спонтанної експозиції ДПК до кислоти в денний час і після їди в пацієнтів з тяжкими симптомами ФД. З більш низьким рівнем pH у ДПК корелює нездатність доїсти порцію їжі.

Симптоми диспепсії часто виникають після вживання жирної їжі. На відміну від здорових осіб у пацієнтів з ФД інтрадуоденальна інфузія ліпідів підвищує чутливість шлунка до розтягнення і спричиняє відчуття переповнення,

**Продовження на стор. 46.**

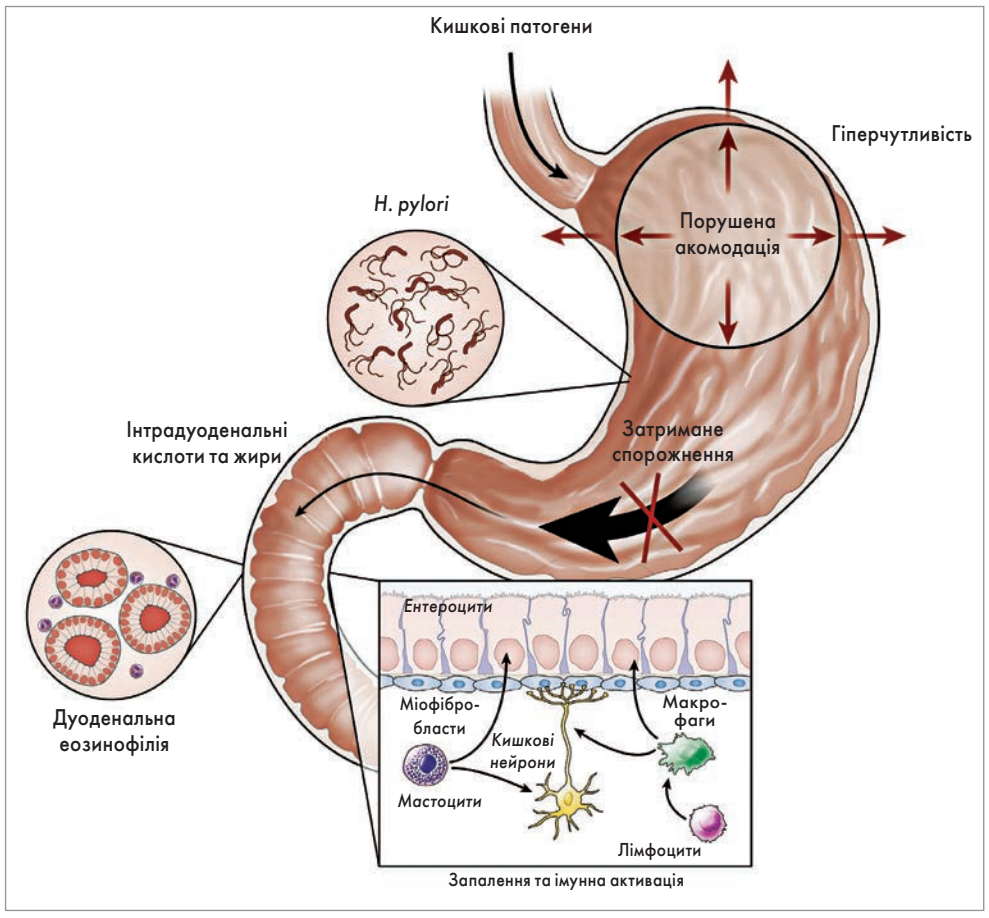



**Рис. 1. Схематичне зображення факторів ризику, залучених у патофізіологію ФД**

*Примітка: на рисунку не представлені такі фактори ризику, як дієта, куріння, вживання алкоголю, застосування лікарських препаратів, стрес, тривога, депресія.*

**С.М. Ткач**, д.м.н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

# Визначення, патогенез та ведення диспепсії: що нового?

**Продовження. Початок на стор. 45.**

дискомфорт і нудоту. Ця відповідь, імовірно, опосередковується холецистокініном (ХЦК), оскільки призначення антагоніста рецепторів ХЦК дезлоксиглумібу запобігає симптомам диспепсії, індукованим ліпідами або розтягненням.

### Післяінфекційна ФД

Як і СПК, ФД може розвиватися *de novo* після кишкової інфекції. Наприклад, у дослідженні Tack і співавт. (2002) 17% пацієнтів з ФД вважали, що безпосередньою причиною їхніх симптомів є кишкова інфекція. У цих хворих частіше зустрічалися раннє насичення, нудота та зниження маси тіла, пов'язані з порушеною акомодацією внаслідок дисфункції шлункових NO-ергічних нейронів. У проспективному дослідженні харчова інфекція, зумовлена кишковою сальмонелою, підвищувала імовірність розвитку ФД у понад 5 разів протягом року, при цьому предикторами розвитку ФД були біль у животі та блювання в гострому періоді токсикоінфекції. Інфекція *Giardia lamblia* також може провокувати вісцеральну гіперчутливість і затримувати спорожнення шлунка.

### Запалення та імунна активація

Порівняно із загальною популяцією пацієнтів з ФД у хворих на післяінфекційну ФД (ПІ-ФД) частіше виявляються фокальні агрегати Т-лімфоцитів, зокрема CD8+ клітин (цитотоксичних Т-лімфоцитів), у ДПК, що асоціюється із ССШ. Крім того, в пацієнтів з ПІ-ФД відзначають знижену кількість CD4+ клітин (Т-хелперів, моноцитів і дендритних клітин) на 1 крипту та підвищену кількість макрофагів, що оточують крипти. Також у цих хворих частіше виявляють гістологічні ознаки дуоденіту, з яким корелює такий симптом, як відчуття печіння в епігастрії.

Запалення не обмежується лише ПІ-ФД. Так, у пацієнтів з ФД загалом спостерігається підвищення експресії гістаміну, серотоніну й триптази в слизовій оболонці шлунка, системна імунна активація з підвищенням рівня моноцитів, фактора некрозу пухлини, інтерлейкінів 1β і 10, а також кишково-специфічних Т-лімфоцитів у периферичній крові. Кожен із цих факторів корелює з різними симптомами ФД.

### Еозинофілія ДПК

У дослідженні за участю 51 пацієнта з ФД і 48 здорових добровольців підвищена кількість еозинофілів у цибулині ДПК асоціювалася зі збільшенням імовірності ФД у 11,7 раза (Talley et al., 2007). Варто зазначити, що еозинофілія шлунка в цих пацієнтів не спостерігалася, а дуоденальна еозинофілія після поправки на вік, стать і статус інфекції *Hp* корелювала з раннім насиченням. В інших дослідженнях дуоденальна еозинофілія асоціювалася з ПІ-ФД, інфільтрацією ДПК мастоцитами, алергією та ФД за типом ПДС.

### Інфекція *H. pylori*

Тривалий час вважалося, що хелікобактерний гастрит може зумовлювати диспепсію внаслідок порушення секреції кислоти, моторики та передачі нейроендокринних сигналів. В експериментальних дослідженнях *Hp*-інфекція асоціювалася з експресією глюкагоноподібного пептиду-1 і прискореним гастроінтестинальним транзитом. Натомість у пацієнтів з ФД наявність *Hp*, схоже, не змінює швидкість спорожнення шлунка. *Hp*-інфекція також не впливає на акомодацію шлунка, проте може спричиняти вісцеральну, зокрема шлункову, гіперчутливість, найімовірніше, внаслідок запалення.

### Психосоціальні фактори

ФД тісно пов'язана з різноманітними психічними і психологічними порушеннями, зокрема з депресією та тривогою, які не лише беруть участь у патогенезі симптомів у деяких пацієнтів з ФД, а й стимулюють цих хворих звертатися по медичну допомогу. Роль емоцій, відповіді на стрес, психологічних процесів і психіатричних коморбідних станів при ФД пояснюється існуванням вісі «травний тракт – головний мозок», яка вивчається за допомогою функціональних візуалізаційних досліджень. Цікаво, що ступінь соматизації в пацієнтів з ФД є таким самим, як і у хворих з органічною диспепсією.

## Ведення ФД

Ведення ФД починається з пояснень. Необхідно запевнити пацієнта в тому, що його захворювання не є смертельним, однак при цьому не слід применшувати серйозність його скарг, більше уваги варто приділити розумінню справжньої природи симптомів і їх впливу на повсякденне життя.

### Дієта

З функціональною диспепсією асоціюються вісцеральне ожиріння, вживання консервів, алкоголю, а також дієта, багата на жири та сіль. Через спільну симптоматику СПК і ФД у розвитку симптомів останньої можуть брати участь поліоли, дисахариди та моносахариди, що ферментуються. Також є дослідження, що пов'язують диспепсичні симптоми з уживанням газованих напоїв і гострих спецій.

### Антидепресанти

Висока розповсюдженість коморбідного психологічного дистресу серед пацієнтів з ФД стала підставою для дослідження антидепресантів при цьому розладі. Проте докази терапевтичної користі антидепресантів у разі ФД є неоднозначними. Метааналіз показав, що в пацієнтів із ФД селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну неефективні, натомість трициклінічні антидепресанти й антипсихотики можуть полегшувати симптоми, особливо за наявності супутніх розладів настрою. В одному дослідженні пацієнти з виразкоподібним болем в епігастрії та нормальним спорожненням шлунка краще відповідали на амітриптилін (Talley et al., 2015), в іншому випробуванні нортриптилін не полегшував симптомів у пацієнтів з ідіопатичним гастропарезом (Parkman et al., 2013).

### Ерадикація *H. pylori*

У низці досліджень ерадикація *Hp* мала наслідком слабке (10%), але клінічно значиме полегшення симптомів ФД. Метааналіз показав, що полегшення симптомів через 3 міс є предиктором ремісії через 1 рік. На ерадикаційну терапію краще відповідають чоловіки та пацієнти з підвищеним індексом маси тіла, натомість послідовна терапія не має переваг над стандартною потрійною терапією щодо симптомів (як і щодо частоти ерадикації). Доцільність додавання препаратів вісмуту до стандартної потрійної терапії при ФД не доведена. Якщо порівнювати стратегію test-and-treat та емпіричну терапію інгібіторами протонної помпи, остання має фармакоекономічні переваги в популяціях з низькою розповсюдженістю *Hp* (<10-20%).

### Прокінетики

Широко застосовуваний прокінетик метоклопрамід не має надійних доказів ефективності при ФД. Метааналіз досліджень селективного антагоніста серотонінових рецепторів 5-$HT_4$ мосаприду також не продемонстрував жодної користі цього препарату. У порівняльному дослідженні домперидону та цинітаприду (агоніст 5-$HT_4$ та антагоніст дофамінових рецепторів $D_2$) частота полегшення симптомів становила 81,8 та 85,5% відповідно, при цьому цинітаприд ефективніше зменшував тяжкість відчуття переповнення після їди, раннього насичення та здуття.

Іптоприд – новий прокінетик, який інгібує ацетилхолінестеразу і є антагоністом $D_2$-рецепторів. У метааналізі, що охопив 2620 пацієнтів, ітоприд полегшував симптоми диспепсії. Проте більш глибоке вивчення окремих досліджень показало, що перевага ітоприду спостерігається головним чином у пацієнтів з вираженою печією.

У японському дослідженні за участю пацієнтів з ФД за типом ПДС акотіамід (антагоніст мускаринових рецепторів й інгібітор ацетилхолінестерази) частіше зменшував 3 постпрандіальні симптоми (дистрес, здуття на раннє насичення) порівняно з плацебо (15,3 vs 9,0%). Наразі тривають дослідження цього препарату в Європі та США для вивчення його ефективності в інших етнічних популяціях.

### Покращення акомодації шлунка

Антидепресант буспірон, який є частковим агоністом серотонінових рецепторів 5-$HT_{1A}$, може полегшувати розслаблення дна і тіла шлунка, в такий спосіб зменшуючи тяжкість відчуття переповнення після їди, раннього насичення і здуття верхньої частини живота без суттєвих побічних реакцій.

### Інші методи

У короткочасних (10 тиж) і довготривалих (6 міс) дослідженнях психотерапія підвищувала ефективність стандартного консервативного лікування ФД. Крім того, психодинамічна терапія може покращувати відповідь симптомів на ерадикацію *Hp*. Хоча ці методи є перспективними, доцільність їх застосування в аспекті співвідношення «вартість/ефективність» не оцінювалася. Доказова база акупунктури, гомеопатичних засобів, фітотерапії й інших подібних методів не є достатньо переконливою.

У невеликому дослідженні із застосуванням позитронно-емісійної томографії в пацієнтів з ФД було встановлено підвищену експресію канабіноїдних рецепторів 1 типу в регіонах головного мозку, залучених у вісцеральну ноцицепцію і гомеостатичну регуляцію прийому їжі. Отже, ці рецептори можна розглядати як нову терапевтичну мішень при ФД.

## Диспепсія: клінічний алгоритм

На рисунку 2 зображений спрощений алгоритм ведення пацієнта з уперше діагностованими симптомами диспепсії.

Першочерговим завданням є ідентифікація так званих червоних прапорців; їх наявність у певному контексті (вік, етнічна приналежність, захворювання в анамнезі тощо) може свідчити про необхідність невідкладного пошуку органічної хвороби, який зазвичай розпочинають з ендоскопії. За відсутності червоних прапорців, а також у популяції чи в пацієнта з високою імовірністю *Hp*-інфекції фармакоекономічно вигідним підходом є стратегія test-and-treat. За низької імовірності Hp-інфекції та за наявності виражених симптомів рефлюксу доцільне емпіричне призначення інгібітора протонної помпи. У разі відсутності ефекту можна провести ендоскопію, хоча надто сподіватися на її інформативність не варто. Вичерпавши ці методи, часто доводиться призначати препарати «поза показаннями» – прокінетики короткими курсами, трициклічні антидепресанти або буспірон залежно від провідного симптому. Отже, в багатьох випадках доводиться спочатку призначати інгібітори протонної помпи, а потім – прокінетики. Тому, на наш погляд, коли в пацієнтів із симптомами диспепсії застосовується стратегія емпіричної терапії, доцільно відразу призначати дозофіксовану комбінацію інгібітора протонної помпи та прокінетика, краще пролонгованого вивільнення, наприклад препарат Омез ДСР (омепразол 20 мг у кишковорозчинних пелетах + домперидон 30 мг з поступовим вивільненням протягом доби). Оскільки Омез ДСР приймається 1 раз на добу, це значно покращує прихильність до терапії в зазначеного контингенту хворих, що, своєю чергою, підвищує ефективність емпіричного лікування та має перевагу перед роздільним застосуванням інгібітора протонної помпи та прокінетика. Також слід приділити увагу коморбідним психопатологічним станам і симптомам, спільним для інших функціональних гастроінтестинальних захворювань, зокрема СПК та закрепу; лікування останнього може значно полегшити симптоми з боку верхніх відділів травного тракту. У резистентних випадках і за наявності тяжких симптомів можна розглянути доцільність психотерапії.

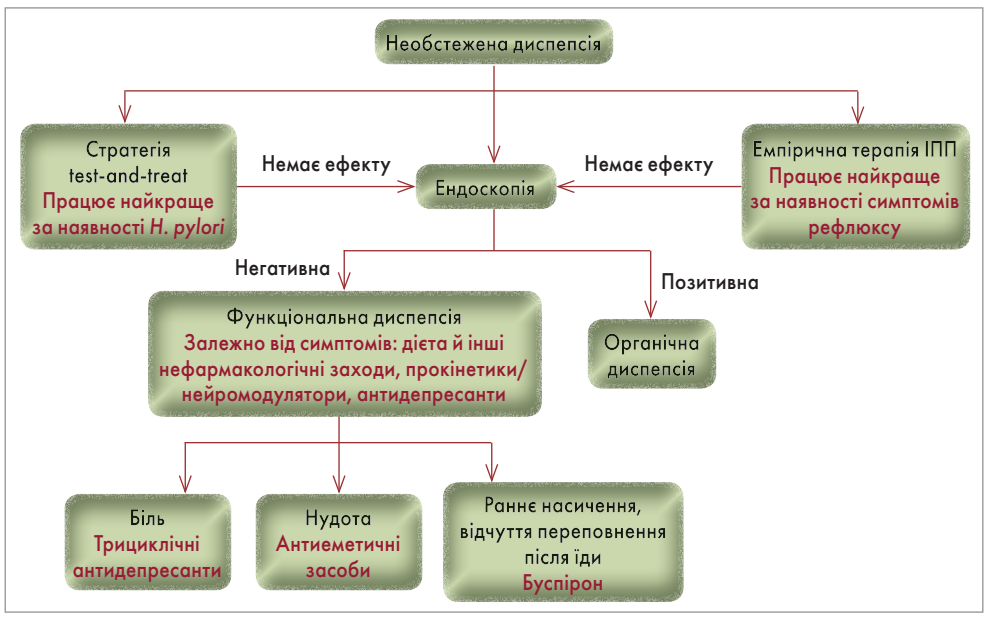



**Рис. 2. Пропонований підхід до ведення вперше виявленої диспепсії**

*Примітка: ІПП – інгібітори протонної помпи.*

Список літератури знаходиться в редакції.

## Хирургическое лечение гигантской гастроинтестинальной стромальной опухоли с острым желудочно-кишечным кровотечением

Гастроинтестинальные стромальные опухоли занимают около 1% в структуре заболеваемости опухолями пищеварительного тракта. Их клинические проявления часто маловыражены. Однако в редких случаях они могут приводить к неотложным хирургическим состояниям. В этой работе представлен случай гигантской гастроинтестинальной строгальной опухоли, которая требует неотложного хирургического лечения.

**Клинический случай.** Мужчина 60 лет, с абдоминальной болью и острым кровотечением из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Во время пальпации в околопупочной области, левом подреберье и области левого фланка обнаружено плотное образование. Колоноскопия малоинформативна. Компьютерная томографическая ангиография показала большую (приблизительно 20×14×13 см) экзофитную опухоль, растущую из четвертого сегмента двенадцатиперстной кишки и первого сегмента тощей кишки, с выраженным внутренним кровотечением. По причине гемодинамической нестабильности пациент был подвергнут неотложной лапаротомии, в ходе которой была обнаружена большая опухоль, растущая из первого сегмента тощей кишки. Проводилась сегментарная энтектомия, послеоперационный период проходил без осложнений. Гистопатологическое исследование показало гастроинтестинальную стромальную опухоль эпителиальной природы, с низким митотическим индексом (<5 на 50HPF), классифицированную как T4N0 стадии IIIA. Иммуногистохимический анализ выявил антитела к CD117 и DOG-1. Пациенту была назначена терапия иматинибом, рецидивы заболевания не возникали в течение 3 лет.

**Выводы.** В данном обзоре рассматривается ведение пациента в случае нетипичной манифестации гигантской гастроинтестинальной стромальной опухоли.

Melo C. et al. Surgical treatment of giant gist with acute gastrointestinal bleeding: Case report. Int. J. Surg. Case Rep. 2018 Nov 16; 53: 354-357.

## Новая прогностическая классификация и тактики ведения атрезии пищевода у детей

Цель исследования состояла в изучении факторов риска госпитальной смертности у младенцев с атрезией пищевода (АП) без хромосомной аномалии и разработке новой прогностической классификации для оценки влияния внешних факторов риска на прогноз АП, что могло бы обеспечить более эффективные стратегии лечения в клинической практике.

**Методы.** Был проведен ретроспективный обзор, который включил данные 65 детей, госпитализированных в период с января 1994 по декабрь 2017 года. На основе данных многомерного анализа и анализа ROC была определена количественная оценка и составлена прогностическая классификация, сопоставленная с классификацией Шпица с использованием площади под ROC-кривой (AUC).

**Результаты.** Анализ множественной логистической регрессии показал, что вес при рождении менее 1606 г (скорректированное отношение шансов, ОШ 13,16; 95% доверительный интервал, ДИ 1,16-352,75) и сложные сердечные пороки (скорректированное ОШ 22,39; 95% ДИ 2,45-569,14) были значимыми факторами риска летального исхода. Была создана новая классификация, близкая к классификации Шпица, с учетом наличия сложных сердечных пороков и веса при рождении. Коэффициент смертности составлял 0% для I класса (n=0/40), 7,1% – для II класса (n=1/14), 33,3% – для III класса (n=3/9) и 100% – для IV класса (n=2/2). AUC новой классификации была лучше, чем таковая классификации Шпица (0,939 против 0,812 соответственно; p=0,04).

**Выводы.** Новая прогностическая классификация может улучшить стратификацию пациентов с АП и быть полезным предиктором выживаемости.

Yamoto M. et al. New prognostic classification and managements in infants with esophageal atresia. Pediatr. Surg. Int. 2018 Oct; 34 (10): 1019-1026.

## Инфекция *Helicobacter pylori* и распространенность инсульта

*Helicobacter pylori* вызывает язвенную болезнь; однако существуют противоречивые данные относительно ее роли в экстрагастральной патологии. В исследовании рассматривалась ассоциация инфекции H. pylori и язвенной болезни с инсультом.

**Методы.** Проведено исследование с использованием данных 147 936 человек в возрасте 25-95 лет, прошедших тест на выработку мочевины в течение 2002-2012 годов. Модели логистической регрессии были установлены для контроля потенциальных погрешностей.

**Результаты.** Инсульт был зарегистрирован у 1397 (0,9%) пациентов из 76 965 (52,0%) с положительным тестом на H. pylori. Вероятность развития инсульта возросла при наличии инфекции H. pylori (скорректированное ОШ 1,16; 95% ДИ 1,04-1,29), язвы желудка (скорректированное ОШ 1,50; 95% ДИ 1,18-1,91) и язвы двенадцатиперстной кишки (скорректированное ОШ 1,25; 95% ДИ 1,07-1,46).

**Выводы.** Результаты исследования подтверждают предположение, что инсульт может быть связан с наличием в анамнезе инфекции H. pylori.

Helicobacter pylori infection and prevalence of stroke. Helicobacter. 2018 Nov 15: e12553. doi: 10.1111/hel.12553. [Epub ahead of print].

## Новые полезные маркеры для диагностики некротизирующего энтероколита – эндокан и интерлейкин-33

Целью данного исследования было определить диагностическое значение эндокана и интерлейкина-33 (ИЛ-33) у детей с некротизирующим энтероколитом (НЭ) и сравнить их диагностическую эффективность с таковой С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6.

**Методы.** В исследование были включены 84 недоношенных новорожденных, составляющих группу НЭ (n=42) и контрольную группу (n=42). Для оценки сывороточных уровней СРБ, ИЛ-6, эндокана и ИЛ-33 были взяты образцы крови у младенцев с НЭ в 1-й день (в ходе диагностики), 3-й и 7-й. У младенцев контрольной группы соответствующие уровни измеряли на 14-й день жизни.

**Результаты.** Уровни эндокана, ИЛ-33, СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови были значительно выше в группе НЭ по сравнению с контрольной группой в 1-й, 3-й и 7-й дни (p<0,05). Уровни ИЛ-33 и эндокана продолжали расти в последующие дни у пациентов с III стадией НЭ (p<0,05) и постепенно увеличивались у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство (p<0,05). Уровни эндокана в сыворотке были выше у пациентов с III стадией НЭ, чем у пациентов со II стадией.

**Выводы.** Уровни сывороточного ИЛ-33 и эндокана могут использоваться в качестве маркеров в диагностике и контроле НЭ.

Cakir U. et al. Novel useful markers for follow-up of necrotizing enterocolitis: endocan and interleukin-33. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2018 Nov 15: 1-11.

## Факторы риска и лабораторные маркеры, используемые для прогнозирования утечек после формирования пищеводно-тонкокишечного анастомоза

Несостоятельность пищеводно-тонкокишечного анастомоза, которая может возникнуть после реконструкции, проводимой после общей или проксимальной гастрэктомии, по-прежнему является одной из наиболее значимых причин заболеваемости и смертности, несмотря на изменения, наблюдаемые при периоперационном лечении и применении хирургических методов лечения рака желудка. Целью настоящей работы было определение факторов риска анастомотических утечек.

**Методы.** Было ретроспективно оценено 80 пациентов с раком желудка, которым в период с января 2013 по декабрь 2016 года была проведена резекция желудка и сформирован пищеводно-тонкокишечный анастомоз. Пациентов без осложнений со стороны анастомоза отнесли к I группе, с анастомотическими утечками – ко II группе.

**Результаты.** 58 (72,5%) из 80 пациентов были мужчинами, 22 (27,5%) – женщинами. Средний возраст составлял 61,2±11,2 года. Демографические различия между группами отсутствовали. Установлено, что послеоперационная перемежающаяся лихорадка (p=0,001), уровни СРБ на 3-й и 5-й дни после операции (p=0,01) и соотношение нейтрофилы/лимфоциты на 5-й день после операции (p=0,022) статистически значимы для прогноза анастомотических утечек и других послеоперационных осложнений. Продолжительность операции (p=0,032) и комбинированная резекция органов (p=0,008) были определены как факторы риска анастомотических утечек.

**Выводы.** Хирурги должны учитывать возможность анастомотических утечек, являющихся значительным послеоперационным осложнением. Риск развития данного осложнения возрастает при увеличении длительности операции и проведении дополнительных резекций органов. Перемежающаяся лихорадка, высокий уровень СРБ и отношение нейтрофилов к лимфоцитам могут служить предикторами осложнений в послеоперационном периоде.

Cetin D.A. et al. Risk factors and laboratory markers used to predict leakage in esophagojejunal anastomotic leakage after total gastrectomy. Turk. J. Surg. 2018 Nov 20: 1-6.

## Повышенный риск развития язвенного колита у пациентов с заболеваниями периодонта

Как заболевания периодонта (ЗП), так и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит (НЯК), являются распространенными заболеваниями ЖКТ. Состояние кишечной флоры и иммуноопосредованные воспалительные процессы играют важную роль в развитии ЗП и ВЗК. Кроме того, между этими заболеваниями может существовать связь. В общенациональном когортном исследовании изучали риск развития ВЗК у пациентов с ЗП.

**Методы.** В исследование были включены 27 041 пациент с ЗП, а в качестве контрольной группы после сопоставления по полу, возрасту, региону проживания, уровню урбанизации и дохода в соотношении 1:4 было выбрано 108 149 пациентов без ЗП. Регрессия пропорциональных рисков Кокса была использована для расчета риска развития ВЗК. Из 135 190 участников, включенных в исследование, были идентифицированы 5392 (4%) с недавно диагностированным ВЗК.

**Результаты.** Общая частота возникновения ВЗК была одинаковой в обеих группах (3,8 против 4%; скорректированное ОШ 1,01; 95% ДИ 0,94±1,08). Тем не менее повышенный риск НЯК в группе ЗП был обнаружен после корректировки смешающих факторов (скорректированное ОШ 1,56; 95% ДИ 1,13-2,15; p<0,05).

**Выводы.** Данное исследование показало, что у пациентов с ЗП риск развития НЯК повышался приблизительно на 50%. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения взаимосвязи между ЗП и ВЗК.

Lin C.Y. et al. Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018 Nov 21; 15 (11).

*Подготовила* ***Дарья Мазепина***

# НОРМОЛАКТ

**Відчуй легкість**

Lactulose

- **Нормалізація роботи кишечника**
- **Біфідогенна активність: сприяє росту біфідо- та лактобактерій, пригнічує протеолітичну мікрофлору**
- **М'який проносний ефект**
- **Детоксикуюча дія**
- **Не викликає звикання**
- **Безпечний з перших днів життя**

| Вікова група | Початкова добова доза, мл | Підтримуюча добова доза, мл |
|---|---|---|
| Діти віком до 1 року | 5 | 5 |
| Діти віком від 1 до 6 років | 5–10 | 5–10 |
| Діти віком від 7 до 14 років | 15 | 10–15 |
| Дорослі та діти віком від 14 років | 15–45 | 15–30 |

* Для дітей віком до 1 року препарат відмірюють відповідно до шкали, позначеної на мірній ложці. Всю добову дозу краще приймати в один прийом вранці під час їди. Можливо змішування із фруктовими та овочевими соками або харчовими сумішами.

**НОРМОЛАКТ** Сироп.
**Фармакотерапевтична група:** Код АТС А06А D11. Осмотичні проносні засоби. Лактулоза. **Склад:** 1 мл препарату містить 670 мг лактулози. Показання для застосування: запори; стани, що потребують полегшення дефекації: портосистемна печінкова енцефалопатія. **Протипоказання:** підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції; гострий біль в абдомінальній ділянці невідомого походження; нудота, блювання; шлунково-кишкова непрохідність/стеноз кишечнику; ректальні кровотечі; тяжке зневоднення. **Побічні ефекти.** Нормолакт зазвичай добре переноситься, але інколи під час лікування (переважно на початку) можуть виникнути: метеоризм; нудота; блювання; діарея (якщо дози надто високі).
**Категорія відпуску.** Без рецепта. Р/п. Моз. України № UA/6468/01/01від 04.07.2017р.
**Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування.**
**Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.**

®

**Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»**,
03134 Україна, м. Київ, вул. Миру, 17.
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40

Фасування із форми «in bulk» фірми-виробника «Fresenius Kabi Austria GmbH», Австрія

БХФЗ bcpp
www.bcpp.com.ua

# На прийомі в сімейного лікаря – пацієнт із хронічним запором: якою має бути стартова терапія?

**Хронічний запор (ХЗ) є одним з найчастіших гастроінтестинальних розладів: згідно із сучасними експертними оцінками, його поширеність у загальній популяції дорослих у світовому масштабі становить близько 14% (Black C.J., Ford A.C., 2018). Поняття «хронічний запор» об'єднує такі стани, як функціональний запор і синдром подразненого кишечнику (СПК) із запорами. ХЗ частіше зустрічається в жінок, ніж у чоловіків (співвідношення – 2:1), його поширеність істотно зростає з віком (Andresen V., Layer P., 2018). Тому на особливу увагу сімейних лікарів і терапевтів заслуговують пацієнти похилого та старечого віку, оскільки саме вони є основним контингентом осіб, які страждають на ХЗ. Так, за даними останніх масштабних епідеміологічних досліджень, виконаних шведськими вченими, поширеність ХЗ серед мешканців геріатричних закладів цієї країни досягає дуже високих значень – 67%, у декілька разів перевищуючи аналогічний показник у загальній популяції (Lamas K. et al., 2017). Доцільно проводити активне опитування для виявлення ознак ХЗ в осіб похилого та старечого віку, оскільки вони досить часто мають когнітивні порушення або ж настільки «звикають» до цього патологічного стану, що вже не пред'являють на прийомі активних скарг на проблеми зі спорожненням кишечнику. Разом із тим сучасне комплексне лікування здатне ефективно та безпечно вирішити проблему запору в пацієнтів усіх вікових категорій.**

Ще в недалекому минулому запор клінічно діагностувався лише за критерієм зменшення частоти дефекацій (<3 на тиждень), натомість сучасні визначення (зокрема, наведені в Римських критеріях IV) розглядають функціональний запор як гетерогенне мультифакторне полісимптомне захворювання, що охоплює різні аспекти порушення дефекації (табл.).

Наразі виокремлюють 3 основні підтипи ХЗ: диссинергічна дефекація, запор зі сповільненим кишковим транзитом і запор з нормальним кишковим транзитом; при цьому саме останній тип ХЗ є найбільш поширеним. Клінічне обстеження кожного пацієнта зі скаргами на запор має включати ретельний збір анамнезу з метою виявлення так званих червоних прапорців (симптомів тривоги), наявність яких є показанням до подальшого поглибленого обстеження з виконанням колоноскопії для виключення можливої наявності поліпозу та колоректального раку. До таких симптомів, зокрема, належать немотивоване зниження маси тіла та виділення крові з прямої кишки. У певних категорій пацієнтів із ХЗ доцільним також є лабораторне обстеження з метою скринінгу гіперкальціємії, гіпотиреозу та целіакії.

Якщо вищезгадані та інші органічні причини запору виключені й у пацієнта діагностований ХЗ, слід розпочати перший етап ступінчастого лікування, який полягає в модифікації способу життя (у тому числі в підвищенні споживання харчових волокон, достатньому вживанні рідини та регулярній фізичній активності). Якщо на фоні цих простих немедикаментозних заходів не спостерігається клінічної відповіді, наступним етапом має бути медикаментозне лікування. При цьому як стартову терапію розглядають осмотичні та стимулюючі послаблювальні засоби (рис.).

Осмотичні послаблювальні засоби, до яких, зокрема, належить лактулоза, діють у кишечнику як гіперосмолярні агенти, збільшуючи кількість води в калових масах і таким чином пом'якшуючи їх та полегшуючи кишковий транзит. Стимулюючі послаблювальні засоби (препарати сени, бісакодил, натрію пікосульфат) діють на слизову оболонку тонкої кишки, збільшуючи секрецію води й електролітів у просвіт кишечнику та стимулюючи перистальтику. Порівняно з осмотичними послаблювальними засобами, тривале застосування стимулюючих послаблювальних препаратів може супроводжуватися звиканням, а отже, зниженням ефективності, а щодо безпеки лікування в цьому випадку нині виникає все більше питань з позиції впливу на нервові волокна автономної нервової системи кишечнику та власне епітеліоцити. Що стосується інноваційних препаратів, таких як кишкові секретагоги або агоніст 5-$HT_4$-рецепторів прукалоприд, то вони не застосовуються для стартової терапії, а можуть бути запропоновані лише тим пацієнтам, які не відповідають на осмотичні та стимулюючі послаблювальні засоби. До того ж ці нові препарати ще потребують вичерпної оцінки в клінічних дослідженнях та під час постреєстраційного застосування. Отже, наразі в більшості пацієнтів ХЗ можна ефективно лікувати за допомогою простих і доступних за вартістю послаблювальних засобів (Prichard D.O., Bharucha A.E., 2018). Саме таким є найвідоміший представник класу осмотичних послаблювальних засобів – лактулоза. Автори нещодавно виконаного систематичного огляду рандомізованих клінічних досліджень з оцінки ефективності та безпеки застосування послаблювальних препаратів вказують на те, що лактулоза є одним з найбільш вивчених засобів, які можуть застосовуватись з метою лікування ХЗ на довготривалій основі (Alsalimy N. et al., 2018). Є дані, що лактулоза має так званий ефект післядії – її послаблювальна активність зберігається протягом щонайменше 6-7 днів після припинення лікування (Prasad V.G., Abraham P., 2017).

Нині в Україні ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» випускається високоякісний препарат лактулози Нормолакт у формі сиропу у флаконах по 100 та 200 мл. Препарат виготовляється з європейської сировини, яка постачається на підприємство всесвітньо відомим фармацевтичним виробником – австрійською компанією Fresenius Kabi Austria GmbH. При високій якості Нормолакт є цілком доступним за вартістю українським пацієнтам, що закономірно привертає до нього увагу вітчизняних лікарів, які все частіше обирають для лікування ХЗ саме цей препарат.

Таблиця. **Діагностичні критерії функціонального запору (Mearin F., Lacy B.E., Chang L. et al., 2016; Andresen V., Layer P., 2018)**

| |
|---|
| 1. Наявність щонайменше 2 критеріїв з наведених далі:<br>а) натужування під час більш ніж 1/4 (25%) дефекацій<br>б) грудкуватий або твердий кал (типи 1 та 2 за Брістольською шкалою) більш ніж у 1/4 (25%) дефекацій<br>в) відчуття неповного спорожнення кишечнику більш ніж у 1/4 (25%) дефекацій<br>г) відчуття «закупорки» аноректального каналу більш ніж у 1/4 (25%) дефекацій<br>ґ) застосування ручних прийомів для полегшення дефекації більш ніж у 1/4 (25%) випадків (наприклад, виведення калу за допомогою пальця, надавлювання рукою на ділянку тазу тощо)<br>д) менш ніж 3 спонтанні позиви на дефекацію щотижня |
| 2. Виділення м'якого калу рідко спостерігається без застосування послаблювальних засобів |
| 3. Недостатні критерії для встановлення діагнозу СПК |
| *Примітка: критерії задовольняються протягом останніх 3 міс за умови початку симптомів як мінімум за 6 міс до встановлення діагнозу.* |

**Лактулоза не перетравлюється в шлунково-кишковому тракті, практично не всмоктується та в незміненому вигляді досягає товстого кишечнику, де стає субстратом для бактерій, які гідролізують її до органічних коротколанцюгових жирних кислот (КЖК): молочної, масляної, оцтової тощо.**

Завдяки цьому в товстій кишці реалізуються такі фізіологічні ефекти, як зниження pH та закономірне посилення перистальтики, а також підвищення осмотичного тиску в просвіті кишечнику, що супроводжується затримкою води, збільшенням об'єму кишкового вмісту та прискоренням його пропульсивного транзиту. Слід зазначити, що КЖК, утворені внаслідок мікробного метаболізму, мають важливе значення як для товстої кишки, так і для макроорганізму в цілому. Синтез КЖК є суттєвим фактором колонізаційної резистентності, що забезпечує стабільність складу кишкової мікрофлори. КЖК чинять протизапальний ефект, відповідають за забезпечення колоноцитів енергією, активують фагоцитоз, посилюють місцевий імунітет, регулюють проліферацію епітелію та характеризуються антиканцерогенним потенціалом (Бельмер С.В. и соавт., 2015).

Ще одним аспектом механізму дії лактулози, що має вирішальне клінічне значення, є здатність зменшувати продукцію аміаку бактеріями в тонкій кишці та знижувати його абсорбцію. Цей ефект реалізується завдяки скороченню часу кишкового транзиту, зниженню pH у просвіті кишечнику, посиленню захоплення аміаку кишковими бактеріями, а також шляхом пригнічення активності глутамінази в тонкій кишці, за рахунок чого блокується захоплення глутаміну та його перетворення на аміак. Саме з урахуванням цих унікальних властивостей лактулоза також здобула місце препарату першої лінії в лікуванні печінкової енцефалопатії.

Останні дослідження підтверджують важливе значення кишкового дисбіозу й при ХЗ: є дані про його можливий вагомий внесок у патогенез як функціонального запору, так і СПК із запорами (Ohkusa T. et al., 2019). Лактулоза відома своїми пребіотичними властивостями, і саме ця її характеристика є важливою додатковою перевагою перед іншими послаблювальними засобами. На сьогодні саме лактулоза є одним з найбільш вивчених біфідо- та лактогенних пребіотиків, який вибірково стимулює ріст корисної мікрофлори, знижує pH у кишечнику та покращує метаболізм вуглеводів (Федоров И.Г. и соавт, 2012).

Украй важливою характеристикою лактулози (Нормолакт) є високий профіль безпеки. Оскільки лактулоза практично не всмоктується в шлунково-кишковому тракті та не чинить істотного системного впливу, Нормолакт дозволений для застосування навіть під час вагітності та лактації. Слід зазначити, що вагітні та жінки, які нещодавно народили, часто звертаються по медичну допомогу до лікарів загальної практики з приводу загострення хронічних хвороб, а у світлі реформування медичної галузі в Україні на сімейних лікарів буде покладено й певні обов'язки зі спостереження за вагітними (наказ МОЗ України від 19.03.2018 № 504 «Про затвердження Порядку надання первинної медичної допомоги»). Однією з найпоширеніших соматичних проблем зі здоров'ям, які непокоять жінок під час вагітності та після пологів, безумовно, є саме запори. Останнім часом лікарів та дослідників усе більше цікавлять можливості застосування лактулози в терапії запорів у вагітних та в післяпологовому періоді, цьому присвячено достатню кількість сучасних клінічних досліджень. Уже зараз лактулозу як препарат, що не має тератогенного потенціалу, розглядають як засіб першої лінії для лікування ХЗ під час вагітності та лактації (Gharehbaghi K. et al., 2016). Ефективність та безпека перорального прийому розчину лактулози протягом 2 тиж при ХЗ у післяпологовому періоді оцінювалися в масштабному багатоцентровому дослідженні за участю жінок (n=4781; Zhou Y. et al., 2015). Його результати продемонстрували, що в жінок, які отримували лактулозу, покращувалася консистенція калових мас, збільшувалася частота дефекацій, скорочувалася тривалість акту дефекації та зменшувалися відчуття болю й утруднення при дефекації. При цьому досягнутий хороший терапевтичний ефект зберігався й після завершення курсового прийому препарату. Аналогічні результати були отримані також у проведеному роком пізніше дослідженні (Huang P. et al., 2016), у ході якого лактулозу застосовували протягом 6 тиж. Сукупно ці дані дозволяють розглядати лактулозу як ефективний та безпечний препарат для полегшення симптомів запору в післяпологовому періоді.

**Отже, завдяки ефективності, чітко встановленому багатогранному механізму дії, високому профілю безпеки, багаторічному досвіду успішного клінічного застосування та додатковому пребіотичному ефекту у вигляді нормалізації складу кишкової мікрофлори лактулоза (Нормолакт) може розглядатись як препарат вибору для стартового лікування ХЗ практично в усіх пацієнтів, які звертаються із цією проблемою до сімейного лікаря.**

*Підготувала* ***Олена Зотова***

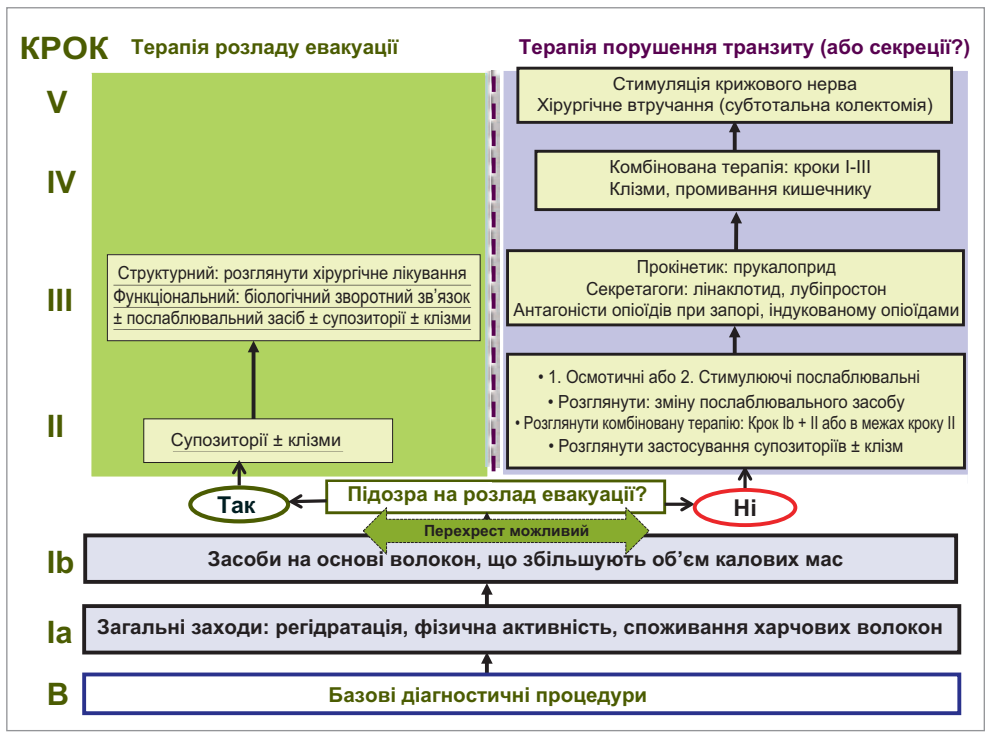



**Рис. Ступінчастий підхід до лікування ХЗ (Andresen V., Enck P., Frieling T. et al., 2013)**

# Практическое руководство NICE. Запоры у детей и подростков: диагностика и лечение

**Проблеме лечения запоров у детей посвящено множество руководств и рекомендаций. Такое пристальное внимание к этой проблеме обусловлено не только высокой распространенностью запоров в педиатрической популяции, значительным снижением качества жизни маленьких пациентов, но и появлением серьезных психологических изменений как у самого ребенка, так и у членов его семьи.**

Современная тактика ведения детей разного возраста, страдающих запорами, представлена в обновленном руководстве Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE), с основными положениями которого мы предлагаем вам ознакомиться.

**1.1. Анамнез и объективный осмотр**

1.1.1. При сборе анамнеза следует попытаться установить, есть ли у ребенка/подростка симптомы запора. Обнаружение ≥2 признаков, перечисленных в таблице 1, свидетельствует о наличии запора.

Таблица 1. **Основные анамнестические данные, необходимые для диагностики запора**

| Анамнестические данные | Вероятные признаки у ребенка <1 года | Вероятные признаки у ребенка >1 года / подростка |
|---|---|---|
| Особенности опорожнения кишечника | • Менее 3 полных дефекаций в неделю (тип 3 или 4 по Бристольской шкале формы каловых масс*)<br>• Плотные каловые массы большого диаметра<br>• Овечий кал (тип 1 по Бристольской шкале формы каловых масс) | • Менее 3 полных дефекаций в неделю (тип 3 или 4 по Бристольской шкале формы каловых масс)<br>• Обильное выделение неоформленного (как правило, очень жидкого) кала с неприятным запахом (более неприятным, чем у обычных фекалий); в этом случае отхождение кала не сопровождается неприятными ощущениями<br>• Каловые массы могут иметь большой диаметр, быть вязкими, сухими или хлопьевидными<br>• Овечий кал (тип 1 по Бристольской шкале формы каловых масс)<br>• Большой диаметр каловых масс, затрудняющий опорожнение кишечника |
| Симптомы, ассоциированные с актом дефекации | • Сильная боль во время дефекации<br>• Кровотечение, спровоцированное выделением твердых каловых масс<br>• Натуживание при дефекации | • Плохой аппетит, который улучшается после отхождения каловых масс большого диаметра<br>• Периодическое усиление и уменьшение интенсивности абдоминальной боли (состояние улучшается после отхождения каловых масс)<br>• Признаки ретенционной ригидности: выпрямленные ноги, ходьба на цыпочках<br>• Натуживание при дефекации<br>• Боль в области ануса |
| Анамнез | • Чрезмерная задержка стула в анамнезе<br>• Анальные трещины в анамнезе или в настоящее время | • Чрезмерная задержка стула в анамнезе<br>• Анальные трещины в анамнезе или в настоящее время<br>• Болезненное опорожнение кишечника и кровотечение, спровоцированное выделением каловых масс большого диаметра |

*Примечание: * Бристольская шкала формы каловых масс не подходит для оценки характера стула у детей старше 6 нед, находящихся исключительно на естественном вскармливании.*

1.1.2. Если ребенок/подросток страдает запором или имеет в анамнезе симптомы, перечисленные в таблице 2, то диагноз идиопатического запора (ИЗ) наиболее вероятен при условии исключения других возможных причин его появления. В случае обнаружения у ребенка/подростка хотя бы одного «красного флага» не стоит назначать лечение по поводу запора. Немедленно отправьте такого пациента в специализированное лечебное учреждение для диагностики заболевания, спровоцировавшего появление запора.

1.1.3. Провести объективный осмотр. Использовать таблицу 3 для подтверждения диагноза ИЗ, исключив другие причины возникновения запора. В случае обнаружения у ребенка/подростка хотя бы одного «красного флага» не стоит назначать лечение по поводу запора. Немедленно отправьте такого пациента в специализированное лечебное учреждение для диагностики заболевания, спровоцировавшего появление запора.

1.1.4. Если при уточнении анамнеза или проведении объективного осмотра получены доказательства замедления роста, то следует дать рекомендации по лечению запора и проведению обследования с целью исключения целиакии, гипотиреоза.

1.1.6. Если при проведении объективного осмотра выявлены признаки перианальной стрептококковой инфекции, то следует дать рекомендации по лечению запора и предпринять меры по определению инфекционного агента.

1.1.7. Информировать ребенка/подростка и его родителей/родственников о диагностике ИЗ и исключении других возможных причин запора на основании данных анамнеза и/или объективного осмотра. Подчеркнуть, что в настоящее время разработаны эффективные методы лечения ИЗ, но для полного разрешения симптомов может понадобиться несколько месяцев.

**1.2. Пальцевое ректальное исследование**

1.2.1. Пальцевое ректальное исследование следует проводить только тем специалистам, которые способны интерпретировать выявленные признаки анатомических аномалий или болезни Гиршпрунга.

Таблица 2. **Основополагающие данные анамнеза, свидетельствующие в пользу ИЗ**

| Анамнестические данные | Симптомы и характерные признаки, указывающие на ИЗ | | «Красные флаги» и диагностические признаки, указывающие на недиагностированную патологию: не ИЗ |
|---|---|---|---|
| | Дети <1 года | Дети >1 года / подростки | |
| Время появления запора и возможные провоцирующие факторы | Начинается после нескольких недель жизни | | Возникает с рождения или первых недель жизни |
| | Обязательные провоцирующие факторы, совпадающие с появлением симптомов: | | |
| | • трещины;<br>• изменение диеты;<br>• инфекции | • трещины, изменение диеты, прививание навыков туалета;<br>• острые состояния (инфекции);<br>• смена места жительства; посещение детского сада / школы;<br>• страхи и фобии, серьезные изменения в семье;<br>• прием медикаментов | |
| Отхождение мекония | В соответствии с нормой (в течение 48 ч после рождения у доношенных детей) | | Затруднение отхождения мекония (в течение >48 ч после рождения у доношенных детей) |
| Характер каловых масс | | | Овечий стул (более свойственен детям младше 1 года) |
| Рост и общее самочувствие | Как правило, хорошее, масса и рост соответствуют нормативным значениям | | Нет «красных флагов», но имеются «желтые флаги» |
| | | Дети активны, приспосабливаются к своему состоянию | |
| Локомоторные нарушения | Нет неврологических проблем с нижними конечностями (например, беспричинные падения у детей >1 года / подростков), нормальное локомоторное развитие | | Ранее слабость в ногах не наблюдалась / не диагностировалась; задержка в локомоторном развитии |
| Осмотр живота | | | Вздутие живота, тошнота |
| Диета и потребление жидкости | Смена используемой молочной смеси, отлучение от груди, недостаточное потребление жидкости | В анамнезе есть указания на несоблюдение диеты и/или недостаточное потребление жидкости | |

*Примечание: «желтые флаги» – ИЗ вероятен.*

Таблица 3. **Основополагающие результаты объективного осмотра, свидетельствующие в пользу ИЗ**

| Данные, полученные при проведении объективного осмотра | Симптомы и характерные признаки, указывающие на ИЗ | «Красные флаги» и диагностические признаки, указывающие на недиагностированную патологию: не ИЗ |
|---|---|---|
| Осмотр перианальной области: внешний вид, расположение, проходимость | Обычный внешний вид ануса и окружающих тканей | Патологический внешний вид / расположение / проходимость ануса: фистулы, множественные трещины, узкий или непроходимый анус, аномальное расположение, отсутствие анального отверстия |
| Осмотр живота | Живот мягкий / плоский / несколько увеличен, что может быть объяснено возрастом или избыточной массой тела | Выраженное вздутие живота |
| Осмотр спины / крестцово-поясничной, ягодичной области | Состояние кожных покровов и анатомических структур пояснично-крестцовой, ягодичной области не изменено | Патологические изменения: асимметрия или сглаживание ягодичных мышц, признаки крестцовой агенезии, изменение окрашивания кожных покровов, невусы или свищи, липома, изменения центральной ямки |
| Исследование мышечной силы нижних конечностей, включая тонус и силу | Походка нормальная. Тонус и сила мышц нижних конечностей не изменена | Деформация нижних конечностей (в том числе деформация стопы). Патологические изменения мышц, которые нельзя объяснить какими-либо заболеваниями, например, детским церебральным параличом |
| Исследование нижних конечностей: рефлексы* | Рефлексы сохранены в полном объеме | Патологические рефлексы |

*Примечание: * выполняется только при наличии «красных флагов» в анамнезе или данных объективного осмотра, свидетельствующих о наличии неврологической патологии.*

1.2.2. Если ребенок <1 года, страдающий ИЗ, не отвечает на оптимальную терапию в течение 4 нед, его следует в ургентном порядке направить к квалифицированному специалисту, способному выполнить пальцевое ректальное исследование и интерпретировать обнаруженные признаки анатомических аномалий или болезни Гиршпрунга.

1.2.3. Не следует выполнять пальцевое ректальное исследование детям >1 года / подросткам, у которых при уточнении анамнеза и/или проведении объективного осмотра обнаружены «красные флаги», свидетельствующие о наличии недиагностированного заболевания. Таких детей следует в ургентном порядке направить к квалифицированному специалисту, способному выполнить пальцевое

ректальное исследование и интерпретировать обнаруженные признаки анатомических аномалий или болезни Гиршпрунга.

1.2.4. Для пальцевого ректального исследования необходимо обеспечить:
- приватность;
- наличие задокументированного информированного согласия, данного ребенком/подростком или родителями / законным представителем несовершеннолетнего, если ребенок не способен его дать;
- наличие свидетеля, присутствующего при проведении врачебного осмотра;
- все полученные результаты следует зафиксировать.

**1.3. Клинические исследования**

***Эндоскопия***

1.3.1. Не следует проводить эндоскопическое исследование желудочно-кишечного тракта при ИЗ.

***Целиакия и гипотиреоз***

1.3.2. Провести необходимые исследования для исключения целиакии и гипотиреоза, продолжая лечение запора у детей/подростков, если это требуется специализированными службами.

***Манометрия***

1.3.3. Не следует проводить аноректальную манометрию для исключения болезни Гиршпрунга у детей/подростков с хроническим запором.

***Рентгенография***

1.3.4. Не следует выполнять рентгенологическое исследование органов брюшной полости в плановом порядке для подтверждения диагноза ИЗ.

1.3.5. Рассмотреть целесообразность проведения плановой рентгенографии органов брюшной полости в специализированном центре, продолжая лечение упорного ИЗ.

***Биопсия прямой кишки***

1.3.6. Не следует выполнять биопсию прямой кишки, за исключением тех случаев, когда были обнаружены следующие клинические признаки болезни Гиршпрунга:
- замедленный пассаж мекония (>48 ч после рождения у доношенных новорожденных);
- запоры с первых недель жизни;
- хроническое вздутие живота и тошнота;
- отягощенный анамнез по болезни Гиршпрунга;
- задержка роста в дополнение к любому из вышеперечисленных признаков.

***Исследование кишечного пассажа***

1.3.7. Не следует проводить исследование кишечного пассажа для подтверждения диагноза ИЗ.

1.3.8. Рассмотреть целесообразность исследования кишечного пассажа, продолжая лечение упорного запора, только в тех случаях, если это требуется специализированными службами.

***Ультразвуковое исследование (УЗИ)***

1.3.9. Не следует проводить абдоминальное УЗИ для подтверждения диагноза ИЗ.

1.3.10. Рассмотреть целесообразность проведения абдоминального УЗИ, продолжая лечение упорного запора, только в тех случаях, если это требуется специализированными службами.

**1.4. Клиническое лечение**

***Освобождение толстой кишки от каловых масс***

1.4.1. Исключить у всех детей/подростков с ИЗ наличие каловых завалов (копростаза), включая детей/подростков, первоначально направленных в соответствующие центры в связи с наличием у них «красных флагов», у которых впоследствии при проведении соответствующего обследования существенные изменения не обнаружены (табл. 2 и 3). Используя комбинацию анамнеза и объективного осмотра для диагностики копростаза, обратите внимание на обильное выделение неоформленного кала и/или пальпируемые образования в брюшной полости и/или прямой кишке (при наличии показаний).

1.4.2. Начать поддерживающую терапию, если ребенок/подросток не имеет признаков копростаза.

1.4.3. Предложить следующий медикаментозный способ освобождения толстой кишки от каловых масс (при наличии показаний):
- использовать в качестве терапии первой линии полиэтиленгликоль 3350 + электролиты, применяя режим постепенного повышения дозы препарата (табл. 4);
- полиэтиленгликоль 3350 + электролиты можно смешивать с холодными напитками;
- добавить стимулирующее слабительное средство (табл. 4), если полиэтиленгликоль 3350 + электролиты не позволяют добиться освобождения толстого кишечника от каловых масс спустя 2 нед терапии;
- назначить стимулирующее слабительное средство в качестве монотерапии или в комбинации с осмотическим слабительным, таким как лактулоза (табл. 4), если полиэтиленгликоль 3350 + электролиты не переносятся;
- информировать членов семьи, что сначала медикаментозное освобождение кишечника от каловых масс может спровоцировать усиление абдоминальной боли и недержание кала.

1.4.4. Не следует использовать ректальные лекарственные средства для освобождения толстого кишечника от каловых масс, за исключением того случая, когда пероральный прием медикаментов оказался неэффективным, и только при согласии ребенка/подростка и родителей на их применение.

1.4.5. Назначать натрия цитрат в клизмах только при неэффективности пероральных лекарственных средств в освобождении толстого кишечника от каловых масс.

1.4.6. Не следует использовать фосфатные клизмы для освобождения толстого кишечника от каловых масс, за исключением применения препарата в условиях стационара / медицинского центра / клиники под контролем специалиста и только если пероральный прием медикаментов и введение клизм натрия цитрата оказались неэффективным.

Таблица 4. **Слабительные: рекомендованные дозы**

| Слабительные | Рекомендованные дозы |
|---|---|
| **Макроголы** | |
| Полиэтиленгликоль 3350 + электролиты | **Состав детский**<br>Порошок для перорального приема, содержащий в 1 саше 6,563 г макрогола 3350 (полиэтиленгликоля 3350), 89,3 мг натрия бикарбоната, 175,4 мг натрия хлорида, 25,1 мг калия хлорида<br>***Освобождение толстого кишечника от каловых масс***<br>Дети до 1 года: $^1/_2$ – 1 саше ежедневно<br>Дети 1-5 лет: 2 саше в течение первого дня, затем 4 саше ежедневно на протяжении 2 дней, затем 6 саше на протяжении 2 дней, затем 8 саше ежедневно<br>Дети 5-12 лет: 4 саше в течение первого дня, затем увеличивать дозу по 2 саше ежедневно до достижения максимальной дозы – 12 саше/сут<br>***Поддерживающая терапия (хронический запор, профилактика копростаза)***<br>Дети до 1 года: $^1/_2$ – 1 саше ежедневно<br>Дети 1-6 лет: 1 саше ежедневно, корректировать дозу до достижения регулярного мягкого стула (максимум 4 саше ежедневно)<br>Дети 6-12 лет: 2 саше/сут; коррекция дозы до достижения регулярного мягкого стула (максимум 4 саше/сут)<br>**Состав взрослый**<br>Порошок для перорального приема, содержащий в 1 саше 13,125 г макрогола 3350 (полиэтиленгликоль 3350), 178,5 мг натрия бикарбоната, 350,7 мг натрия хлорида, 46,6 мг калия хлорида<br>***Освобождение толстого кишечника от каловых масс***<br>Дети/подростки 12-18 лет: 4 саше в течение первого дня, затем увеличить пошагово по 2 саше/сут до достижения максимальной дозы 8 саше/сут<br>***Поддерживающая терапия (хронический запор, профилактика копростаза)***<br>Дети/подростки 12-18 лет: 1-3 саше/сут, суточную дозу разделить на несколько приемов, принимать до достижения ответа; поддерживающая доза – 1-2 саше/сут |
| **Осмотические слабительные** | |
| Лактулоза | Дети 1 мес – 1 год: 2,5 мл 2 р/сут, дозу препарата корректировать в зависимости от достигнутого ответа<br>Дети 1-5 лет: 2,5-10 мл 2 р/сут, дозу препарата корректировать в зависимости от достигнутого ответа<br>Дети/подростки 5-18 лет: 5-20 мл 2 р/сут, дозу препарата корректировать в зависимости от достигнутого ответа |
| **Стимулирующие слабительные** | |
| Натрия пикосульфат | Дети 1 мес – 4 лет: 2,5-10 мг 1 р/сут<br>Дети/подростки 4-18 лет: 2,5-20 мг 1 р/сут |
| Бисакодил | *Перорально*<br>Дети/подростки 4-18 лет: 5-20 мг 1 р/сут<br>*Ректально (суппозитории)*<br>Дети/подростки 2-18 лет: 5-10 мг 1 р/сут |
| Сена | Сироп сены (7,5 мг/5 мл)<br>Дети 1 мес – 4 лет: 2,5-10 мл 1 р/сут<br>Дети/подростки 4-18 лет: 2,5-20 мл 1 р/сут |
| Натрия докузат | Дети 6 мес – 2 лет: 12,5 мг 3 р/сут (использовать педиатрический раствор для перорального приема)<br>Дети 2-12 лет: 12,5-25 мг 3 р/сут (использовать педиатрический раствор для перорального приема)<br>Дети/подростки 12-18 лет: более 500 мг/сут, суточную дозу разделить на несколько приемов |

1.4.7. Не следует прибегать к мануальной эвакуации каловых масс под анестезией, если только оптимальная терапия с использованием пероральных и ректальных лекарственных средств оказалась неэффективной.

1.4.8. Провести повторный осмотр ребенка/подростка спустя 1 нед с момента освобождения толстого кишечника от каловых масс.

***Поддерживающая терапия***

1.4.9. Начать проведение поддерживающей терапии, как только кишечник ребенка/подростка будет освобожден от каловых масс.

1.4.10. Повторно оценить частоту опорожнения кишечника на фоне проведения поддерживающей терапии для исключения вероятности повторного развития копростаза и определения приверженности к лечению, в том числе приема медикаментов и приобретения навыков пользования туалетом. Определите необходимую частоту контрольных визитов в зависимости от индивидуальных потребностей ребенка и членов его семьи (она может варьироваться от ежедневной до еженедельной). По возможности повторные осмотры должны проводиться одним и тем же специалистом/командой.

1.4.11. Предложить следующий режим поддерживающей терапии:
- в качестве терапии первой линии – полиэтиленгликоль 3350 + электролиты;
- скорректировать дозу полиэтиленгликоля 3350 + электролиты в зависимости от сохранности симптомов и достижения клинического ответа. Рекомендуется детям/подросткам, которым проводилось освобождение толстого кишечника от каловых масс, начинать поддерживающую терапию с $^1/_2$ от той дозы, на фоне приема которой достигнуто опорожнение кишечника (табл. 4).
- добавить стимулирующее слабительное средство (табл. 4), если полиэтиленгликоль 3350 + электролиты оказались неэффективными.
- заменить стимулирующее слабительное средство, если ребенок/подросток не переносит полиэтиленгликоль 3350 + электролиты. Добавить другое слабительное средство, такое как лактулоза или докузат (табл. 4), если каловые массы продолжают оставаться плотными;
- продолжить прием медикаментов в поддерживающей дозе на протяжении нескольких недель после установления регулярного режима опорожнения кишечника (это может занять несколько месяцев). Детям, которым еще не прививали навыки пользования туалетом, следует продолжать принимать слабительные

**Продолжение на стр. 52.**

# Практическое руководство NICE. Запоры у детей и подростков: диагностика и лечение

**Продолжение. Начало на стр. 50.**

средства до начала отработки навыков туалета. Не следует внезапно прекращать медикаментозную терапию: необходимо постепенно уменьшать дозу препарата на протяжении нескольких месяцев в зависимости от консистенции каловых масс и частоты опорожнения кишечника. Некоторые дети могут нуждаться в приеме слабительных препаратов на протяжении нескольких лет.

**1.5. Диета и образ жизни**

1.5.1. Не следует в качестве терапии первой линии ИЗ рекомендовать только коррекцию пищевого рациона.

1.5.2. Лечить запор слабительными средствами в комбинации с:

• бихевиоральными вмешательствами, носящими убеждающий и некарательный характер, соответствующими физиологическому развитию ребенка/подростка. Они могут включать запланированный режим посещения туалета, поддержание привычки регулярного опорожнения кишечника, ведение и обсуждение дневника опорожнения кишечника, предоставление информации о запорах, использование системы поощрений и вознаграждений;

• модификация диеты для поддержания сбалансированного питания и приема достаточного количества жидкости.

1.5.3. Объяснить родителям и детям/подросткам (если это возможно), что сбалансированная диета предполагает:

• прием адекватного количества жидкости (табл. 5);

• употребление достаточного количества пищевых волокон. Рекомендуется увеличить потребление пищи, содержащей большое количество пищевых волокон (фруктов, овощей, хлеба из цельного зерна, запеченных бобов и цельнозерновых хлопьев на завтрак; данная рекомендация не подходит детям, находящимся на естественном вскармливании). Не рекомендуется употреблять необработанные отруби, т. к. они могут спровоцировать вздутие и уменьшить всасывание микронутриентов.

1.5.4. Предоставить детям и подросткам, страдающим ИЗ, а также членам их семей письменную информацию об особенностях диеты и потреблении жидкости.

1.5.5. Исключать из рациона детей с ИЗ коровье молоко следует только по рекомендации соответствующих квалифицированных специалистов.

1.5.6. В качестве поддерживающей терапии у детей/подростков, страдающих ИЗ, рекомендовать ежедневную физическую активность, адаптированную и соответствующую физиологическому развитию каждого ребенка/подростка с учетом его индивидуальных способностей.

**1.6. Психологические вмешательства**

1.6.1. Не следует использовать биологическую обратную связь в качестве поддерживающей терапии у детей/подростков с ИЗ.

1.6.2. Не следует рутинно направлять детей/подростков с ИЗ к детскому/подростковому психологу, за исключением тех случаев, когда ребенок/подросток сможет получить пользу от оказания психологической помощи.

**1.7. Антеградное промывание толстого кишечника**

1.7.1. Направить ребенка/подростка с ИЗ, клинические проявления которого не удается купировать при помощи оптимальной медикаментозной терапии, в педиатрический хирургический стационар для определения целесообразности проведения антеградного промывания толстого кишечника.

1.7.2. Убедиться, что все дети/подростки, направленные на процедуру антеградного промывания кишечника, имеют доступ ко всей необходимой информации, медицинской поддержке и наблюдаются у педиатров, имеющих опыт ведения детей/подростков, перенесших процедуру антеградного промывания кишечника.

Таблица 5. **Американские рекомендации по модификации диеты**

| | Суммарное потребление воды в течение суток, включая воду, содержащуюся в продуктах | Вода, получаемая из напитков на протяжении суток |
|---|---|---|
| Младенцы 0-6 мес | 700 мл, получаемые из грудного молока | |
| 7-12 мес | 800 мл из молока и дополнительных продуктов/напитков | 600 мл |
| 1-3 года | 1300 мл | 900 мл |
| 4-8 лет | 1700 мл | 1200 мл |
| Мальчики 9-13 лет | 2400 мл | 1800 мл |
| Девочки 9-13 лет | 2100 мл | 1600 мл |
| Мальчики 14-18 лет | 3300 мл | 2600 мл |
| Девочки 14-18 лет | 2300 мл | 1800 мл |

*Примечание. Приведенные рекомендации по адекватному потреблению жидкости не следует рассматривать как строго специфическое требование. Потребление большого суммарного количества жидкости необходимо при значительной физической активности или нахождении в жарких условиях. Следует принять во внимание, что дети, страдающие ожирением, могут также нуждаться в большом количестве воды.*

**1.8. Информация и поддержка**

1.8.1. Следует обеспечить персонифицированное наблюдение за детьми/подростками и их родителями/опекунами в зависимости от ответа ребенка/подростка на проводимую терапию, который определяется частотой опорожнения кишечника, количеством и консистенцией каловых масс. Используйте Бристольскую шкалу формы каловых масс для оценки эффективности терапии. К необходимым мероприятиям относятся:

• разговор по телефону или личный контакт;

• предоставление детальной научно-обоснованной информации об их состоянии и лечении при помощи специальных рекомендаций для пациентов, разработанных NICE;

• предоставить устную и письменную информацию или веб-информацию в различных форматах об особенностях работы кишечника, возникновении симптомов, свидетельствующих о наличии серьезных проблем со здоровьем, правилах приема назначенных медикаментов, причинах запоров, критериях, позволяющих распознать риск рецидива (например, усиление выраженности любого симптома, в том числе недержания кала); а также о том, чего следует ожидать, принимая слабительные препараты, как правильно опорожнять кишечник, как долго следует продолжать лечение.

1.8.2. Предложить детям/подросткам, страдающим ИЗ, а также членам их семей связаться с квалифицированными медицинскими работниками, включая школьных медсестер, которые могут оказывать постоянную поддержку.

1.8.3. Врачам следует связаться со школьными медсестрами и предоставить им информацию и поддержку, помогая школьным медсестрам повысить свой уровень знаний о проблемах, связанных с запорами у детей/подростков и персоналом школ.

1.8.4. Направить детей/подростков с ИЗ, не ответивших на 3-месячную инициальную терапию, к врачу, специализирующемуся в данной области.

Печатается в сокращении.

Constipation in children and young people: diagnosis and management. 2017.
https://www.nice.org.uk/guidance/cg99/chapter/1-Guidance

*Перевела с англ.* ***Лада Матвеева***


Оголошення для тебе!

ЯКЩО

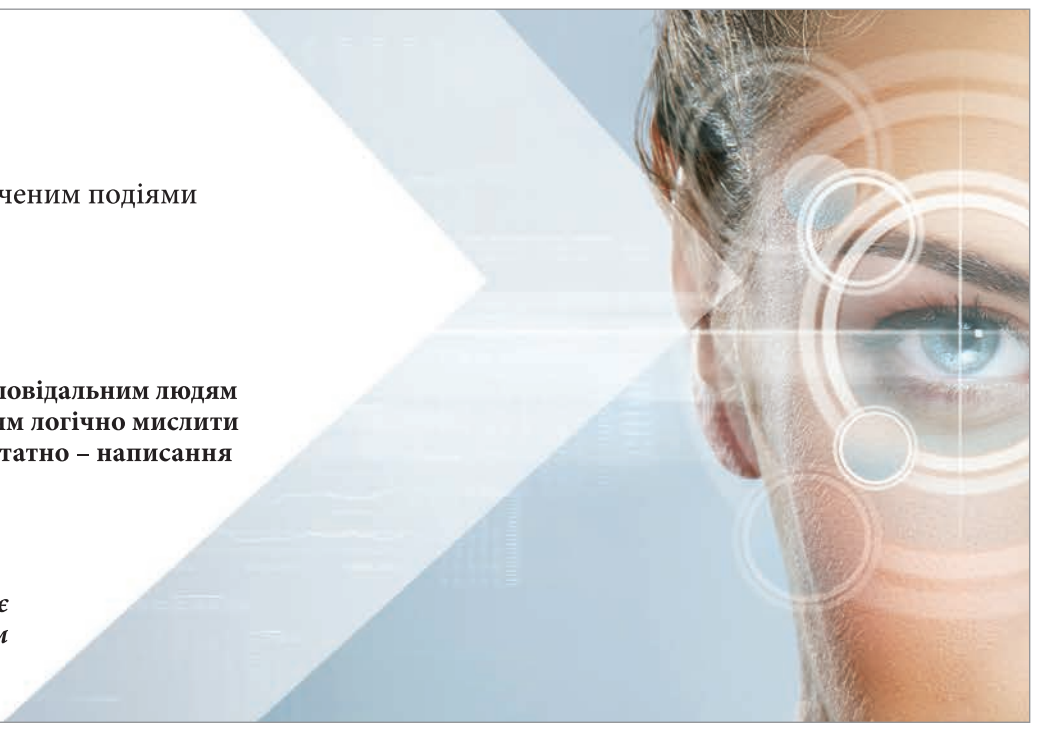
- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненим нової якості...
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

**це оголошення для тебе!**

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

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

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



# Ведение пациентов с функциональной тошнотой и отрыжкой

## По материалам научно-практической конференции «От новых концепций в гастроэнтерологии до конкретного пациента»

**8 ноября 2018 г. в Полтаве состоялась научно-практическая конференция, посвященная 75-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора Ирины Ивановны Дегтяревой. Было представлено множество работ, в которых рассматривались лечение, клинические особенности и ведение пациентов с патологией гастроэнтерологической системы.**

Особый интерес вызвало выступление **президента Ассоциации диетологов Украины, кандидата медицинских наук Олега Витальевича Швеца**, которое касалось ведения пациентов с функциональной тошнотой и отрыжкой.

– Согласно Римскому консенсусу IV, классификация функциональных гастродуоденальных расстройств включает функциональную диспепсию, постпрандиальный дистресс-синдром, эпигастральный болевой синдром, расстройства, сопровождающиеся отрыжкой, чрезмерную наджелудочную отрыжку, чрезмерную желудочную отрыжку, расстройства, сопровождающиеся тошнотой и рвотой, синдром хронической тошноты и рвоты, синдром циклической рвоты, синдром каннабиоид-индуцированной рвоты и руминационный синдром.

Частым симптомом гастроэнтерологической патологии является тошнота. Это субъективный признак, который проявляется неприятными ощущениями с позывами на рвоту с локализацией в глотке или эпигастрии. Тошнота – менее распространенный симптом в сравнении с болью и постпрандиальным дискомфортом. Она чаще сопровождается другими диспептическими признаками. У пациентов с функциональной диспепсией распространенность тошноты в общей популяции составляет 2% у женщин и 3% у мужчин.

Существует ряд фармакологических средств, которые могут быть причиной хронической функциональной тошноты. К ним относят химиопрепараты (например, цисплатин, метотрексат, винбластин), аналгетики, кардиологические средства (β-блокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, дигоксин, антиаритмические препараты), гормоны, антибиотики, средства для лечения заболеваний кишечника, неврологические препараты.

Патофизиология хронической тошноты до конца не изучена. Не установлено корреляции между замедлением опорожнения желудка и нарушением аккомодации. Необходимо отметить, что хроническая функциональная тошнота часто ассоциирована с периферическими нервными расстройствами, например с синдромом ортостатической тахикардии, ортостатической гипотензией, с периферическим болевым синдромом или парестезиями, а также с нарушениями вагусных проб. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость тоже могут сопровождаться хронической функциональной тошнотой.

Алгоритм установления диагноза тошноты включает: биохимические исследования с целью исключения таких патологий, как нарушение кислотно-щелочного баланса, гиперкальциемия, гипотиреоз, болезнь Аддисона; наркологические тесты для исключения каннабиоид-индуцированной рвоты и тошноты, которая развивается у пациентов в фазе абстиненции; проведение верхней эндоскопии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии для исключения обструкции тонкой кишки. В заключение важно провести тест для определения скорости опорожнения желудка, что является наиболее сложным, поскольку распространенность тестов в Украине невысокая.

Лечение функциональной хронической тошноты предусматривает воздействие на основные патогенетические механизмы. Как правило, это выбор между препаратами центрального и периферического действия. К последним относят группу прокинетиков. На сегодняшний день наиболее изученным средством из этой группы является домперидон. В рекомендации по ведению диспепсии Американской и Канадской коллегии гастроэнтерологов (2017) включено клиническое исследование, доказывающее высокую эффективность домперидона в лечении диспептических расстройств, включая тошноту.

Нельзя не отметить наличие отечественного домперидона Моторикс. Его эффективность связана с увеличением длительности перистальтических сокращений антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки, а также с ускорением опорожнения желудка, при этом без влияния на желудочную секрецию. При этом Моторикс увеличивает тонус нижнего пищеводного сфинктера. Механизм развития вышеперечисленных эффектов обусловлен блокадой рецепторов дофамина, благодаря чему отсутствует «тормозящее» влияние на моторную функцию желудочно-кишечного тракта.

Противорвотное действие Моторикса объясняется сочетанием гастрокинетического эффекта и блокадой дофаминовых рецепторов, которые расположены в триггерной зоне, за пределами гематоэнцефалического барьера. Моторикс рекомендуют детям в возрасте старше 12 лет и взрослым по 1 таблетке 3 р/день перед едой, обосновывая тем, что при употреблении вместе с едой или после приема пищи всасывание препарата задерживается и, соответственно, эффект наступает позже.

В группе гастроэнтерологических нарушений выделяют еще один не менее важный симптом – отрыжку, которая представляет собой диспептическое расстройство, проявляющееся слышимым перемещением воздуха из желудка или пищевода в ротовую полость. Различают два вида отрыжки – наджелудочную и желудочную. Распространенность отрыжки в общей популяции не изучалась, однако у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) она наблюдается в 40-49% случаев и часто провоцирует эпизоды рефлюкса.

Механизмы формирования чрезмерной наджелудочной и желудочной отрыжки различаются между собой, как и их частота. Наджелудочная отрыжка фиксируется намного чаще и возникает в результате асинхронных сокращений диафрагмы, которые создают отрицательное давление в пищеводе. При расслаблении верхнего пищеводного сфинктера воздух из ротовой полости попадает в пищевод под влиянием атмосферного давления в гортани и отрицательного давления в пищеводе. Последний заполняется воздухом, который не попадает в желудок. Давление в пищеводе и брюшной полости увеличивается, что способствует отрыгиванию воздуха в ротовую полость.

Если отрыжка из пищевода или желудка наблюдается более чем 3 дня в неделю, можно считать это самостоятельным симптомом гастроэнтерологического расстройства. Частые повторные эпизоды отрыжки характерны для наджелудочной формы. Для того чтобы точно дифференцировать эти два вида, рекомендуется проведение инструментальных методов диагностики.

Диагноз основывается на жалобах пациента и анамнезе. Отрыжка как самостоятельный симптом чаще всего наблюдается при наджелудочном варианте. Уточнение диагноза возможно с помощью импедансометрии или манометрии.

Лечебная тактика включает совокупность медикаментозных и немедикаментозных методов. Важно начать с диетической интервенции, которая может быть особенно эффективна у пациентов с отрыжкой. Имеется в виду медленное употребление пищи, умеренный объем блюд, ограничение газированных напитков. Обращает на себя внимание речевая терапия, которая является одним из самых эффективных методов лечения отрыжки. Однако для ее проведения необходим профильный специалист, которого нет не только в Украине, но и во многих европейских странах. Ингибиторы протонной помпы эффективны, если у пациента есть ГЭРБ и кислотный заброс в пищевод. Важно отметить роль препарата баклофен, который является миорелаксантом центрального действия. Применяют его по 5 мг 3 раза в течение 3 дней, затем дозу увеличивают до 10 мг (1 таблетка) 3 р/день. Однако данный препарат эффективен не у всех пациентов. Оценить действие баклофена можно через неделю после начала приема.

Одним из немедикаментозных методов лечения является диафрагмальное дыхание, которое эффективно более чем у половины пациентов с отрыжкой. В июне 2018 г. в США во время конференции, посвященной гастроэнтерологии, было представлено сингапурское исследование эффективности данного метода в лечении отрыжки. Техника исполнения методики проста: пациент кладет руку на область грудной клетки и живота, стараясь при этом дышать так, чтобы рука не двигалась. Рекомендуется проводить через 10-15 мин после приема пищи. Продолжительность методики составляет 5-10 мин, каждый вход и выдох должен длиться 6-7 секунд с постепенным переходом из горизонтального положения в вертикальное. В сингапурском исследовании 56% пациентов сообщили о положительном результате такого метода лечения.

Таким образом, тошнота и отрыжка являются частыми жалобами у больных с гастроэнтерологической патологией.

**Можно сделать вывод, что в лечении хронической тошноты используют медикаментозные и немедикаментозные методы. К последним относят диафрагмальное дыхание, которое показало высокую эффективность, особенно в терапии наджелудочной отрыжки. В качестве медикаментозных методов лечения применяют группу прокинетиков. Ее ярким представителем является отечественный препарат Моторикс (домперидон), который доказывает свою высокую эффективность значительным улучшением состояния пациентов с гастроэнтерологическими расстройствами.**

*Подготовила* ***Ольга Бублиева***

# Роль пробіотиків у лікуванні функціональних порушень шлунково-кишкового тракту

**20-21 лютого в м. Києві відбулася конференція PRO/PRE BIOTIC 2019, присвячена сучасним можливостям використання про- та пребіотичних препаратів в акушерстві й неонатології, при респіраторних захворюваннях, порушеннях імунітету, а також функціональних розладах шлунково-кишкового тракту. Доповіді з питань пре- та пробіотичної терапії представили провідні українські фахівці, а також іноземні лікарі та вчені.**

У заході взяла участь **генеральний секретар Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN), співголова Робочої групи ESPGHAN з питань про- і пребіотиків, голова педіатричного відділу медичного університету м. Варшави (Польща), професор Hania Sjazewska**. В одній зі своїх доповідей професор H. Sjazewska проаналізувала доказові дані щодо ефективності пробіотичного штаму *Saccharomyces boulardii* в лікуванні антибіотикасоційованої діареї (ААД).

– Одним з найбільших наукових відкриттів XX ст. стали протимікробні препарати. За оцінками, 1 з 3 дорослих та 2 з 3 дітей щороку приймають антибіотики. Сумним наслідком поширеного (а в деяких випадках – надмірного) призначення антибактеріальної терапії є формування антибіотикорезистентності. Крім того, при застосуванні протимікробних препаратів може розвиватися дисбіоз, що, своєю чергою, призводить до ААД.

Спектр проявів ААД включає частий рідкий і водянистий стул та антибіотикасоційований коліт (кольки в животі, підвищення температури тіла, лейкоцитоз, гіпоальбумінемія, потовщення товстого кишечнику на КТ, характерні ознаки на ендоскопії/біопсії). До 10-20% випадків ААД зумовлені *Clostridium difficile*.

Перспективним методом профілактики та лікування ААД є застосування пробіотиків. Приймаючи рішення про призначення пробіотика, потрібно враховувати фактори ризику розвитку ААД або асоційованої з *C. difficile* діареї, як-от: вік, клас антибіотиків, госпіталізація, тривалість антибіотикотерапії, супутні захворювання, ААД або діарея, асоційована з *C. difficile*, в анамнезі.

Однак не всі пробіотики однакові, ефективність та безпеку кожного з них треба оцінювати окремо. У 2017 р. було опубліковано офіційну позицію ESPGHAN, згідно з якою необхідно підвищити якість пробіотичних продуктів (Kolacek et al., 2017). Пробіотики повинні бути якісними та мати достовірну доказову базу. На сьогодні лише деякі продукти містять життєздатні стандартизовані мікроорганізми в достатній кількості, тобто відповідають критеріям визначення пробіотика.

Таблиця. **Пробіотики та пребіотики в лікуванні діареї: практичні рекомендації (WGO, 2017)**

| Терапевтичне втручання | Штам пробіотика, пребіотик, синбіотики | Рекомендована доза | Рівень доказів |
|---|---|---|---|
| **Дорослі** | | | |
| Лікування гострої діареї | *S. boulardii*, штам *S. cerevisiae* | Капсула 250 мг двічі на день / $5\times10^9$ КУО | 2 |
| | *Lactobacillus paracasei* B 21060 або *L. rhamnosus* GG | $10^9$ КУО 2 р/день | 3 |
| ААД | *S. boulardii* | Капсула 250 мг двічі на день / $5\times10^9$ КУО | 1 |
| | *L. rhamnosus* GG | $10^9$ КУО р/день | 1 |
| | Йогурт з *L. casei* DN114, *L. bulgaricus* та *Streptococcus thermophilus* | $\geq10^{10}$ КОЕ щодня | 1 |
| | *L. acidophilus* CL1285 та *L. casei* (Bio-K + CL1285) | $\geq10^{10}$ КОЕ щодня | 1 |
| **Діти** | | | |
| Лікування гострого гастроентериту (ESPGHAN/ESPID, 2014) | *S. boulardii* | 250-750 мг/день (зазвичай 5-7 днів) | 1 |
| | LGG | $\geq10^{10}$ КУО/день (зазвичай 5-7 днів) | 1 |
| Профілактика ААД | *S. boulardii* | 250-500 мг | 1 |
| | LGG | $1\text{-}2\times10^{10}$ КОЕ | 1 |

Виробництво такого пробіотичного штаму, як *S. boulardii*, має стандартизований контроль якості. Цьому пробіотику притаманний багатовекторний механізм дії: імунологічний, атоксичний ефекти, ензим на активність, здатність до зв'язування патогенів тощо. Ефективність *S. boulardii* вивчалася в клінічних дослідженнях при таких патологічних станах: гостра діарея; ААД; інфекція *C. difficile*; стійка діарея; діарея, пов'язана з ентеральним харчуванням; діарея мандрівника; інфекція *Helicobacter pylori*; хвороба Крона; виразковий коліт; синдром подразненого кишечнику (СПК); паразитарні інфекції; ВІЛ-асоційована діарея.

З метою визначення ефективності *S. boulardii* в профілактиці ААД було проведено рандомізоване плацебо контрольоване дослідження (РКД) за участю 246 дітей віком від 6 міс до 14 років. У дослідження включали пацієнтів з гострим середнім отитом та/або інфекцією дихальних шляхів, які потребували протимікробної терапії. Антибіотики призначалися впродовж 24 год після включення в дослідження. Пацієнти основної групи додатково отримували *S. boulardii* 250 мг 2 р/добу, контрольної – плацебо. Результати дослідження показали, що частота розвитку ААД у дітей основної групи знизилася на 57% у порівнянні з відповідним показником у групі плацебо (Szajewska H., 2005).

Для оцінки ефективності *S. boulardii* в профілактиці ААД у дітей та дорослих було проведено систематичний огляд з метааналізом, що включав 21 РКД (n=4780): 6 РКД за участю дітей (у тому числі 2 РКД з використанням *S. boulardii* та ерадикаційної терапії *H. pylori*) та 15 РКД за участю дорослих (у тому числі 5 РКД з використанням *S. boulardii* та ерадикаційної терапії *H. pylori*). Отримані результати свідчили про зменшення

**У перерві між засіданнями професор H. Sjazewska відповіла на запитання кореспондента нашого видання щодо своєї наукової діяльності й актуальних тенденцій у розвитку пробіотичних засобів.**

**? Багато років Ваша дослідницька діяльність спрямована на вивчення мікробіому та пробіотичних препаратів. Що сприяло такому вибору?**

– Чесно кажучи, це була випадковість. Мої дослідження пробіотичних препаратів розпочалися 20 років тому, коли я відвідала світовий конгрес гастроентерологів і педіатрів. Учасниками цього заходу також були науковці, які вивчали *Lactobacillus rhamnosus GG*, вони шукали бажаючих зі Східної Європи, які могли б приєднатися до досліджень. Я ще не знала нічого про мікробіом людини і про *Lactobacillus rhamnosus GG*, але молодість та амбіції взяли своє – я відповіла «так». Я мала бажання знайти відповіді на ці питання, тож стала частиною дослідження.

Цікаво, що про *S. boulardii* на початковому етапі пошуку я мала зовсім інші уявлення. Я не вважала, що цей мікроорганізм може бути ефективним, а навпаки, хотіла довести протилежне. Я запропонувала своїм студентам провести РКД, і результати цієї незалежної наукової роботи стали для нас неочікуваними: пробіотик продемонстрував ефективність, ми зафіксували скорочення частоти ААД на 18%. Отже, на старті наукової кар'єри в мене були значні сумніви щодо перспективності цього напряму, а зараз я можу з упевненістю сказати, що мікробіом та методи його модифікації є вкрай важливими факторами здоров'я людини.

**? Яким є фокус Ваших досліджень нині?**

– Ми проводимо багато випробувань про- та пребіотиків. Першочерговими для мене є принципи доказової медицини, тому не важливо, буде результат позитивним чи негативним. Я прагну дати відповідь на клінічні запитання щодо того, чи результативне застосування про- та пребіотиків за різних умов. Для мене як для працівника університету позитивні та негативні дані однаково важливі. Згідно з нашими результатами, застосування *Lactobacillus reuteri* ефективне в лікуванні кольок, для *S. boulardii* ми отримали чудові докази щодо ефективності профілактики ААД. Слід розуміти – і я часто повторюю це на своїх презентаціях, – що кожен пробіотик має розглядатися окремо стосовно його ефективності та безпеки в кожному клінічному випадку.

**? Із чим пов'язані найбільші складнощі в дослідженнях пробіотиків?**

– Єдиний шлях довести ефективність препарату – проводити клінічні дослідження. Не так важливо, які результати ми отримуємо в експериментах на тваринах та in vitro. Якщо ви плануєте використовувати препарат для лікування людей, його ефективність слід довести в клінічних дослідженнях, організація та проведення яких потребують значних фінансових витрат. Крім того, методи клінічних досліджень мають бути стандартизованими, оскільки результати, отримані в одній лабораторії, можуть відрізнятися від результатів в іншій. Утім, занадто високий рівень стандартизації є перепоною для розвитку нових методів.

**? Наскільки широко застосовуються пробіотики в розвинених країнах?**

– Ці засоби широко використовуються як у розвинених країнах, так і в тих, що розвиваються. Поширеною практикою є застосування пробіотичних препаратів, які не тестувалися і не досліджувалися, лише тому, що вони дешевші. На мою думку, це найгірше, що могло трапитись, адже лікарі мають рекомендувати лише пробіотики з достовірною доказовою базою. Важливо, щоб пацієнти використовували високоякісні продукти.

частоти ААД/діарей з 19 до 8% у порівнянні з контрольною групою – на 53%. У дослідженнях лише серед дорослих осіб (15 РКД, n=3136) зафіксовано зменшення захворюваності на 51% (ВР 0,49; 95% ДІ 0,38-0,63) (Szajewska H., Kolodziej M., 2015). Наведені дані доказової медицини дозволили включити *S. boulardii* до рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO) та ESPGHAN щодо профілактики ААД (табл.).

Окрему увагу слід приділити ефективності застосування *S. boulardii* в комбінації з пероральною регідратацією у лікуванні гострої діареї. Як відомо, регідратаційна терапія є наріжним каменем лікування гострої діареї. Розробка цього методу стала одним з найбільших досягнень медичної науки у XX ст. Однак використання пероральної регідратації супроводжується такою клінічною проблемою, як відсутність зменшення об'єму випорожнень та тривалості діареї. Щоб відповісти на запитання, чи можуть пробіотичні препарати вплинути на тривалість захворювання під час регідратаційної терапії, слід звернутися до результатів 11 РКД, у яких взяли участь 1306 пацієнтів. Доза пробіотичного препарату становила 250-750 мг. Згідно з отриманими даними, середня різниця в тривалості діареї між групою *S. boulardii* та плацебо становила 1 день (Dinleyic et al., 2012). На підставі цього *S. boulardii* включено до рекомендацій ESPGHAN та WGO щодо застосування пробіотиків у разі гострої діареї.

Можна стверджувати, що при додаванні *S. boulardii* до стандартної схеми пероральної регідратації тривалість діареї достовірно зменшується на 1 день. Утім, лікарі часто запитують, наскільки значущий цей результат в умовах реальної практики. Якщо брати до уваги вплив діареї на загальний стан та якість життя пацієнта, різниця в тривалості захворювання в 1 день насправді є значним позитивним ефектом.

**Отже, для профілактики та лікування ААД і гострої діареї потрібно обирати якісний пробіотик, що має надійну доказову базу. *S. boulardii* цілком відповідає цим критеріям. Терапевтична доза *S. boulardii* для дітей дорівнює 250-500 мг, для дорослих – 500-1000 мг. Розпочинати прийом *S. boulardii* слід одночасно з антибіотикотерапією або якнайшвидше після її старту. При цьому рекомендується вживати пробіотик протягом усього періоду антибіотикотерпії. Також можливо подовжити застосування пробіотика ще на 7 днів після відміни антибактеріального препарату.**

**Член правління Української гастроентерологічної асоціації, представник України у Європейському товаристві коліту та хвороби Крона, член Американської гастроентерологічної асоціації, член Товариства терапевтів України, доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофєєв** виступив з доповіддю «Роль кишкового мікробіому в розвитку запальних і функціональних захворювань кишечнику: можливості корекції».

– В Україні та загалом у світі зростає частота функціональних захворювань кишечнику (ЗК), тяжких форм хвороби Крона (ХК), неспецифічного виразкового коліту (НВК). Найімовірніше, ця тенденція в подальшому зберігатиметься. Зусилля науковців спрямовані на подолання зазначеної проблеми. Пацієнти з такою патологією потребують ретельної диференційної діагностики та тривалої терапії, адже, наприклад, тривалий перебіг НВК призводить до низки ускладнень, за яких необхідні важкі інвалідизуючі оперативні втручання.

У патогенезі запальних та функціональних ЗК значну роль відіграють зовнішнє середовище, імунологічний статус організму, стан мікробіому та генома. На особливу увагу заслуговує генетичний фактор. Людина має розуміти, що її спосіб життя може вплинути на здоров'я її дітей та онуків. Одним з можливих пояснень збільшення частоти ХК і НВК в останні роки є виникнення поліморфізмів або мутацій упродовж життя та передача цих генетичних змін нащадкам. Реалізуючим фрагментом у розвитку переважно запальних ЗК є зміни регуляторних молекул цитокінів. Вивчення цих патогенетичних механізмів є важливим, оскільки отримані дані можна використати для розробки нових методів терапії.

Реалізація схильності до розвитку кишкового запалення може відбуватися також через патогенасоційовану систему, в якій безпосередня роль належить мікробіоті та її компонентам. Цей напрям нині теж активно вивчається з метою пояснення патогенетичних механізмів виникнення СПК. До таких механізмів відносять спадковість, порушення моторики, вісцеральну гіперчутливість, зміну бар'єрної функції кишечнику, порушення сприйняття вісцеральних подій центральною нервовою системою, психічну патологію, інфекції/запалення, зміну кишкового мікробіому, харчову алергію/непереносимість. Два роки тому були внесені певні зміни в Римські критерії IV і сьогодні функціональні ЗК розглядаються як стан з елементами запалення та зміною мікробіоти.

Патогенетичні фактори ЗК реалізуються за рахунок негативного впливу на слизовий бар'єр. Складовими слизового бар'єру кишечнику є епітелій товстої кишки, мікробіом і слиз, який містить метаболіти й активні молекули, що секретуються організмом-хазяїном та бактеріальною флорою.

Необхідно зазначити, що у хворих на НВК спостерігається не лише порушення слизоутворення, а й безпосередньо клітинне запалення. Таким чином відбувається розвиток крипт-абсцесів – накопичення імунокомпетентних клітин

**Продовження на стор. 56.**

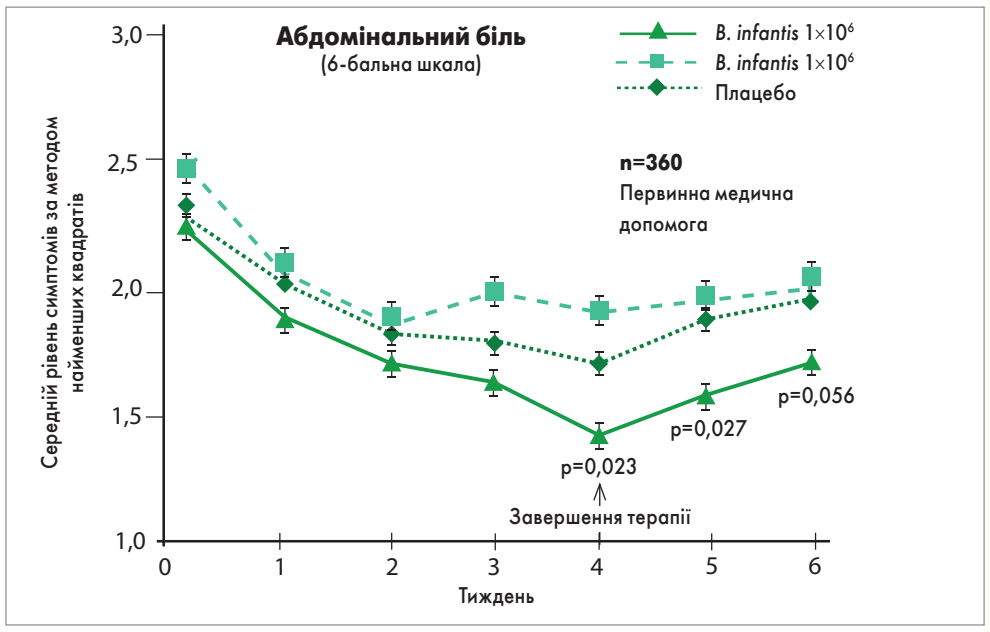



**Рис. Дозозалежне зниження абдомінального болю на фоні прийому *B. infantis* у пацієнток із СПК (Whorwell P.J. et al., 2006)**


# Ентерол® – пробіотик, що лікує*

**Ентерол® 250 капсули Р.П.** МОЗ України № UA/6295/02/01 від 12.06.2017 № 651. **Ентерол® 250 порошок для орального застосування** Р.П. МОЗ України № UA/6295/01/01 від 12.06.2017 № 651. **Діюча речовина:** 1 капсула містить сахароміцети булярді CNCM I-745 (ліофілізовані клітини) 250 мг. *Лікарська форма.* Капсули/порошок для орального застосування. **Фармакотерапевтична група.** Антидіарейні мікробні препарати. Код АТХ А07F А02. **БІОКОДЕКС.** Юридична адреса: 7 авеню Гальєні, 94250, Жантиллі – Франція/7, avenue Gallieni, 94250 Gentilly – France. Адреса виробництва: 1 Авеню Блез Паскаль, 60000 Бове, Франція/1 avenue Blaise Pascal, 60000 Beauvais, France. **Показання для застосування:** профілактика та лікування колітів і діареї, пов'язаних із прийомом антибіотиків; дисбіоз кишечника; гостра та хронічна бактеріальна діарея; гостра вірусна діарея; синдром подразненого кишечника; діарея мандрівника; псевдомембранозний коліт та захворювання, зумовлені *Clostridium difficile*; діарея, пов'язана з довгостроковим ентеральним харчуванням. **Протипоказання:** гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, пацієнти зі встановленим центральним венозним катетером. **Побічні реакції.** В осіб з індивідуальною непереносимістю до будь-якого компонента препарату можливі реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, екзантему, кропив'янку, анафілактичні реакції та ін. **Спосіб застосування й дози.** Новонародженим: не більше 1 пакетика на добу під наглядом лікаря; дітям віком до 6 років: 1 пакетик 1-2 рази на добу. Дорослим та дітям старше 6 років – по 1-2 капсули/пакетики 1-2 рази на добу. Гостра діарея: 3-5 діб. Лікування дисбіозу, хронічного діарейного синдрому, синдрому подразненого кишечника: 10-14 діб. Профілактика та лікування антибіотико-асоційованої діареї і псевдомембранозного коліту: Ентерол® 250 приймати в схемах з антибіотиком з першого дня застосування до кінця лікування антибіотиком. Діарея мандрівника: за 5 днів до прибуття по 1 капсулі/пакетику на добу протягом усієї подорожі; закінчення застосування: в день прибуття з країни здійснення подорожі. Препарат слід застосовувати щоранку натщесерце. Мах термін застосування – 30 днів. Капсули рекомендується запивати водою. Вміст пакетика змішати з молоком або водою. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

* Висновок зроблено на підставі даних інструкції до медичного застосування препарату Ентерол®

**1.** Висновок зроблений на підставі аналітичних даних IQVIA (MIDAS) — продажі *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у грошах, 2017 року, в сегменті лікарських препаратів АТС: A7F, виключаючи квартал 4, Венесуела.

ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА»;
Київ, Україна, 04073,
Бізнес центр СП Хол, поверх 8,
пр-т С. Бандери, 28-А (літера Г).
Тел./факс: +38 (044) 237 77 84.

BIOCODEX
Турботливе та щира турбота про здоров'я

En 64 29.11.2018

# Роль пробіотиків у лікуванні функціональних порушень шлунково-кишкового тракту

**Продовження. Початок на стор. 54.**

у крипті. Аналогічна тенденція має місце у пацієнтів із СПК. Крипт-абсцесів у разі цієї патології не буває, але відзначається помірно виражена поліморфноклітинна активність, переважно за рахунок лімфоцитів і макрофагів. Використання PAS-реакції при обох патологіях дозволяє виявити активні нейтрофіли. У випадку НВК такий результат є маркером високої патологічної активності та свідчить про необхідність призначення більш агресивної терапії.

Скринінговим маркером патологічних змін слизового бар'єру кишечнику є синдром надлишкового бактеріального росту, для виявлення якого використовується водневий дихальний тест із лактулозою або глюкозою. У пацієнтів із функціональними та запальними ЗК показники цього тесту практично однакові, що підкреслює однакову роль кишкової флори в обох випадках.

Механізм розвитку змін кишкового мікробіому досить складний. Важливу роль відіграють стан імунітету, дієта, а також власне мікрофлора і її метаболічна та функціональна активність. Ми вивчали рівень мікроорганізмів родів *Firmicutes*, *Bacteroides* та *Actinobacteria* в пацієнтів із НВК та здорових осіб. У хворих на НВК було виявлено тенденцію до зниження колонізації *Firmicutes* та *Bacteroides*, передусім за рахунок збільшення популяції прото- й актинобактерій. Також при НВП відзначалося зниження рівня біфідобактерій.

Ключовим напрямом впливу на мікробіом та слизовий бар'єр кишечнику є пошук бактерій – «диригентів мікробіологічного оркестру». На сьогодні одним з найбільш перспективних варіантів такого пошуку є дослідження *Faecalibacterum prausnitzii*, оскільки ці мікроорганізми відповідають за активний синтез бутирату. До того ж вони не лише самі синтезують бутират, а й активно стимулюють його продукцію симбіотичною флорою. Вплив на рівень бутирату важливий, оскільки ця сполука має протизапальні властивості, нормалізує стан слизового бар'єру кишечнику, а на клітинному рівні пригнічує синтез прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини та інтерлейкінів 1 і 6.

Нещодавно на ринку України з'явився пробіотик, що містить штам *Bifidobacterium infantis 35 624*. Ця бактерія була виділена зі слизової оболонки термінального відділу тонкої кишки здорової людини. У доклінічних дослідженнях виявлені такі характеристики *B. infantis 35 624*, що дозволяють застосовувати її для корекції слизового бар'єру:

- відсутність передачі резистентності;
- здатність до виживання при транзиті через шлунково-кишковий тракт;
- стійкість до дії кислого середовища та жовчі;
- визначена чутливість до антибіотиків;
- підвищення резистентності до *Salmonella*.

Ефективність застосування *B. infantis* у пацієнтів із СПК також вивчали в клінічних дослідженнях. Так, P.J. Whorwell і співавт. (2006) провели дослідження за участю жінок (n=362) з діагнозом СПК, які протягом 4 тиж отримували пробіотичний штам *B. infantis 35 624*. Результати дослідження показали, що в пацієнток, які приймали пробіотик, відбувалося достовірне зниження больового синдрому порівняно з плацебо (рис.). Автори зробили висновок, *B. infantis* здатен специфічно знижувати симптоми СПК. У дозуванні $1\times10^8$ *B. infantis* може призначатися в таблетованій формі, що підходить для широкого використання.

**Отже, слизовий бар'єр є ключовою ланкою патогенезу ЗК. Перспективним напрямом терапії пацієнтів з функціональними та запальними ЗК є модулювання слизового бар'єру за допомогою ефективних пробіотиків. Такий пробіотичний штам, як *B. infantis 35 624*, довів свою ефективність у лікуванні пацієнтів із СПК.**

*Підготували* ***Тетяна Олійник*** *та* ***Ігор Кравченко***

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДІВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. НЕ ДЛЯ НЕВИЗНАЧЕНОГО КОЛА ОСІБ.

Медична термінологія цього матеріалу використовується в повній відповідності з оригінальними джерелами інформації: 1. Серед пробіотичних штамів, за даними дослідження щодо призначення пробіотиків гастроентерологами в США: Williams MD, Ha CY, Ciorba MA. Probiotics as Therapy in Gastroenterology: A Study of Physician Opinions and Recommendations J Clin Gastroenterol. 2010 Oct;44(9):631-6. 2. Whorwell PJ, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7): 1581-1590. 3. Konieczna P, et al. Portrait of an immunoregulatory Bifidobacterium. Gut Microbes. 2012; 3(3): 261-266. 4. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review Gut 2010;59:325-332.

АЛЬФЛОРЕКС™ — це дієтична добавка, що містить оригінальний штам Біфідобактеріум інфантіс 35624™ у дозуванні >$10^9$ (більше 1 млрд.) бактерій на момент випуску серії. АЛЬФЛОРЕКС™ — це єдиний продукт у Європі, що містить штам Біфідобактеріум інфантіс 35624™. Біфідобактеріум інфантіс 35624™ сприяє підтримці нормальної кишкової мікрофлори і відновленню порушеного балансу мікроорганізмів в кишечнику, що в свою чергу веде до зменшення дискомфорту у черевній порожнині, здуття, покращує характер випорожнень. Як приймати АЛЬФЛОРЕКС™? Для покращення роботи кишечника слід приймати по 1 капсулі АЛЬФЛОРЕКС™ на добу, запиваючи склянкою води, протягом 4 тижнів і продовжити вживання при необхідності. Штам Біфідобактеріум інфантіс 35624™ добре переноситься. Десятки тисяч споживачів використовують його близько 10 років у Сполучених Штатах Америки, Канаді та в Європі. Побічних ефектів при використанні АЛЬФЛОРЕКС™ не спостерігалося. Дієтична добавка не повинна заміняти дотримування здорового способу життя та різноманітне й збалансоване харчування. СЕО №8/679 від 28.02.2017

Alfl 02 19.08.2017

ТОВ «БІОКОДЕКС УКРАЇНА»: вул. Богдана Хмельницького, 52А, Київ, Україна, 01030.
Тел./факс: +38 (044) 237 77 84.

BIOCODEX

## НОВОСТИ ВОЗ

### ВОЗ представляет новую Глобальную стратегию по гриппу

11 марта Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) выпустила Глобальную стратегию по гриппу на 2019-2030 гг. Цель стратегии заключается в предупреждении сезонного гриппа, противодействии передаче гриппа от животных к человеку и подготовке к следующей пандемии.

Грипп по-прежнему является одной из самых серьезных проблем мирового общественного здравоохранения. Согласно оценкам, ежегодно на планете фиксируется 1 млрд случаев заболевания гриппом, из которых от 3 до 5 млн являются тяжелыми; от связанных с гриппом респираторных осложнений умирают 290-650 тыс. человек. ВОЗ рекомендует ежегодно вакцинироваться от гриппа, поскольку это самый действенный способ уберечься от болезни. Вакцинация особенно важна для людей, подвергающихся высокому риску развития тяжелых осложнений, и для работников здравоохранения.

Новая стратегия является наиболее комплексной и масштабной инициативой по борьбе с гриппом из когда-либо разработанных ВОЗ. Она намечает основные шаги по обеспечению ежегодной защиты населения и помогает подготовиться к пандемии за счет укрепления плановых программ. Стратегия преследует 2 главные цели:

• укрепить потенциал стран в области эпиднадзора за заболеваемостью и принятия ответных мер, профилактики и борьбы со вспышками, а также обеспечения готовности;

• разработать более действенные методы профилактики, обнаружения, пресечения распространения и лечения гриппа (более эффективные вакцины, противовирусные препараты и схемы лечения).

Новая стратегия по гриппу продолжает развивать ряд успешных программ ВОЗ. Уже более 65 лет функционирует Глобальная система по эпиднадзору за гриппом и принятию ответных мер (ГСЭГО), в состав которой входят центры ВОЗ и национальные центры по гриппу, совместно отслеживающие сезонные тенденции и вирусы, которые имеют пандемический потенциал. Данная система образует собой костяк глобальной системы оповещения о гриппе.

Помощь странам в укреплении потенциала по борьбе с гриппом расширит их возможности в области выявления инфекций в целом, поскольку они смогут лучше идентифицировать другие инфекционные заболевания, такие как Эбола или коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома. Осуществляя новую стратегию ВОЗ по гриппу, мир будет с каждым годом уменьшать последствия данного заболевания и повышать свою готовность к пандемии гриппа, а также другим чрезвычайным ситуациям в области общественного здравоохранения.

### Чествуем женщин-лидеров в науке и здравоохранении

В Международный женский день мы отмечаем достижения женщин, сыгравших ведущую роль в развитии науки и здравоохранения. Одна из самых известных женщин-новаторов XIX века – Флоренс Найтингейл, статистик и основоположница современного сестринского дела, которая первой осознала значение гигиены и санитарии для профилактики заболеваний.

Фе дель Мундо, врач-педиатр из Филиппин, продолжившая новаторскую работу в области инфекционных болезней, таких как лихорадка денге, стала первой студенткой Гарвардской школы медицины.

Ананди Гопал Джоши была одной из первых женщин-врачей в Индии, назначенной главным врачом больницы в центральной области страны, где она работала, пока не умерла от туберкулеза в возрасте всего 22 лет.

Элизабет Гаррет Андерсон, родившаяся вскоре после Флоренс Найтингейл, самостоятельно выучила французский, чтобы получить диплом врача в Университете Сорбонны в Париже. Она стала первой женщиной-врачом в истории Британии.

В XX веке доктор Анна Шаревски нашла причину рака шейки матки, что привело к появлению первой в истории вакцины против ВПЧ, а работа Франсуазы Барре-Синусси по изучению ВИЧ имела ключевое значение для выявления роли вируса в этиологии СПИД.

Однако в 2019 г. женщины по-прежнему составляют в среднем лишь треть исследователей во всем мире. В некоторых регионах, таких как Центральная Азия, Латинская Америка и страны Карибского бассейна, соотношение между полами практически сбалансировано, но в Европе и Северной Америке доля женщин составляет около 30-35%.

Кроме того, и в науке, и в здравоохранении женщинам очень трудно добиться выдвижения на высокие должности. Только 12% членов национальных академий наук во всем мире представлены женщинами. В глобальном масштабе на долю женщин приходится 70% всего кадрового состава здравоохранения, однако при этом они занимают лишь 25% руководящих должностей в этом секторе.

Разница в заработной плате также высока: несоответствие между полами в оплате труда в здравоохранении и социальной сфере составляет около 26% в странах с высоким уровнем дохода и 29% – в странах со средним и высоким уровнем дохода.

Было установлено, что во всем мире продвижению женщин по карьерной лестнице в медицинской профессии препятствуют такие системные факторы, как гендерная дискриминация, скрытые предубеждения, сексуальные домогательства и насилие. Ситуация усугубляется отсутствием политики, позволяющей совместить работу с рождением детей (включая гибкий график работы и увеличение продолжительности отпуска по уходу за ребенком для отца).

Вместе с тем есть положительные признаки приближения перемен. Например, в ВОЗ женщины занимают 60% старших руководящих должностей. Кроме того, в ВОЗ функционирует активный координационный центр по вопросам гендерного равенства, призванный обеспечить, чтобы гендерная проблематика учитывалась при разработке политики в отношении кадровых ресурсов здравоохранения. В академических кругах также происходят перемены: в прошлом году почти 40% новых членов Национальной медицинской академии составляли женщины.

Уже появляются свидетельства того, что применение гибкого графика работы, осуществление программ наставничества и разработка официальной политики в отношении гендерной дискриминации и домогательств, а также подготовка руководящих кадров с учетом гендерной специфики могут устранить барьеры, мешающие женщинам выполнять управленческие функции в области глобального здравоохранения.

Однако важно преобразовать те самые системы, в которых работают женщины, что может потребовать пересмотра традиционных карьерных возможностей и методов продвижения по службе. Слишком часто женщинам предлагают приспособиться к системе, предназначенной для мужчин. При этом новые поколения женщин-лидеров добиваются успеха, проявляя терпимость, желание сотрудничать и решительность. Эти женщины могут осуществлять руководство разными способами – разделяя полномочия, обмениваясь информацией и способствуя повышению чувства самоуважения у других людей.

Доводы в пользу увеличения представленности женщин в науке и здравоохранении часто опираются на экономические соображения в том смысле, что различные точки зрения на руководство могут принести пользу компаниям. Но бизнес-план не может быть единственной причиной для продвижения женщин в науке. 8 марта 2019 г. настал момент напомнить, что принципы защиты прав человека и социальной справедливости требуют, чтобы женщины играли такую же важную роль в науке и здравоохранении, как и мужчины.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

## НОВОСТИ FDA

### FDA разрешило маркетинг антидепрессанта в форме назального спрея

5 февраля Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение эскетаминового назального спрея Spravato/Справато для терапии депрессии у взрослых, которым не помогают другие антидепрессанты.

Считается, что пациенты с большим депрессивным расстройством, которые, несмотря на попытки приема хотя бы двух антидепрессантов, назначенных в надлежащих дозах в течение адекватного периода времени в текущем эпизоде, не ответили на лечение, имеют устойчивую к лечению депрессию.

Представитель FDA доктор Тиффани Ферчион (Tiffany Farchione) объяснила: «Потребность в дополнительных препаратах для лечения резистентной депрессии существовала уже давно, и данное заболевание определили как серьезное и угрожающее жизни. Поэтому одобрению нового лекарственного средства предшествовали длительные, контролируемые со стороны FDA клинические испытания, тщательный анализ и активное обсуждение с профессиональными консультативными комитетами».

На упаковке спрея есть предупреждение для пациентов о седативном действии препарата и возможных сложностях с концентрацией внимания, диссоциативном действии, определенных поведенческих расстройствах, а также предупреждение о злоупотреблении и передозировке. Из-за риска седации и диссоциации пациент должен быть под наблюдением медицинского работника в течение не менее 2 ч после получения дозы Справато. Также требуется подписание специальной формы между пациентом и лицом, которое выписывает препарат. В форме необходимо четко указать особые условия терапии, а пациент должен подтвердить, что он понимает необходимость заранее позаботиться о своей безопасности во время пути из клиники домой и необходимости воздержаться от управления автомобилем и другой серьезной техникой в день применения лекарств. Пациент может самостоятельно применять спрей, но под обязательным наблюдением медицинского сотрудника и не имеет права забирать его с собой.

Эффективность препарата Справато изучалась в течение 3 клинических испытаний, длившихся 4 нед, и 1 дополнительного исследования продолжительного воздействия препарата. В 3 краткосрочных исследованиях пациенты были рандомизированы для получения Справато или назального спрея с плацебо. Из-за серьезного характера резистентности к лечению и необходимости получать какую-либо форму терапии участники начали применять новый пероральный антидепрессант во время рандомизации. Первичным показателем эффективности было изменение по сравнению с исходным уровнем по шкале, используемой для оценки тяжести депрессивных симптомов.

В первом из краткосрочных испытаний препарат показал более существенное влияние на протекание тяжелой депрессии по сравнению с плацебо, а его заметное действие фиксировалось в течение 2 суток. Два других краткосрочных испытания не соответствовали заранее определенным критериям эффективности. Длительное исследование показало, что у пациентов, продолжавших лечение спреем плюс пероральный антидепрессант в течение более длительного времени, отмечали рецидив симптомов депрессии значительно позже, чем у больных, использовавших плацебо в комбинации с пероральным антидепрессантом.

Наиболее частыми побочными эффектами, которые испытывали пациенты, получавшие Справато в клинических испытаниях, были диссоциация, головокружение, тошнота, седация, снижение чувствительности, беспокойство, летаргия, повышение артериального давления, рвота и чувство опьянения.

Больные с нестабильной или плохо контролируемой гипертензией или ранее существовавшими аневризматическими сосудистыми нарушениями могут подвергаться повышенному риску неблагоприятных сердечно-сосудистых или цереброваскулярных эффектов. Справато может ухудшить внимание, рассудительность, мышление, скорость реакции и моторные навыки. Пациентам не следует управлять автомобилем до следующего дня после спокойного сна. Справато может нанести вред плоду, а женщинам с репродуктивным потенциалом следует подумать о планировании и профилактике беременности; женщины не должны кормить грудью во время лечения.

Эскетамин является s-энантиомером кетамина. Кетамин представляет собой смесь двух энантиомеров. Это первое одобрение FDA эскетамина для любого использования. FDA одобрило кетамин (Кеталар) в 1970 г.

Препарат будет выпускать компания Janssen Pharmaceuticals Inc.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

*Подготовила* ***Ольга Татаренко***

# Інфекція *Helicobacter pylori*: сучасні уявлення, проблеми та рішення

**Виділення *Helicobacter pylori* (Hp) та доведення ролі інфекції у виникненні гастритів, пептичних виразок і пухлин, вивчення властивостей збудника та чутливості до антибактеріальних препаратів дали змогу врятувати мільйони людських життів та уникнути хірургічних втручань, пов'язаних з ускладненнями, які раніше були неминучими.**

Hp – грамнегативна спіралеподібна мікроаерофільна бактерія, що є єдиним відомим мікроорганізмом, який може заселяти проксимальні відділи шлунково-кишкового тракту людини. Фактори, що забезпечують життєдіяльність Hp у таких агресивних умовах та дають можливість проявляти патогенні властивості, узагальнено на рисунку 1.

### Захворювання, асоційовані з інфекцією

Колонізуючи шлунок, Hp зумовлює гастрит у всіх людей (The Maastricht V / Florence Consensus Report, 2016). Залежно від факторів вірулентності, сприйнятливості макроорганізму та способу життя наслідки інфекції вкрай варіабельні – від безсимптомного перебігу (80%) до розвитку злоякісних пухлин, зокрема MALT-лімфоми (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) та раку шлунка (Umit H. et al., 2009; Blaser M., Atherton J., 2004). До механізмів виникнення гастриту та диспепсії належать порушення моторики шлунка, розвиток гіперчутливості, підвищення кислотності середовища дванадцятипалої кишки, зміни рівнів гормонів (гастрину, греліну, лептину, соматостатину). Гелікобактерний гастрит – це органічне захворювання, що спочатку вражає антральний відділ. Прогресування хронічного гастриту може супроводжуватися поширенням запалення на тіло шлунка з подальшою атрофією, метаплазією та дисплазією епітелію слизової оболонки. Тяжка дисплазія та товстокишкова метаплазія вважаються передраковими станами, тому інфекцію Hp віднесено до канцерогенів першого класу (Menaker R.J. et al., 2004).

### Рекомендації V Маастрихтського консенсусу щодо діагностики та лікування інфекції Hp

Стратегія test-and-treat рекомендується насамперед особам молодого віку з нез'ясованою диспепсією, а також усім категоріям пацієнтів із хворобами чи станами, що мають доведений зв'язок з інфекцією Hp. Проведення ендоскопії є обов'язковим у разі наявності таких симптомів: втрата маси тіла, дисфагія, кровотеча, анемія, утворення, що пальпується, а також в осіб похилого віку та при високому ризику раку шлунка. Пацієнтам із високим ризиком раку шлунка рекомендовано скринінг і лікування інфекції.

### Методи діагностики

Серологічні тести радять лише в разі їх перевірки у відповідному географічному регіоні. Швидкі серологічні тести мають низьку чутливість і специфічність, тому їх використання в рутинній клінічній практиці не рекомендоване. У контексті стратегії test-and-treat найбільш дослідженим та рекомендованим тестом є 13C-уреазний дихальний тест. Високу чутливість і специфічність має також визначення антигена Hp у калі. Ці тести можуть давати хибнонегативні результати при застосуванні інгібіторів протонної помпи (ІПП), антибіотиків і препаратів вісмуту через зниження уреазної активності Hp. У зв'язку з цим тестування слід проводити не раніше ніж через 14 днів після закінчення використання ІПП та не раніше ніж через 4 тиж після застосування антибіотиків і препаратів вісмуту. Їх також можна використовувати для оцінювання ефективності ерадикаційної терапії в разі, якщо проводити не раніше ніж за 4-8 тиж після закінчення лікування.

У разі необхідності проведення ендоскопії діагностичним методом вибору є швидкий уреазний тест, чутливість якого становить 90%, специфічність – 95-100%. Хибнопозитивним він буває вкрай рідко, а хибнонегативним може бути при недавній кровотечі, значній атрофії та кишковій метаплазії, супутньому застосуванні ІПП, препаратів вісмуту чи антибіотиків. Отже, негативний результат не виключає наявність Hp.

Гістологічне дослідження біоптатів дає змогу діагностувати інфекцію Hp та з'ясувати характер морфологічних змін слизової оболонки (атрофію та кишкову метаплазію). Рекомендовано брати по два біоптати із середини антрального відділу та середини тіла шлунка (мала та велика кривизна), якщо необхідно – додатковий біоптат із кута шлунка. При виразках чи інших підозрілих вогнищевих змінах слід обов'язково проводити додаткову біопсію.

Для неінвазивної оцінки стану слизової оболонки шлунка (наявність/відсутність атрофії) можна використовувати панель серологічних тестів (GastroPanel), яка включає визначення пепсиногенів I і II, гастрину-17 та антитіл до Hp.

### Схеми ерадикаційної терапії

Тривалість лікування продовжено до 14 днів, а використання потрійної терапії рекомендується лише в регіонах із низькою резистентністю. Ерадикація дає змогу вилікувати асоційовані з інфекцією хвороби, знижує ризик ускладнень та запобігає розвитку раку шлунка (якщо проводиться до виникнення метаплазії чи атрофії) (рис. 2).

### Методи підвищення ефективності ерадикаційної терапії

На сьогодні бактеріологічне типування Hp і визначення чутливості збудника до антибіотиків не є рутинними методами обстеження та проводяться переважно в межах наукових досліджень. У клінічній практиці терапія призначається за показаннями та за результатами простих тестів, які дають уявлення лише про наявність збудника,

**Джгутики**
Забезпечують активні рухи та хемотаксис бактерій, що дає змогу колонізувати слизовий шар шлунка

**Уреаза**
Нейтралізація кислоти; аміак зменшує утворення кислоти парієтальними клітинами, спричиняє апоптоз

**Каталаза, супероксиддисмутаза**
Пригнічення клітинного імунітету (фагоцитозу, контакту з лейкоцитами)

**Екзоферменти**
Муцинази, протеїнкінази, фосфоліпази А та С, глюкофосфоліпази ушкоджують мембрани поверхневого епітелію, що посилює вплив кислотно-пептичного фактора в місцях колонізації

**Ліпополісахариди та зовнішні білки**
Адгезія до клітин, зокрема тих, що утворюють слиз, запалення

**Система секреції 4 типу**
Ворсинкова система для введення ефектора до клітин макроорганізму

**Екзотоксини**
Вакуолізуючий екзотоксин (продукт гена VAC A) зумовлює вакуолізацію, ушкодження та загибель клітин слизової оболонки шлунка

**Ефектори (CAG A)**
Ремоделювання актину, індукція інтерлейкіну-8, зміни проліферативно-апоптичних процесів клітин господаря

Рис. 1. Фактори вірулентності Hp

Рис. 2. Алгоритм ерадикаційної терапії за рекомендаціями Маастрихт V

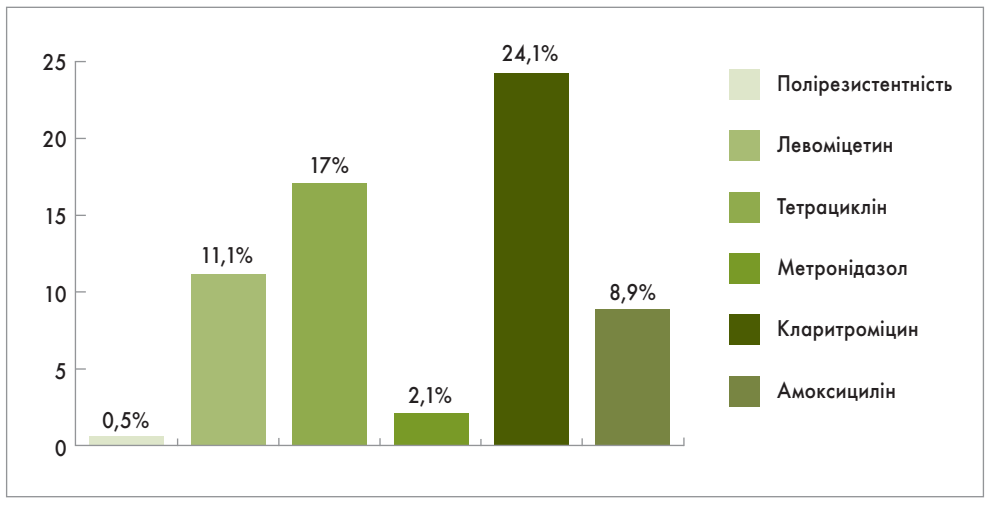



Рис. 3. Поширеність антибіотикорезистентності Hp у Європі (De Francesco V. et al., 2010)

а не про його патогенні характеристики. Тому емпіричне (сліпе) призначення лікування не завжди гарантує результативність. Крім того, бактерія може бути резистентною до одного чи кількох антибіотиків (рис. 3). В Україні масштабних досліджень щодо вивчення чутливості штамів Hp до антибіотиків не проводилось. Окремі дослідження вказують, що резистентність до кларитроміцину не перевищує критичного рівня 15-20% (Вдовиченко В.І., Демидова А.Л., 2006).

За цих умов важливо хоча б уникнути всіх факторів, які знижують ефективність стандартної терапії. Вивчення причин неефективності антибактеріальної терапії дозволило виділити три групи чинників:

1) пов'язані з недопрацюваннями лікаря:

• призначення неправильної терапії;

• неадекватний розподіл, порушення кратності призначення або надто низькі дози правильно підібраних антибактеріальних препаратів;

• короткі курси терапії;

• неправильні комбінації препаратів у схемі;

• недостатнє пояснення пацієнтові причини хвороби, потреби ретельного виконання всіх рекомендацій та можливих наслідків їх порушення;

2) пов'язані з пацієнтом:

• невиконання рекомендацій лікаря;

• порушення режиму прийому препаратів;

• недотримання тривалості курсу терапії;

3) незалежні від лікаря та пацієнта:

• застосування неякісних препаратів чи підробок, які можуть бути в аптечній мережі.

Одним із найважливіших моментів є забезпечення прихильності пацієнта до лікування, оскільки навіть часткове недотримання рекомендацій суттєво знижує ефективність терапії. Наприклад, одноденний пропуск прийому ліків знижує ефективність терапії на 14,3%. Як свідчать результати опитування, що включало 28 тис. пацієнтів, 61% не дотримується рекомендацій лікаря з таких причин: висока вартість терапії, забудькуватість, недовіра до лікаря, надто раннє припинення курсу терапії після суб'єктивного поліпшення (Лазебник Л.Б., 2018).

Найпростішими способами поліпшення прихильності пацієнта до лікування є добра інформованість про його хворобу та можливі наслідки в разі відсутності адекватної терапії, довіра до лікаря, призначення простих і доступних режимів терапії. Останнє забезпечується застосуванням зручних форм фасування лікарських засобів. Цим вимогам цілком відповідає препарат Пілобакт НЕО (Sun Pharmaceutical Industries, Індія). Ще однією перевагою зазначеного засобу є доступна ціна та строго розрахована на курс лікування кількість таблеток.

Цей комбінований препарат містить 7 блістерів по 6 таблеток, розрахованих на щоденний дворазовий прийом із маркуванням «Ранок», «Вечір», що забезпечує зручність застосування та дотримання режиму навіть у разі забудькуватості чи зайнятості. Капсула містить 20 мг ІПП омепразолу, таблетка світло-жовтого кольору – 500 мг кларитроміцину, оранжевого – 1000 мг амоксициліну. Для проведення рекомендованого 14-денного курсу лікування пацієнт повинен прийняти дві упаковки препарату.

Омепразол знижує секрецію шлунка, що сприяє швидкому полегшенню симптомів, зменшенню запалення, загоєнню та рубцюванню виразок, а також підвищенню концентрації антибіотиків у слизовій оболонці. Стійкий у кислому середовищі шлунка макролідний антибіотик кларитроміцин зв'язується із субодиницею 50s рибосом чутливих бактерій, пригнічуючи синтез білка. Одночасний прийом омепразолу сприятливо вливає на фармакокінетику обох препаратів. Амоксицилін – напівсинтетичний пеніцилін з унікальними властивостями, завдяки яким його включено до більшості схем ерадикаційної терапії. Зокрема, це висока активність проти Hp унаслідок зв'язування з білками та порушення синтезу мікробної стінки, а також низька поширеність резистентності (1% у Європі), що не має тенденції до зростання (Graham D., Fischbach L., 2010; The Maastricht V / Florence Consensus Report, 2016).

*Підготувала* ***Ольга Королюк***


# ПІЛОБАКТ НЕО

- **Повна відповідність терапії І лінії МААСТРИХТ V[1]**
- **Пацієнт не може помилитися з дозуванням[2]**
- **Схему лікування не замінять в аптеці і пацієнт отримає всю необхідну терапію[2]**
- **Простота виписування й економія часу лікаря на прийомі[2]**

**Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ПІЛОБАКТ НЕО (PYLOBACT NEO).**
***Склад:*** *діючі речовини:* таблетки амоксициліну – 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить амоксициліну тригідрат еквівалентно амоксициліну 1000 мг; таблетки кларитроміцину – 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить кларитроміцину 500 мг; капсули омепразолу – 1 капсула містить омепразолу 20 мг; **Фармакотерапевтична група.** Комбінації для ерадикації *Helicobacter pylori*. Код АТХ А02В D05. ***Фармакологічні властивості.*** Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori (H. pylori)*, розрахована на 7 днів лікування. **Клінічні характеристики. *Показання.*** Ерадикація *Helicobacter pylori* у пацієнтів з виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки. ***Спосіб застосування та дози.*** Пілобакт Нео є комбінованим набором, який містить омепразол, кларитроміцин і амоксицилін. Пілобакт Нео – потрійна схема першої лінії ерадикаційної терапії *H. pylori,* розрахована на 7 днів лікування. ***Побічні реакції.*** Препарати, які входять до складу комбінованого набору, добре переносяться, а небажані реакції зазвичай легкого перебігу й оборотні. **Упаковка.** 1 стрип містить: 2 таблетки амоксициліну, 2 таблетки кларитроміцину і 2 капсули омепразолу; 7 стрипів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед/ Sun Pharmaceutical Industries Limited. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індастріал Ареа 3, Девас – 455001, Індія/ Industrial Area 3, Dewas, 455001, India.

Не є рекламою. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення на семінарах, конференціях і симпозіумах на медичну тематику.
Наказ МОЗ України від 28.07.2016 № 787. Р.П. № UA/0130/01/01.
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.
[1] Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016;0:1–25.
[2] Степанов Ю.М. Эффективная эрадикация Helicobacter pylori: от теории к практике// Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», 2017, №17 (414), с. 45.

SUN PHARMA

**ТОВ «Ранбаксі Фармасьютікалс Україна» (група компаній САН ФАРМА).**
**м. Київ, 02121, Харківське шосе, 175, оф. 14. Тел: +38 044 371 77 21**

# Современные стандарты оптимизации антихеликобактерной терапии

**По материалам регионального совещания-семинара «Междисциплинарный подход в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний согласно рекомендациям и протоколам европейского уровня», 4 декабря 2018 года, г. Днепр**

**Инфекция *Helicobacter pylori* (HP) сегодня является междисциплинарной проблемой. Необходимость проведения эрадикационной терапии возникает в практике не только гастроэнтеролога, но и специалистов другого профиля.**

О современных подходах к эрадикации HP-инфекции и выборе оптимальной стартовой терапии в своем докладе рассказал **директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (г. Днепр), доктор медицинских наук, профессор Юрий Миронович Степанов**.

Проведение эрадикационной терапии регламентировано двумя ключевыми международными документами: Киотским глобальным консенсусом по HP-ассоциированному гастриту (2014) и V Маастрихтским консенсусом по лечению HP-инфекции (2016). Одним из важных положений Киотского консенсуса является указание на устаревшую классификацию гастрита в Международной классификации болезней 10-го пересмотра, которая была принята еще до открытия HP-инфекции и не содержит упоминаний о хеликобактериозе. Этиологическая классификация гастрита более предпочтительна, поскольку риск развития рака желудка (РЖ) и пептической язвы связан с видом гастрита. HP-ассоциированный гастрит должен быть выделен в отдельную категорию, так как риск РЖ при хеликобактерном гастрите варьирует в зависимости от распространенности, степени воспаления и атрофии. При этом морфологическая верификация диагноза является обязательной для постановки диагноза гастрита. HP-ассоциированный гастрит следует рассматривать как инфекционное заболевание даже у бессимптомных пациентов независимо от наличия осложнений (РЖ, пептические язвы). Эрозии желудка, которые могут быть началом язвенной болезни или самостоятельными элементами, должны учитываться отдельно от гастрита. Течение и клиническое значение гастродуоденальных эрозий зависят от этиологии и нуждаются в дальнейшем классифицировании.

Морфологическое состояние слизистой напрямую связано с риском развития РЖ. Как показывают результаты исследований, при наличии атрофического гастрита риск РЖ в течение 10 лет составляет 0,8%, при интестинальной метаплазии – 1,8%, умеренной дисплазии – 3,9%, тяжелой дисплазии – 32,7%. Выявление тяжелой дисплазии у пациента является поводом для активного лечения (мукозэктомия). Нельзя допустить формирования РЖ у пациента, поэтому одного динамического наблюдения недостаточно.

Эрадикация HP-инфекции приводит к снижению риска развития РЖ. Поэтому всем пациентам, инфицированным HP, должна быть предложена эрадикационная терапия независимо от других обстоятельств. Максимальную пользу от эрадикации HP получают пациенты, которые не имеют атрофии слизистой желудка. Степень снижения риска развития РЖ зависит от тяжести и распространенности атрофического поражения. Результат лечения всегда должен быть проконтролирован (предпочтительно посредством неинвазивных методов). Эрадикация HP не может полностью устранить риск развития РЖ. Пациенты, имеющие распространенную тяжелую атрофию, подлежат эндоскопическому и гистологическому наблюдениям.

Эрадикация HP-инфекции должна проводиться в соответствии с наиболее эффективными региональными терапевтическими схемами. Согласно V Маастрихтскому консенсусу, оптимальной стратегией лечения HP-инфекции является так называя стратегия «обследуй и лечи» (test-and-treat strategy). Она подразумевает применение неинвазивных методов диагностики (оптимально – определение антигена HP в кале) и последующее лечение в случае положительных результатов.

В странах Восточной Европы, в том числе и в Украине, актуальной антихеликобактерной терапией первой линии остается классическая тройная терапия, включающая ингибитор протонной помпы (ИПП), амоксициллин (незащищенный) и кларитромицин. Альтернативной схемой является квадротерапия с висмутом. Включение в терапию препаратов коллоидного висмута и пробиотиков может повысить эффективность эрадикации и улучшить переносимость антибиотикотерапии.

Одно из обязательных условий успешного антихеликобактерного лечения – правильно подобранные ингредиенты тройной терапии. Как кларитромицин, так и амоксициллин эффективно работают только в щелочной среде. Поэтому выбор эффективного ИПП в конечном итоге является залогом успешного лечения. Пантопразол – один из наиболее изученных ИПП, который обеспечивает высокую степень эрадикации HP и имеет наименьший риск межлекарственных взаимодействий. Пульцет® – препарат пантопразола европейского качества, который также содержит симетикон. Благодаря симетикону уменьшается образование пены вокруг таблетки при ее растворении в желудке. Поэтому таблетка быстрее растворяется и начинает действовать.

Кларитромицин является важнейшим компонентом тройной терапии. Известно, что бактерия HP способна формировать биопленки. Наличие биопленки позволяет бактериям выживать в неблагоприятных условиях желудка и защищаться от действия антибиотиков. Кроме того, биопленки являются источником хронического инфекционного процесса. Кларитромицин разрушает матрикс бактериальных биопленок и обеспечивает доступ антибиотика к бактериям.

Особенностью действия кларитромицина является активация иммунной системы организма. Кларитромицин ингибирует образование провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, -6, -8, фактор некроза опухоли-α) и стимулирует образование противовоспалительных (интерлейкин-2, -4, -10). Подобное комплексное действие повышает эффективность терапии и обеспечивает более быстрый регресс симптомов в сравнении с другими антибиотиками. В стандартных схемах эрадикационной терапии может быть рекомендован Клабел® – препарат кларитромицина, представленный на украинском рынке компанией Nobel. Клабел® сочетает в себе высокое качество и оптимальную цену.

**Таким образом, эрадикационная терапия должна быть предложена всем пациентам, у которых выявлена HP-инфекция. Эрадикация HP снижает риск развития РЖ. Классическая тройная схема антихеликобактерной терапии остается актуальной в Украине. Выбор оптимального ИПП (Пульцет®) и качественного антибиотика (Клабел®) в конечном итоге обусловливает эффективность лечения. Добавление препаратов висмута и пробиотиков к стандартной терапии способно повысить эффективность эрадикации.**

*Подготовила* ***Мария Марчук***

# 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 21 сторіччя»**
**03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.**
**e-mail: podpiska@health-ua.com**
**ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800**
**у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005**

## Тематичні номери

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»**
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «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 «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 «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»**
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

**«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «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 «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 «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 «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 «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 «Урологія, нефрологія, андрологія»**
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 255 грн

**НАШІ РЕКВІЗИТИ:**
**ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»**
**03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.**
**Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com**
**ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005**

www.health-ua.com

**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

# Периндоприл у лікуванні артеріальної гіпертензії та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань

**Завдяки блокаді ключового ферменту ренін-ангіотензинової системи (РАС) інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) є препаратами вибору в лікуванні не лише артеріальної гіпертензії (АГ), а й пов'язаних із нею ушкоджень органів-мішеней та серцево-судинних (СС) ускладнень (ESC, 2018).**

## Переваги периндоприлу над іншими ІАПФ

Насамперед це тривала дія та висока біодоступність (70%), що забезпечують надійний контроль артеріального тиску (АТ) упродовж 24 год після орального застосування. Для досягнення максимального ефекту не потрібне титрування дози. Відповідно до сучасних стандартів для тривалої терапії рекомендовані лише препарати із значенням «корито-пік» (показник, що відображає відсоток ефективності препарату через 24 год після одноразового прийому щодо максимальної ефективності на піку його концентрації в крові) >50%. Із цих позицій периндоприл має переваги над багатьма ІАПФ.

Терапія периндоприлом практично не зумовлює гіпотензії, а отже, і гіпоперфузії органів-мішеней, що дуже важливо при серцевій недостатності (СН), гострому інфаркті міокарда (ІМ), шоку, хронічній хворобі нирок (ХХН) та станах з високим ризиком ортостатичної гіпотензії чи синкопе (MacFadyen R. et al., 1991). Потужне пригнічення АПФ у плазмі та тканинах забезпечує високу специфічність до органів-мішеней (Zhuo J. et al., 2002; Ferrari R., 2004).

Незважаючи на високу селективність до зв'язувальних центрів брадикініну в АПФ, за даними досліджень PROGRESS та EUROPA, відсоток відміни через сухий кашель не перевищує 2. З іншого боку, брадикінін стимулює ендотеліальну NO-синтазу (eNOc) та пригнічує апоптоз клітин серця та ендотелію, тому периндоприл значно підвищує експресію й активність eNOc у порівнянні з трандолаприлом, квинаприлом, раміприлом, еналаприлом та має виражену антиапоптичну дію (Krysiak R. et al., 2010; Ceconi C. et al., 2007). Поліпшення функції великих і малих артерій зумовлене ще й зниженням їх жорсткості та ремоделювання (Nedogoda S. et al., 2013; Mancini M. et al., 2016).

Іншими плейотропними ефектами периндоприлу є зменшення прогресування некальцифікованих коронарних бляшок (Bruining N. et al., 2009); більш виражене зниження рівня резистину порівняно з еналаприлом як при ІХС, так і при гострому ішемічному інсульті (Krysiak R. et al., 2010; Perovic E. et al., 2017); поліпшення коронарного кровотоку (Pilote L. et al., 2004); потужний вплив на такі патогенетичні фактори ремоделювання, як трансформуючий фактор росту і колаген 3 типу; більш виражена протизапальна, антиоксидантна, антитромботична та профібринолітична дія в порівнянні з еналаприлом (Krysiak R. et al., 2008; Koz C. et al., 2009). Нефропротекторний вплив периндоприлу полягає в зменшенні мікроальбумінурії та сповільненні прогресування ушкодження клубочків (Davis B. et al., 2004).

Отже, завдяки сильній зв'язувальній здатності з тканинним АПФ та вищій селективності до сайтів брадикініну плейотропні ефекти периндоприлу (NO-стимулюючий, антиоксидантний, антиапоптичний, протизапальний, антитромботичний, профібринолітичний та антиатеросклеротичний) більш виражені, ніж у інших ІАПФ. Препарат має також добре виражені кардіо-, вазо- та ренопротекторні властивості. Крім того, у периндоприлу велика доказовість щодо здатності знижувати ризик СС ускладнень (табл.).

Є також декілька прямих порівнянь периндоприлу з іншими ІАПФ. Ретроспективне дослідження (15 622 хворих на АГ) продемонструвало значно нижчі рівні загальної та СС смертності внаслідок 5-річної терапії периндоприлом у порівнянні з лізиноприлом – 20 проти 22,2% та 5,6 проти 6,5% відповідно (обидва p<0,005; Tsoi K. et al., 2014). Згідно з результатами метааналізу 26 досліджень периндоприл знижує частоту ІМ на 28%, тоді як раміприл лише на 19% (Savarese G. et al., 2013). Метааналіз 20 досліджень, що загалом охоплював 158 998 пацієнтів і вивчав вплив різних блокаторів РАС, виявив, що периндоприл – це єдиний препарат з чіткими перевагами щодо виживання (van Vark L. et al., 2012).

Монотерапія при АГ показана кволим пацієнтам, особам віком >80 років та при АГ 1 ступеня з низьким ризиком (ESC, 2018). З цього погляду периндоприл – ідеальний препарат, особливо для осіб похилого віку, які найбільш схильні до гіпотензії, а одноразове застосування підвищує прихильність до терапії. Крім того, у цій когорті часто спостерігаються цереброваскулярні порушення чи гіпертензивна енцефалопатія, а периндоприл добре проникає в тканини, має антиатеросклеротичну та вазопротекторну дію.

## Вторинна профілактика

### СС ускладнення при стабільних формах ІХС, у тому числі при цукровому діабеті 2 типу

Дослідження EUROPA, учасниками якого були 12 218 хворих на стабільні форми ІХС з помірним СС ризиком, продемонструвало, що додавання 8 мг/добу периндоприлу до звичайної схеми лікування знижує СС смертність, ризик нефатального ІМ та зупинки серця (8 проти 10% у групі плацебо; p=0,003), що відповідає зниженню відносного ризику на 20% (p=0,0003). Ефект почав проявлятися вже через 1 рік, а за 3 роки досяг статистичної значущості. Виявлено вплив на всі вторинні кінцеві точки: сумарна частота виникнення ІМ, нестабільної стенокардії, зупинки серця, смерті від усіх причин зменшилася на 14% (p=0,0009); частота фатального і нефатального ІМ – на 24% (p <0,001), виникнення СН – на 39% (p=0,002), незалежно від віку, наявності чи відсутності АГ, проведення хірургічної реваскуляризації чи застосування статинів (Fox K. et al., 2003).

Аналогічне зниження ризику щодо комбінованої первинної кінцевої точки (19%) виявлено у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в субдослідженні PERSUADE. Ризик фатального і нефатального ІМ був нижчим на 23%, кількість госпіталізацій унаслідок СН – на 46% (Daly C.A. et al., 2005). Оскільки зниження ризику було практично однаковим у пацієнтів з та без АГ, а середні показники АТ зменшилися лише на 5/2 мм рт. ст., це зумовлено плейотропною дією, а не антигіпертензивним ефектом, що підтверджено результатами субдослідження PERTINENT.

### Регрес атеросклеротичних коронарних уражень при стабільних формах ІХС

У дослідженні PERSPECTIVE вивчали вплив периндоприлу 8 мг/добу на ремоделювання коронарних артерій у 118 пацієнтів методом внутрішньосудинного ультразвукового сканування. Регрес виявлено в 34,4% сегментів коронарних артерій у групі периндоприлу в порівнянні з 24,5% сегментів у групі плацебо (p=0,004), а позитивне ремоделювання – у 28,3 і 31,3% сегментів відповідно (p=0,001; Rodriguez-Granillo G.A., 2007).

Унаслідок однорічної терапії такою ж дозою знизилися рівень ангіотензину II (-27%), апоптоз (-37%) і хронічне системне запалення (-13%) та підвищилися рівень брадикініну (+17%), експресія й активність eNOc (+19 і +27% відповідно), що не спостерігалося в групі плацебо (Ceconi C. et al., 2009). У хворих на ІХС із нормальним АТ після лікування периндоприлом суттєво знизилися концентрації окислених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), С-реактивного протеїну, фібриногену, моноцитарного хемотаксичного білка-1 та інгібітора активатора плазміногену-1 (Krysiak R., Okopien B., 2008).

### Виникнення СН і зменшення ризику СС ускладнень після перенесеного ІМ

Тривале лікування суттєво сповільнює ремоделювання серця, що продемонстровано результатами дослідження PREAMI, яке включало 1252 пацієнти віком ≥65 років без СН (середня ФВ ЛШ 59%). З 11-го дня до стандартної терапії половині пацієнтів додавали периндоприл, решті – плацебо. Первинна кінцева точка включала загальну смертність, госпіталізацію з приводу СН та ремоделювання серця за збільшенням КДО ЛШ на ≥8% від початкового значення. Вторинними кінцевими точками були СС смертність, госпіталізація через повторний ІМ або стенокардію та реваскуляризація. Через рік первинної кінцевої точки досягли 35% у групі периндоприлу та 57% у групі плацебо (абсолютне зниження ризику 0,22; p <0,001); середнє збільшення КДО ЛШ – 0,7 та 4,0 мл відповідно (p <0,001). Лікування периндоприлом не впливало на смертність і вторинні кінцеві точки, але зменшувало частоту госпіталізації з приводу СН (Ferrari R., 2006). Призначення периндоприлу після гострого коронарного синдрому зменшує апоптоз та поліпшує оновлення ендотелію (Cangiano E. et al., 2011).

### Зменшення прогресування СН у пацієнтів з кардіопатіями зі збереженою/зниженою ФВ ЛШ

Периндоприл запобігає ремоделюванню міокарда, зменшує гіпертрофію та кількість субендокардіального колагену, відновлює відношення міозин/ізоензим, підвищує толерантність до навантаження та зменшує симптоми СН і частоту госпіталізацій з приводу декомпенсації (Cleland J. et al., 2006; Nicolosi G. et al., 2009). У дозі 2 мг/добу периндоприл рідше зумовлює гіпотензію та ліпше переноситься хворими на хронічну СН II-IV класів NYHA з ФВ ЛШ <40%, спричинену ІХС чи дилатаційною кардіоміопатією, ніж еналаприл у дозі 2,5 мг/добу (Vitovec J. et al., 2000).

### Зменшення протеїнурії та прогресування ХХН при діабетичній нефропатії

У пацієнтів із ЦД 1 типу з початковими стадіями діабетичної нефропатії через 3-5 років терапії периндоприлом товщина базальної мембрани клубочків суттєво зменшилася (Ahmad J. et al., 2003). У хворих на ЦД 2 типу з альбумінурією через 2 роки об'єм інтерстицію кори нирок у групі периндоприлу був істотно меншим, ніж у групі плацебо (Cordonnier D.J. et al., 1999). Крім зменшення альбумінурії, тривала терапія периндоприлом сповільнює зниження швидкості клубочкової фільтрації у хворих на ЦД 2 типу (Jerums G. et al., 2004).

При порівнянні однорічної терапії периндоприлом (4 мг/добу) та кандесартаном (8-16 мг/добу) у хворих на ЦД 2 типу з хорошим глікемічним контролем та АГ 1 ступеня обидва препарати ефективно знижували АТ (p <0,01) та зменшували альбумінурію (p <0,05). Однак лише периндоприл зменшував рівні глікемії та інсулінемії натще, індекс HOMA, холестерин, ліпопротеїн (а) та холестерин ЛПНЩ (p <0,05 у порівнянні з початковими показниками); ліпідознижувальний ефект утримувався через місяць після відміни периндоприлу (Derosa G. et al., 2003).

### Зменшення ризику СС ускладнень та смертності при термінальній стадії ниркової недостатності

У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності ризик загальної смертності знизився на 81%, СС – на 82% (Guerin A.P. et al., 2001).

### Зменшення ризику інсульту в пацієнтів з перенесеним інсультом

За 4 роки спостереження в дослідженні PROGRESS, яке включало групу активної терапії (периндоприл 4 мг/добу + індапамід за потреби; n=3051) та групу плацебо (n=3054), під впливом монотерапії АТ знизився на 5/3 мм рт. ст., ризик інсульту – на 5%, тоді як у поєднанні з індапамідом ризик тяжких СС ускладнень знизився на 50%, інсульту – на 28% (PROGRESS Collaborative Group, 2001). У зв'язку з цим питання ефективності монотерапії периндоприлом у цієї категорії пацієнтів залишається відкритим. В осіб, які перенесли інсульт, периндоприл не зменшує кровоток у внутрішній сонній та середній мозковій артерії.

**На сьогодні в Україні доступний препарат Періндопрес – перший вітчизняний генеричний периндоприл виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» у дозах 4 та 8 мг по 30 таблеток в упаковці. Препарат є високоефективним і фінансово доступним, забезпечує надійний контроль АТ упродовж 24 год та всі інші плейотропні ефекти периндоприлу, зменшує ризик ускладнень, зокрема ІМ на 24%.**

Таблиця. **Вплив периндоприлу на серцево-судинний ризик**

| Категорії пацієнтів | Дослідження | Результат |
|---|---|---|
| Високий ризик ІХС | EUROPA (Fox K. et al., 2003) | 20% зниження ризику за первинною кінцевою точкою (СС смертність, ІМ та зупинка серця) |
| Після гострого ІМ | PREAMI (Ferrari R., 2006) | Через 1 рік первинної кінцевої точки (загальна смертність, госпіталізація з приводу СН та ремоделювання ЛШ – збільшення КДО ЛШ на ≥8%) досягли 35% у групі периндоприлу та 57% у групі плацебо – абсолютне зниження ризику 0,22; (p <0,001); середнє збільшення КДО ЛШ – 0,7 та 4,0 мл відповідно (p<0,001) |
| СН зі збереженою ФВ ЛШ | PEP-HF (Cleland J. et al., 2006) | За 1 рік терапії – зниження комбінованої точки (загальна смертність, госпіталізація через СН) на 31% (p=0,055); зниження частоти госпіталізації через СН на 37% (p=0,033); підвищення толерантності до навантаження (p=0,011) |

*Примітки: ФВ ЛШ– фракція викиду лівого шлуночка; КДО ЛШ – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка.*

*Підготувала* ***Ольга Королюк***

Perindopril

# Періндопрес®

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця

№1 ВИБІР РОКУ 2016 · №1 ВИБІР РОКУ 2017 · №1 ВИБІР РОКУ 2018

ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ*

## ПЕРШИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ГЕНЕРИЧНИЙ ПЕРИНДОПРИЛ

**Поєднання контролю та захисту в одній таблетці[3]**

- **24 години ефективного контролю АТ[1]**
- **24% зниження ризику інфаркту міокарда[2]**

**ПЕРІНДОПРЕС®(PERINDOPRES)**. Р.П. № UA/16982/01/01; № UA/16982/01/02

***Склад:*** 1 таблетка містить 4 мг або 8 мг периндоприлу трет-бутиламіну. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні. Периндоприл. Код АТХ С09А А04. **Показання.** Артеріальна гіпертензія; серцева недостатність; запобігання виникненню повторного інсульту у пацієнтів із цереброваскулярними захворюваннями; запобігання серцево-судинним ускладненням у пацієнтів з документально підтвердженою стабільною ішемічною хворобою серця. Довготривале лікування зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда та серцевої недостатності (за результатами дослідження EUROPA). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, або до будь-якого іншого інгібітору АПФ.

**Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Таблетки Періндопрес® по 4 мг та по 8 мг можна ділити навпіл для досягнення дози 2 мг та 4 мг. Таблетки рекомендовано приймати 1 раз на добу вранці перед їдою. **Побічні реакції.** Профіль безпеки периндоприлу відповідає профілю безпеки інгібіторів АПФ. Найчастішими побічними реакціями є: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, порушення зору, дзвін у вухах, артеріальна гіпотензія, кашель. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** Таблетки по 4 мг або по 8 мг. По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 контурних чарункових упаковки у пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування

1.Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Періндопрес®.

2. The EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782–88.

3. Остроумова О.Д. Антигипертензивная терапия во вторичной профилактике инсульта. «ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия» №4 (45) | 2013

* - За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017, 2018 www.choice-of-the-year.com.ua

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

# Прамістар

прамірацетам

**НООТРОП з АНТИДЕПРЕСИВНИМ ефектом БЕЗ протипоказань при АГ, ІХС, ЦД, СН[2]**

РП № UA/10837/01/01

**По 1 таб.**
**2 рази на день[2]**

- **Довготривала та короткочасна пам'ять[1]**
- **Концентрація уваги та здатність до навчання[2]**
- **Підвищення контрольованості лікування[1]**
- **Стала безпечність при тривалому застосуванні[1]**
- **Антидепресивна дія та задоволеність результатами лікування пацієнта[1,2]**

**Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.**
**Прамістар.** Виробник: КОСМО С.п.А., Віа К. Коломбо 1, 20020 Лайнате, Італія. Представник виробника в Україні – компанія «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
**Адреса:** м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропні засоби. Код АТС N06 BX16.
**Рекомендоване дозування:** по 1 таблетці двічі на добу. Клінічно значимий ефект може очікуватися не раніше як після 4-8 тижнів лікування. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги; розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Крововилив у мозок. Тяжка ниркова недостатність. Печінкова недостатність. Періоди вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у ділянці шлунка, анорексія. Застосовувати у дітей не рекомендується через відсутність даних. Категорія відпуску. За рецептом.
Детальна інформація про лікарський засіб та повний перелік можливих побічних ефектів вказані в інструкції для медичного застосування препарату Прамістар №382 від 25.06.2015.


*1. Бурчинский С.Г. Концепция множественной селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата // Новости медицины и фармации // №1(525) -2015, стр. 3-5.*
*2. Інструкція для медичного застосування препарату Прамістар №382 від 25.06.2015.*


**BERLIN-CHEMIE**
**MENARINI**


*UA_PRA-01-2017_V1_Poster. Затв. до друку 04.04.2017*


**Виробник:** Космо С.п.А.Італія.
Адреса: Віа К. Коломбо 1, 20020, Лайнате, Італія.
**Представник виробника в Україні –** компанія «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.