



Здоров'я нації — добробут держави

ISSN 2412-4451

Здоров'я України

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

№ 17 (462) вересень 2019 р.
Передплатний індекс 35272

www.health-ua.com

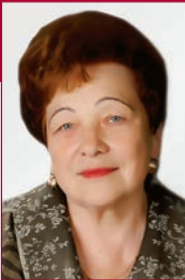


Доктор медичних наук, професор
Тетяна Христич

Питання, що визначають тактику та стратегію лікаря при веденні хворого на хронічний панкреатит



Читайте в рубриці **Гастроентерологія** на сторінці **54**



Доктор медичних наук, професор
Михайло Орос

Невропатолог та ендокринолог для пацієнта з діабетичною нейропатією: конфлікт інтересів чи доцільна співпраця?

Читайте на сторінці **13**



Доктор медичних наук, професор
Ірина Мазур

Стоматологічна освіта – рушійна сила розвитку стоматологічної галузі

Читайте на сторінці **30**



Диклоберл®

diclofenac sodium

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

ВАШ ВИБІР⁶



- Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5**}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁷

*** інгібування простагландину E₂⁷**

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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад: Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг; Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, включаючи спондилоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'язів і тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75), Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

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

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл®, супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити капсулами ретард або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад, супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію.

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

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® №75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105).

Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування лікарського засобу.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

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

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

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

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

⁵ Blot L, Marcelis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413 - 1421.

⁶ Інструкції для медичного застосування препарату Диклоберл® N75 №1554 від 05.07.2019, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 №105). Широкий вибір лікарських форм та дозувань.

⁷ A Van Hecken, JI Schwartz, M Depre, I De Lepeleire, A Dallob, W Tanaka, K Wynants, A Buntinx, J Arnout, PH Wong, DL Ebel, BJ Gertz and RJ De Schepper J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol.* 2000; 40: 1109.

^{**} Дослідження «in-vitro».

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-68, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Мезим® – після їжі легше з ним!



Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед прийомом ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Мезим® форте 10000 від 11.05.2018 № 908 та проконсультуйтеся з лікарем. **Діюча речовина:** 1 таблетка кишковорозчинна містить порошок із підшлункових залоз (свиней) 80,00–111,111 мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 7500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 375 ОД ЄФ. **Показання для застосування.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. РП. МОЗ України № UA/7977/01/01. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до панкреатину свинячого походження, азорубінового лаку або до інших допоміжних речовин препарату. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення (але епізодичне застосування можливе у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти при наявності розладів функції підшлункової залози). Препарат не слід застосовувати хворим з обтураційною непрохідністю кишечника. **Побічні ефекти.** Тахікардія та інші. **Виробник:** Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. **Адреса Представництва** "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська,29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89 UA_MEZ-10-2018-V1-visual затв. 10/09/2018



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я



Замісна ферментна терапія при метаболічно-асоційованих захворюваннях

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13-14 червня, м. Дніпро

Науково-практична конференція з міжнародною участю «VII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній і клінічній гастроентерології» традиційно об'єднала провідних вітчизняних учених, їхніх зарубіжних колег і практичних лікарів-гастроентерологів, сімейних лікарів, терапевтів, хірургів, ендоскопістів, спеціалістів з функціональної діагностики захворювань органів травлення. Цього року з-поміж основних клінічних проблем сучасної гастроентерології значну увагу в програмі заходу було приділено розгляду коморбідних станів та особливостей ведення таких пацієнтів.



Цікаву доповідь, присвячену корекції ендокринної недостатності підшлункової залози (ПЗ) на тлі метаболічно-асоційованих захворювань, до уваги аудиторії представила **заступник директора з наукової роботи ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Олена Вадимівна Колеснікова.**

– Поширеність метаболічно-асоційованих захворювань зростає в усьому світі, й Україна, на жаль, не є винятком. Зокрема, за даними епідеміологічного дослідження EUROASPIRE V, поширеність ожиріння (індекс маси тіла $>30 \text{ кг/м}^2$) в Україні досягає 41%, цукрового діабету (ЦД) – 24% (Долженко М.М., 2017). Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності $\geq 1,8 \text{ ммоль/л}$, що свідчить про високий кардіоваскулярний ризик, за результатами цього ж дослідження, в нашій країні має 82% населення.

Наріжним каменем в етіопатогенезі метаболічно-асоційованої патології, передусім ожиріння та ЦД 2 типу, є інсулінорезистентність (ІР). Окрім цих метаболічних захворювань, з ІР асоційовані артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця й атерогенна дисліпідемія (Лазебник Л.Б. і співавт., 2017). Слід зазначити, що в пацієнтів з ІР дуже часто виявляють різноманітні функціональні й органічні патологічні порушення з боку органів травлення, такі як:

- патологія стравоходу – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (переважно ендоскопічно негативна, з частими позастроважними проявами), недостатність кардії, кили стравохідного отвору діафрагми;
- захворювання печінки та біліарного тракту – неалкогольна жирова хвороба печінки (стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит), холестероз жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба;
- захворювання товстої кишки – дивертикулез товстої кишки, гіпомоторна дискінезія товстої кишки, поліпи товстої кишки;
- захворювання ПЗ – насамперед хронічний панкреатит (ХП), який на тлі ІР зазвичай має латентний або нетиповий клінічний перебіг.

Загалом для клінічної картини ураження органів травлення при ІР характерні такі ознаки, як поліморбідність, латентний перебіг (відсутність виражених проявів захворювань протягом досить тривалого часу), маскованість змін з боку органів травлення проявами серцево-судинних й інших захворювань, перехрест клінічних симптомів, дисонанс між вираженістю скарг і ступенем функціональних та морфологічних змін, а також наявність ішемічних уражень, пов'язаних із порушеннями мікроциркуляції. Ці особливості значною мірою утруднюють своєчасну діагностику гастроентерологічної патології, пов'язаної з ІР.

Абдомінальне ожиріння й ІР нерозривно пов'язані зі змінами метаболічних процесів (Buglani E. et al., 2012) та формуванням так званої ліпотоксичності. За наявності цих двох ключових факторів постійне існування надмірного пулу вільних жирних кислот в умовах гіперглікемії змушує печінку синтезувати надмірну кількість глюкози (глюко-неогенез), а ПЗ – інсуліну. Абдомінальне ожиріння також супроводжується підвищенням рівня запальних цитокінів, дисфункцією адипоцитів та збільшенням секреції адипокінів, що, своєю чергою, ще більш поглиблює дисліпідемію та посилює запалення. У хворих відзначаються накопичення жиру в гепатоцитах (стеатоз печінки) та високий кардіометаболічний ризик. У ПЗ підсилюються процеси апоптозу клітин, формуються стеатоз і розвивається так званий токсикометаболічний ХП, перебіг якого супроводжується вираженим оксидативним стресом та раннім формуванням фібротичних і некротичних змін органа.

Американські дослідники проаналізували зв'язок маси тіла з екзокринною функцією ПЗ у дорослих пацієнтів з ХП і встановили, що чим більша маса тіла, тим вища поширеність екзокринної недостатності ПЗ: в осіб з ожирінням і ХП цей показник становить 57,4% (Bellin M.D., 2017). ЦД також асоційований з екзокринною панкреатопатією (Moharapna S. et al., 2018). Дані гістологічних досліджень біоптатів ПЗ у пацієнтів із ЦД показують наявність фіброзу та запалення.

Досить типовою ситуацією у хворих на ЦД є формування в умовах гіпертригліцеридемії васкулопатії, за якої відбувається потовщення стінок дрібних артерій, що законо-мірно спричиняє порушення мікроциркуляції у тканині ПЗ.

Сьогодні вважається, що запалення острівців та проліферація протоків ПЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку панкреатиту. При цьому саме для цієї групи хворих патогномічною є панкреатична інтраепітеліальна неоплазія: вона набагато частіше зустрічається при ЦД 2 типу та призводить до порушення прохідності панкреатичних протоків (Schludi B. et al., 2017). У ПЗ індивідів із ЦД 2 типу відзначається підвищена проліферація клітин протокових залоз. На думку вчених, ці клітини накопичуються в протоках унаслідок запалення низьких градацій або ж їх накопичення стає реакцією у відповідь на гіперпродукцію адипоцитокінів, проте остаточної відповіді на питання про першопричини проліферації протокових залоз ПЗ при ЦД досі немає.

Результати дослідження за участю 224 пацієнтів із ХП та гіпертригліцеридемією (Zhang X.L. et al., 2015) засвідчили, що ступінь тяжкості перебігу ХП у таких хворих корелює з рівнем тригліцеридів у сироватці крові. У пацієнтів із високим рівнем тригліцеридів також відзначаються достовірно підвищений рівень глюкози крові та знижений рівень кальцію й достовірно частіше зустрічаються підвищені рівня амілази та зниження рівня ліпази.

У 2011 році Американська асоціація ендокринологів офіційно ввела в обіг новий термін – «ЦД 3с типу» (так званий панкреатогенний діабет), причиною виникнення якого є захворювання ПЗ, зокрема ХП. Протягом наступних 6 років продовжувалися інтенсивні дослідження в цій галузі, і 2017 року Консенсус багатопрофільної Робочої групи PancreasFest з ведення ХП (Sheth S.G. et al., 2017) сформулював таке визначення ХП, яке цілком підходить і для пацієнтів із ЦД 3с типу: «ХП – це прогресуюче запальне захворювання, за якого заміна тканини ПЗ фіброзом на кінцевій стадії призводить до ускладнень, що включають втрату ацинарних й острівцевих клітин». Це дуже важливий крок, який дозволяє зрозуміти перебіг патологічного процесу в ПЗ у пацієнтів із ЦД 3с типу: запалення та фіброз органа призводять до глибоких порушень ендокринної та екзокринної функцій, що, своєю чергою, зумовлюють порушення абсорбції, перетравлення та метаболізму всіх нутрієнтів. Так, порушення процесів перетравлення в проксимальній кишці спричиняє порушення секреції інкретину та, відповідно, інсуліну. Втрата маси острівцевих клітин має наслідком розвиток ендокринної недостатності ПЗ; при цьому, на відміну від ЦД 1 типу, втрачається секреція не тільки інсуліну, а й глюкагону та панкреатичного поліпептиду, що може призвести до розвитку так званої крихкої хвороби (brittle disease). Остання характеризується значними коливаннями глікемії та ризиком виникнення серйозних гіпоглікемій, котрі складно контролювати.

Вивчаючи взаємозв'язки діагностики ХП та ЦД 3с типу, група експертів (Ewald N., Hardt P.D., 2013) створила такий алгоритм їх діагностики.

Основні (великі) критерії:

1. Наявність екзокринної недостатності ПЗ (моноклональний тест на фекальну еластазу-1 або прямі функціональні тести).
2. Патологічні структурні зміни ПЗ (при візуалізації за допомогою ендоскопічного, ультразвукового досліджень, магнітно-резонансної або комп'ютерної томографії).
3. Відсутність аутоімунних маркерів ЦД 1 типу.

Додаткові (малі) критерії (потребують проведення спеціальних гормональних досліджень):

1. Відсутність секреції панкреатичного поліпептиду.
2. Порушення секреції інкретинів (наприклад, глюкагоноподібного пептиду 1).
3. Відсутність ІР (наприклад, за даними НОМА-ІР).
4. Порушення функції бета-клітин (наприклад, НОМА-В, співвідношення С-пептид/глюкоза).
5. Низький сироватковий рівень жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) при їх оцінці.

З метою корекції екзокринної панкреатичної недостатності застосовується комплекс немедикаментозних і медикаментозних заходів, основними складовими якого є (Struyvenberg M.R. et al., 2017; E.C. Sikkens et al., 2015):

- усунення факторів ризику прогресування ХП:
 - відмова від вживання алкоголю;
 - відмова від куріння;
 - терапія больового синдрому (аналгетики, трициклічні антидепресанти, антиоксиданти);
 - терапія будь-якого ступеня екзокринної недостатності ПЗ (замісна терапія ферментними препаратами);
 - корекція дефіциту вітаміну D для попередження остеопенії/остеопорозу (більш ніж у 90% пацієнтів з ХП).
- Згідно із сучасними рекомендаціями, замісна ферментна терапія є невід'ємним компонентом ведення пацієнтів з екзокринною недостатністю ПЗ. З цієї метою можуть бути використані різні препарати на основі свиного панкреатину в дозах, достатніх для усунення проявів насамперед мальабсорбції жирів (Pham A., Forsmark C., 2018). При цьому варто пам'ятати, що замісна терапія ферментними препаратами не тільки коригує екзокринну недостатність ПЗ, а й забезпечує зменшення больового синдрому при загостреннях ХП.

Які ж саме ферментні препарати доцільно призначати хворим з екзокринною недостатністю ПЗ в реальній клінічній практиці? Щоразу, коли лікар опиняється перед вибором, який саме ферментний засіб призначити пацієнту, він задається питанням про особливості лікарських форм різних препаратів панкреатину, наявних нині на фармацевтичному ринку України (мікросфери, мінімікросфери, мінітаблетки тощо), та їх можливий вплив на кінцеву клінічну ефективність. Подвійне сліпе рандомізоване багатодозне перехресне дослідження з оцінки еквівалентності панкреатину у формі мінімікросфер і мікросфер при екзокринній недостатності ПЗ продемонструвало, що обидві ці форми випуску еквівалентні з урахуванням їх впливу на первинну кінцеву точку – коефіцієнт абсорбції жиру (CFA), тобто з позиції впливу на зовнішньосекреторну функцію ПЗ (Halm U. et al., 1999). Це дуже важливі дані, оскільки вони свідчать про те, що обидві форми забезпечують своєчасну та адекватну доставку панкреатичних ферментів у дванадцятипалу кишку, де відбуваються їх вивільнення й активація.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України наявний сучасний німецький ферментний препарат Пангрол® (10000 та 25000) у формі твердих капсул, кожна з яких містить вкриті кишково-розчинною оболонкою монорозмірні мінітаблетки панкреатину. Мінітаблетки препарату Пангрол® виготовляються за інноваційною технологією Eurand Minitabs Technology, завдяки чому мають однаковий розмір (приблизно 2х2 мм) та вкриті функціональною кислотостійкою оболонкою.

Це забезпечує рівномірність перемішування з хімузом, контроль швидкості вивільнення ліпази у дванадцятипалій кишці й оптимальну активацію ферментів. Отже, спершу мінітаблетки швидко вивільняються з розчинних капсул ще в шлунку, де рівномірно перемішуються з харчовими масами завдяки своєму маленькому розміру (Meyer J.H., 1997). У шлунку оболонка мінітаблеток, стійка до дії шлункового соку, захищає чутливі до кислоти ферменти від інактивації хлористоводневою кислотою шлункового соку. Лише після досягнення нейтрального або слабколужного середовища в тонкій кишці ферменти вивільняються після розчинення оболонки мінітаблеток, далі відбувається їх активація.

Коли в ході досліджень in vitro Пангрол® 10000 порівнювали з референтним препаратом мінімікросферичного свиного панкреатину з ентérosольюбильним покриттям в аналогічному дозуванні, виявилось, що доступність ліпази Пангролу при дуоденальному рН є на 30% більшою (Bohm R., 1995). Отже, було експериментально продемонстровано більш високе та повне вивільнення ліпази з мінітаблеток Пангрол® 10000 в умовах, характерних для середовища дванадцятипалої кишки. Крім того, в експериментальних дослідженнях була підтверджена надзвичайно висока кислотостійкість кишково-розчинних мінітаблеток препарату Пангрол® (10000 та 25000) порівняно з іншими капсульованими ферментними препаратами. Зокрема, вивільнення ліпази (частка від заявленої дози) з препарату Пангрол® 10000 становило 0-0,12%, а з препарату Пангрол® 25000 – 0%. В інших досліджуваних капсульованих брендів препаратів свиного панкреатину цей показник був вищим і варіював у межах 0,15-0,28% (Bohm R., 1995; Report A&M STABTEST, 2004, Berlin Chemie AG).

Таким чином, сучасні препарати бренду Пангрол® (10000 та 25000) можуть упевнено використовуватися лікарями як ефективні засоби корекції екзокринної недостатності ПЗ у пацієнтів з ХП різного генезу, в тому числі з ХП на тлі метаболічно-асоційованих захворювань.

Підготувала **Ангела Томічева**





Всі права захищені. Ця схема захищена авторським правом. Жодна частина цього не може бути відтворена, збережена в пошуковій системі або передана у будь-якій формі та будь-якими засобами, електронними, механічними, друкованими, записом або іншим чином, без письмового дозволу редакції.

© 2015 built by doctors

Інформація базується на: MICROMEDEX® 2.0 (Healthcare Series); Epocrates.com; Drugs.com; Summary of Product Characteristics (SmPC) та інших джерелах. Ексклюзивний видавець в Україні ТОВ «Доктор-Медіа-Груп», відповідно до «Ліцензійної угоди» від 01 червня 2015 року. Дане застереження щодо захисту авторських прав ТОВ «Доктор-Медіа-Груп» відноситься до «Короткого фармакологічного керівництва щодо взаємодії ЛЗ».

European Patent No 001734187-0001

U.S. Patent and other patents pending

www.movi-health.com.ua

ПульмоБРИЗ® Перевірена комбінація муколітика ацетилцистеїну з мукокінетиком амброксолом для лікування кашлю



Ацетилцистеїн²
таблетки/саше
200 мг



Амброксол²
таблетки/саше
30 мг

Пульмолор® Перевірена комбінація амброксолу та лоратадину для симптоматичної терапії органів дихання у дорослих та дітей з 6 років¹, схильних до алергії



Амброксол³
60 мг у таблетці
30 мг в 5 мл готової суспензії



Лоратадин³
5 мг у таблетці
5 мг в 5 мл готової суспензії

Пульмолор® Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовують при кашлю та застудних захворюваннях. Відхаркувальні засоби, за винятком комбінованих препаратів, що містять протикашльові засоби. Код АТХ R05C B10. **Фармакологічні властивості.** Пульмолор® чинить виражену відхаркувальну дію, полегшує та зупиняє сухий кашель, полегшує дихання, нормалізує секрецію бронхіального слизу, покращує відходження мокротиння, зменшує запалення дихальних шляхів, чинить протексудативну дію, послаблює спазм гладких м'язів бронхів та набряк тканин. **Показання.** Симптоматична терапія при гострих і хронічних захворюваннях дихальних шляхів зі спастичним та алергічним компонентом, пов'язаних із порушеннями бронхіальної секреції та ослабленим просвітленням слизу. Призначати при гострому і хронічному бронхіті, хронічних обструктивних захворюваннях легень, пневмонії, при станах, які супроводжуються гіперреактивністю бронхів. У ЛОР-практиці з метою розрідження секрету та зменшення набряку призначати при риніті, в тому числі алергічному, в комплексному лікуванні синуситів та отитів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози:** Дорослим і дітям віком від 12 років по 1 таблетці або 5 мл суспензії 2 рази на добу. Дітям від 6 до 12 років: по 2,5 мл суспензії 2-3 рази на добу. **Категорія відпуску.** Без рецепта. РП. МОЗ України №UA/10378/01/01, UA/10378/02/01 від 16.08.2019.

ПульмоБРИЗ® Лікарська форма. Порошок для оральної суспензії. Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, які застосовують при кашлі та застудних захворюваннях. Муколітичні засоби. Комбінації. Код АТХ R05C B10. **Фармакологічні властивості.** Амброксолу гідрохлорид – муколітичний та відхаркувальний засіб, чинить виражену відхаркувальну, протизапальну, імуномодулюючу, антиоксидантну і незначну протикашльову дію. Стимулює серозні клітини залоз слизової оболонки бронхів, збільшує кількість серозного секрету і таким чином змінює порушене співвідношення серозного і слизового компонентів. Амброксол підвищує вміст сурфактанту в легенях. Ацетилцистеїн – за рахунок вільної сульфгідрильної групи розриває дисульфідні зв'язки мукополісахаридів мокротиння, що призводить до зниження в'язкості бронхіального секрету. **Показання.** Лікування гострих і хронічних захворювань дихальних шляхів, що супроводжуються порушеннями бронхіальної секреції та евакуації секрету: у т. ч. при гострому і хронічному бронхіті, хронічних обструктивних захворюваннях легень, пневмонії, бронхоектастичній хворобі, бронхіальній астмі, муковісцидозі, ларингіті, трахеїті. При синдромі шокових легень у дорослих, для профілактики та лікування ускладнень після оперативних втручань на легенях, при дивертикульозі трахеї та бронхів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до амброксолу, ацетилцистеїну або інших компонентів, що входять до складу препарату. Виражова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки в стадії загострення. Кровохаркання, легенева кровотеча. **Спосіб застосування.** Дорослим та дітям віком від 12 років: по 1 таблетці 3 рази на добу. **Категорія відпуску.** Без рецепта РП. МОЗ України № UA/10212/01/01, № UA/10212/02/01 від 16.08.2019.

1. Таблетки не застосовувати дітям до 12 років. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПульмоБРИЗ®. Під амброксолом мається на увазі амброксолу гідрохлорид. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пульмолор®. Під амброксолом мається на увазі амброксолу гідрохлорид. Інформація надана в скороченому вигляді. Повна інформація про лікарські засоби, в тому числі характеристика, лікувальні властивості, побічні дії і протипоказання, міститься в інструкції для медичного застосування відповідного лікарського засобу. Інформація для фахівців в галузі охорони здоров'я.

ТОВ «Мові Хелс» 03187 Україна, м. Київ, пр-т Академіка Глушкова, 12-а. Тел.: (044) 500-71-40

Г.В. Зайченко, д.м.н., професор, завідувач кафедри фармакології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Фіксовані комбінації лікарських засобів: доцільність із погляду фармаколога

Останніми роками неухильно зростає інтерес до створення комбінованих препаратів (фіксованих комбінацій), які містять дві чи більше діючі речовини в одній лікарській формі. Від комбінованих препаратів очікують насамперед вищої ефективності, прискореного настання ефекту, покращення профілю безпеки. Слід відзначити й зручність застосування комбінованих препаратів – зменшення кількості таблеток, які треба приймати одночасно, спрощення схеми лікування, підвищення комплаєнсу, скорочення витрат на лікування. У низці випадків застосування комбінованого препарату дає змогу зменшити частоту виникнення небажаних реакцій.

Ефективність фіксованої комбінації часто залежить від сумісності (хімічної), синергізму механізмів дії й особливостей взаємодії кожного окремого компоненту (фармацевтичної, фармакодинамічної, фармакокінетичної) між собою.

Показовим прикладом посилення фармакологічних властивостей окремих активних фармацевтичних інгредієнтів є фіксована комбінація найпопулярніших мукоактивних препаратів – ацетилцистеїну й амброксолу. На перший погляд, ці молекули цілком самодостатні й не потребують доповнення. Якщо ж глибше вникнути в особливості основного механізму дії кожного окремого компоненту та поєднання їх додаткових (плейотропних) ефектів, раціональність такої комбінації не викликає сумнівів.

Традиційно обидва лікарські препарати застосовуються для симптоматичного лікування кашлю при різних респіраторних захворюваннях. Кашель – найчастіший симптом, який зумовлює істотний дискомфорт для пацієнтів і має потужний несприятливий вплив на якість життя людини (French C.L. et al., 1998; Chamberlain S.A. et al., 2015). Особливо це стосується хронічного кашлю, що триває понад 8 тиж (Irwin R.S. et al., 2006; Morice A.H. et al., 2006).

У патогенезі бронхогенних захворювань важливе місце відводиться порушенням мукоциліарного кліренсу та розвитку мукоциліарної недостатності. Поєднані у фіксовану комбінацію ацетилцистеїн і амброксол забезпечують найповніше відновлення всіх елементів мукоциліарного кліренсу, внаслідок чого мокротиння стає менш в'язким і легше відокремлюється при кашлі. Різні механізми муколітичної дії на мокротиння ацетилцистеїну й амброксолу посилюють один одного: прямий муколітик ацетилцистеїн розриває дисульфідні зв'язки верхнього шару мокротиння (гель-фаза), розріджує густий слиз. Непрямий муколітик амброксол стимулює секреторну активність серозних клітин підслизових залоз, відновлює переважно більш рідку золь-фазу, від нормального стану котрої залежить коливальна активність війок. Мукокінетичний ефект амброксолу спрямований на стимуляцію рухової активності війок епітелію дихальних шляхів і виведення розрідженого бронхіального секрету. Саме це відрізняє вказану комбінацію від монокомпонентних муколітиків.

Завдяки фармакодинамічному синергізму та наявності додаткових (плейотропних) ефектів комбінація ацетилцистеїну й амброксолу чинить не менш важливу подвійну сурфактантозберігальну дію. Амброксол підвищує синтез сурфактанту клітинами Клара й альвеолярними пневмоцитами 2 типу, зменшує його розпад. Своєю чергою, ацетилцистеїн за рахунок антиоксидантних властивостей запобігає порушенню синтезу сурфактанту на тлі оксидативного стресу. Разом ацетилцистеїн і амброксол сприяють купіруванню симптомів запалення й інтоксикації, що є невід'ємним аспектом патогенезу респіраторних захворювань.

Амброксол має доведений протизапальний ефект, збільшує активність макрофагів у легенях, пригнічує синтез медіаторів запалення (інтерлейкіну-1, -4, -13, фактора некрозу пухлини), гальмує активність фосфоліпази А₂. Своєю чергою, ацетилцистеїн має дезінтоксикаційну дію за рахунок цистеїну, котрий виступає попередником глутатіону – одного з головних факторів антиоксидантного захисту та внутрішньоклітинної детоксикації організму. Отже, комбінація найпопулярніших мукоактивних препаратів може допомогти впоратися не тільки з кашлем, а й з інтоксикаційним синдромом, запаленням у разі гострих респіраторних захворювань (ГРЗ).

Для терапії бактеріальних ускладнень респіраторних захворювань поряд із мукоактивними препаратами зазвичай призначається етіотропне антибактеріальне лікування. У таких випадках саме комбінація ацетилцистеїну й амброксолу сприятиме найповнішому підвищенню ефективності антибіотикотерапії (АБТ): амброксол підвищує концентрацію антибіотиків у бронхіальному секреті, ацетилцистеїн сприяє руйнуванню біоплівки за рахунок порушення адгезії бактерій і руйнування позаклітинного матриксу. Цей ефект ацетилцистеїну особливо важливий, оскільки біоплівки – «розумні» асоціації бактерій у позаклітинному полісахаридному матриксі (слиз) – здатні протистояти дії антибактеріальних препаратів.

Важливо пам'ятати, що тіолова група ацетилцистеїну здатна взаємодіяти з деякими антибіотиками (наприклад, із тетрациклінами (крім доксицикліну), амфотерицином В, ампіциліном, цефалоспорином, аміноглікозидами), що призводить до зниження активності обох препаратів. Це зумовлює важливість дотримання режиму прийому антибіотиків і лікарських засобів, які містять ацетилцистеїн: інтервал між уживанням антибіотика й ацетилцистеїну має становити не менш ніж 2 год. Що стосується черговості прийому, то препарат, який містить ацетилцистеїн, доцільно приймати першим, за 2 год до прийому антибіотика. У такому випадку ацетилцистеїн завчасно надасть потрібний ефект на густе мокротиння й біоплівку, амброксол підвищить біодоступність антибіотика, внаслідок чого ефект від АБТ буде вираженішим. Окрім того, при такому режимі прийому короткий період напіввиведення ацетилцистеїну (1 год) гарантує відсутність взаємодії останнього з антибіотиком і не спричинить зниження активності котрогось із лікарських препаратів.

Параметри фармакокінетики обох молекул відрізняються, але доповнюють один одного. Період напіввиведення ацетилцистеїну досить короткий – 1 год, тоді як амброксолу – близько 10 год. Ці відмінності грають на користь комбінації: ацетилцистеїн швидко розріджує густе мокротиння, а амброксол продовжує виводити його з організму протягом півдоби, запобігає мукостазу.

Клінічна ефективність і безпечність фіксованої комбінації ацетилцистеїну

й амброксолу підтверджені на прикладі презентованого на ринку препарату ПульмоБРИЗ® (MoviHealth, Швейцарія). Зокрема, в дослідженні І.М. Фуштей й О.О. Савченко (2014) взяли участь 50 пацієнтів з інфекційним гострим бронхітом. Учасники були розподілені на три групи, котрі на додачу до АБТ 3 рази на добу приймали такі засоби: фіксована комбінація ацетилцистеїну 200 мг + амброксол 30 мг в одному саше; монопрепарат амброксол (30 мг); монопрепарат ацетилцистеїну (200 мг). Було встановлено, що в пацієнтів першої групи достовірно раніше спостерігалася нормалізація лейкоцитарної формули крові та ШОЕ, ніж в обох групах контролю. Включення комбінації до схеми комплексного лікування бронхіту зумовлювало швидшу нормалізацію клінічної картини захворювання (кашлю, задишки, виділення мокротиння та вираженості хрипів, інтоксикації) та відновлення вентиляційної функції бронхів. Аналогічні результати були отримані Н.Є. Моногаровою та співавт. (2013), які вивчали вплив цього препарату при хронічних обструктивних захворюваннях легень, а також О.Я. Дзюбликом і співавт. (2013), які включили в дослідження пацієнтів із загостріннями бронхіальної астми.

У пацієнтів з обтяженим алергологічним анамнезом гострі запальні захворювання дихальних шляхів розвиваються частіше, характеризуються тяжчим перебігом, мають високий ризик розвитку ускладнень. За даними дослідження J. Montoro та співавт. (2007), такі пацієнти потребують комплексної терапії, що включає антигістамінні препарати, оскільки саме гістамін при гострій респіраторній вірусній інфекції (ГРВІ) опосередковує патологічні реакції, подібні до алергічних (Gentile D.A., Skoner D.P., 2001), в результаті яких розвиваються:

- місцева вазодилатація та підвищення проникності судинної стінки;
- трансудація плазми крові;
- подразнення нервових закінчень;
- гіперпродукція слизу секреторними клітинами.

Наслідком цих змін є характерна симптоматика: набряк слизових оболонок, закладеність носа, ринорея, свербіж, чхання, нежить.

Підвищити ефективність терапії ГРЗ і прискорити одужання пацієнтів з обтяженим алергоанамнезом можливо за допомогою фіксованих комбінацій, взаємодоповнювальна дія компонентів яких спрямована на різні ланки патогенезу захворювання та його симптоми. Гарним прикладом такої взаємодії служить фіксована комбінація амброксолу й лоратадину.

Пацієнтам, у яких кашель супроводжується назальними симптомами, за схильності до вираженого набряку слизової та/або бронхоспазму, при обтяженому алергологічному анамнезі раціонально застосовувати фіксовану комбінацію амброксолу й лоратадину. Амброксол – універсальний муколітик-мукокінетик, дає змогу впоратися з кашлем шляхом нормалізації реологічних

властивостей мокротиння та покращення його виведення.

Лоратадин прицільно впливає на гістамінову ланку патогенезу ГРЗ, допоможе впоратися з набряком слизової оболонки дихальних шляхів і бронхоспазмом. G. Ciprandi та співавт. (2015) виявили зменшення частоти й інтенсивності кашлю з алергічним компонентом під дією лоратадину. У дослідженні S. Tanaka та співавт. (1996) пероральний прийом лоратадину в дозі 10 мг також сприяв достовірному зменшенню вираженості кашлю як у здорових добровольців, так і у хворих на риніт або хронічний сухий кашель.

Обидва компоненти купірують запальний процес: амброксол пригнічує виділення прозапальних цитокінів, лоратадин редукує гістамінозалежні прояви алергічного запалення. У дослідженні Л.В. Хіміон і співавт. (2016) вивчалася ефективність фіксованої комбінації амброксолу й лоратадину (ПульмоЛОР®, MoviHealth, Швейцарія) в пацієнтів із симптомами гострого ларинготрахеїту та гострого бронхіту на тлі ГРВІ й обтяженого алергоанамнезу. На відміну від монотерапії амброксолом, у групі комбінованого лікування відзначалася краща динаміка зменшення основних клінічних симптомів: кашлю, виділення мокротиння та ринореї, а також зниження рівня еозинофілів і загального імуноглобуліну Е, що є маркером купірування алергічного запалення та запобігання можливим порушенням бронхіальної прохідності при ГРВІ.

У 2015 р. провідні світові фармацевти й експерти в галузі взаємодії лікарських препаратів розробили унікальну настанову зі взаємодії лікарських засобів, які найчастіше застосовуються при захворюваннях дихальної системи. Як джерела для розроблення використовувалися авторитетні американські та європейські бази даних із лікарських препаратів (MICROMEDEX® 2.0 (Healthcare Series); Epocrates.com; Drugs.com; SmPC). Згідно з цією настановою, комбінації ацетилцистеїну + амброксолу і амброксол + лоратадин мають сприятливий профіль сумісності. Між ними відсутня будь-яка негативна взаємодія, що могла би вплинути на їх ефективність або безпечність у разі використання в комбінації.

Отже, фіксовані комбінації ацетилцистеїну + амброксол і амброксол + лоратадин посідають важливе місце в лікуванні захворювань респіраторної системи. З погляду клінічної фармакології доцільність призначення цих комбінацій зумовлена взаємодоповнювальною синергічною дією їх компонентів і прицільним впливом на головні ланки патогенезу респіраторних захворювань. Застосування комбінацій дає змогу покращити функцію зовнішнього дихання, зменшити кашель і задишку, посилити ефективність АБТ, забезпечити додаткові плейотропні ефекти (проти-запальний, антиоксидантний, дезінтоксикаційний, сурфактантозберігальний).



Г.В. Зайченко

Застосування триметоприму/сульфаметоксазолу (Бісептол®) для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин: сучасні погляди науковців і клініцистів

Інфекції шкіри:

клінічна характеристика та лікування

Типові бактерійні інфекції шкіри та м'яких тканин (ІШМТ) – імпетиго, целюліт, абсцеси та раневі інфекції – найчастіше викликаються стрептококами групи А та золотистими стафілококами (ЗС) [1]. Так, стрептококи групи А зазвичай спричиняють целюліт [2], а ЗС є причиною імпетиго. Також їх виділяють зі зразків, отриманих при розрізанні абсцесів [3].

Основним методом лікування ІШМТ виступає антибіотикотерапія. Протягом тривалого часу для лікування ІШМТ застосовували β-лактамні препарати [1]. Однак у наш час різко зросла поширеність метицилінрезистентних золотистих стафілококів (МРЗС) [3, 4], що змістило акцент на антибіотики (АБ), які не належать до групи β-лактамів [5, 6]. Одним із таких антибактеріальних засобів є триметоприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК). Саме ТМП/СМК рекомендований як перша лінія терапії ІШМТ, а також позагоспітальних інфекцій, спричинених МРЗС [1, 7].

Триметоприм/сульфаметоксазол

ТМП/СМК (Бісептол®, Adamed Pharma, Польща) – це комбінований хіміотерапевтичний препарат, що застосовується при різноманітних бактерійних, грибкових та протозойних інфекціях. ТМП/СМК містить два активні фармацевтичні інгредієнти у фіксованому дозовому співвідношенні (одна частина триметоприму до п'яти частин сульфаметоксазолу). Синергія між триметопримом і сульфаметоксазолом дає змогу ефективно пригнічувати ензими, задіяні в синтезі бактеріями тетрагідрофолієвої кислоти, яка потрібна для синтезу нуклеїнових кислот. Так, сульфаметоксазол пригнічує перетворення параамінобензойної кислоти на дигідрофолієву кислоту, а триметоприм блокує перетворення дигідрофолієвої кислоти на тетрагідрофолієву. Внаслідок цього порушується синтез нуклеїнових кислот бактерій, оскільки останні нездатні використовувати екзогенні фолати [8]. Результатом такої послідовної блокади синтезу мікробних фолатів є потужний бактерицидний ефект і сповільнення розвитку резистентності з боку чутливих патогенів. У нещодавньому дослідженні був описаний новий механізм синергетичної дії компонентів ТМП/СМК. За допомогою генетичних і біологічних методів була визначена раніше невідома метаболічна петля зворотного зв'язку, в якій тетрагідрофолат є критично необхідним для продукції попередника фолієвої кислоти – дигідроптеринпірофосфату (ДГППФ). Було встановлено, що триметоприм потенціює активність сульфаметоксазолу шляхом інгібування синтезу ДГППФ. Своєю чергою, сульфаметоксазол інгібує накопичення дигідрофолату, що підвищує активність триметоприму (Minato et al., 2018). У людини ТМП/СМК не проявляє значної токсичності, що зумовлено значно меншою спорідненістю лікарського засобу до ферментів людини й можливістю використання екзогенної фолієвої кислоти клітинами людини.

Яскравим показником хорошого профілю безпеки є дозвіл до застосування препарату в дитячій практиці (ТМП/СМК у таблетках застосовується з 6 років, у формі суспензії – з 2-місячного віку).

Існують дані, що ТМП/СМК має протизапальні та імунomodulatory властивості. Дослідження показують, що ТМП/СМК здатен регулювати механізми вродженого та набутого імунітету, сприяючи активізації власного антимікробного захисту організму. Препарат пригнічує вироблення прозапальних цитокінів, взаємодіючи з мікробіомом і імунною системою організму, внаслідок чого прямо й опосередковано зменшує системне і місцеве запалення [9].

ТМП/СМК інгібує велику кількість аеробних бактерій *in vivo*, зокрема ентеробактерії, холерний вібріон, стафілококи (у т. ч. МРЗС), стрептококи, гемофільну паличку, лістерії, мікобактерії тощо. На всмоктування пероральних форм препарату не впливають патологічні зміни шлунково-кишкового тракту, він добре проникає в тканини і рідини організму, створює високу концентрацію в клітинах патогенів [10].

Важливою перевагою ТМП/СМК є нейтральний або позитивний вплив на кишкову мікрофлору. За даними Kofteridis і співавт. (2004), Masko (2006), Min Jeong Kim (2018), тривале лікування ТМП/СМК значно зменшує кількість грамнегативних умовнопатогенних мікроорганізмів

(*Enterobacteriaceae spp.*) у кишковому тракті, не впливаючи при цьому на кількість симбіотичних ентерококів (*E. faecalis*, *E. faecium*) та облігатних анаеробів (*Bifidobacterium spp.*).

ТМП/СМК є вдалим вибором для монотерапії неускладнених ІШМТ у амбулаторних пацієнтів (целюліт та абсцеси, спричинені грампозитивною флорою). Переваги ТМП/СМК охоплюють можливість застосування короткими курсами, відомий рівень безпеки, можливість застосування у дітей. Окремі дерматологічні показання до призначення ТМП/СМК подані в таблиці.

Таблиця. Дерматологічні показання до застосування ТМП/СМК	
	Застосування ТМП/СМК
Звичайні вугрі (acne vulgaris)	II, III лінія, 80/400 мг 1 р/день
ІШМТ, спричинені МРЗС	I лінія, 160/800 мг 2 р/день
Ноккардіоз	I лінія, 160/800 мг (+ дапсон 100-200 мг) 1 р/день
Пахова гранульома	II лінія, 160/800 мг 2 р/день
Аеромонада	II лінія, 160/800 мг 2 р/день (+ цефтріаксон)
Хвороба котячої подряпани	68 мг/кг за триметопримом (у тяжких випадках)
Піодермія гангренозна	II лінія, 160/800 мг 2 р/день

Імпетиго

Імпетиго являє собою один із восьми дерматологічних патологічних станів серед 50 найпоширеніших хвороб у світі [11]. Крім того, імпетиго – єдине із цих захворювань шкіри, що характеризується потенційно загрозливими для життя ускладненнями [12]. Пацієнти з імпетиго рідко потребують госпіталізації, тож лікування цієї хвороби належить переважно до компетенції лікарів первинної ланки [13, 14]. Проте ця хвороба супроводжується такими небезпечними наслідками, як стрептококова і стафілококова бактеріємія [15-17], інфекційні ураження м'язів та скелета [18], гострий постстрептококовий гломеруло-нефрит [19] та, імовірно, гостра ревматична лихоманка [20].

А.С. Bowen і співавт. (2014) провели систематичний огляд наукових робіт, опублікованих у базах даних PubMed та Embase протягом 1970-2017 рр., і виявили, що короткий курс (3-5 днів) ТМП/СМК перорально є ефективним у лікуванні імпетиго [21]. В іншому дослідженні цих авторів застосування ТМП/СМК у дітей 2 р/добу в дозі 20+4 мг/кг маси тіла протягом 3 днів або 1 р/добу в дозі 40+8 мг/кг маси тіла протягом 5 днів призводило до успішного вилікування імпетиго у 85% учасників відповідно до оцінки за фотографіями. У пацієнтів, яких лікували бензатинбензилпеніциліном, було зафіксовано аналогічну частоту терапевтичного успіху, але близько третини дітей повідомляли про значний біль, пов'язаний з ін'єкціями [6]. Усунення стрептококів групи А з вогнищ імпетиго на тлі перорального вживання ТМП/СМК було підтверджено мікробіологічно, і зниження мікробного обсіменіння було аналогічним зниженню при застосуванні внутрішньом'язового бензатинбензилпеніциліну.

Рекомендації Американського товариства інфекційних хвороб свідчать, що тяжке або епідемічне імпетиго слід лікувати пероральним АБ протягом 7 днів [1]. На думку А.С. Bowen і співавт. (2017), до списку рекомендованих для цієї мети АБ слід додати ТМП/СМК. У такому разі тривалість курсу лікування можна скоротити, адже 3-денний та 5-денний курси ТМП/СМК демонструють еквівалентну частоту терапевтичного успіху із застосуванням внутрішньом'язового бензатинбензилпеніциліну [21].

Загалом високоякісні наукові докази свідчать про те, що ТМП/СМК має рекомендуватися для лікування та профілактики імпетиго в ендемічних умовах, а також для лікування стафілококового імпетиго.

Целюліт

Лікування целюліту вивчали у трьох дослідженнях з участю 926 пацієнтів [5, 22, 23]. У дослідженні L.G. Miller і співавт. (2015) різниця між 10-денним лікуванням ТМП/СМК та кліндаміцином у пацієнтів з целюлітом (n=280) виявилася неістотною. Терапевтичного успіху було досягнуто у 80% учасників групи ТМП/СМК та 78% учасників групи кліндаміцину (p=0,52) [5].

Уже згадані Рекомендації Американського товариства інфекційних хвороб свідчать про можливість застосування ТМП/СМК при целюлітах та абсцесі з додаванням

β-лактамів у разі підозри на інфекцію, спричинену стрептококами групи А [1]. Однак А.С. Bowen і співавт. (2014) вважають, що за умов неускладненого негнійного целюліту вплив на МРЗС не обов'язковий і здебільшого достатньо монотерапії ТМП/СМК [6].

Хоча ТМП/СМК безпосередньо не порівнювали з β-лактамом при негнійному целюліті, дослідження свідчать, що він є дієвим засобом лікування цього стану [5]. ТМП/СМК слід застосовувати двічі на день, що зручніше, ніж кліндаміцин (3 р/добу) або більшість β-лактамів (4 р/добу).

Абсцеси

Абсцес – часта причина звернення до сімейного лікаря. Кілька авторів описали загальносвітову тенденцію зростання частоти госпіталізації з приводу абсцесів [24, 25].

D.A. Talan і співавт. (2016) порівняли з плацебо лікування ТМП/СМК у дозі 320/1600 мг двічі на день протягом 7 днів у пацієнтів із дренажними абсцесами розміром >2 см (n=1247). Вилікування спостерігали у 80,5% учасників групи ТМП/СМК та 73,6% – групи плацебо. Хоча дренажування абсцесів і без призначення антибіотикотерапії було достатньо дієвим, додаткові 7% ефективності є статистично та клінічно значущими. Крім того, у групі ТМП/СМК було зафіксовано менше рецидивів та серйозних інфекцій [26]. Отже, застосування ТМП/СМК є доцільним доповненням розкриття та дренажування абсцесів [27]. В іншому мультицентровому подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні порівнювали ефективність ТМП/СМК 2 р/добу та кліндаміцину 3 р/добу в лікуванні неускладнених шкірних інфекцій, зокрема абсцесів >5 см (31%), целюліту (53%) та мішаних інфекцій (16%), у 524 пацієнтів (30% дітей) (Miller L.G. et al., 2015). АБ призначали протягом 10 днів. Терапевтичного успіху здобуто у 80% учасників групи ТМП/СМК та 78% учасників групи кліндаміцину.

Інші захворювання

ТМП/СМК використовується у лікуванні вульгарних вугрів, періорального дерматиту, розацеа та ІШМТ, спричинених МРЗС. В останньому випадку лікування ТМП/СМК у дозі 320/1600 мг 2 р/день протягом 7-15 днів характеризувалося такою ж частотою клінічного успіху, як стандартні дози ТМП/СМК (160/800 мг 2 р/день) [28]. ТМП/СМК слід віддавати перевагу при лікуванні ІШМТ, спричинених МРЗС, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Хоча рівні резистентності до ТМП/СМК у цій популяції зростають, вони залишаються нижчими, ніж до більшості інших антимікробних агентів [29].

Окрім того, ТМП/СМК продемонстрував ефективність у лікуванні ноккардіозу [30], пахової гранульоми [31], ІШМТ, спричинених нетуберкульозними видами мікобактерій [32] та аеромонадами (целюліт, пустули, фурункули) [33, 34], хламідійної (венеричної) гранульоми [8, 35], гангренозної піодермії [36] тощо.

Отже, застосування ТМП/СМК доцільне при лікуванні низки дерматологічних захворювань і має наступні переваги:

- високу ефективність стандартної дози (160/800 мг 2 р/день) на тлі нейтрального чи позитивного впливу на кишкову мікрофлору;
- вплив на ІШМТ, спричинені МРЗС;
- здатність потрапляти в різні тканини та рідини організму, зокрема всередину абсцесів;
- протизапальні та імунomodulatory властивості;
- зручне пероральне застосування;
- можливість застосування у дітей.

ТМП/СМК включений до Орієнтовного переліку життєво необхідних ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2019), де віднесений до найбільш пріоритетної групи ACCESS («Доступ»). Ця група складається з 19 антибактеріальних засобів, рекомендованих ВООЗ у пріоритетному порядку для емпіричного лікування різноманітних найпоширеніших інфекцій.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



ЗМІСТ

ГЕПАТОЛОГІЯ



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Замісна ферментна терапія при метаболічно-асоційованих захворюваннях

О.В. Колеснікова 3

За підсумками науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13-14 червня, м. Дніпро

Сучасна тактика ведення хворих на жовчнокам'яну хворобу до і після холецистектомії: роль урсодезоксихолевої кислоти

Є.С. Сірчак 36-37

За підсумками науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13-14 червня, м. Дніпро

Гастроентерологія • Дайджест 38

Эффективность и безопасность комбинированной гепатопротекции при хронических токсических поражениях печени

С.М. Ткач, В.Б. Доготарь 40-41

Системні вияви гелікобактерної інфекції та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби: сучасні погляди, стратегія лікування

Ю.М. Степанов, В.В. Чернявський 43

За підсумками науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13-14 червня, м. Дніпро

Вісмуту субцитрат – 230 років гастропротекції

Л.С. Бабінець 45

Ад'ювантні можливості біорегуляційного підходу до ведення пацієнтів із хронічним панкреатитом

Л.С. Бабінець 46

Антациды (антацидные средства, антацидные лекарственные препараты)

И.И. Князькова 47-49

Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: штрихи к клиническому портрету

О.А. Бондаренко 51

По итогам научно-практической конференции с международным участием, 13-14 июня, г. Днепр

Застосування сублінгвальної форми адеметіоніну АГЕПТА у хворих з неалкогольним стеатогепатитом

Л.С. Бабінець 52-53

Питання, що визначають тактику та стратегію лікаря при веденні хворого на хронічний панкреатит

Т.М. Христич 54-56

Керівні рекомендації з ведення пацієнтів із гастропатією, спричиненою нестероїдними протизапальними препаратами (Міжнародний консенсус «ICON-G»)..... 57-60

КОНФЕРЕНЦІЯ

Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології

Ю.М. Степанов, В.І. Цимбалюк, В.О. Павлов та ін. 39

За підсумками науково-практичної конференції з міжнародною участю, 13-14 червня, м. Дніпро

Від нових наукових концепцій у терапії – до конкретного пацієнта

Ю.М. Казаков, Г.Д. Фадеєнко, О.В. Колеснікова та ін. 42

За підсумками науково-практичної конференції, 29 серпня, м. Полтава

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Застосування триметоприму/сульфаметоксазолу (Бісептол®) для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин: сучасні погляди науковців і клініцистів 6

БІСЕПТОЛ®

сульфаметоксазол + триметоприм
(ко-тримоксазол)



Синергізм протибактеріальної дії сульфаметоксазолу і триметоприму



Синусит, середній отит, фарингіт, ангіна



Бронхіт, пневмонія, пневмоцистна пневмонія



Цистит гострий і хронічний, пієлонефрит, уретрит, простатит



Діарея, шигельози, холера



Остеомієліт, інші бактеріальні інфекції

Включено до Орієнтовного переліку життєво необхідних ліків ВООЗ?

СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ + ТРИМЕТОПРИМ

Віднесено Комітетом Експертів ВООЗ до найбільш пріоритетної групи антибіотиків ACCESS (Доступ) – групи основного вибору для лікування різних поширених інфекцій?



СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ¹

Дорослі та діти віком від 12 років

Початкова доза: 2 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

При тяжких інфекціях: до 3 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

Підтримуюча терапія більше 14 днів: по 1 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

Діти 6 – 12 років

1 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу

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

ОСКОРЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ БІСЕПТОЛ®.

Склад. Ліки: речовина: сульфаметоксазол, триметоприм (ко-тримоксазол). 1 таб. 120 мг містить сульфаметоксазолу 100 мг, триметоприму 20 мг; 1 таб. 480 мг містить сульфаметоксазолу 400 мг, триметоприму 80 мг. Фармакологічні властивості. Комбінований препарат. Бактерицидні дії. Сполучення компонентів, що діє на один ланцюг біомембран перетворень, призводить до синергізму протибактеріальної дії та повільнішого розвитку нечутливості бактерій. Показання. Гострий і хронічний бронхіт, бронхіоліт, пневмонія (у тому числі спричинена Pn, сапні), фарингіт, ангіна (при інфекції), спринження В-емолітинними стрептококами групи А, частота ерадикації не цілком достатня, синусит, середній отит, гострий і хронічний цистит, пієлонефрит, уретрит, простатит, гнійний синусит, черевний тиф і паратиф, шигеліози, діарея кахектична, гострий і хронічний остеомиєліт, бруцельоз, кокардіоз, актиномікоз, токсоплазмоз, південноамериканський бластомикоз. Протипоказання. Падіння чутливості до триметоприму, сульфаметоксазолу та інших компонентів препарату. Гострий гепатит, порушення функцій печінки, тяжка печінкова недостатність. Захворювання крові. Тяжка ниркова недостатність, яка характеризується кліренсом креатиніну менше 15 мл/хв. Препарат протипоказаний пацієнтам, які проходять курс хімотерапії. Препарат не можна призначати у комбінації з дозопролепсом. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти віком від 12 років. Звичайна початкова доза становить 2 таб. Бісептолу® 480 мг або 8 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу (раніше та ввечері після їди, заповнити великою кількістю рідини). При тяжких інфекціях можна призначати вищі дозові дози – до 3 таб. Бісептолу® 480 мг або 12 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Для підтримуючої терапії тривалістю більше 14 днів рекомендується приймати по 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Діти 6-12 років. Рекомендована добова доза для дітей становить 6 мг триметоприму та 30 мг сульфаметоксазолу на 1 кг маси тіла (розподілити на два прийоми). Рекомендована добова доза для дітей віком від 6 до 12 років становить 1 таб. Бісептолу® 480 мг або 4 таб. Бісептолу® 120 мг 2 рази на добу. Тривалість курсу лікування при гострих інфекціях, за винятком гонорей, має становити щонайменше 5 днів або ще 2 дні після зникнення симптомів захворювання. Тривалий курс лікування може бути достатнім для жінок з неускладненим гострим циститом. Однак дітям при цьому захворюванні рекомендується застосовувати препарат протягом 5-7 днів. При неускладненій гонорейі можливий одиноразовий курс лікування – по 5 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу або дводенний курс лікування – по 4 таб. Бісептолу® 480 мг 2 рази на добу. Препарат застосовувати для лікування дітей віком від 6 років. Дітям віком до 6 років рекомендується призначати інші лікарські форми препарату (суспензія). Бісептол® не можна застосовувати в період вагітності та годування груддю. Побічні реакції. Найчастіші небажані реакції під час лікування Бісептолом® – з боку травного тракту: нудота, блювання, відсутність апетиту та шкідливі реакції висип, кропив'янка. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Пафівський фармацевтичний завод Польфа АТ, вул. Марш. Дж. Писудського, 5, 95-200, Пафівське, Польща. РР. UA30270101, UA30270102 від 15.08.2016. Повна інформація та повний перелік можливих побічних реакцій знаходяться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®. В-01-0519.

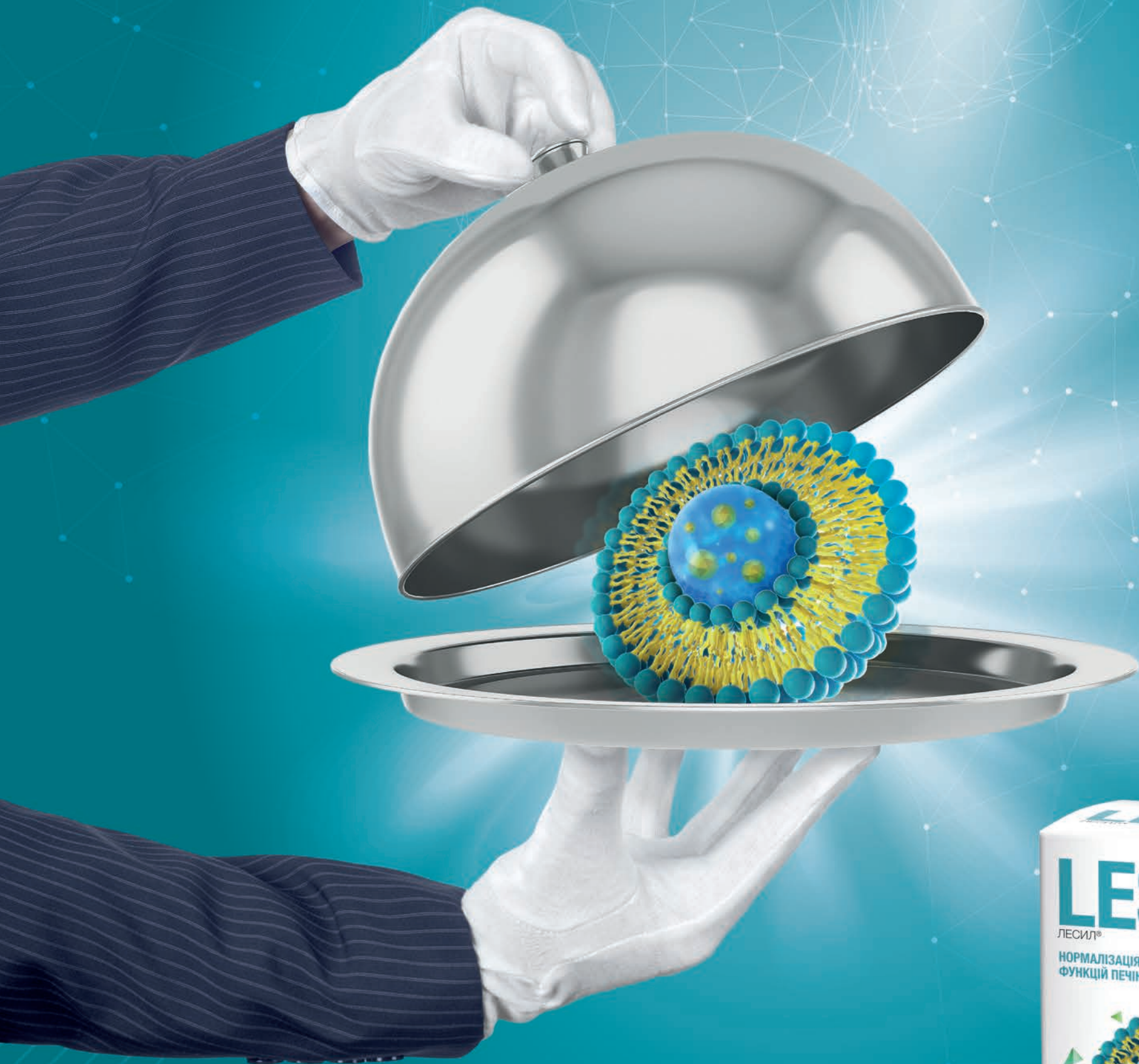
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бісептол®
2. https://www.menarini.com/medicines/2027020n_essential_med-history
Інформація призначена для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.



Мезим® – після їжі легше з ним!

ФІТОСОМНА ТЕХНОЛОГІЯ

- ІННОВАЦІЙНИЙ РЕЦЕПТ^{*,1}
ЗДОРОВ'Я КЛІТИН ПЕЧІНКИ
ТА ОРГАНІЗМУ В ЦІЛОМУ



Активним компонентом комплексу
ЛЕСИЛ® є молекула Siliphos®,
яка забезпечує:^{2,3}

- ПРОТИЗАПАЛЬНУ
- АНТИОКСИДАНТНУ
- АНТИФІБРОТИЧНУ
- АНТИАЛЕРГІЧНУ ДІЮ



*Мається на увазі інноваційна технологія доставки рослинних компонентів (Phytosome Technology). 1. Жилкина В.Ю., Марахова А.И. Фитосомы – инновационная технология доставки лекарственных компонентов. Advances in current natural sciences № 11, 2015. 2. Текст етикетування (маркування) ДІЄТИЧНА ДОБАВКА ЛЕСИЛ®/LESIL®. 3. К.Л. Юр'єв. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть II. Обзор доказательств клинической эффективности и безопасности. Стр. 59.
Реклама ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ «ЛЕСИЛ®», капсули № 30. Не є лікарським засобом. Перед застосуванням ознайомтесь з текстом етикетування, а також проконсультуйтеся з лікарем. ТУ У 10.8-34414427-014:2017 зі змінами. Зображення упаковки може відрізнятися від оригінальних упаковок ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ «ЛЕСИЛ®» наявної у продажу. Якщо у Вас є питання по продуктах ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua

PRO PHARMA

ЗМІСТ

НЕВРОЛОГІЯ

Застосування дієтичної добавки Віноксин® Форте (барвінок малий, гінкго білола, омела біла) при когнітивних розладах10

Нейродегенерація за діабетичної ретинопатії16-18

Застосування препаратів стандартизованого екстракту гінкго дволопатевого (EGB 761®) у лікуванні помірних когнітивних порушень і деменції.....18

Эффективность применения интерференцтерапии в комплексе с пиримидиновыми нуклеотидами у больных вертеброгенными радикулопатиями
С.Г. Гусейнова, С.С. Имамвердиева, Э.Э. Мустафаева и др 19

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Невропатолог та ендокринолог для пацієнта з діабетичною нейропатією: конфлікт інтересів чи доцільна співпраця?
М.М. Орос, Н.О. Перцева.....13-14

Знеболення при гострих ураженнях кістково-м'язової системи: усвідомлений вибір препарату та шляху його введення.....20

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Сучасні підходи до лікування ГРВІ. Амізон: результати міжнародних досліджень
В.М. Маргітич, Д.А. Больц, О.А. Голубовська та ін..... 24-25

За підсумками телемосту, 5 березня

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Діагностична і лікувальна тактика при вентилятор-асоційованому трахеобронхіті: бути чи не бути антибіотикотерапії? 21, 23

Рациональна антибіотикотерапія: стандарти й індивідуальний підхід
М.М. Кочуєва 29

За підсумками науково-практичної конференції, м. Харків

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

Роль мометазону фуруату в лікуванні гострого риносинуситу
В.І. Попович 26-27

ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

Фіксовані комбінації лікарських засобів: доцільність із погляду фармаколога
Г.В. Зайченко..... 5

СТОМАТОЛОГІЯ

Стоматологічна освіта – рушійна сила розвитку стоматологічної галузі
І.П. Мазур..... 30-31

КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ

Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики остеоартрозу плечового суглоба
С.С. Страфун..... 33

За підсумками науково-практичної конференції, 21-22 березня, м. Київ

Вплив фізичних вправ на покращення кардіоваскулярного здоров'я
К. Pinkard, К.К. Baskin, К.І. Stanford..... 34-35

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

Оперативно про головне15

САНГІВА®

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА

Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ РОКУ**

3-STOP ефекти при запальних захворюваннях ротоглотки*

НОВИНКА!



STOP Біль

Знеболення з першої хвилини до 6 годин¹.

STOP Запалення

Інгібування ЦОГ, зниження рівню прозапальних цитокінів до 8 годин².

STOP Інфекція

Швидка адгезія на слизовій оболонці та тривале вивільнення гексетидину.
Вже з другої хвилини до 65 годин - бактерицидна, протигрибкова та віруцидна дія³⁴.

Сангіва®
Склад: 1 мл розчину містить: діючі речовини: гексетидину 1,0 мг; холіну саліцилату 5,0 мг; хлорбутанолу гемідрату, у перерахуванні на хлорбутанол 2,5 мг; **допоміжні речовини:** сахарин натрію, етанол 96 %, полісорбат 20, левоментол, анісова олія, лимонна олія, лаймова олія, евкаліптова олія, метилсаліцилат, лимонна кислота моногідрат, вода очищена. **Лікарська форма.** Спрей та розчин для ротової порожнини. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях горла. Антисептики. Код АТХ R02A A20. **Показання.** Спрей: місцеве лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота та ротоглотки. Розчин: місцеве лікування інфекцій ротової порожнини. Післяопераційний догляд у стоматології. **Протипоказання:** гіперчутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. **Побічні реакції.** З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи кропив'янку, ангіоневротичний набряк, ларингоспазм, бронхоспазм. **Діти.** Не застосовувати дітям до 6 років. **Спосіб застосування та дози.** Спрей. Дорослим та дітям віком від 15 років: 1 розпилення 4–6 разів на добу. Дітям від 6 до 15 років: 1 розпилення 2–3 рази на добу. Розчин. Дорослим та дітям віком від 15 років: від 2-х до 4-х полоскань на добу. Курс лікування – не довше 5 днів. **Упаковка.** Спрей - 50 мл у флаконі насадкою-розпилювачем у пачці. **Розчин** - 100 мл у флаконі з мірним стаканчиком у пачці. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **РП МОЗ України** Сангіва® розчин - № UA/16981/01/01; Сангіва® спрей - № UA/16981/02/01
*Даний вираз є рекламним слоганом і не свідчить про гарантований ефект від застосування даного лікарського засобу.
Stop (англ.) – стоп (укр.)
**За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні, 2016, 2017, 2018, www.choice-of-the-year.com.ua
¹Яремчук С.Є., ГУ «Інститут отоларингології ім. проф. А.І. Колосийченка НАМН України», «Місце препарату Гівалекс в практиці отоларинголога», Журнал вушних, носових і горлових хвороб, №2, 2012.
²Мазур І. П., «Гівалекс в профілактиці та лікуванні стоматологічних захворювань», Сучасна стоматологія, №1, 2012.
³D. B. Wile, J. R. M. Dinsdale & D. H. M. Joynson, Hexetidine: a report on its antibacterial and antifungal properties on the oral flora in healthy subjects, Current Medical Research and Opinion, Published online: 11 Aug 2008.
⁴Медведева М.Б. «Лікування гострих форм кандидозу слизової оболонки порожнини рота у осіб молодого віку», «Актуальні проблеми сучасної медицини», том 11, випуск 4.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

Застосування дієтичної добавки Віноксин® Форте (барвінок малий, гінкго білоба, омела біла) при когнітивних розладах

Відповідно до прогнозів, до 2035 р. в США кількість осіб віком понад 65 років перевищить таку населення до 18 років (US Census Bureau, 2018). Аналогічна тенденція старіння популяції відзначається в усьому світі. З віком у більшості людей розвиваються несприятливі зміни когнітивних функцій, передусім погіршення пам'яті, здатності до навчання, мовлення, розсудливості, що може негативно впливати на виконання щоденних справ (World Health Organization and Alzheimer's Disease International, 2012).

На ранніх стадіях когнітивних порушень пацієнти можуть відчувати суб'єктивне погіршення мислення та пам'яті, яке, однак, не підлягає об'єктивному визначенню (Jessen F. et al., 2014; Jenkins A. et al., 2015). Такі особи належать до групи ризику розвитку деменції, зокрема хвороби Альцгеймера (ХА). Якщо стан пацієнта продовжує погіршуватися, суб'єктивні зміни прогресують до незначних когнітивних розладів (НКР), які можна назвати проміжним станом між нормальним мисленням і деменцією. На цій стадії вже можна виявити клінічно значимі зміни в когнітивних функціях (Jenkins A. et al., 2015; Levey A. et al., 2006; Jessen F. et al., 2014; Mitchell A.J. et al., 2014).

Деменція супроводжується значним навантаженням на систему охорони здоров'я. Слід зауважити, що цей тягар є не лише фінансовим: часто особи з вираженою деменцією потребують цілодобового нагляду медичного персоналу. Вартість медичного обслуговування пацієнта з деменцією протягом життя становить близько 341 тис. доларів, отже, за статистичними даними, лікування цього стану є одним з найбільш висококоштованих (Alzheimer's Association, 2018). У 2018 р. річні загальні витрати, пов'язані з медичним обслуговуванням хворих на ХА й інші деменції, лише в США становили 277 млрд доларів; за прогнозами, до 2050 р. ця цифра зросте до 1 трлн доларів (Alzheimer's Association, 2018).

Головні причини деменції – нейродегенеративні захворювання, передусім ХА, та судинні порушення з боку головного мозку (Слободін Т.М., 2017). Цереброваскулярні хвороби включають інсульти та спектр різноманітних когнітивних розладів – від НКР до деменції. Важливу роль у розвитку когнітивних порушень судинного генезу відіграють мікроінфаркти, мікрогеморагії, ураження білої речовини мозку, втрата мікроструктурної цілісності тканин мозку та вторинна нейродегенерація (Dichgans M., Leys D., 2017). Васкулярні когнітивні порушення можуть виникати як після інсульту, так і за його відсутності в анамнезі. В останньому випадку ураження мозку можна виявити лише за допомогою нейровізуалізаційних досліджень (Smith E.E., 2017). Слід зазначити, що судинна патологія часто співіснує з нейродегенеративними станами, зумовлюючи змішані форми деменції. Загалом судинні розлади є другою за частотою причиною деменції після ХА (Dichgans M., Leys D., 2017).

Враховуючи широку розповсюдженість деменції, її значний медико-соціальний вплив і відносно невелику кількість дієвих фармакопрепаратів для її лікування, є потреба у створенні нових стратегій боротьби із цією хворобою та відповідних профілактичних заходів. Безумовно, основою запобігання деменції є модифікація способу життя. У фінському дослідженні FINGER (The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability) було встановлено, що збалансоване харчування, фізична активність, моніторинг факторів судинного ризику та тренування когнітивних функцій упродовж 2 років здатні допомогти знизити імовірність розвитку деменції в осіб старшого віку, які належать до групи високого ризику, а також покращити або зберегти ці функції (Kivipelto M. et al., 2013; Ngandu T. et al., 2015). Виражену нейропротекторну дію має фізична активність, яка сприяє вивільненню нейротрофічного фактора мозкового походження, зниженню концентрації кортизолу та рівня запалення (Vecchio L.M. et al., 2018; McKenzie J.A. et al., 2017). Крім того, протекторний ефект притаманний середземноморській дієті та вживанню багатих на поліфеноли фруктів (Mischley L.K. et al., 2017; Gao X. et al., 2007; 2012). Важливим аспектом є контроль рівня холестерину, підвищення якого асоціюється зі зростанням поширеності хвороби Паркінсона (Hu G. et al., 2008).

Для лікування когнітивних порушень застосовується низка модифікаційних, фармакотерапевтичних і фітотерапевтичних втручань. Віноксин® Форте (АСІНО) – дієтична добавка, створена з метою комплексного впливу на всі ланки патогенезу когнітивних порушень. До складу Віноксину Форте входять екстракти гінько білоба (ГБ), омели білої (ОБ) та барвінку малого (БМ), ефекти яких детально розглянуто далі (табл.).

Гінкго білоба (Ginkgo biloba)

У контексті когнітивних функцій ГБ є однією з найбільш вивчених рослин (Singh S.K. et al., 2019). Екстракт ГБ являє собою складну композицію

Таблиця. Властивості компонентів дієтичної добавки Віноксин® Форте			
	Гінкго білоба	Омела біла	Барвінок малий
Латинська назва, сімейство	Ginkgo biloba, Ginkgoaceae (Гінкгові)	Viscum album, Santalaceae (Санталові)	Vinca minor, Apocynaceae (Кутрові)
Активні речовини	Флавоноїди, біло-балди	Віскотоксини, лектини, флавоноїди, фенольні кислоти, терпеноїди, стероли, фенілпропаноїди, алкалоїди	Вінкамін, інші терпенові індольні алкалоїди
Ефекти	Нейропротекторний, протизапальний, антиоксидантний, мембраностабілізуючий, антитромбоцитарний, судинорозширювальний, метаболічний, ноотропний, антигіперліпідемічний	Протидіабетичний, антигіпертензивний, протиепілептичний, седативний, антиспсихотичний, протитривожний, антидепресивний, антиоцицептивний, нейропротекторний, імуномодуючий, протизапальний, антигіперліпідемічний	Антигіпоксичний, нейропротекторний, прокогнітивний, ноотропний

з понад 160 окремих активних складників, головними з яких є флавоноїди та біобалділі. Саме флавоноїдні компоненти покращують кровообіг у мозку, сприяють зниженню рівня холестерину та протидіють спазму непоміщуваних м'язів судинного руслу (Tang M.M., 2014). Показано, що засоби на основі ГБ мають протекторний вплив на тканини мозку в умовах гіпоксії й ішемії, знижують в'язкість крові, зменшують рівень фібриногену (Tan Z.X., 2011). ГБ чинить антиоксидантну дію, протидіє вільним радикалам, стабілізує мембрани клітин, гальмує тромбоцит-активуючий фактор, розширює судини та регулює обмін речовин. У низці клінічних досліджень підтверджено доцільність застосування екстракту ГБ при серцево-судинних захворюваннях, хворобах периферичних судин, судинних ускладненнях цукрового діабету (Tian J. et al., 2017). Відомо, що патофізіологічними основами старіння судин виступають підвищення жорсткості артерій та ендотеліальна дисфункція, які, своєю чергою, є наслідками тривалого окисного стресу та запальних реакцій. Застосування екстракту ГБ дозволяє зменшити вираженість опосередкованої старінням дисфункції судин (Li X. et al., 2019).

Екстракт ГБ добре вивчений у клінічних дослідженнях. До метааналізу G. Yang і співавт. (2016) було включено 21 дослідження за участю 2608 пацієнтів. У порівнянні зі стандартною терапією, у пацієнтів з ХА та НКР додавання до плану лікування ГБ через 24 тиж забезпечувало більш виражене покращення за опитувальником Mini-Mental State Examination (MMSE). Автори відзначили, що ГБ також сприяло впливає на виконання щоденних рутинних функцій і загальну клінічну оцінку стану пацієнта.

Надзвичайно важливим чинником розвитку хвороб серця та судин є реологічні властивості крові (Zhong Q., Lu C., 2013; Vaz Carneiro A., 2016; Du G., 2016). Гемореологічні показники на кшталт в'язкості крові та плазми, гематокриту тощо є прогностичними індикаторами в пацієнтів з інсультом (Hirsch G.E. et al., 2017). Відповідно до наукових даних, екстракт ГБ покращує реологічні властивості крові, знижує вміст ліпідів, протидіє агрегації тромбоцитів (Ude C. et al., 2013; Yao P. et al., 2007; Hirsch G.E. et al., 2017). Метааналіз Н. Chen і співавт. (2019) продемонстрував, що препарат ГБ достовірно знижує рівень тригліцеридів, загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності.

Омела біла (*Viscum album*)

Упродовж століть ОБ використовується для лікування різноманітних неврологічних захворювань, у тому числі епілепсії, психозів, запаморочень і головного болю (Walters R., 1994). ОБ також вивчалася як протидіабетичний й антигіпертензивний засіб (Ohiri F.C. et al., 2003; Loeper M.E., 1999). Головними хімічними складниками ОБ є віскотоксини, лектини, флавоноїди, фенольні кислоти, терпеноїди, стероли, фенілпропаноїди й алкалоїди. У дослідженнях на мишах і щурах продемонстровані такі ефекти екстракту ОБ, як протіепілептичний, седативний, антипсихотичний, протитривожний, антидепресивний й антионкоцетивний. Крім того, ОБ підвищує рівень нейротрофічного фактора мозкового походження, запобігає апоптозу нейронів під дією β -амілоїду та пригнічує активність холінестерази, чинить імуномодуляторну та протизапальну дію (Elluru S. et al., 2006; Hegde P. et al., 2011; Kim M.K. et al., 2016; Saha C. et al., 2015; Szurpnicka A. et al., 2018).

В експериментальному дослідженні Т. Khan і спів-авт. (2016) було показано, що екстракт ОБ реалізує кальцій-блокуючий ефект, що має наслідком

вазорелаксация та, відповідно, зниження артеріального тиску. На думку інших авторів, антигіпертензивна активність омеги пояснюється впливом на біохімічні каскади за участю оксиду азоту (NO) (Poruthukaren K.J. et al., 2014), що було підтверджено в кількох дослідженнях (Tenorio-Lopez F.A. et al., 2006; Mossalayi M.D. et al., 2006). За даними A. Karagözü і спів-авт. (2016), призначення екстракту ОБ зменшувало дисфункцію лівого шлуночка, знижувало концентрації С-реактивного білка, NO, індукованої NO-синтази та N-кінцевого фрагменту мозкового натрійуретичного пептиду; протидіяло гіпертрофії серця та гістопатологічним змінам в ізопроterenоловій моделі серцевої недостатності на щурах. Автори вважають, що цей ефект можна пояснити вазорелаксацией, холестерин-знижувальною дією та антигіпертензивним впливом ОБ (Tenorio F.A. et al., 2005; 2006; Mojiminiyi F.B. et al., 2008; Avci G. et al., 2006; Poruthukaren K.J. et al., 2014).

Барвінок малий (*Vinca minor*)

БМ – вічнозелена рослина родини Кутрових (Arosynaceae) (Verma P. et al., 2012; 2015). З листя БМ виділено понад 50 терпенових індольних алкалоїдів, що є головними активними речовинами цієї рослини (Belal T.S. et al., 2009; Debast S. et al., 2011). Найбільш широко застосовуваним алкалоїдом барвінку є вітамін, який покращує кровообіг у мозку, відновлює та підтримує гомеостаз нейронів, чинить антигіпоксичну та нейропротекторну дію. Протягом тривалого часу БМ використовується при певних цереброваскулярних хворобах як дієтична добавка прокогнітивної та ноотропної дії (Belal T.S. et al., 2009; Molchan O. et al., 2012; Verma P. et al., 2014; Chen Q. et al., 2017).

Висновки

1. Комплексна дія Віноксину Форте на систему кровообігу пояснюється сукупним ефектом комбінації натуральних екстрактів барвінку, омели та гінкго.

2. Біологічно активні речовини рослин, що входять до складу Віноксину Форте, сприяють підтриманню нормального серцевого, мозкового та периферичного кровообігу; стабілізації артеріального тиску; збереженню оптимальної в'язкості крові. Ці ефекти ведуть до покращення забезпечення киснем тканин головного мозку, серця, кінцівок і внутрішніх органів з відповідною активацією метаболізму в них.

3. Флавоноїди гінкго дволопатевого, наявні в складі дієтичної добавки Віноксин® Форте, гальмують процеси старіння клітин, сприяють покращенню пам'яті та концентрації уваги, запобігають запамороченням.

4. Комплексна – вазотропна, ноотропна, метаболічна – дія Віноксину Форте, а також зручність його застосування роблять цю дієтичну добавку важливим компонентом профілактики та лікування когнітивних розладів.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

UA-VINF-PUB-092019-004



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

Засновник – Ігор Іванченко

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

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

Свідоцтво КВ № 15650-4122ПР від 03.09.2009.

Передплатний індекс: 35272

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

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

Контактні телефони

Редакція +380 (44) 521-86-86

Відділ маркетингу +380 (44) 521-86-93

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

Адреса для листів

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ»,

м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 10.

Підписано до друку 20.09.2019.

Замовлення № 9187. 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).

ЕНГІСТОЛ
Лікарський засіб

У комплексному лікуванні
грипу та інших вірусних
захворювань **

Гострі та хронічні
інфекційні захворювання
вірусного походження *:

- гепатит
- цитомегаловірусна інфекція
- герпес
- бронхіт
- пневмонія
- коклюш
- грип, ГРВІ

Нейродерміт, екзема,
ендокардит, міокардит,
захворювання нирок,
ревматичні захворювання *

Дія *

- Імунокоригуюча (непряма противірусна)
- Протизапальна
- Дезінтоксикаційна
- Регенеруюча SH-групи ферментів при інтоксикаціях

Інформація про лікарські засоби призначена для медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарські засоби, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

* Енгістол, розчин для ін'єкцій. Рп. UA/2053/01/01 від 04.07.2016 №669. Склад: діючі речовини: 1,1 мл розчину містить: Sulfur D4 – 3,3 мкг, Sulfur D10 – 3,3 мкг, Vincetoxicum hirundinaria D6 – 6,6 мкг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції: У подібних випадках можуть виникати висипання на шкірі, свербіж, кропив'янка. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

** Енгістол, таблетки. Рп. UA/2053/02/01 від 20.02.2018 № 290. Склад: діючі речовини: 1 таблетка містить: Sulfur D4 – 3,3 мкг, Sulfur D10 – 37,5 мкг, Vincetoxicum hirundinaria D6 – 75 мкг, Vincetoxicum hirundinaria D30 – 75 мкг; допоміжні речовини: магнію стеарат; лактоза, моногідрат. Побічні реакції. В окремих випадках можливі реакції гіперчутливості. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Виробник: Біологіше Хайльмідтель Хелье ГмбХ/Biologische Heilmittel Heel GmbH. Макет затверджено Замовником 16.08.2019 р.

ТРАУМЕЛЬ С / ТРАУМЕЛЬ С ГЕЛЬ
Лікарський засіб

Дія:

- протизапальна
- аналгетична
- протіексудативна
- імунокоригуюча
- репаративна

Показання:

- У комплексній терапії пошкоджень тканин при травмах (забиті місця, розтягнення, вивихи, гематоми, переломи кісток та суглобів); струсу головного мозку ^{1,2}
- Гострі та хронічні запальні захворювання:
 - опорно-рухового апарату (тендовагітис, плечолопатковий періартрит, бурсит, артрит тазостегнового, колінного суглобів і суглобів стоп та кистей рук)
 - зубощелепного апарату (періодонтит, пародонтит, гінгівіт) ^{1,2}

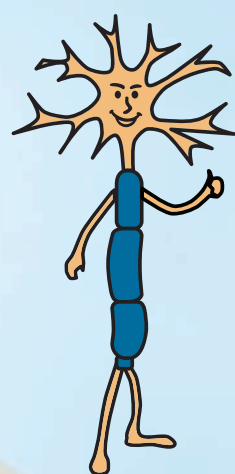
- Остеохондроз ^{1,2}
- Пологові травми ³
- Запальні, мікротравматичні та дегенеративні процеси опорно-рухового апарату ^{3,4}
- Запальні процеси шкіри ^{3,4}

1 – розчин для ін'єкцій; 2 – мазь; 3 – гель; 4 – крем

Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про препарати та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкції для медичного застосування лікарських засобів.

Траумель С, розчин для ін'єкцій. Рп. UA/5934/03/01 від 29.11.2017 № 1495. Склад: Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D2, Arnica montana D2, Atropa bella-donna D2, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D1, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemannii D6, Symphytum officinale D6. Побічні реакції: у дуже рідкісних випадках у осіб з підвищеною чутливістю до рослин роддини складових або до інших компонентів препарату можуть виникати гіперсенсибілізація, алергічні реакції. Траумель С, мазь. Рп. UA/5934/01/01 від 19.05.2017 № 543. Склад: Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D1, Arnica montana D3, Atropa bella-donna D1, Bellis perennis D3, Calendula officinalis D3, Echinacea D3, Echinacea purpurea D3, Hamamelis virginiana D3, Hypericum perforatum D3, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemannii D6, Symphytum officinale D4. Побічні реакції: у дуже рідкісних випадках у осіб з підвищеною чутливістю до рослин роддини складових або до інших компонентів препарату можуть виникати гіперсенсибілізація, алергічні реакції. Траумель С, гель. Рп. UA/5934/04/01 від 12.06.2017 № 631. Склад: Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D1, Arnica montana D3, Atropa bella-donna D1, Bellis perennis D3, Calendula officinalis D3, Echinacea D3, Echinacea purpurea D3, Hamamelis virginiana D3, Hypericum perforatum D3, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemannii D6, Symphytum officinale D4. Побічні реакції: зрідка можуть спостерігатися реакції гіперчутливості.

Виробник: Біологіше Хайльмідтель Хелье ГмбХ/Biologische Heilmittel Heel GmbH. Макет затверджено Замовником 15.05.2019р.



КЕЛТІКАН

той, що сприяє ВІДНОВЛЕННЮ^{*,1-3}

- Стимулює регенерацію мієлінової оболонки¹⁻³
- Сприяє відновленню проведення нервового імпульсу¹⁻³
- Покращує дозрівання і регенерацію аксонів⁴



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу КЕЛТІКАН (KELTICAN)

Склад: діючі речовини: 1 капсула містить цитидину-5'-динатрію монофосфату 5,0 мг; уридину-5'-тринатрію трифосфату, уридину-5'-динатрію дифосфату, уридину-5'-динатрію монофосфату – сумарно 3,0 мг (еквівалентно 1,330 мг уридину). **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при захворюваннях нервової системи. Код АТХ N07X X. **Фармакологічні властивості.** Активність препарату Келтікан забезпечують фосфатні групи, що необхідні для об'єднання моносахаридів із церамідами для утворення цереброзидів і фосфатидних кислот, які є основою сфінгомеліну і гліцерофосфоліпідів. Сфінгомелін і гліцерофосфоліпід є основними компонентами мієлінової оболонки. Таким чином, при застосуванні препарату Келтікан досягається збільшення трофічних властивостей для дозрівання та регенерації аксонів нервової тканини. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування невротії кістково-суглобового (такі як ішіас, радикуліт), метаболічного (такі як діабетична, алкогольна полінейропатія), інфекційного (оперізувальний лишай) походження, а також запалення лицьового нерва, трійчастого нерва, міжреберної невралгії та люмбалгії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. **Побічні реакції.** Не описані. Однак можливе виникнення реакцій гіперчутливості. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Феррер Інтернаціональ, С.А., Іспанія/ Ferrer Internacional, S.A., Spain. **Р. П. МОЗ України:** UA/10643/01/01. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики 1. Gerbershagen H.H. Pharmakotherapie im Bereich des peripheren Nervensystems. TW Neurologie/Psychiatrie 6 (1991) 21–23. 2. Moses E.K. et al. Small molecular weight RNAs: altered metabolism in regenerating nerve. Biochem. Int 5 (1982) 177–184. 3. Watting B. et al. Nukleotide beschleunigen die Nervenregeneration, Z. Klin. Med. 46 (1991) 1371–1373. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Келтікан. * Той, що сприяє відновленню пошкоджених периферичних нервів.

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



Невропатолог та ендокринолог для пацієнта з діабетичною нейропатією: конфлікт інтересів чи доцільна співпраця?

Діабетичні полінейропатії (ДПН) являють собою гетерогенну групу патологічних проявів, потенційно здатних уражати будь-який орган, що з клінічного погляду обертається дисфункцією цих органів, зниженням якості життя та зростанням захворюваності (Rijken P.M. et al., 1998). З неврологічного погляду ДПН – це дисфункція периферійних нервів з позитивними та негативними симптомами (Boulton A.J. et al., 2005). Дехто з авторів називає ДПН найбільш частим мікросудинним ускладненням цукрового діабету (ЦД), оскільки нейропатії наявні приблизно в 10% випадків нещодавно виявленого діабету (Boulton A.J. et al., 2004; Raman R. et al., 2012). Протягом життя ДПН розвивається в щонайменше половини хворих на ЦД (Young M.J. et al., 1993).



У цьому матеріалі у форматі обговорення розглядаються питання ДПН крізь призму неврології та ендокринології. Експертом-неврологом виступив **завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук, професор Михайло Михайлович Орос.**

? Якими є основні причини та симптоми периферійних нейропатій?

Периферійні нейропатії можуть бути наслідком травматичних ушкоджень, інфекційних хвороб (хвороба Лайма, гепатит В та С, дифтерія), метаболічних розладів (найчастіше ЦД), інтоксикацій, аутоімунних хвороб (синдром Шегрена, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, синдром Гієна-Барре, васкуліт), доброякісних і злоякісних пухлин, а також хвороб нирок і печінки, гіпотиреозу, захворювань сполучної тканини. Крім того, є низка вроджених причин. Зазвичай пацієнти з периферійними нейропатіями скаржаться на м'язову слабкість, заніміння та біль (пекучий, колючий, пронизливий), передусім у кінцівках. Іншими клінічними характеристиками периферійних нейропатій є надмірна чутливість до дотику та порушення координації.

? Які типи нейропатій розрізняють?

За кількістю уражених нервів нейропатії можна розподілити на мононейропатії (один нерв), множинні мононейропатії (≥ 2 нервів у різних ділянках) і полінейропатії (велика кількість нервів). Останні є найпоширенішими. Окрім того, зручною є класифікація за етіологією процесу (компресійно-ішемічні, запальні, алергічні, токсичні) та стадіями (залежно від вираженості проявів). За патофізіологією процесу виокремлюють аксональні та демієлінізуючі полінейропатії.

? Що таке демієлінізація периферійних нервів і чим вона небезпечна?

Мієлін є своєрідною ізоляційною оболонкою периферійних нервів, яка являє собою похідне плазматичної оболонки шванівських клітин (Garbay B. et al., 2000). Цікаво, що наявність мієліну є передумовою високої швидкості передавання нервового сигналу. Так, у немієлінованих волокнах швидкість проведення сигналу становить близько 1 м/с, а в мієлінованих – у 100 разів більша. Тому втрата мієліну (демієлінізація) небезпечна значним сповільненням нервового проведення та, відповідно, порушенням чутливих і рухових функцій.

? Чи здатні нерви відновлюватися?

Хоч аксони клітин центральної нервової системи відновлюватися не здатні, проте аксони нейронів периферійної нервової системи можуть регенерувати й відновлювати свої функції після ушкодження (Huebner E.A., Stritmatter S.M., 2009). Однак є кілька факторів, що призводять до неефективного функціонального відновлення, зокрема ушкодження тіла нейрона внаслідок ретроградної дегенерації, нежиттєздатність аксона через ушкодження чи супутні захворювання, низька специфічність реіннервації відновленими аксонами. Відновлення нервового волокна відбувається досить повільно: зі швидкістю 0,5-2,5 мм/добу.

За умов ДПН у периферійних нервах виникають численні структурні та функціональні зміни, у т. ч. зниження швидкості проведення по нервовому волокну, дегенерація аксонів, паранодальна демієлінізація

та втрата мієлінованих нервових волокон (Sugimoto K. et al., 2000; Vinik A.I. et al., 2000). Хоча більшість тематичних досліджень концентрується на аксональних дефектах – головній причині симптомів нейропатії, демієлінізація зазвичай передуює ушкодженню аксонів (Krarup C., 2003; Malik R.A. et al., 2005; Valls-Canals J. et al., 2002), а отже, має першочергово бути в центрі уваги лікаря. Експериментальні дослідження показують, що під впливом відповідного лікування білково-ліпідний склад і товщина мієлінової оболонки здатні відновлюватися (Cermenati G. et al., 2012).

? Чи є в арсеналі сучасного лікаря засоби, здатні прискорити відновлення периферійних нервів?

Так, є. Це препарати нуклеотидів, що як ендогенні сполуки характеризуються високою біодоступністю та відмінною ефективністю в репарації нервової тканини. На жаль, у сучасній практиці має місце зловживання комплексами вітамінів групи В, які безконтрольно призначають не тільки невропатологи, а й лікарі інших спеціальностей. Вітаміни вважають безпечними засобами абсолютно безпідставно, оскільки неправильне або надмірно тривале їх уживання здатне спричинити низку побічних дій, як-от ті ж полінейропатії. Що стосується нуклеотидів, то їх дієвість стосовно ремієлінізації та відновлення периферійних нервів і висока безпека добре вивчені в дослідженнях за участю різних контингентів хворих. На фармацевтичному ринку України піримідинові нуклеотиди представлені препаратом Келтікан («Феррер Інтернаціональ», Іспанія), що містить цитидин та уридин у вигляді фосфатів.

? Яким є механізм дії препарату Келтікан?

Нуклеотиди є прекурсорами нуклеїнових кислот (РНК і ДНК), тож вони беруть участь у процесах транскрипції і трансляції, сприяють поділу та метаболізму клітин, активують регенерацію периферійних нервів (мієлінової оболонки та шванівських клітин). Окрім того, цитидин й уридин потрібні для синтезу гліколіпідів, фосфоліпідів та глікопротеїнів, які є компонентами нервових мембран (Manhaes M. et al., 2017; Корешкина М.И., 2016).

? Які зміни Ви бачите у своїх пацієнтів при прийомі Келтікану?

Передусім зникає яскрава клінічна симптоматика. Поступово зменшується вираженість больового синдрому та парестезій, покращується чутливість. Ці ефекти Келтікану значно покращують якість життя пацієнтів з ускладненим ЦД.

? Однією з найпоширеніших полінейропатій є діабетична. Які її причини та патогенез?

Головними причинами ДПН є метаболічні розлади – не тільки високий рівень глюкози в крові, а й значна тривалість гіперглікемії, гіперхолестеринемія та, імовірно, низький рівень інсуліну. Крім того, в патогенезі ДПН задіяні нейроваскулярні й аутоімунні чинники, механічне ушкодження нервів, додатковий негативний вплив шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю). Згідно із судинною гіпотезою, до ушкодження нервів при ЦД призводить мікроангіопатія судин, що постачають кров до периферійних нервів. Через це виникають ішемія та гіпоксія з подальшим розвитком оксидативного стресу.

? Якими є фактори ризику ДПН?

Відповідно до даних дослідження Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), факторами ризику

розвитку ДПН виступають значна тривалість ЦД, високий ступінь гіперглікемії, старший вік пацієнта, чоловіча стать і високий зріст.

? Чи часто трапляється ДПН і чим вона себе виявляє?

Загалом частота розвитку ДПН у хворих на ЦД 1 типу становить 13-54%, у пацієнтів із ЦД 2 типу – 17-45%. Відповідно до даних різних світових епідеміологічних досліджень, це ускладнення може супроводжувати від 5 до 100% випадків діабету.

? Чи існують діагностичні критерії ДПН?

Для діагностики дистальної ДПН можна використовувати критерії P.J. Dyck і співавт. (1993). Вони передбачають: 1) наявність ЦД; 2) наявність тривалої хронічної гіперглікемії; 3) ознаки дистальної симетричної, переважно сенсорної, полінейропатії, найбільш виражені в нижніх кінцівках; 4) виключення інших причин полінейропатії; 5) ознаки інших ускладнень ЦД (ретинопатії, нефропатії). Критерії 2 та 5 не є обов'язковими, але підвищують імовірність діагнозу ДПН.

? Якою є мета лікування ДПН і які основні препарати застосовують із цією метою?

Терапія ДПН передбачає кілька напрямів, зокрема лікування і профілактику причин болю, усунення больового синдрому, покращення фізичного та психологічного стану, підвищення якості життя. З цією метою застосовують низку препаратів, у т. ч. трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антиконвульсанти, нуклеотиди та вітаміни. Однак слід зазначити, що трициклічні антидепресанти характеризуються великою кількістю побічних ефектів.

Наші очікування від терапії нуклеотидами включають покращення дозрівання та регенерації аксонів і мієлінової оболонки, що супроводжується усуненням симптомів ДПН (біль, парестезії, розлади чутливості тощо). Натомість від вітамінних комплексів очікування інші; зокрема, є дані, що додавання вітамінів групи В до лікування нестероїдними протизапальними препаратами дозволяє зменшити дозу останніх і посилити анальгезію. Таким чином, нуклеотидна терапія є патогенетичним лікуванням, а вітаміни групи В – лише симптоматичним. Кокранівський огляд застосування вітамінів групи В у лікуванні периферійної нейропатії показав, що, хоча в невеликих дослідженнях ці засоби демонструють певні переваги, наразі недостатньо доказів для того, щоб остаточно стверджувати про їх сприятливий або шкідливий ефект (Ang C.D. et al., 2008).



Як експерт-ендокринолог проблему розглянула **завідувач кафедри ендокринології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», доктор медичних наук, професор Наталія Олегівна Пріцева.**

? Чи є стандартизоване визначення ДПН?

У 2010 р. Торонтський консенсус із ДПН ухвалив таке визначення: «Типова ДПН являє собою симетричну, залежну від довжини нерва сенсомоторну полінейропатію, яка є наслідком метаболічних та мікроваскулярних змін у результаті впливу хронічної гіперглікемії та чинників кардіоваскулярного ризику» (Tesfaye S. et al., 2010).

? Яка форма ДПН непокоїть вас найбільше?

Безсумнівно, больова. Больова форма ДПН домінує в структурі цього ускладнення, уражаючи приблизно 1/3-1/5 частину пацієнтів, і характеризується значним негативним впливом на якість їхнього життя (Abbott C.A. et al., 2011). Заніміння та м'язова слабкість непокоїть пацієнтів значно менше. В окремих випадках ДПН може бути безсимптомною, що призводить до пізньої діагностики та несвочасного початку лікування.

Продовження на стор. 14.

Невропатолог та ендокринолог для пацієнта з діабетичною нейропатією: конфлікт інтересів чи доцільна співпраця?

Продовження. Початок на стор. 13.

? Якими є основні характеристики болю при ДПН? Відповідно до класичних уявлень, біль при ДПН є стійким і пекучим, зазвичай посилюється вночі, прогресує від дистальних до проксимальних ділянок кінцівок, часто має локалізацію за типом рукавичок та шкарпеток або панчіх (Javed S. et al., 2014). Якщо говорити про типи болю, то при ДПН має місце нейропатичний біль, що є безпосереднім наслідком ураження нервової системи. У зв'язку із цим усунення нейропатичного болю має ґрунтуватися не на безпосередньому знеболенні, а на відновленні периферійних нервів, передусім за допомогою нуклеотидних препаратів, як-от Келтікан («Феррер Інтернаціональ», Іспанія). Нейрогенераторні ефекти нуклеотидів допомагають позбутися болю. З огляду на обмежений доступ до габапентину та прегабаліну, а також на значну кількість побічних ефектів, які мають антидепресантні й антипсихотичні засоби, ця можливість надзвичайно важлива для хворих на ДПН.

? Чи маєте Ви власний клінічний досвід застосування Келтікану?

Зазвичай я застосовую Келтікан як базисний препарат у комплексному лікуванні ДПН. У пацієнтів, які пройшли терапію Келтіканом, ми спостерігаємо регрес клінічної симптоматики, передусім зменшення інтенсивності больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою, що супроводжується покращенням якості життя.

? До яких метаболічних шляхів потрапляють і до яких біохімічних реакцій долучаються нуклеотиди?

Передусім піримідинові нуклеотиди беруть участь у синтезі фосфоліпідів і сфінголіпідів – головних

компонентів нейрональних мембран та мієлінової оболонки. Крім участі у транскрипції та трансляції генома, уридин та цитидин задіяні в перенесенні енергії, потрібної для утворення хімічних зв'язків; у нейротрансмісії, внутрішньоклітинному передаванні інформації тощо (Voet D. et al., 2008).

? Скільки має тривати терапія нуклеотидами при ДПН?

Як уже зазначав професор М.М. Орос, швидкість відновлення нервового волокна становить близько 1 мм/добу. Тож якщо треба відновити периферійне нерве волокно та, відповідно, знизити симптоматику ДПН, призначають Келтікан протягом тривалого періоду. Плацебоконтрольовані дослідження *in vivo* показують, що 40-денне застосування нуклеотидів забезпечує значне збільшення швидкості провідності нервового імпульсу (на 24% порівняно з контрольною групою, де не вживалися ці засоби), а 60-денне – значне збільшення площі поперечного перерізу аксона та товщини мієлінової оболонки (на 27 і 28% відповідно). Підтверджено також, що на тлі прийому Келтікану зростає довжина аксонів і дендритів нейрона (Wattig B. et al., 1991; 1992).

Зазвичай у своїй практиці я призначаю терапію Келтіканом тривалістю 90 днів.

? І вітаміни групи В, і нуклеотиди часто застосовуються у лікуванні ДПН. Чи є ці препарати взаємозамінними?

Безумовно, ні. Ці групи препаратів мають різні механізми дії та різні ефекти. В експериментальних дослідженнях показано, що застосування нуклеотидів упродовж 60 днів веде до збільшення довжини й об'єму нервового волокна, товщини мієлінової оболонки, розміру аксона (Wattig B. et al., 2002). Для вітамінів групи В подібного впливу на структурні параметри

нерва не зафіксовано. Тому для кожної з цих груп препаратів визначені свої показання, а про взаємозамінність не може бути й мови.

? Яка відповідь на лікування спостерігається в клінічних дослідженнях нуклеотидів?

Наявні натеper дослідження демонструють відмінну ефективність нуклеотидних препаратів у відновленні периферійних нервів. Так, L.B. Seck і співавт. (2015) провели обстеження 75 пацієнтів із ДПН, яким протягом 90 днів призначався препарат нуклеотидів. За даними електроміографії, цей курс лікування забезпечив статистично достовірне зростання швидкості проведення по чутливих нервах. Автори зазначили, що терапія нуклеотидами прекрасно переносилася.

Отже, ДПН є найпоширенішим ускладненням ЦД, лікування якого передбачає комплексне застосування багатьох препаратів різного спрямування. Важливу роль у регенерації периферійних нервів відіграють піримідинові нуклеотиди цитидин та уридин, що належать до складу препарату Келтікан («Феррер Інтернаціональ», Іспанія). Тривале застосування Келтікану сприяє відновленню мієлінової оболонки, відростків нейронів, збільшенню площі перерізу нерва, пришвидшенню проведення нервового імпульсу.

Для пацієнта із захворюванням, що перебуває на межі компетенції лікарів різних спеціальностей, надзвичайно важливо отримати профільну консультацію кожного з них. У світовій медицині вже давно акцентується на необхідності ведення більшості хворих мультидисциплінарною командою медиків. Так, пацієнт із ДПН потребує тісної співпраці ендокринолога й невропатолога. Завданням першого є передусім встановлення та дотримання ідеального глікемічного контролю, а завданням другого – забезпечення оптимальної нейропротекції та нейрогенераторної з метою усунення чи запобігання прогресуванню цього ускладнення.

Підготувала Лариса Стрільчук

UA/CYT/0919/0017

За сприяння ТОВ «Такеда Україна».



3 Дні
фармацевтичного
працівника!

Розділяємо з вами турботу про здоров'я пацієнтів. Вдячні за вашу сумлінну роботу, яка є невід'ємною та важливою частиною лікувального процесу. Бажаємо міцного здоров'я, сил та наснаги!

З найтеплішими побажаннями, колектив біофармацевтичної компанії Takeda

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

31-2
ЖОВТНЯ ЛИСТОПАДА
2019 року

Академія Інсульту
НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ

м. Київ
вул. Дорогожицька, 8
UAB
конференц-центр

Спеціалізований науково-освітній форум
«АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ – 2019»

Партнери

Takeda, HARTMANN, SANOFI GENZYME, NUTRICIA, ВІЛАН, ARTERIUM, BAYER, ЮРІЯ-ФАРМ, angelz, Boehringer Ingelheim, IPSEN, ГІТ-ЛІСІНСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД, Pfizer, MERZ, МІС-РІОН, ЧАСОПИС АПТЕКА, Терапія, Здоров'я України, ПРАКТИЧНИЙ ЛІКАР, ПРАКТИЧНА НЕЙРОЛОГІЯ, NEWS, ПІ

Основні питання форуму

- Епідеміологія та фактори ризику розвитку інсульту та судинно-мозкових захворювань в світі та в Україні
- Стандарти лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
- Сучасні нейрохірургічні та ендovasкулярні методи лікування
- Первинна та вторинна профілактика інсульту та судинно-мозкових захворювань
- Реабілітація та експертиза хворих з судинно-мозковими захворюваннями
- Організація медичної допомоги пацієнтам з інсультом та індикатори якості
- Медико-соціальні проблеми хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання

Організатор форуму: Українська Асоціація Боротьби з Інсультом

Запрошуємо всіх, кого цікавлять питання лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі форуму! **Ресстрація на сайті!**

www.uabi.org.ua

Науковий форум «Академія Інсульту – 2019» проводиться згідно Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України

Органітет: Тел. (067) 465-56-61. Ел. адреса: mgulyayeva@gmail.com • Подання тез для публікації ДО 25 ВЕРЕСНЯ 2019 року



НОВОСТИ ВОЗ

Элиминация кори: Европейский регион сдает позиции

После продолжавшегося несколько лет стабильного прогресса на пути к элиминации кори в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) число стран, приобретших или сохранивших статус элиминации этого заболевания, сократилось. К такому выводу Европейская региональная комиссия по верификации элиминации кори и краснухи (РКВ) пришла на основании оценки ежегодных сводок о положении дел за 2018 г., представленных 53 государствами-членами в Регионе.

РКВ объявила, что четыре страны – Албания, Греция, Соединенное Королевство и Чехия – утратили статус элиминации кори. Подобная ситуация возникла в Регионе впервые с момента начала процесса верификации в 2012 г. Вместе с тем РКВ с удовлетворением пришла к выводу о том, что статус элиминации приобрели Австрия и Швейцария, сумевшие продемонстрировать, что эндемическая передача кори была прервана на протяжении как минимум 36 мес. По состоянию на конец 2018 г. 35 стран Региона приобрели или сохранили статус элиминации кори (по сравнению с 37 странами в 2017 г.), 2 страны прервали эндемическую передачу кори (на протяжении 12-35 мес), 12 стран остаются эндемичными в отношении кори, а в 4 странах, которые ранее добились элиминации кори, возобновилась передача этого заболевания.

Рост заболеваемости начался в 2018 г. и продолжился в 2019 г.: за первое полугодие зарегистрировано около 90 тыс. случаев заболевания – больше, чем за весь 2018 г. (84462 случая).

Продолжающаяся циркуляция кори в Регионе по-прежнему считается, в соответствии с внутренней классификацией ВОЗ, чрезвычайной ситуацией второй категории. Такая классификация позволяет ВОЗ мобилизовать технические, финансовые и кадровые ресурсы, необходимые для оказания помощи затронутым странам. Подробный анализ эпидемиологической ситуации в отношении кори в Регионе по состоянию на середину 2019 г. приводится в последней эпидемиологической справке ВОЗ.

РКВ – это независимая комиссия экспертов, которая на ежегодных совещаниях дает оценку статусу элиминации кори в Регионе на основании подробных отчетов, которые раз в год представляет каждая страна. На совещании в Варшаве (Польша) 12-14 июня 2019 г. Комиссия изучила отчеты за 2018 г. РКВ построила выводы на таких факторах, как данные эпиднадзора за корью, охват плановой иммунизацией, меры реагирования при вспышках заболевания, охват кампаниями по дополнительной иммунизации и другими мероприятиями.

РКВ пришла к заключению об улучшении ситуации в отношении краснухи. Так, 39 стран приобрели или сохранили статус элиминации (по сравнению с 37 странами в 2017 г.), 3 страны прервали эндемическую передачу краснухи (по сравнению с 5 странами в 2017 г.), а 11 стран по-прежнему считаются эндемичными.

ВОЗ пересмотрела рекомендации по использованию гормональной контрацепции женщинами с высоким риском инфицирования ВИЧ

ВОЗ пересмотрела рекомендации по использованию контрацепции в свете новых фактических данных, согласно которым женщины, подвергающиеся значительному риску инфицирования ВИЧ, могут пользоваться любыми обратимыми методами контрацепции, в том числе инъекционными контрацептивами, содержащими только прогестаген, имплантами и внутриматочными контрацептивами (ВМК), без повышения риска ВИЧ-инфекции.

Тем не менее, поскольку эти методы контрацепции не защищают от ВИЧ и других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в рекомендациях подчеркивается, что при наличии риска передачи ИППП, включая ВИЧ, следует регулярно и надлежащим образом использовать презервативы. Кроме того, в районах, где показатель заболеваемости ВИЧ составляет выше 3%, ВОЗ рекомендует при необходимости предусмотреть возможность предоставления услуг по доконтактной профилактике (ДКП).

Новая редакция рекомендаций ВОЗ подготовлена на основе тщательного анализа последних научных данных. В них подчеркивается, что женщины должны иметь возможность пользоваться всем спектром современных методов контрацепции и принимать взвешенные решения, касающиеся выбора контрацептивов и своего сексуального здоровья.

Приведенные в руководстве ВОЗ «Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции» обновленные рекомендации были сформулированы по итогам обзора новейших фактических данных, который был проведен Группой по разработке руководящих принципов, созданной в целях предоставления информационной поддержки ВОЗ. Группа провела исчерпывающий анализ данных о гормональной контрацепции и риске инфицирования ВИЧ, опубликованных со времени издания последнего обзора в 2016 г., и подготовила систематический обзор всех опубликованных данных о медьсодержащих ВМК и риске ВИЧ.

Данные глобальные рекомендации имеют особенно важное значение для Африки к югу от Сахары, которая сталкивается не только с самыми высокими показателями передачи ВИЧ, но и с рядом серьезнейших препятствий для обеспечения доступа женщин ко всему спектру вариантов контрацепции. Сегодня четверть (24%) проживающих в Африке женщин в возрасте 15-49 лет, желающих отсрочить или исключить беременность, имеют ограниченный доступ к современным средствам контрацепции. Это самый высокий показатель неудовлетворенных потребностей среди всех регионов ВОЗ.

Источником значительной части данных послужили результаты исследования, посвященного связи методов контрацепции с заражением ВИЧ (или исследования ЕСНО), – рандомизированного клинического исследования, которое не выявило статистически значимых различий в показателях инфицирования ВИЧ среди женщин, пользующихся медоксипрогестерона ацетатом для внутримышечных инъекций, медьсодержащими ВМК или левоноргестрел-содержащими имплантами. Эти новые высококачественные данные пришли на смену ранее доступным ВОЗ данным низкого и среднего качества, которые были получены посредством наблюдательных исследований и учтены при выработке рекомендаций.

В ходе исследования ЕСНО, которое проводилось в общинах с предположительно высоким уровнем распространенности ВИЧ на территории Эсватини, Кении, Южной Африки и Замбии, выявлены тревожно высокие показатели инфицирования ВИЧ и другими ИППП среди женщин, обращающихся за получением услуг по контрацепции, особенно среди молодых женщин, независимо от того, какой из трех методов контрацепции они применяли.

В 2016 г. на основании имеющихся на тот момент данных низкого и среднего качества инъекционные контрацептивы, содержащие только прогестаген, были отнесены к категории 2, предполагающей дополнительный учет состояния женщин, подвергающихся высокому риску ВИЧ-инфекции. Перевод данного метода в категорию 1 означает, что негативное воздействие инъекционных контрацептивов, содержащих только прогестаген, на здоровье женщин, подвергающихся высокому риску ВИЧ-инфекции, больше не считается подкрепленным достаточными медицинскими данными.

Официальный сайт ВОЗ: www.who.int

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило препарат для лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью

14 августа Агентство по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (U.S. Food and Drug Administration – FDA) одобрило применение препарата Претонамид/Pretonamid в сочетании с бедаквилином и линезолидом для лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной резистентностью (МЛР).

«Угроза инфекций, устойчивых к противомикробным препаратам, является ключевой проблемой, с которой мы сталкиваемся в области общественного здравоохранения, – считает первый заместитель комиссара FDA Эми Абернети (Amy Abernethy). – Формы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью представляют угрозу для общественного здравоохранения из-за того, что варианты лечения сильно ограничены. Именно поэтому новые методы лечения важны для удовлетворения потребностей пациентов на уровне как национального, так и глобального здравоохранения. По этой причине, наряду с другими усилиями по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, FDA продолжает содействовать разработкам безопасных и эффективных новых методов лечения, чтобы предоставить пациентам больше возможностей для борьбы с опасными для жизни инфекциями».

Претонамид в сочетании с бедаквилином и линезолидом одобрен для лечения взрослых больных туберкулезом легких с МЛР, которые невосприимчивы к лечению. Данные формы заболевания трудно поддаются терапии из-за устойчивости к доступным методам лечения. По данным ВОЗ, в 2016 г. во всем мире зарегистрировано около 490 тыс. новых случаев туберкулеза с МЛР.

Безопасность и эффективность Претонамида в таблетках, принимаемого перорально в комбинации с бедаквилином и линезолидом, была доказана в рамках исследования, в котором приняли участие 109 пациентов, больных туберкулезом легких с МЛР. Из 107 пациентов, которых обследовали через 6 мес после окончания терапии, у 95 (89%) лечение оказалось успешным, что значительно превысило известные ранее показатели.

К наиболее распространенным побочным реакциям, наблюдавшимся у пациентов, получавших Претонамид в сочетании с бедаквилином и линезолидом, относятся: периферическая невропатия, угри, анемия, тошнота, рвота, сыпь, повышение уровня ферментов поджелудочной железы, нарушение зрения, гипогликемия и диарея.

Препарат производит Глобальный альянс по разработке лекарств от туберкулеза (TB Alliance), получивший также сертификат на приоритетное рассмотрение препарата для лечения тропических болезней в соответствии с законодательным положением, направленным на стимулирование производства новых лекарств и биологических продуктов для профилактики и лечения тропических заболеваний.

FDA одобрило новый препарат для лечения болезни Паркинсона

27 августа FDA одобрило препарат Ноурианз/Nourianz (истрадефиллин) в форме таблеток в качестве дополнительного препарата к терапии леводопы/карбидопы у взрослых пациентов с болезнью Паркинсона (БП), испытывающих периоды «выключения».

«БП – это изнурительная болезнь, которая сильно влияет на жизнь пациентов, – заявил Эрик Бастингс (Eric Bastings), исполняющий обязанности директора Отдела неврологических препаратов в Центре оценки и исследований лекарственных средств FDA. – Наша цель – помочь пациентам получить доступ к дополнительным методам лечения этого заболевания».

Эффективность Nourianz при лечении периодов «выключения» у пациентов с БП, которые уже проходили лечение леводопой/карбидопой, доказана в четырех 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, в которых участвовали 1143 пациента. Во всех четырех исследованиях у пациентов, получавших Nourianz, наблюдалось статистически значимое сокращение периодов «выключения» по сравнению с исходным уровнем и пациентами, получавшими плацебо.

Наиболее частыми побочными реакциями приема препарата, наблюдаемыми у пациентов, были дискинезия, головокружение, запоры, тошнота, галлюцинации и бессонница.

Препарат производит компания Kuowa Kirin Inc.

FDA разрешило маркетинг имплантируемого устройства для лечения прогрессирующего идиопатического сколиоза у детей

16 августа FDA одобрило первый позвоночный имплант The Tether – Vertebral Body Tethering System для лечения детей с прогрессирующим идиопатическим сколиозом в тех случаях, когда консервативные методы, такие как ношение внешнего корсета, оказались неэффективными. Имплант The Tether нацелен на применение при тяжелой форме бокового искривления позвоночника, когда может быть показано хирургическое вмешательство.

Идиопатический сколиоз является наиболее распространенным видом деформации позвоночника у детей. Как правило, диагноз ставят детям и подросткам 10-18 лет, однако заболевание может появиться и в более раннем возрасте. В США ежегодно насчитывается около 6,8 тыс. пациентов, которые не поддаются лечению консервативными, нехирургическими методами, например ношением корсета.

Система The Tether – Vertebral Body Tethering System разработана для исправления искривления развивающегося позвоночника и обеспечивает при этом большую амплитуду движений. Для установки системы через минимально инвазивный разрез грудной клетки вдоль позвоночника прикрепляются «якоря» и позвоночные винты. Затем к винтам присоединяют гибкий шнур, натяжение которого регулируют так, чтобы обеспечить сжатие одной стороны позвоночника. По мере роста ребенка позвоночник выпрямляется. Имплантируемая система не подлежит удалению, если только не возникнут определенные осложнения. Медицинские работники должны проводить мониторинг пациентов посредством рентгеновского обследования – чтобы отслеживать искривление позвоночника и выявлять любые потенциальные проблемы, которые могут потребовать хирургического вмешательства по корректированию или удалению устройства. Для пациентов, на которых система не окажет желаемого воздействия, останется доступной возможность спондилодеза.

Для подтверждения безопасности и вероятных преимуществ системы The Tether – Vertebral Body Tethering System FDA рассмотрело клинические данные 57 пациентов, на которых протестировали устройство. Эксперты установили, что через два года после имплантации у 43 пациентов наблюдалось достаточное улучшение состояния позвоночника и отсутствовала необходимость спондилодеза. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были гиперкоррекция, разрыв шнура, пневмоторакс или утечка воздуха в пространство между легким и грудной стенкой. Кроме того, были отмечены общие осложнения, связанные с любой хирургической операцией на позвоночнике, такие как боль, проблемы с дыханием, повреждение нервов и кровотечение.

Систему Tether – Vertebral Body Tethering System производит компания Zimmer Biomet Spine.

Официальный сайт FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

Нейродегенерація за діабетичної ретинопатії

Діабетична ретинопатія (ДР) буває у кожного третього пацієнта з діабетом і є основною причиною сліпоти серед людей працездатного віку. У кожного десятого зір значно погіршується через діабетичний набряк макули (ДНМ) або проліферативну ДР. Крім того, ДР підвищує ризик інших ускладнень – нефропатії, інсульту, серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також смертності, особливо за діабету 2 типу. Сучасна терапія впливає здебільшого на пізні стадії ДР. Тому пошук нових ефективних профілактичних та інтервенційних стратегій, спрямованих на ранні етапи патогенезу, дасть змогу зменшити ризик ускладнень і скоротити витрати на лікування.

Хоча ДР вважають мікросудинною хворобою, важливу роль у її патогенезі відіграє нейродегенерація (Simó R. et al., 2018). Нещодавно Американська асоціація з вивчення діабету (ААД) визначила ДР як тканинноспецифічне нерво-судинне ускладнення, що передбачає прогресуюче порушення взаємозв'язків між кількома типами клітин сітківки (Solomon S. et al., 2017). Особливої уваги заслуговує патофізіологія нерво-судинного відділу (НСВ).

Роль НСВ у фізіології сітківки

Пошкодження НСВ вважають первинною подією в патогенезі ДР, а стан НСВ можна дослідити різними методами (рис. 1). Компонентами НСВ є судинні елементи (ендотеліоцити, перицити), базальна мембрана (БМ), клітини глії (астроцити, клітини Мюллера), мікроглія, нейрони (гангліозні, амакринові, горизонтальні й біполярні клітини) та імунні клітини (мікрогліальні й периваскулярні макрофаги). Тісні зв'язки між компонентами НСВ забезпечують реалізацію основних функцій НСВ – підтримання цілісності внутрішнього гематоретинального бар'єра (ГРБ) і динамічну регуляцію кровотоку у відповідь на метаболічні потреби сітківки (Antonetti D. et al., 2012; Gardner T., Davila J., 2017) (рис. 2).

Синаптичне вивільнення АТФ стимулює пуринергічні рецептори на гліальних клітинах, що призводить до утворення інозитолтрифосфату та вивільнення іонів кальцію із внутрішньоклітинних депо. Останні активують фосфоліпазу А₂, що перетворює мембранні фосфоліпіди в арахідонову кислоту, котра метаболізується до вазодилаторів простагландину Е₂ та епоксіглікозатрієнової кислоти або до вазоконстриктора 20-гідроксіглікозатетраєнової кислоти. Простаноїди-вазодилатори синтезуються за низької концентрації NO, тоді як утворення судинозвужувальних простаноїдів переважає за високих концентрацій NO (Metea M., Newmman E., 2007; Bek T., 2017).

Судини сітківки позбавлені вегетативної іннервації, тож регуляція кровотоку залежить від динамічної авторегуляторної реакції НСВ на циркуляторні й нервові сигнали (Newman E., 2013). За діабету порушується не тільки кровоток у сітківці, а й функція НСВ, про що свідчить зменшення вазодилатації на функціональну гіперемію. Відтак зменшується доставляння кисню і глюкози до активних нейронів внутрішнього і середнього шарів сітківки, причому ці зміни передують клінічним виявам ДР (Lott M. et al., 2012; Gardner T., Davila J., 2017). Імовірно, прогресуюча дисфункція НСВ спричиняє ДР, що мають підтвердити тривалі дослідження авторегуляторних реакцій сітківки.

Чи є мікросудинне ураження первинним за ДР?

На ранніх стадіях ДР порушується внутрішній ГРБ, потовщується БМ судин, відбуваються пошкодження і втрата перицитів і ендотеліальних клітин.

Дисфункція ГРБ. Розрізняють внутрішній і зовнішній ГРБ. Цілісність внутрішнього ГРБ залежить від складних зв'язків між клітинними компонентами НСВ. Зовнішній ГРБ утворюється пігментним епітелієм сітківки. В обох ГРБ пасаж білків та інших макромолекул із крові до сітківки контролюється щільними й адгезивними міжклітинними контактами, а саме оклюдином, клаудинами і зонами злипання-1, які ефективно блокують парacellularну проникність (Díaz-Coránguez M. et al., 2017).

Порушення ГРБ, насамперед внутрішнього, є важливою ланкою патогенезу ДНМ (Klaassen I. et al., 2013). Пошкодження ГРБ спричиняють судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), прозапальні цитокіни (IL-1 β , IL-6, моноцитний хемоатрактантний білок-1 (MCP-1), TNF- α) і компоненти комплементу, які секретують пігментний епітелій, клітини глії та імунні клітини. Циркуючи, лейкоцити можуть взаємодіяти на поверхні ендотеліальних клітин з молекулами адгезії – ICAM-1, VCAM та селектинами. Прилипання лейкоцитів до ендотелію

спричиняє лейкостаз і закупорювання капілярів. Взаємодія судинних та імунних клітин спричиняє ушкодження мікросудин шляхом вивільнення цитокінів і супероксиду, що порушує цілісність НСВ (Xu Y. et al., 2015). На пізніх стадіях ДР циркулюючі імунні клітини і сироваткові білки можуть інфільтрувати сітківку та склоподібне тіло, призводячи до хронічного запалення й ураження судин і нейронів сітківки (Cantón A. et al., 2004).

Постання і прогресування мікроангіопатії в сітківці тісно пов'язані з контролем глікемії та артеріальної гіпертензії. Хоча вплив цих чинників на нейродегенерацію достеменно не виявлено, в очних тканинах зафіксовано основні компоненти ренін-ангіотензинової системи (РАС) і надмірну активацію цих компонентів за діабету (Wilkinson-Berka J., 2006). Блокада РАС в експериментальних моделях діабету послаблює нейродегенерацію сітківки (Silva K. et al., 2009; Ola M. et al., 2013). Щодо глікемічного контролю, то нагромадження кінцевих продуктів глікування й окиснення ліпідів

та апрогуляція рецептора для кінцевих продуктів глікування (RAGE) відіграють ключову роль в індукованій гіперглікемією активації клітин Мюллера з далшим утворенням цитокінів, що може сприяти ДР (Stitt A. et al., 2016).

Отже, дисфункція ГРБ – це важливий ранній патофізіологічний механізм ДР, який охоплює дисфункцію БМ, утрату перицитів, ушкодження ендотелію, активацію глії та ушкодження НСВ.

Потовщення БМ судин сітківки. Судинна БМ відіграє важливу роль як у підтриманні структурної цілісності НСВ, так і у клітинно-матриксній взаємодії. Потовщення БМ капілярів – рання гістологічна ознака ДР, що погіршує міжклітинні зв'язки між клітинами ендотелію і перицитами, постаючи наслідком посиленого синтезу і/або зниження ферментної деградації компонентів, зокрема колагену IV і ламініну (Roy S. et al., 2015). Зміна білкового складу потовщеної БМ порушує селективність її заряду, тож і міжклітинну взаємодію, спричиняючи дисфункцію НСВ. Крім того, потовщена БМ має знижену бар'єрну функцію, що сприяє витіканню рідини за межі судин (Oshitari T. et al., 2006).

Перицити – це спеціалізовані скоротливі клітини нейронного гребеня, які походять з мезодерми й кісткового мозку, регулюють тиск судин і перфузійний тиск (Trost A. et al., 2016). Утрата перицитів порушує цілісність капілярів, що послаблює внутрішній ГРБ і підвищує проникність судин. Основні механізми втрати перицитів за ДР як слід не з'ясовано, хоч є дані, що цей процес випереджає ураження клітин ендотелію. Попри тісну фізичну й паракринну взаємодію цих двох типів клітин, ураження їх може мати незалежний один від одного механізм (Pfister F. et al., 2008; Hammes H. et al., 2011).

Вирішальною подією за ДР є ушкодження ендотеліоцитів. Загибель їх спричиняє ацелюлярність капілярів. Це явище відоме як вазодегенерація або вазорегресія і постає через хронічну гіперглікемію, ініціюючи прогресуючу ішемію, характерну для ДР (Hammes H., 2018). Концептуально вазорегресію можна поділити на такі етапи: селекція гілок $\rightarrow$ звуження судин $\rightarrow$ оклюзія $\rightarrow$ втягнення ендотелію/апоптоз/реінтеграція $\rightarrow$ спустошення БМ. Визначальним чинником ушкодження ендотеліоцитів є кровоток, а тривале стійке порушення реакцій авторегуляції значною мірою сприяє вазорегресії. Гадають, що процеси утворення судин і вазорегресія в сітківці визначаються балансом сигнальних систем Wnt, Notch та рецепторів ангіопетину – Tie-1 (Korn C., Augustin H., 2015).

Візуалізація ранніх стадій мікроангіопатії: роль оптичної когерентної томографічної ангіографії

ОКТА забезпечує глибинні зображення кровотоку в сітківці з високим рівнем деталізації, що дає змогу чітко побачити шари сітківки, включно з капілярними сплетеннями, увиразнює перегляд судин у режимі 3D і полегшує незалежне оцінювання змін у поверхневих, проміжних та глибоких капілярних сплетеннях. Цей метод виявляє притаманні діабетові мікроаневризми і порушення капілярної перфузії, які фіксуються навіть в осіб без клінічних ознак ДР, коли досліджують очне дно (Spaide R. et al., 2018; Hasegawa N. et al., 2016) (рис. 3).



Рис. 1. Перебіг і сучасні методи лікування ДР (Simó R., Hernández C., 2012)

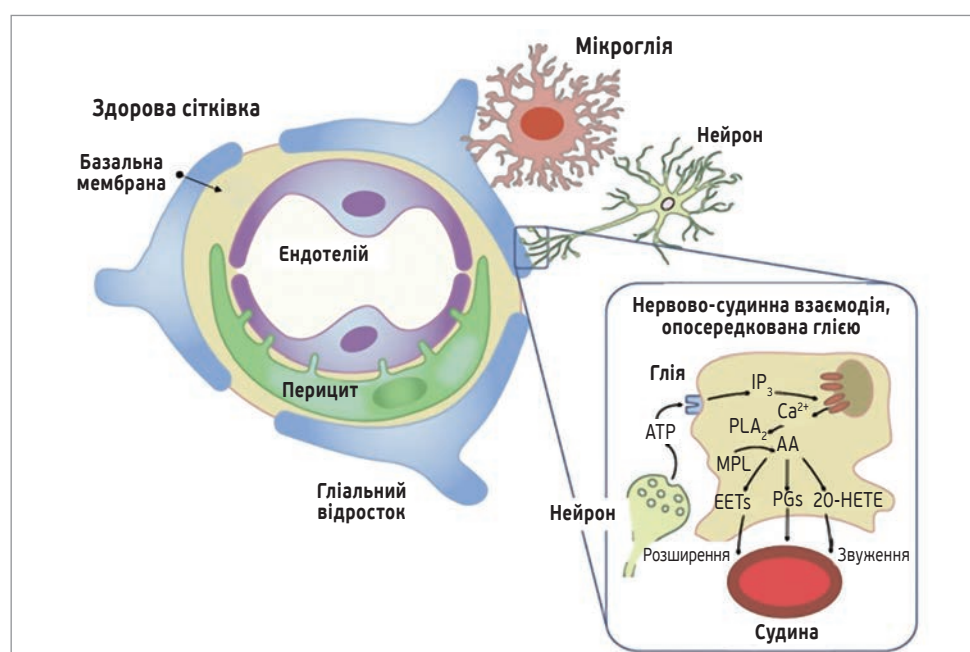


Рис. 2. Будова НСВ сітківки і схема нерво-судинної взаємодії, опосередкованої глією (Duh E. et al., 2017; Newman E., 2013)

Примітки: AA – арахідонова кислота; ATP – аденозинтрифосфат; Ca²⁺ – іони кальцію; EETs – епоксіглікозатрієнової кислоти; 20-HETE – 20-гідроксіглікозатетраєнової кислоти; IP₃ – інозитолтрифосфат; MPL – мембранні фосфоліпіди; PLA₂ – фосфоліпаза А₂; PGs – простагландин Е₂.

Чи є нейродегенерація первинною подією в патогенезі ДР?

Типовими виявами діабетичної дегенерації нейроглії є реактивний гліоз, дисфункції та апоптоз нейронів сітківки (рис. 4), які передують явній мікроангіопатії (Carrasco E. et al., 2007; Garcia-Ramírez M. et al., 2009). За діабету апоптоз переважно уражає гангліозні й амакринові клітини сітківки, іноді фоторецептори. Структурним наслідком апоптозу є зменшення товщини внутрішніх шарів сітківки й шару нервових волокон, що можна виявити за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ). Мультифокальна електроретинографія (мФЕРГ) – золотий стандарт оцінювання функції сітківки – дала змогу виявити функціональні наслідки нейродегенерації, зокрема затримку Р1 імпліцитного часу (Simão S. et al., 2017). Клінічними наслідками таких структурно-функціональних змін є порушення диференціації відтінків, знижена контрастна чутливість, затримана адаптація в темряві, порушена чутливість полів зору та зниження гостроти зору, що погіршує якість життя (Wolff B. et al., 2015; Trento M. et al., 2017).

Поки не з'ясовано, що є первинним у нейродегенеративному процесі – апоптоз нейронів чи реактивний гліоз. Проте активація глії може відігравати певну роль в ушкодженні нейронів і мікросудин сітківки. Адже астроцити і клітини Мюллера є вкрай важливими для забезпечення гомеостазу НСВ: вони регулюють кровоток у сітківці й водний баланс у нервовій паренхимі та підтримують бар'єрну функцію (Bringmann A., Wiedeman P., 2012). Реактивний гліоз стосується насамперед клітин Мюллера.

Гліоз асоціюється з активацією VEGF та імунозалежних шляхів, що призводить до надмірної експресії прозапальних цитокінів і дисфункції ГРБ. Окрім макрогліальних клітин, активується мікроглія та імунні клітини сітківки, виникає моноцитарна інфільтрація і субклінічне запалення. Активація мікроглії супроводжується зміною фенотипу до амебоїдної форми і може відігравати дві протилежні ролі, спричиняючи як прозапальний (M1), так і протизапальний (M2) ефект. На ранніх стадіях ДР трапляються обидві відповіді, але згодом реакція M2 суттєво знижується, що спричиняє хронічну активацію класичних прозапальних сигнальних шляхів (Coorey N. et al., 2012; Arroba A., Valverde A., 2017). Це урухомлює механізми нейротоксичності, а зміни транскрипції в активованій мікроглії через сигнальні шляхи NFκB і позаклітинної сигнальної кінлази ERK активують прозапальні цитокіни, хемокини, каспази і глутамат (Altmann C., Schmidt K., 2018). Ці молекулярні медиатори призводять до загибелі нейронів, ушкодження ГРБ та НСВ.

Механізми, які пов'язують нейродегенерацію і мікроангіопатію

Для виживання нейронів за діабету важить баланс нейропротекторів. На ранніх стадіях ДР погіршення регуляції основних нейротрофічних факторів, як-от пігментний епітеліальний фактор (PEDF), соматостатин, глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1), урівноважується посиленням регуляції VEGF та еритропоетину (Simó R., Hernández C., 2014, 2015). Згодом баланс порушується, що призводить до нейродегенерації сітківки (рис. 5).

Ці знахідки мають важливе терапевтичне значення. З'являється дедалі більше повідомлень про покращення нейропротекції в різних експериментальних моделях завдяки застосуванню інсуліну, PEDF, соматостатину, GLP-1, інгібіторів

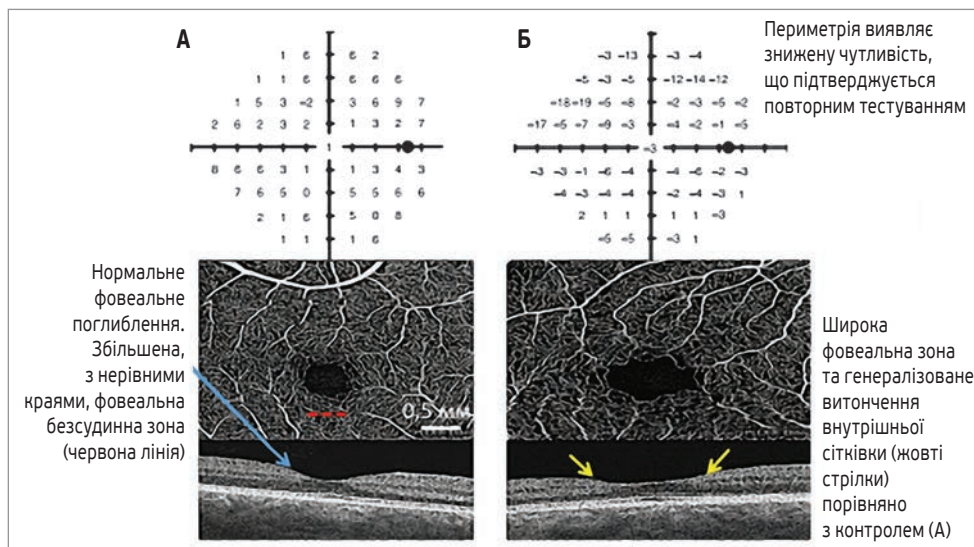


Рис. 3. Периметрія з відповідними ОКТА та ОКТ макули (неопубліковані дані T. Gardner, A. Amari)
Примітки: А – здорова жінка віком 58 років із гостротою зору 20/16; Б – жінка 62 років із 18-річним анамнезом діабету 2 типу, гострота зору 20/25 і гастропарез без клінічних виявів та порушень на флюоресцеїновій ангіограмі.

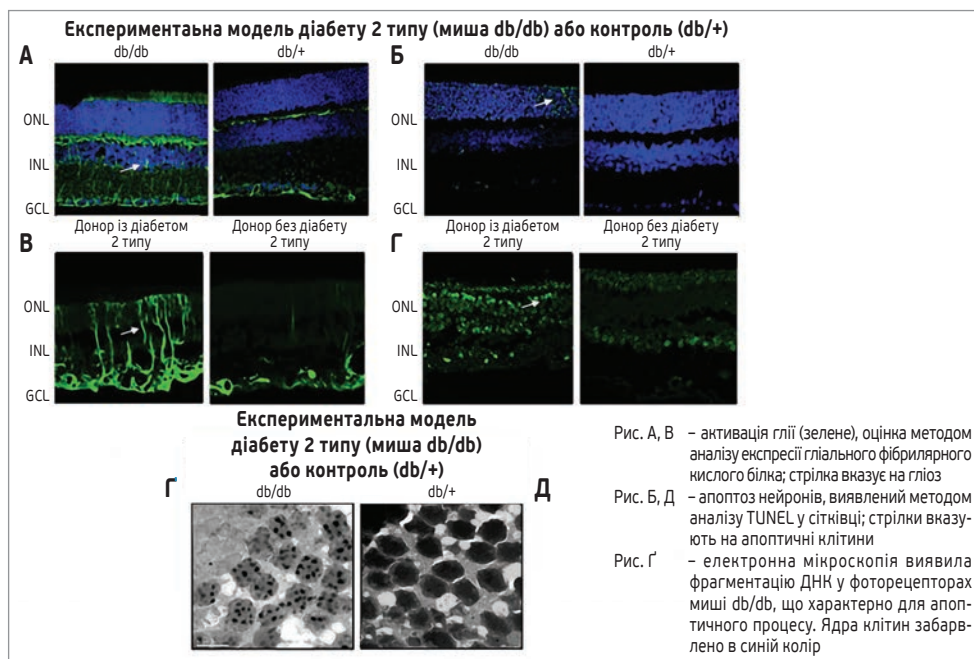


Рис. 4. Основні риси нейродегенерації: активація глії та апоптоз нейронів (рис. В: Carrasco et al., 2008; решта – з лабораторії R. Simó, неопубліковані)
Примітки: GCL – шар гангліозних клітин; INL – внутрішній ядерний шар; ONL – зовнішній ядерний шар.

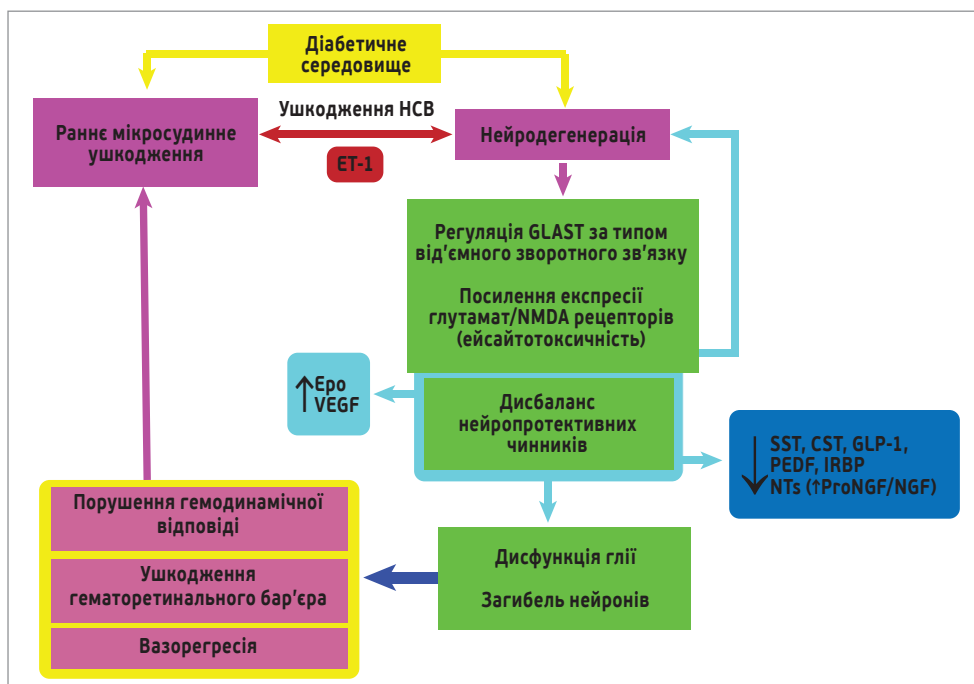


Рис. 5. Основні механізми зв'язку між нейродегенерацією і мікроангіопатією сітківки за діабету (Simó R., Hernández C., 2014)

Примітки: CST – кортистатин; EPO – еритропоетин; ET-1 – ендотелін-1; GLAST – глутамат аспартат транспортер; IRBP – міжфоторецепторний ретиноїд-зв'язувальний білок; NGF – фактор росту нерва; NMDA – N-метил-D-аспартат; NT – нейротрофін; ProNGF – попередник NGF; SST – соматостатин; VEGF – судинний ендотеліальний фактор росту.

дипептидилпептидази-IV (DPP-IV), еритропоетину та його аналогів (Fort P. et al., 2011; Liu X. et al., 2013; Hernández C. et al., 2013, 2016, 2017; Simó R., Hernández C., 2017; Sullivan T. et al., 2012; Busch S., 2014). Як свідчать результати клінічного дослідження EUROCONDOR (The European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy), місцеве введення соматостатину зупиняє прогресування початкової нейродисфункції за даними мФЕРГ (Simó R. et al., 2017).

Альтернативною терапевтичною мішенню є ендотелін-1 (ET-1), котрий зазнає апрогуляції за діабету (De Juan J. et al., 2000).

Подвійний шкідливий вплив ET-1 на судини і нейрони сітківки визначається здатністю зв'язуватися з ендотеліновими рецепторами A та B, що спричиняє звуження судин і вазорегресію та нейродегенерацію відповідно (Chou J. et al., 2014; Minton A. et al., 2012; Tonari M. et al., 2012). Тому блокада ET-1 може запобігти як мікроангіопатії, так і нейродегенерації.

Нейрони сітківки, зокрема фоторецептори, можуть бути важливим джерелом окисного стресу, що також спричиняє прозапальні зміни та призводить до вазорегресії (Du Y. et al., 2013; Liu H. et al., 2016). Так, фоторецепторні клітини

виділяють запальні продукти, які безпосередньо підвищують проникність ендотелію, а нейрони сітківки секретують молекули, як-от семафорин-3А, котрі сприяють дисфункції ГРБ і можуть призвести до ДНМ (Tonade D. et al., 2017; Cerani A. et al., 2013).

За даними електроретинографії та інших електрофізіологічних методів, у хворих на діабет без явної мікроангіопатії функцію сітківки порушено. До прикладу, у хворих на діабет 1 типу спостерігається нейроретинальна дисфункція в разі відсутності ушкодження ГРБ за даними флуорометрії склоподібного тіла (Reis A. et al., 2014). В експериментальних тваринних моделях діабету та у пацієнтів з діабетом 1 типу виявлено прогресуюче витончення внутрішньої сітківки за даними ОКТ, що не супроводжується зниженням щільності капілярів (Bogdanov P. et al., 2014; Sohn E. et al., 2016). Проспективні дослідження з використанням мФЕРГ показали, що подовження імпліцитного часу може бути предиктором явних судинних порушень у період від 1 до 3 років (Harrison W. et al., 2011; Ng J. et al., 2008). Проте цілковито виключити наявність субклінічного початкового ураження в учасників цих досліджень не можна, бо флюоресцеїнової ангіографії на початку дослідження не було. Отже, ці дані підвищують імовірність, але не доводять, що нейродегенерація сітківки випереджає судинні розлади. Сьогодні є обмаль надійних клінічних досліджень, які вивчали б нервово-судинні зв'язки. Нещодавнє рандомізоване плацебоконтрольоване дослідження II-III фази EUROCONDOR не виявило жодного ефекту двох нейропротекторів (бримонідину і соматостатину у формі очних крапель) у запобіганні мікросудинним порушенням або припиненні таких порушень. Утім, негативні результати можуть зумовлюватися коротким періодом спостереження, відмінностями у метаболічному контролі (середні показники HbA1c 7,1% у всіх досліджуваних групах) і значним відсотком пацієнтів, які не мали мікросудинних змін (Simó R. et al., 2017).

Як поєднано мікросудинні й нейронні компоненти?

Для інтеграції мікроангіопатії і нейропатії сітківки за діабетичного ураження очей термін ДР запропоновано замінити терміном діабетична хвороба сітківки – ДХС (Abramoff M. et al., 2018). Однак поки що немає опублікованих досліджень, які чітко описували б специфічні клітинні дефекти мікросудин або нейронів, що призводять до фенотипу ДР. Хоча декілька досліджень із застосуванням таких нейропротекторів, як агоністи GLP-1 та інгібітори DPP-IV, продемонстрували здатність зменшувати проникність судин у гризунів, не можна з певністю сказати, чим зумовлено цей ефект – нейропротекцією чи прямим впливом на судини (Hernández C. et al., 2016, 2017; Simó R., Hernández C., 2017). Останні результати дослідження EUROCONDOR показали, що значна частина пацієнтів із діабетом 2 типу мають ранні мікросудинні порушення без ознак нейродисфункції (Simó R. et al., 2017; Santos A. et al., 2017).

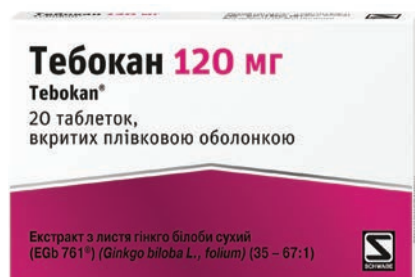
Отже, нейродегенерація не завжди є очевидною первинною подією в перебігу ДР. Імовірно, у певних підгрупах пацієнтів нейродегенерація може бути передвісником ДР. Проте нейродегенерацію і мікроангіопатію можуть спричиняти незалежні один від одного механізми. Це нове розуміння ДР наголошує на потребі кращого фенотипування та стратифікації пацієнтів із застосуванням не тільки методів оцінювання мікросудинних змін, а й функції сітківки. Щоб визначити те, які зміни є

Продовження на стор. 18.

From Schwabe Pharmaceuticals for patients care

Застосування препаратів стандартизованого екстракту гінкго дволопатевого (EGb 761®) у лікуванні помірних когнітивних порушень і деменції

Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, 47 млн осіб у світі страждають на деменцію й щороку реєструється майже 10 млн нових випадків цього захворювання (WHO, 2017). Однією з провідних причин зростання поширеності деменції є виражене старіння світової популяції (Jaul E., Barron J., 2017).



Зазвичай деменція розпочинається з помірних когнітивних порушень (ПКП): погіршення пам'яті, уваги, просторової орієнтації, мови тощо (Petersen R.C., 2000; Janoutová J. et al., 2015; Hadjichrysanthou C. et al., 2018). ПКП характеризуються як суб'єктивними скаргами, так і об'єктивними доказами наявності розладів когнітивних здібностей, а також помірними поведінковими та психологічними симптомами за відсутності підтвердження деменції (Grass-Kapanke B. et al., 2011; Petersen R.C. et al., 1999; Zaudig M., 2002). Найчастіша

ознака – погіршення пам'яті, хоча ПКП передбачають не лише амнестичні розлади, а й порушення уваги, процесів обробки інформації, візуально-просторових навичок (Dwolatzky T. et al., 2003). Суб'єктивні скарги на порушення пам'яті, навіть за відсутності її об'єктивного зниження, є потужним предиктором погіршення когнітивних здібностей і розвитку деменції в майбутньому (Schmand B. et al., 1997; Schofield P.W. et al., 1997; Geerlings M.I. et al., 1999).

В епоху поліпрагмазії та переважання синтетичними засобами підвищується інтерес лікарів і пацієнтів до природних засобів лікування (Wasik A., Antkiewicz-Michaluk L., 2017). Одним із найважливіших медикamentів рослинного походження, що застосовується в лікуванні деменції та ПКП, є стандартизований екстракт гінкго дволопатевого (Ginkgo biloba, EGB 761®). Найпотужнішу доказову базу має стандартизований EGB 761®. Цей засіб схвалений як фармацевтичний препарат ще 1967 р. Він містить приблизно 24% флавонових глікозидів (кверцетин, кемпферол, ізорамнетин) і 6% терпенолактонів (гінкголіди A, B та C; білобалід) (Kleijnen J., Knipschild P., 1992; Guang Y., 2008). Ці хімічні складники чинять низку окремих і синергетичних ефектів, які забезпечують загальну прокогнітивну дію EGB 761® (MacLennan K.M. et al., 2002; De Feudis F.V., Drieu K., 2000; Ahlemeyer B., Krieglstein J., 2003). Доклінічні дослідження свідчать, що за антиоксидантну дію екстракту переважно відповідають флавонові глікозиди (Pilijs V. et al., 2010), тоді як терпенові трилактони (передусім білобалід) реалізують нейропротекторний ефект і стимулюють регенерацію нервів (Singh S. et al., 2017). В основі нейрогенеративної дії стандартного EGB 761® лежить протидія зниженню мозкового нейротрофічного фактора, а також транспортерів норепінефрину й допаміну (Nam Y. et al., 2014; Tchantchou F., Pncao L., 2009; Tchantchou F. et al., 2007).

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому багатопроцентному дослідженні B. Grass-Kapanke та співавторів (2011) оцінювали клінічну ефективність і переносимість EGB 761® в осіб працездатного віку (45-65 років) із ПКП. Критеріями включення виступали суб'єктивні скарги на порушення пам'яті, уваги/концентрації, швидкості мислення тощо протягом щонайменше 3 міс; збережена загальна когнітивна функція (>23 бали за Короткою шкалою оцінки психічного статусу – MMSE); відсутність проявів деменції. Критеріями виключення були ішемічний інсульт упродовж 3 міс до рандомізації, специфічні неврологічні та психологічні розлади, рецидивна депресія чи тривожність в анамнезі, тяжкі соматичні захворювання, значне погіршення слуху та зору. Учасників рандомізували в групи 240 мг EGB 761® і плацебо щоранку протягом 12 тиж. Психометричне тестування проводилося на старті дослідження, через 4 та 12 тиж лікування. Між групами не було зафіксовано відмінностей за віком, антропометричними параметрами, статусом куріння та рівнем споживання алкоголю.

Середня оцінка за шкалою MMSE становила 27,9±1,2 у групі EGB 761® та 27,9±1,4 у групі плацебо. Після лікування в групі EGB 761® спостерігалася значна перевага над контрольною групою за результатами проведених когнітивних тестів, що свідчить про покращення пам'яті та концентрації уваги. В осіб, які приймали EGB 761®, фіксували краще негайне впізнавання облич за шкалою пам'яті Векслера, ніж у тих, хто приймав плацебо (середнє покращення на 4,11 бала проти 3,06), а також вищий результат за різними компонентами Віденської системи психодіагностичних тестів. Пацієнти, котрі підлягали терапії EGB 761®, були здатні утримувати в пам'яті більше інформації відповідно до результатів тестів негайного та відтермінованого пригадування. Автори також відзначили тенденцію до покращення якості життя за опитувальником SF-36 (The Short Form-36) у групі EGB 761®, що може служити доказом виявленого раніше сприятливого впливу стандартизованого екстракту на сферу емоцій і настрою (Schubert H., Halama P., 1993; Stocksmeier U., Eberlein M., 1992).

Що стосується безпеки схем лікування, то в кожній групі було зафіксовано по 32 побічні ефекти в 23 осіб. Найчастішими небажаними реакціями були шлунково-кишкові розлади (EGB 761® – 9 випадків; плацебо – 3), а також інфекції й інвазії (EGB 761® – 6 випадків; плацебо – 8).

Отже, в дослідженні виявлено стійкі переваги EGB 761® над плацебо щодо концентрації та робочої (оперативної) пам'яті. Ефект був більш вираженим у хворих із тяжкими вихідними ПКП. Це можна пояснити тим, що за умови мінімального погіршення когнітивних функцій важко виявити поліпшення за допомогою стандартних недостатньо чутливих методів.

Висновки

1. ПКП (незначні розлади пам'яті, уваги, концентрації) супроводжуються зростанням ризику розвитку деменції.
2. Ознакою ПКП є суб'єктивні й об'єктивні симптоми розладів когнітивної функції, котрі, однак, не відповідають діагностичним критеріям деменції.
3. Серед медикamentів природного походження важливе місце посідає стандартизований екстракт гінкго дволопатевого EGB 761®, прийом якого сприяє поліпшенню пам'яті та концентрації уваги.

На фармацевтичному ринку України представлений препарат Тебокан 120 мг (Schwabe, Німеччина), в 1 таблетці котрого міститься 120 мг стандартизованого EGB 761®. Механізми дії Тебокану включає: покращення реологічних властивостей крові й оптимізацію забезпечення мозку киснем і глюкозою; протидію агрегації еритроцитів; стимуляцію вивільнення оксиду азоту з подальшою вазодилатацією; зниження проникності судинної стінки; антитромботичну, антиоксидантну, антигіпоксичну та протизапальну дії. Застосування Тебокану 120 мг по 1 таблетці 2 р/добу впродовж щонайменше 3 міс дає змогу відчутно покращити когнітивні здібності.

Підготувала Лариса Стрільчук



Нейродегенерація за діабетичної ретинопатії

Продовження. Початок на стор. 16.

первинними – дисфункція нейронів чи судин, треба враховувати порівнянню чутливість методів, застосовуваних для оцінки зазначених змін. Тому потрібні перспективні дослідження з використанням нових технологій, як-от мікропериметрія очного дна, ОКТА, оксиметрія на основі ОКТ.

Слід зазначити, що ДР може бути наслідком множинних метаболічних порушень, які залежать від тяжкості й тривалості діабету і модулюються наявністю артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, системного запалення та хронічної хвороби нирок. Значна схожість фенотипів діабетичної і променевої ретинопатії свідчить про те, що сітківка має обмежену систему засобів реагування на різні шкідливі впливи. З огляду на докази (здобуті як в експериментальних моделях, так і у хворих на діабет) на користь того, що нейродегенерація є ранньою подією в сітківці, можна припустити, що активація глії та посилення апоптозу нейронів бувають у більшості людей із тривалим перебігом діабету. Очевидно також, що у цієї підгрупи постануть мікросудинні порушення, чинниками яких є активація глії і нейродегенерація. Проте на пізніх стадіях ці два патофізіологічні процеси можуть розвиватися незалежно один від одного.

Нейродегенерація сітківки як біомаркер нейродегенеративних захворювань

Численні епідеміологічні дослідження показали, що люди з діабетом 2 типу мають значно вищий ризик нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера. Онтогенетично сітківка походить із тканин мозку, що може забезпечити легкодоступний неінвазивний спосіб дослідження патології центральної нервової системи – «око як вікно в мозок». Тож можна стверджувати, що за нейродегенерації мозку аналогічний процес відбувається в сітківці. Відомо, що індукована діабетом нейродегенерація сітківки і хвороба Альцгеймера мають декілька спільних патогенетичних механізмів, як-от порушення посилення інсулінових сигналів, запалення низької активності, нагромадження кінцевих продуктів глікування та посилення окисного стресу (Simó R. et al., 2017). Виявлено також кілька патогенетичних шляхів, які спрацьовують у мозку в осіб з нейродегенеративними хворобами та в сітківці хворих на діабет 2 типу (Sundstrom J. et al., 2018).

Сучасні методи нейровізуалізації, зокрема МРТ, не можуть виявити тонких субклінічних змін у мозку (роздільна здатність <100-500 мкм); вивченню нейродегенеративних процесів сприяє ОКТ (Cheung C. et al., 2017). Виявлено, що чутливість сітківки, визначена за допомогою мікропериметрії, значно корелює з показниками нейродегенерації мозку та когнітивним статусом (Ciudin A. et al., 2017). Тож оцінка чутливості сітківки може бути корисним біомаркером виявлення осіб із діабетом 2 типу та високим ризиком хвороби Альцгеймера.

Когнітивна дисфункція зменшує прихильність до лікування, погіршує контроль діабету, підвищує ризик тяжкої гіпоглікемії і госпіталізації. Рання діагностика когнітивних порушень є корисною ще й тому, що дає змогу персоналізувати підхід до лікування хворих

на діабет 2 типу. За рекомендаціями ААД (2013), лікування діабету потребує індивідуалізації з урахуванням когнітивної здатності пацієнта.

Перспективи дослідження і лікування

Діабет спричиняє не тільки класичну мікроангіопатію сітківки та ДНМ, а й нейродегенерацію. Ці процеси тісно пов'язані з прогресуючим порушенням НСВ сітківки. Дисфункція глії відіграє вирішальну роль у порушенні нервово-судинних зв'язків і сприяє раннім мікросудинним розладам. Нейродегенерація є ранньою подією за ДР, але зв'язок її з виникненням і прогресуванням мікроангіопатії залишається нез'ясованим. Треба тривалих клінічних досліджень із використанням високочутливих нових технологій у поєднанні з удосконаленням стратифікації учасників.

Важливо також вивчити наслідки прогресуючої нейродегенерації сітківки за діабету, навіть коли немає клінічно значущої ДР (Abramoff M. et al., 2018). У хворих на діабет без ознак ДР утрата нейроретинальної товщини (шар нервових волокон, гангліозних клітин та внутрішній плексиформний шар) становить близько 0,54 мкм на рік (Sohn E. et al., 2016). За 10 років це 5,4 мкм, що еквівалентно втратам за тяжкої глаукоми. Утрата нейронів знижує сенсорну здатність і якість життя, тож важливо проводити періодичне оцінювання нейродегенерації/нейродисфункції у хворих на діабет.

Поява нейропротективних препаратів для лікування ДР передбачає обстеження пацієнтів на нейродисфункцію сітківки, щоб визначити осіб, яким цей різновид терапії буде корисним. Оцінка нейродегенерації сітківки може бути важливим показником когнітивного статусу і ризику деменції.

Отже, за діабету відбувається дисфункція глії, нейронів та дрібних судин сітківки, що відіграє важливу роль у постанні ДР. Критичною кінцевою точкою є нейродегенерація сітківки. Це рання подія в патогенезі ДР, а потенційними механізмами її є хронічне запалення, активація імунних клітин, позаклітинне нагромадження глутамату і дисбаланс місцевого утворення нейротрофічних факторів. Відмітними рисами нейродегенерації є активація глії та апоптоз нейронів, а до потенційних наслідків зараховують ушкодження НСВ та ГРБ, зниження якості життя наслідком характерних порушень зору й ризик хвороби Альцгеймера. Нейродегенерація є мішенню нейропротекції, незалежно від потенційного впливу на мікроангіопатію. Старі схеми класифікації ДР, які ґрунтуються виключно на якісному оцінюванні мікросудинних порушень, варто замінити надійними кількісними показниками, що відбивають прогресуючу дисфункцію НСВ. Треба додаткових інтервенційних досліджень, спрямованих на вивчення патогенетичних шляхів, які впливають на НСВ, що забезпечить як вазо-, так і нейропротекцію і дасть змогу запропонувати своєчасний ефективний персоналізований підхід до лікування цієї хвороби.

Підготувала Ольга Королюк



С.Г. Гусейнова, С.С. Имамвердиева, Э.Э. Мустафаева, М.Ю. Мамедова, К.Н. Юсифова. НИИ медицинской реабилитации МЗ Республики Азербайджан

Эффективность применения интерференцтерапии в комплексе с пиримидиновыми нуклеотидами у больных вертеброгенными радикулопатиями

Вертеброгенные болевые синдромы занимают одно из ведущих мест во всех странах мира как по распространенности, так и по количеству дней нетрудоспособности. Наиболее частой формой вертеброгенных болевых синдромов являются дискогенные радикулопатии, характеризующиеся болевыми, моторными и вегетативными нарушениями, обусловленными поражением корешков спинного мозга.

Все более важным терапевтическим направлением в лечении заболеваний периферической нервной системы становится применение физиологических пиримидиновых нуклеотидов (ПН). Исследования последних лет продемонстрировали явный рост потребности в ПН в случае поражения периферических нервов [6]. Доказано, что применение нуклеотидов уридина трифосфата и цитидина монофосфата значительно ускоряет регенерацию нервных путей после травматического разрушения ткани [7, 8], влияет на синтез нуклеиновой кислоты в миелиновых оболочках и метаболические пути, продуцирующие энергию.

Целью исследования являлось клинико-нейрофизиологическое обоснование комбинированного применения Нуклео ЦМФ форте и интерференцтерапии (ИТ) в комплексном лечении больных вертеброгенными радикулопатиями (ВР).

Материал и методы

Под наблюдением находилось 60 пациентов в возрасте 29-56 лет с ВР, развившимися на фоне остеохондроза позвоночника. Длительность заболевания составляла 1-3 нед. У всех пациентов выявлены корешковые синдромы в виде монорадикулярного синдрома – у 45 больных (LV-корешок – у 21, SI-корешок – у 24 больных) и бирадикулярного синдрома – у 15 больных (LV- и SI-корешки). У 25 больных корешковый синдром был правосторонним, у 29 – левосторонним и у 6 – двусторонним.

Все больные были разделены на 2 группы. Больные 1-й группы (n=40) получали процедуры ИТ в комплексе с внутримышечной инъекцией Нуклео ЦМФ форте в течение 15 дней, затем капсулы этого же препарата перорально (по 1 капсуле 2 р/день) в течение 1 мес. Больные 2-й группы (n=20) получали только процедуры ИТ от аппарата «Superkaup» (Япония) паравертебрально на поясничный отдел позвоночника, соответствующую нижнюю конечность в течение 15 дней. Все клинические и параклинические исследования проводили до лечения, на 15-й день и в конце лечения.

Результаты

Проводимое лечение способствовало снижению выраженности болевого синдрома и регрессу неврологических симптомов. Выраженность болевого синдрома снизилась в обеих группах: в 1-й группе с $4,65 \pm 0,30$ до $1,90 \pm 0,35$ мс ($p < 0,001$), во 2-й группе с $4,70 \pm 0,35$ до $2,75 \pm 0,41$ мс. Наиболее выраженный регресс болевого синдрома наблюдался в 1-й группе, о чем свидетельствовало значительное снижение индекса боли у больных этой группы как после I (с $18,4 \pm 1,5$ до $9,4 \pm 0,9$ балла), так и после II (с $9,4 \pm 0,9$ до $5,25 \pm 0,8$ балла) этапа лечения. Наряду с этим отмечалось сужение области иррадиации болей, уменьшение их продолжительности, что способствовало улучшению трудовой активности больных. Благодаря ослаблению болей также уменьшались статико-динамические нарушения, сколиоз, мышечная ригидность, увеличивался объем движений в поясничном отделе позвоночника, улучшалась

походка, сократились зоны гипестезии. Следует отметить, что подобные изменения были наиболее выражены в 1-й группе больных, особенно после II этапа лечения. Наблюдалось снижение выраженности симптома Ласега. Так, после лечения угол появления болей составил в 1-й группе $65,9 \pm 2,1^\circ$, во 2-й группе – $74,5 \pm 1,9^\circ$.

Регресс болевого синдрома способствовал повышению качества жизни (КЖ) у наблюдаемых пациентов. Наиболее выраженная положительная динамика касалась показателей, отражающих бытовую и физическую активность больных. Высокодостоверная динамика показателей КЖ наблюдалась в 1-й группе, преимущественно после II этапа лечения. Интегральный показатель КЖ существенно снизился к концу курса лечения.

У больных с повреждением как LV-, так и SI-корешка выявлено статистически достоверное снижение показателя Nmax/Mmax (соотношение амплитуды рефлекторного мышечного ответа (Н-рефлекс) и амплитуды прямого вызванного мышечного ответа (М-ответ)). Повторные электронейромиографии свидетельствовали о положительной динамике изучаемых показателей под влиянием проводимого лечения (рис.).

В результате лечения значимых изменений в показателях длительности и амплитуды М-ответа не обнаружено. В 1-й группе больных с поражением LV-корешка достоверное нарастание скорости проведения импульса по эфферентным волокнам (СПИэфф) малоберцового и большеберцового нервов ($p < 0,05$) выявлялось лишь после II этапа лечения. В данной группе у больных с поражением SI-корешка после I этапа лечения выявлено нарастание СПИэфф малоберцового нерва от $52,0 \pm 0,9$ до $54,4 \pm 1,2$ м/с ($p < 0,05$). У лиц, получавших курс ИТ в комплексе с препаратом Нуклео ЦМФ форте, к концу II этапа лечения отмечено достоверное повышение СПИэфф малоберцового и большеберцового нервов ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), а у больных 2-й группы значимых изменений со стороны СПИ не обнаружено.

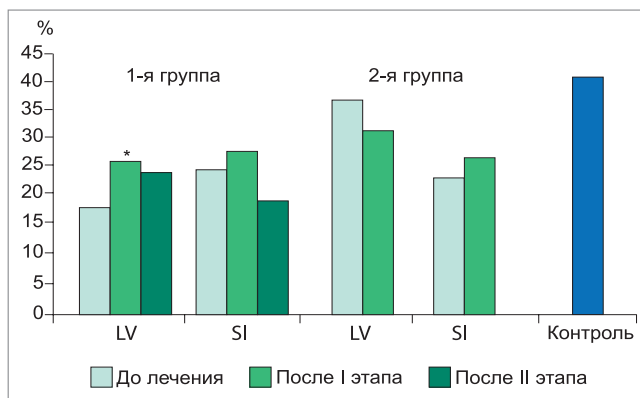


Рис. Динамика показателей Н-рефлекса (Nmax/Mmax) под влиянием лечения

Комплексное лечение благоприятно влияло и на афферентное звено нейромоторного аппарата. Об этом свидетельствовало достоверное нарастание СПИ по афферентным волокнам икроножного нерва ($p < 0,05$) у больных с повреждением LV- и SI-корешков; влияние ИТ на проводящую функцию чувствительного икроножного нерва было несущественным.

Особый интерес заслуживает динамика показателей моноси-наптического Н-рефлекса под влиянием проводимого лечения. Выраженная положительная динамика этих показателей отмечалась у пациентов, получавших Нуклео ЦМФ форте в комплексе с ИТ (рис.): повышение амплитуды Н-рефлекса и М-потенциала ($p < 0,05$), а также соотношения Nmax/Mmax ($p < 0,05$), которое было более выраженным у больных с радикулопатиями LV-корешка. Полученные результаты свидетельствуют о положительных изменениях в афферентном и эфферентном звеньях нейромоторного аппарата, а также в функциональном состоянии спинальных альфа-мотонейронов под влиянием проводимого лечения.

Обсуждение

Применение Нуклео ЦМФ форте в комплексе с ИТ у больных ВР благоприятно влияет на клиническое течение болезни, оказывает более выраженное анальгетическое действие, способствует регрессу клинических проявлений и улучшению КЖ, что подтверждается положительной динамикой основных клинических показателей и данных клинических шкал и тестов. Полученные данные позволяют раскрыть также некоторые особенности механизма действия применяемого метода лечения. Так, выявленная картина динамики нейрофизиологических показателей указывает на то, что в основе лечебного действия комплексного применения Нуклео ЦМФ форте и ИТ лежит улучшение в афферентном и эфферентном звеньях нейромоторного аппарата, а также функционального состояния спинальных альфа-мотонейронов, связанное с ускорением регенеративных процессов. Известно, что Нуклео ЦМФ форте и ИТ оказывают стимулирующее действие на нейрорегенераторные процессы [8].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что их комплексное применение у больных ВР способствует усилению и ускорению регенераторных процессов в миелиновой оболочке и аксонах периферических нервов. Можно полагать, что активизация регенераторных процессов связана также с возникающим под влиянием Нуклео ЦМФ форте восстановлением некоторых морфологических элементов нервной системы, с нормализацией синтеза сложных липидов, участвующих в клеточном метаболизме и синтезе веществ для структурного восстановления периферических нервов. В связи с этим можно считать, что применение нейротропной фармакотерапии в комплексе с физиотерапией способствует оптимизации лечебной тактики у больных ВР и направлено на улучшение качества проводимого лечения, уменьшение количества применяемых нестероидных противовоспалительных средств и частоты рецидивов заболевания, а также на повышение качества жизни больных. Включение в комплексную терапию больных ВР на всех этапах лечения препарата Нуклео ЦМФ форте можно считать оправданным.

Список литературы находится в редакции.



Нуклео ЦМФ ФОРТЕ

ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

Показання. Лікування невропатій кістково-суглобового (ішіас, радикуліт), метаболічного (алкогольного, діабетичного поліневропатія), інфекційного походження (оперізувальний лишай) та паралічів Белла. Невралгії лицьового, трищелевого, мікроберна невралгії, люмбаго.

Побічні реакції. Не були описані. У осіб з підвищеною чутливістю можливі алергічні реакції, виключаючи висипи, свербіж шкіри, гіперемію шкіри.

Протипоказання. Відомі алергічні реакції на окремі компоненти препарату.

* Pankiv VI. Clinical experience of Nucleo CMP Forte use in diabetic polyneuropathy [Article in Ukrainian] Int. Journal Endocrinol. 2008;6(18):23-25

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики

Р.П. № UA/3396/01/01

Р.П. № UA/3396/02/01

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

ferrer

Знеболення при гострих ураженнях кістково-м'язової системи: усвідомлений вибір препарату та шляху його введення

Швидке й ефективне знеболення є одним із клінічних пріоритетів у практиці невідкладної медицини, й насамперед це стосується надання медичної допомоги пацієнтам із гострими травматичними ураженнями кістково-м'язової системи. Протягом останніх років спостерігається очевидний зсув парадигми знеболення в бік ширшого застосування неопіоїдних аналгетиків, таких як нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і парацетамол, які позбавлені ризику розвитку залежності та низки інших характерних для опіоїдів небажаних явищ (Todd K.H., 2017; Casamayor M. et al., 2018).

Серед НПЗП, що найчастіше використовуються з метою невідкладного знеболення при гострих ураженнях кістково-м'язової системи, безумовне лідерство належить диклофенаку, котрий характеризується вираженою знеболювальною, протизапальною та жарознижувальною дією. Саме до цього препарату, який за три десятиліття успішного застосування у світовій клінічній практиці здобув статус золотого стандарту симптоматичного лікування хронічних запальних і дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату (передусім остеоартриту, остеохондрозу та ревматоїдного артриту), сьогодні прикута увага як до потужного аналгетичного ефекту, так і до потенційних ризиків. Нині диклофенак призначається також із метою усунення гострого болювого синдрому після травм та операцій, при міалгіях і невралгіях, подагрі, мігрені, дисменореї тощо.

Важливою перевагою диклофенаку є добре відомий і досконально вивчений механізм його дії. Протизапальна дія диклофенаку реалізується шляхом інгібування циклооксигенази (ЦОГ): він пригнічує обидві ізоформи цього ферменту (ЦОГ-1 і ЦОГ-2), зменшуючи синтез простагландинів (найперше PGE_2) та тромбоксану. При цьому встановлено, що диклофенак у 4 рази більш селективний щодо ЦОГ-2, ніж інші НПЗП. Однак, як зазначено в роботі T.D. Warner і співавт. (1999), його терапевтичні концентрації (тобто IC_{50}) також інгібують 70% ЦОГ-1, що може пояснювати збалансований ефект стосовно ризику кардіоваскулярних небажаних явищ (Atzeni F. et al., 2018). Остання обставина є особливо важливою, оскільки саме питання кардіоваскулярної безпеки тривалого застосування селективних інгібіторів ЦОГ-2 останніми роками викликає істотне занепокоєння фахівців. Окрім блокади ЦОГ, диклофенак також блокує 5-ліпоксигеназу, зменшуючи продукцію прозапальних лейкотрієнів. Отже, диклофенак ефективно пригнічує активність як циклооксигеназного, так і ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, завдяки чому швидко знижуючи інтенсивність запалення.

На додачу до вираженого впливу на запалення диклофенаку натрію притаманний потужний аналгетичний ефект, який і зумовлює дедалі ширше застосування цього НПЗП з метою купірування гострих болювих синдромів. Антиноцицептивна дія диклофенаку реалізується як через центральні, так і через периферичні механізми, не пов'язані з його впливом на запалення (рис.).

Периферичні механізми знеболювальної дії диклофенаку, крім потужного інгібування активності ЦОГ у тканинах, включають зменшення кількості сенситизованих периферичних болювих рецепторів завдяки стимуляції сигнального шляху L-аргінін – оксид азоту (NO) – циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ) (Tonussi C.R., Ferreira S.H., 1994) та активації відкриття АТФ-чутливих калієвих каналів (Alves D.P. et al., 2004). Центральні механізми реалізації аналгетичної активності диклофенаку включають збільшення концентрації β -ендорфіну (Martini A. et al., 1984) та послаблення гіпералгезії, опосередкованої NMDA-рецепторами (Dong X.D., 2009). Крім того, наукові дослідження останнього десятиріччя виявили низку раніше невідомих механізмів реалізації терапевтичних ефектів диклофенаку. До них насамперед належать здатність зменшувати продукцію субстанції P (запальний нейропептид), інгібувати γ -рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR- γ), блокувати кислотн-чутливі іонні канали (ASIC3 та ASIC1a), зменшувати синтез інтерлейкіну-6 (Gan T.J., 2010). Ці нові дані свідчать про мультимодальний характер фармакологічної дії диклофенаку, котрий може сприятливо

позначатися на профілі його безпеки при застосуванні в реальній клінічній практиці.

Вибір препарату диклофенаку

Диклофенак – надзвичайно популярний препарат як серед лікарів, так і серед пацієнтів. Обсяги його щорічної реалізації з урахуванням усіх лікарських форм істотно перевищують такі будь-яких інших НПЗП. На фармацевтичному ринку України наразі зареєстрована величезна кількість (близько 140) генеричних препаратів диклофенаку в різних лікарських формах. Цілком зрозуміло, що далеко не всі вони мають доведену еквівалентність оригінальному препарату й апріорно високу якість фармацевтичної сировини. Крім того, при порівнянні складу різних препаратів диклофенаку звертають на себе увагу відмінності в якісному складі допоміжних речовин, котрі, як відомо, можуть істотно впливати на показники фармакокінетики діючої речовини (наприклад, на швидкість вивільнення в шлунково-кишковому тракті, швидкість і повноту абсорбції тощо). Чи може лікар-практик самостійно об'єктивно оцінити якість кожного з цих 140 препаратів – питання риторичне. Саме тому, обираючи доступні за ціною генерики диклофенаку, варто зважати на репутацію виробника та наявність цього препарату на європейському фармацевтичному ринку, вимоги до реєстрації лікарських засобів на якому є суворішими. Серед високоякісних препаратів диклофенаку, що здобули довіру європейських та українських лікарів, на особливу увагу заслуговує диклофенак натрію компанії Berlin-Chemie (Німеччина) – він представлений у різних лікарських формах і дозуваннях під торговою маркою Диклоберл®. Беззаперечними перевагами препаратів лінійки Диклоберл® є:

1. Наявність різних лікарських форм випуску та дозувань:
 - Диклоберл® N 75 – розчин для ін'єкцій 75 мг / 3 мл;
 - Диклоберл® ретард – капсули тверді пролонгованої дії 100 мг;
 - Диклоберл® 100 – супозиторії 100 мг.
 - Диклоберл® 50 – супозиторії 50 мг.
2. Швидке настання протизапального та знеболювального ефектів.
3. Значна тривалість дії (при застосуванні пролонгованих форм).
4. Можливість комбінування пероральних форм із ректальними супозиторіями й ін'єкціями для максимальної індивідуалізації терапії.

Диклоберл® N 75 (диклофенак у формі ін'єкцій) переважно застосовують тоді, коли на перший план виходить потреба в швидкому настанні знеболювального ефекту, тобто при гострих болювих синдромах. Ретардна форма диклофенаку натрію (капсули Диклоберл® ретард) забезпечує пролонговану дію та застосовується 1 раз на добу, покращуючи комплаєнс. Окрім власне фармакологічних властивостей диклофенаку, перевагою капсул Диклоберл® ретард є раціонально підібраний склад допоміжних речовин їхньої оболонки. Зокрема, амонійно-метакрилатний сополімер (тип А) «покриває» диклофенак і забезпечує його всмоктування саме в тонкій кишці, де цей процес є найактивнішим. Вказана речовина починає розчинятися при тих значеннях pH, які характерні для тонкої кишки. При цьому амонійно-метакрилатний сополімер є хімічно інертним і виводиться природним шляхом у первинному, неметаболізованому вигляді, не чинячи негативного впливу на організм людини.

Лікарська форма диклофенаку у вигляді супозиторіїв (Диклоберл® 100 та Диклоберл® 50) дає змогу уникнути ефекту першого проходження через печінку, забезпечує швидку й незалежну від прийому їжі абсорбцію препарату та може застосовуватися в пацієнтів, які внаслідок тих чи інших причин не можуть приймати препарат перорально. При застосуванні ректальних супозиторіїв Диклоберл® максимальна концентрація диклофенаку в плазмі крові досягається швидше (через 1 год), аніж при прийомі капсул пролонгованої дії (2-3 год). Отже, їх використання може мати переваги саме при гострому болювому синдромі (наприклад, у післяопераційний період, при дисменореї, нападі подагри, мігрені). Наявність двох дозувань препарату у формі ректальних супозиторіїв (100 та 50 мг) дозволяє легко підібрати оптимальну добову дозу та режим застосування в залежності від інтенсивності болювого синдрому й запланованої тривалості лікування (загальна добова доза диклофенаку – 150 мг).

Застосування різних лікарських форм диклофенаку при гострих ураженнях кістково-м'язової системи: дані нового дослідження

Найчастішими шляхами введення диклофенаку в реальній клінічній практиці залишається пероральний і внутрішньом'язовий – саме вони

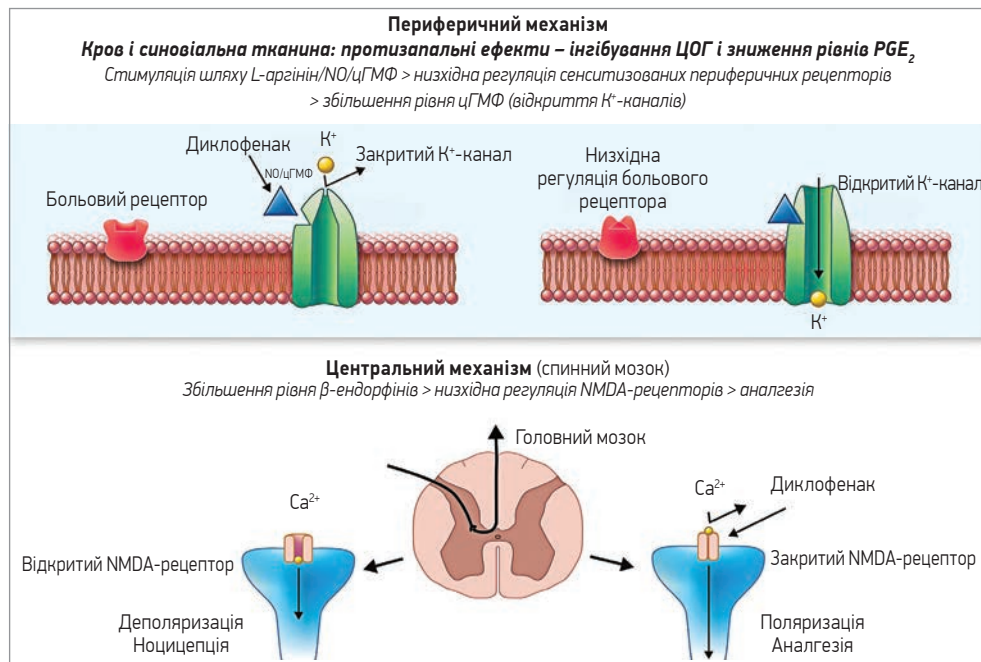
є оптимальними в практиці невідкладної медицини при гострих ураженнях кістково-м'язової системи. Хоча висока аналгетична та протизапальна ефективність диклофенаку вже давно не викликає в лікарів жодних сумнівів, питання про необхідність її прямого порівняння при застосуванні препарату в різних лікарських формах у рамках відповідно спланованих великих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) донедавна залишалось відкритим. Відповідь на нього більшою мірою стосувалася «мистецтва лікування», ніж доказової медицини, оскільки таких досліджень із застосуванням одного й того самого НПЗП було вкрай недостатньо. Попередні дослідження, котрі порівнювали різні шляхи введення НПЗП, вказували на те, що пероральний прийом цих препаратів не поступається внутрішньом'язовому введенню стосовно досягнення ефективної аналгезії. Проте в цих дослідженнях використовувалися два різні типи НПЗП.

У цьому контексті значну зацікавленість фахівців закономірно викликали результати проспективного подвійного сліпого РКД із подвійним маскуванням, у ході якого порівнювали ефективність купірування гострого болювого синдрому в дорослих із травматичними пошкодженнями кістково-м'язової системи за допомогою парентерального введення диклофенаку натрію чи його перорального прийому. Зовсім нещодавно вони були надруковані на сторінках авторитетного фахового видання Emergency Medicine Journal міжнародною групою вчених (Qureshi I. et al., 2019). Загалом у дослідження було включено 300 осіб віком від 18 до 65 років, які були госпіталізовані у відділення невідкладної терапії протягом перших 24 год від моменту настання гострого ушкодження кістково-м'язової тканини. Вони були рандомізовані в 2 рівні групи: одні (n=150) з метою знеболення отримували внутрішньом'язову ін'єкцію диклофенаку (75 мг) і плацебо перорально, а інші (n=150) – диклофенак перорально (100 мг) у поєднанні з внутрішньом'язовим введенням розчину плацебо. Як первинна кінцева точка розглядалася частка учасників у кожній групі, в яких на тлі призначеного лікування вдавалось досягти зменшення інтенсивності болювого синдрому щонайменше на 50% через 30 хв після отримання диклофенаку в призначеній їм лікарській формі. Ця первинна кінцева точка була досягнута в 99,3% пацієнтів (95% ДІ від 96,3 до 100) у групі внутрішньом'язового введення диклофенаку й у 86,7% пацієнтів (95% ДІ від 80,2 до 91,7) у групі перорального прийому. З точки зору оцінки безпеки важливо, що в жодній групі не було зареєстровано небажаних явищ.

Таким чином, у цьому РКД було виконане порівняння раннього постмедикаційного ефекту диклофенаку при його внутрішньом'язовому та пероральному введенні. Отримані результати засвідчили, що внутрішньом'язове введення асоційоване з більшою ймовірністю досягнення успіху за критерієм зменшення інтенсивності болю на 50% від початкової, а також із більшою загальною ефективністю в перші 30 хв після введення (різниця абсолютного ризику – 12,7%). Проте автори дослідження зазначають, що в певних клінічних обставинах (ураховуючи час на приготування до виконання ін'єкції та наявність відповідного персоналу) перевагу можна віддавати й пероральному прийому диклофенаку.

Отже, зважаючи на складний етіопатогенез гострого болювого синдрому при ураженнях кістково-м'язової системи, що включає периферичні та центральні механізми формування відчуття болю, мультимодальний механізм антиноцицептивної та протизапальної дії диклофенаку є особливо затребуваним в умовах надання невідкладної медичної допомоги. Вибір препарату диклофенаку, який має максимально широкий діапазон лікарських форм (наприклад, препаратів лінійки Диклоберл®), дає лікарю змогу продемонструвати «мистецтво лікування» та на практиці реалізувати індивідуальний підхід до ведення кожного пацієнта.

Підготувала Анжела Томічева



Діагностична і лікувальна тактика при вентилятор-асоційованому трахеобронхіті: бути чи не бути антибіотикотерапії?

Проведення інтубації та механічної вентиляції легень (МВЛ) у 6-20 разів підвищує ризик інфікування нижніх дихальних шляхів (НДШ) та виникнення вентилятор-асоційованих інфекцій – трахеобронхіту (ВАТБ) або пневмонії (ВАП). Ризик інфекції прямо пропорційний тривалості перебування в інтенсивній терапії (ІТ), а смертність інфікованих пацієнтів удвічі вища, ніж неінфікованих (EPIC II Group of Investigators, 2009).

Найбільш несприятливий прогноз у пацієнтів із сепсисом, серед яких умирає кожен четвертий (Vincent J. et al., 2014). Респіраторні інфекції спричиняють половину всіх призначень антибіотиків в ІТ (Alves A., Pereira J., 2018). Необґрунтоване парентеральне застосування антибіотиків широкого спектра підвищує ризик реакцій гіперчутливості (анафілаксія, токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром), специфічної токсичності, дисфункції мітохондрій з окисним пошкодженням та несприятливої взаємодії з іншими лікарськими засобами, а також дисбіозу з тривалим порушенням мікробіомів кишечника і легень, що також підвищує схильність до інфекцій, зокрема й до пневмонії (Budden K. et al., 2017; McAleer J., Kolls J., 2018; Hakansson A. et al., 2018). Та найбільшою проблемою є виникнення резистентності мікробів, насамперед мульти- або тотальнорезистентних штамів. Резистентні до колістину грамнегативні бактерії нечутливі практично до всіх доступних на сьогодні антибіотиків (Kollef M., 2016). Цей огляд присвячено проблемі діагностики й лікування ВАТБ, тактику ведення якого досі чітко не визначено.

Щодо **визначення ВАТБ** немає єдиної думки. Більшість авторів пропонують діагностичні критерії, підсумовані в таблиці 1, які часто перекривають критерії ВАП (Nseir S. et al., 2002; ATS/IDSA guideline, 2005; Craven D. et al., 2009; Dallas J. et al., 2011). Дехто з авторів за обов'язковий критерій має гнійний характер ендотрахеального аспірату (ЕТА): ≥ 25 нейтрофілів і ≤ 10 плоских епітеліальних клітин у полі зору при малому збільшенні (Martin-Loeches I. et al., 2015). Не визначено потреби мікробіологічного дослідження (Torres A. et al., 2009). Часто ВАТБ ставлять як альтернативний діагноз через брак чітких діагностичних критеріїв ВАП (ATS/IDSA guideline, 2005).

Епідеміологія. Поширеність ВАТБ наближена до ВАП, більше того, трахеобронхіт може перейти у пневмонію, що трапляється у 12,2-34% пацієнтів. За даними літератури, частота ВАТБ коливається від 1,4 до 16,7% (Agrafiotis M. et al., 2010; Dallas J. et al., 2011; Shahin J. et al., 2013).

У зв'язку з тим, що цей стан перешкоджає самостійному диханню та екстубації, а також через імовірність пневмонії, пацієнти з ВАТБ зазвичай потребують тривалішої МВЛ і перебування в ІТ (Craven D. et al., 2013; Karvouniaris M. et al., 2013; Martin-Loeches I. et al., 2015). Щодо впливу ВАТБ на смертність, то в літературі є дані як про її підвищення, особливо при виникненні ВАП, так і про відсутність суттєвого збільшення летальності (Nseir S. et al., 2002; Agrafiotis M. et al., 2010; Martin-Loeches I. et al., 2015).

Етіологія. Найчастіше ВАТБ спричиняють грамнегативні бактерії – *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Escherichia coli* та *Legionella pneumophila*. Серед грампозитивних переважають метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pneumoniae* (Bouza E. et al., 2003; Martin-Loeches I. et al., 2015). Досить часто ВАТБ спричиняють мультирезистентні штами бактерій (Craven D., Hjalmarson K., 2010; Dallas J. et al., 2011). Украй рідко причиною ВАТБ можуть бути гриби роду *Candida* або віруси, зокрема вірус простого герпесу, проте ці випадки здебільшого не призводять до ВАП (Luyt C. et al., 2007).

Патофізіологія. Тривалість МВЛ >48 год підвищує тиск у дихальних шляхах, зумовлює пошкодження легень, суттєво збільшує ризик респіраторного дистрес-синдрому (РДС) та інфікування НДШ (Jia X. et al., 2008). Ендотрахеальна трубка (ЕТ) створює бактеріям з носоглотки, приносівих пазух, ротової порожнини і шлунково-кишкового тракту зручний, легкий, односторонній шлях до НДШ, що сприяє їх колонізації бактеріями (Chastre J., Fagon J., 2002; Craven D., 2006). Ризик ще вищий за умов застосування седативних засобів та недостатнього відсмоктування вмісту ЕТ (Craven D. et al., 2009). Бактерії можуть потрапити у НДШ з контамінованими матеріалами, наприклад з конденсатом вентилятора, аерозолем небулайзера, емболами з біоплівки ЕТ тощо (Craven D., 2006). З часом концентрація бактерій і запальні зміни критично збільшуються. Проте чи призведе це до ВАТБ/ВАП, значною мірою залежить від вірулентності мікроорганізмів та механізмів захисту макроорганізму (рис. 1).

Вірулентність бактерій дуже варіабельна, навіть у межах одного виду. Для прикладу, смертність при інфекції, спричиненій штамми *P. aeruginosa*, які містять ендотоксин III, у 7 разів вища порівняно зі штамми, які його не містять (El Solh A. et al., 2008). Захист легень забезпечують такі механізми: механічні (мукоциліарний кліренс), клітинні (поліморфноядерні лейкоцити (ПЯЛ), макрофаги й утворені ними цитокини) та гуморальні (імуноглобуліни класів А, G, М, система комплементу). Їх ефективність щодо зупинки та елімінації бактерій, які колонізують НДШ, визначає клінічний результат (Tablan O. et al., 2004; Aujla S. et al., 2008). За умов високої вірулентності та/або зниження захисту виникає ВАТБ з гнійним бронхіолітом, що суттєво підвищує ризик ураження альвеол і виникнення ВАП (Craven D., Hjalmarson K., 2010). Результати аутопсій свідчать, що між трахеобронхіальними і пневмонічними процесами є прямий зв'язок (Nseir S., Marquette C., 2003).

При ВАП виникає значне пошкодження тканини легень, поглиблюються порушення оксигенації і значно підвищується ризик таких ускладнень, як емпієма, абсцес легень, вторинна бактеріємія, шок, смерть (Chastre J., Fagon J., 2002). Тому оптимальною стратегією є припинення переходу ВАТБ у ВАП, до пошкодження легень (Craven D. et al., 2009).

Діагностика. В інтубованого пацієнта беруть матеріал для мікробіологічного дослідження. Це ЕТА, з якого роблять забарвлений за Грамом мазок для мікроскопії, що дає змогу визначити наявність і характер запалення за кількістю ПЯЛ і містить інформацію про морфологію збудника; наявність бактерій у мазку переважно корелює з результатами посіву $\geq 10^5$ мікроорганізмів/мл. Посів ЕТА допомагає визначити вид збудника та чутливість його до антибіотиків (рис. 1). Багато авторів вважають, що напівкількісний і кількісний методи оцінки росту бактерій у культурах ЕТА дають змогу диференціювати колонізацію та інфекцію (ВАТБ/ВАП), яка переважно виникає за умов помірного-значного росту бактерій при напівкількісній оцінці та $\geq 10^{5-6}$ КУО/мл при кількісній оцінці культури (Nseir S. et al., 2002; Dallas J., Kollef M., 2009; Craven D. et al., 2013). У центрах, де не використовують цих критеріїв, є висока імовірність гіпердіагностики ВАТБ (Alves A., Pereira J., 2018).

Найбільшою проблемою у пацієнтів з підозрою на ВАТБ є диференціація з ВАП. Кількісна оцінка росту бактерій у зразках, добутих інвазивними методами з НДШ, як-от бронхоскопічний чи небронхоскопічний бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ) чи зразки, добути за допомогою бронхіальної щітки (ЗБЩ), допомагає покращити диференціацію. Через відсутність чітких діагностичних критеріїв ВАТБ та у зв'язку з подібністю результатів клініко-лабораторних досліджень, діагноз ВАТБ можна поставити тільки після виключення ВАП, критеріями якої є ріст бактерій $\geq 10^3$ КУО/мл у ЗБЩ або $\geq 10^4$ КУО/мл у БАЛ (Fagon J. et al., 2000). Пацієнтам із нижчими кількісними показниками росту при інвазивному заборі зразків безпечно не призначати антибіотиків

Продовження на стор. 23.

Таблиця 1. Діагностичні критерії ВАТБ та ВАП		
	ВАТБ	ВАП
Клінічні вияви	Тривалість МВЛ >48 год	
	Критерії Йогансона: температура тіла $>38,0^{\circ}\text{C}$ або $<36,0^{\circ}\text{C}$ або лейкоцитоз $>12 \times 10^9/\text{л}$ чи лейкопенія $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ + поява гнійних ендотрахеальних виділень або зміна характеру мокротиння чи збільшення кількості секрету, що вимагає частішого відсмоктування	
		Поява нової крепітації, патологічного бронхіального дихання або порушення оксигенації ($\downarrow \text{SpO}_2$ або PaO_2)
Рентгенографія / комп'ютерна томографія легень	Транзиторні інфільтрати, відсутність нових інфільтратів, вогнищ консолидації чи кавітації	Поява нового або прогресування попереднього вогнища інфільтрації, консолидації чи кавітації
Мікробіологічні критерії	Ендотрахеальний аспірат: мазок за Грамом – ПЯЛ з/без бактерій (вказати морфологію і забарвлення); напівкількісна оцінка росту культури – помірний-високий ріст, кількісна оцінка $\geq 10^{5-6}$ КУО/мл	
	Забір матеріалу шляхом бронхоскопії не потрібен; у разі проведення $<10^4$ КУО/мл у культурі БАЛ або $<10^3$ КУО/мл у ЗБЩ	Зразки, добути при бронхоскопії: мазок за Грамом – ПЯЛ з/без бактерій; кількісна оцінка росту бактерій $\geq 10^4$ КУО/мл у культурі БАЛ або $\geq 10^3$ КУО/мл у ЗБЩ
Примітки: БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж; ВАП – вентилятор-асоційована пневмонія; ВАТБ – вентилятор-асоційований трахеобронхіт; ЗБЩ – зразок, добутий за допомогою бронхіальної щітки; КУО – колонієутворювальна одиниця; ПЯЛ – поліморфноядерні лейкоцити.		

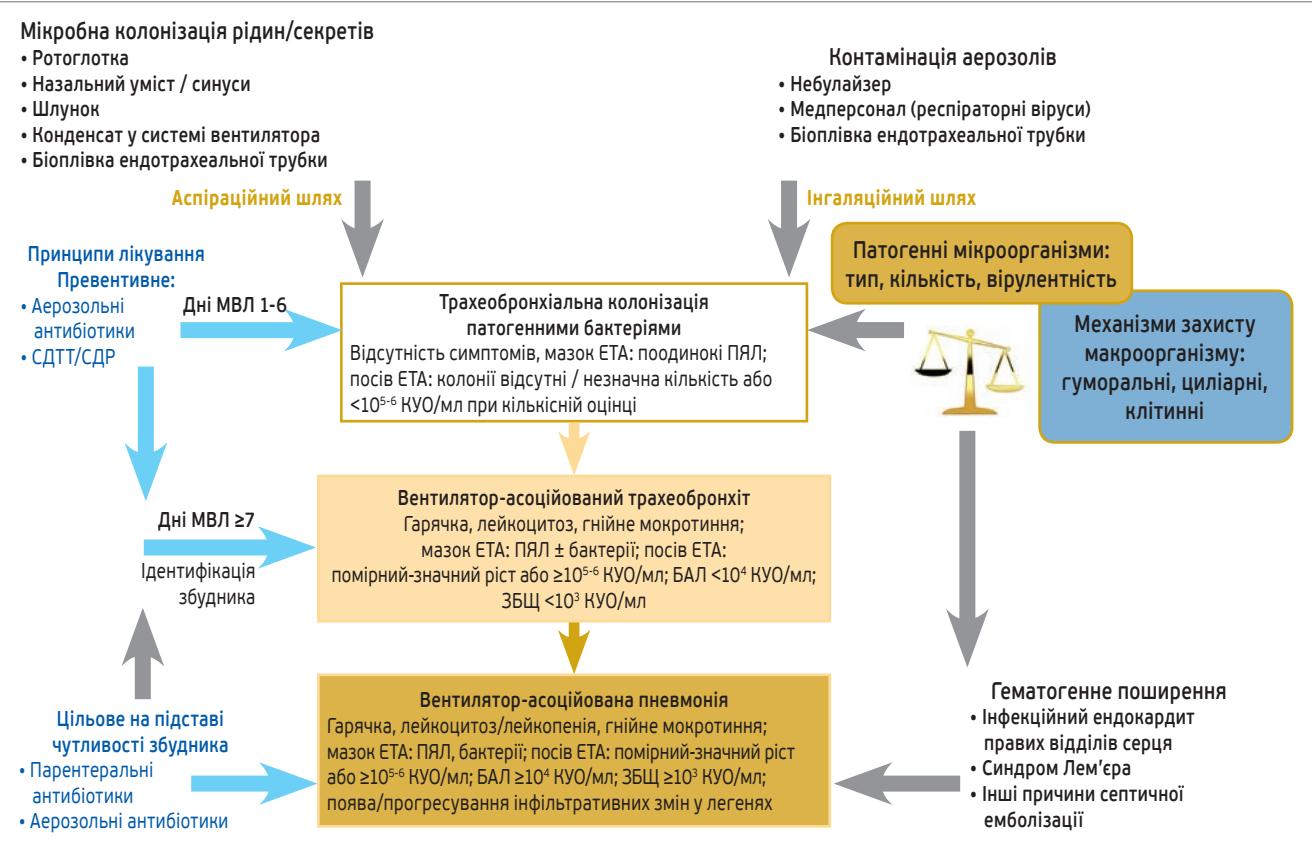


Рис. 1. Континуум асоційованих з механічною вентиляцією інфекцій нижніх дихальних шляхів: діагностичні критерії та принципи лікування (Craven D. et al., 2009; Kollef M., 2016)
Примітки: БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж; ЕТА – ендотрахеальний аспірат; ЗБЩ – зразок, добутий за допомогою бронхіальної щітки; ПЯЛ – поліморфноядерні лейкоцити; СДТТ – селективна деконтамінація травного тракту; СДР – селективна деконтамінація ротоглотки.

Цефіікс

Вчасно в потрібному місці



- Широкі клінічні випробування та багаторічний досвід застосування цефіксиму показали його високу ефективність при гострих та ускладнених формах урологічної інфекції^{1,2}.
- Цефіксим ефективний при кишкових інфекціях, що викликані штамами сальмонел, шигел, патогенних ешерихій, що стійкі до дії антибіотиків, які традиційно використовуються при лікуванні цих захворювань¹.
- Може використовуватися на пероральному етапі ступеневої терапії після застосування парентеральних цефалоспоринів III-IV генерації³.

1. И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова. Современное значение орального цефалоспорины III поколения цефиксима в терапии бактериальных инфекций.
2. Н.А. Коровина, Э.Б. Мумладзе, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова, В.И. Свинцицкая. Пероральные цефалоспорины III поколения при воспалительных заболеваниях органов мочевой системы у детей.
3. Л.С. Стречунский, С.Н. Козлов. Современная антимикробная химиотерапия. /Руководство для врачей/.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦЕФІКС

Склад: діюча речовина: цефіксим; 1 капсула містить цефіксиму (у формі тригідрату) 400 мг; 5 мл суспензії містять цефіксиму (у формі тригідрату) 100 мг. Лікарська форма. Капсули; порошок для оральної суспензії. Показання. Інфекційно-запальні захворювання, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами: інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріальної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або у разі ризику неефективності лікування; інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту); інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, циституретрит, неускладнений пієлонефрит). Клінічно ефективний при лікуванні інфекцій, спричинених найчастішими патогенними мікроорганізмами, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *E.coli*, *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (бета-лактамазопозитивні та -негативні), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (бета-лактамазопозитивні та -негативні) та *Enterobacter species*. Має високий ступінь стабільності у присутності бета-лактамаз. Більшість штамів ентерококів (*Streptococcus faecalis*, *Streptococci* групи D) та *Staphylococci* (зокрема коагулазопозитивні, коагулазонегативні та метициліностійкі штами) стійкі до цефіксиму. Крім того, більшість штамів *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* та *Clostridia* стійкі до цефіксиму. Протипоказання. Підтверджена гіперчутливість до антибіотиків групи цефалоспоринів або до інших компонентів препарату; підвищена чутливість до пеніцилінів; порфірія. Спосіб застосування та дози. Прийом їжі не впливає на всмоктування цефіксиму. Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання та встановлюється індивідуально. Зазвичай курс лікування становить 7 днів, у разі необхідності – 14 днів. При інфекціях, спричинених *Streptococcus pyogenes*, курс лікування має бути не менше 10 днів. При лікуванні неускладнених циститів курс лікування становить 3 дні. Дорослі та діти віком від 12 років з масою тіла більше 50 кг: рекомендована доза становить 400 мг 1 раз на добу. Для лікування неускладнених уретральних або цервікальних гонококових інфекцій рекомендується одноразова доза 400 мг. Пацієнти літнього віку: призначати препарат у рекомендованій для дорослих дозі. Слід контролювати функцію нирок та скоригувати дозу при тяжкій нирковій недостатності (див. «Дозування при нирковій недостатності»). Дозування при нирковій недостатності: цефіксим слід з обережністю призначати пацієнтам з нирковою недостатністю. Доза коригується з урахуванням кліренсу креатиніну (КК). Якщо КК більший або 60 мл/хв, призначати стандартну дозу, якщо КК 21–60 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі – 75 % від стандартної дози зі збереженням інтервалів між застосуванням, якщо КК менше 20 мл/хв або пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, призначати ½ стандартної дози зі збереженням інтервалів між застосуванням. Ні гемодіаліз, ні перитонеальний діаліз не видаляють значущої кількості цефіксиму з організму. Передозування. Симптоми: посилення проявів побічних реакцій, таких як: запаморочення, нудота, блювання, діарея. Лікування: промивання шлунка, застосування антигістамінних засобів і глюкокортикоїдів; оксигенотерапія. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз лише незначною мірою сприяють виведенню цефіксиму з організму. Терапія симптоматична. Специфічних антидотів для лікування передозувань немає. Побічні реакції. Побічні реакції, спричинені цефіксимом, незначні та виникають рідко. Можливі такі порушення: з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, дисфорія, гіперактивність. З боку органів слуху та вестибулярного апарату: втрата слуху. З боку дихальної системи: диспное. З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі та синці без видимих причин), тромбоз, тромбоз, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз. З боку травного тракту: спазми у шлунку та кишечнику, біль у животі, діарея*, нудота, блювання, кандидоз слизової оболонки рота, псевдомембранозний коліт, сухість у роті, диспсія, метеоризм, дисбактеріоз, у поодиноких випадках – стоматит, глосит. З боку обміну речовин і харчування: анорексія. З боку гепатобіліарної системи: гепатит, холестаза, транзиторне підвищення активності трансаминаз печінки та лужної фосфатази, гіпербілірубінемія, холестатична жовтяниця, іктеричність склер, іктеричність шкіри. З боку нирок та сечовидільної системи: гостра ниркова недостатність, включаючи інтерстиціальний нефрит у якості основного патологічного стану, гематурія. З боку імунної системи та з боку шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, включаючи: висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, анафілактичні реакції; реакції, подібні до сироваткової хвороби; медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS); набряк обличчя, гіперемія шкіри, кропив'язянка, мультиформна еритема або синдром Стівенса-Джонсона, сироваткова хвороба, пурпура, артралгія, гарячка, макулопапульозні висипання, грибковий дерматит, злучення епітелію, сухість шкіри, випадання волосся, сонячні опіки, токсичний епідермальний некроліз. Інфекції та інвазії: вагінальні кандидози (вагінальний свербіж або виділення). Випадки діареї після застосування цефіксиму можуть бути пов'язані із *Clostridium difficile*. Дані лабораторних показників: більшість лабораторних змін транзитори та не мають клінічного значення. Можливі підвищення сечовини крові, підвищення сироваткового креатиніну, хібно-позитивні результати тесту Кумбса, також можлива позитивна реакція на кетони у сечі в тестах із застосуванням нітропрусиду, але не з нітрофериданідом. Прийом цефіксиму може призводити до хибно-позитивних тестів на глюкозу в сечі, тому слід використовувати ферментні тести, зміни показників печінкових та ниркових проб. Загальні розлади: підвищене потовиділення, підвищена втомлюваність, слабкість, запалення слизових оболонок. * Діарея зазвичай пов'язана із застосуванням препарату у вищих дозах. Повідомляти про випадки діареї, від помірної до тяжкої, у такому випадку припинення терапії є виправданим. При виникненні тяжкої діареї застосування цефіксиму слід припинити.

P.n.: UA/4151/02/01, UA/4151/01/01



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

XC201602

Діагностична і лікувальна тактика при вентилятор-асоційованому трахеобронхіті: бути чи не бути антибіотикотерапії?

Продовження. Початок на стор. 21.

Таблиця 2. Вплив антибіотикотерапії на клінічний перебіг вентилятор-асоційованого трахеобронхіту (Alves A., Pereira J., 2018)

Дослідження	Дизайн	КОРБ	Результат
Nseir S. et al., 2002	Обсерваційне проспективне одноцентрове	–	Відсутність статистично значущої різниці у смертності; вплив на інші показники не зазначено
Nseir S. et al., 2005		+	
Karvouniaris M. et al., 2013		+	Відсутність статистично значущої різниці в часі МВЛ, тривалості перебування в ІТ або смертності
Martin-Loeches I. et al., 2015	Обсерваційне проспективне багатоцентрове	+	Відсутність статистично значущої різниці у часі МВЛ, тривалості перебування в ІТ або смертності; зменшення ризику ВАП
Nseir S. et al., 2014		+	Зменшення прогресування до ВАП; вплив на інші показники не зазначено
Nseir S. et al., 2008	Рандомізоване контрольоване проспективне багатоцентрове	+	Відсутність статистично значущої різниці у часі МВЛ, тривалості перебування в ІТ; істотно більша кількість днів без МВЛ ($p < 0,001$), зниження смертності від усіх причин в ІТ ($p < 0,05$); зменшення ризику ВАП ($p < 0,02$)

Примітки: КОРБ – кількісна оцінка росту бактерій; МВЛ – механічна вентиляція легень; ІТ – відділення інтенсивної терапії; ВАП – вентилятор-асоційована пневмонія.

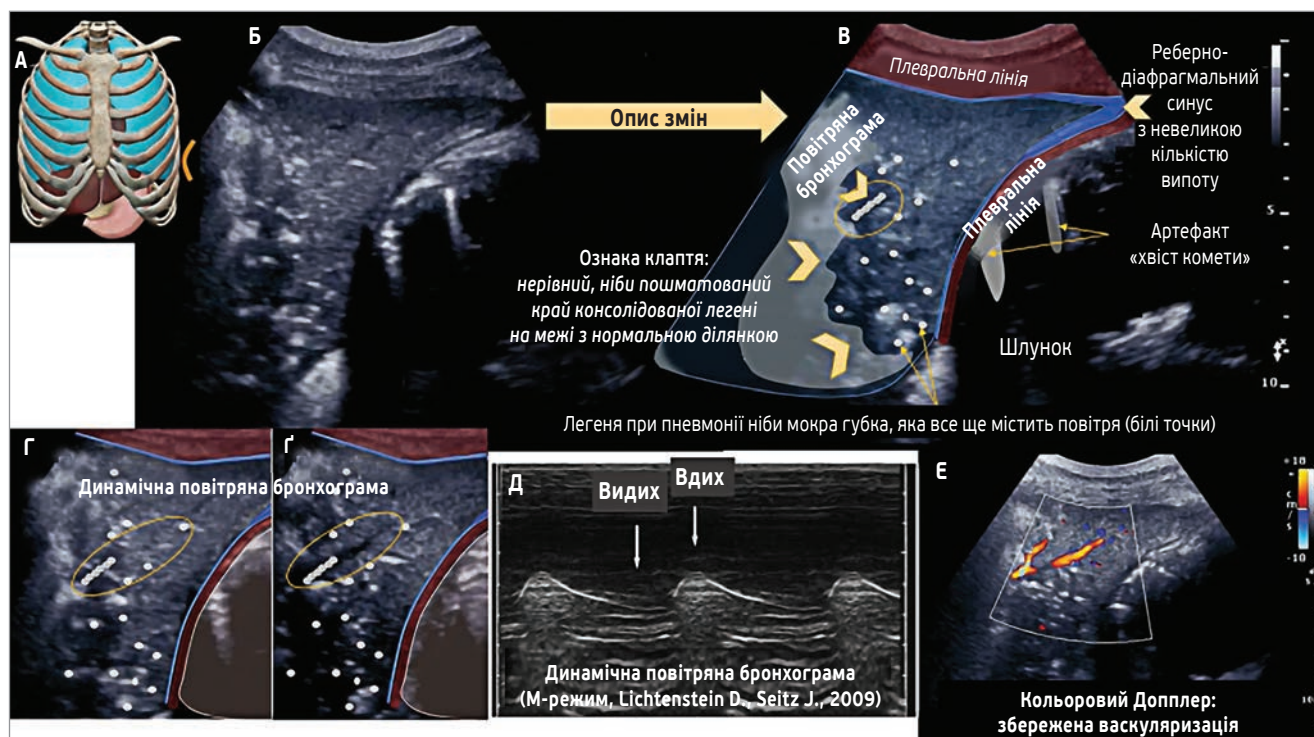


Рис. 2. Типові ультрасонографічні ознаки пневмонії у фазі консолідації

Примітки: А – пневмонія у нижній частці лівої легені; Б – вигляд ураженої ділянки при УСГ; В – опис ознак пневмонії: ехогенність легені в ділянці консолідації нагадує ехогенність печінки, край консолідованої ділянки, яка межує з аерованою ділянкою, нерівний, а край, що межує з плеврою, – навпаки, лінійний; видно «хвіст комети» або лінії; Г – гіперехогенні утвори перпендикулярні до лінії плеври, що рухаються синхронно з диханням і виникають через наявність у легені позасудинної рідини, а також «повітряні бронхограми» – заповнені повітрям бронхи (темні ділянки), які стають помітними внаслідок непрозорості оточуючих інфільтрованих альвеол; невеликий парапневмонічний випіт у синусі у вигляді гіпоехогенного прошарку; Г, Г' – знімки в динаміці у різні фази дихання виявляють видимі відцентрові рухи бронхограми, що вказує на те, що вона динамічна, а не статична, як при ателектазі; Д – динамічність бронхограми можна підтвердити у М-режимі, що дає статичне зображення динамічних подій; у цьому випадку лінія синусоїдна, статична повітряна бронхограма давала б горизонтальну лінію; Е – кольоровий доплер виявляє рух крові по артеріях і венах, що дозволяє відрізнити пневмонію від інфаркту легені.

(Crocce M. et al., 1994; Bonten M. et al., 1997; Heyland D. et al., 1999; Fagon J. et al., 2000).

Іншим засобом диференціації ВАТБ і ВАП є виявлення легеневого інфільтрату. Проте в пацієнтів з попередніми інфільтратами, РДС, застоєм серцевою недостатністю, пухлиною, ателектазом чи інфарктом легені це доволі складно. До того ж портативна рентгенографія грудної клітки у критично хворих пацієнтів часто дає низьку якість знімків, що ускладнює інтерпретацію (Klompas M. et al., 2008). Попередні дослідження продемонстрували, що тільки 68% ВАП можна діагностувати на підставі рентгенографії (Wunderink R. et al., 1992). Комп'ютерна томографія збільшує діагностичну чутливість приблизно на 44% (Syrjälä H. et al., 1998). Однак у нещодавно опублікованому багатоцентровому опитуванні майже половина опитаних центрів повідомили, що ніколи не розглядали можливості провести комп'ютерну томографію в критично хворих пацієнтів (Rodríguez A. et al., 2014).

Виконана досвідченим фахівцем ультрасонографія (УСГ) легень є доступнішим методом візуалізації, що застосовується біля ліжка хворого. Доведено її високу чутливість і специфічність у діагностиці негоспітальної пневмонії серед пацієнтів, які не потребують МВЛ, особливо у випадках, коли рентгенографія легень недостатньо інформативна (Parlamento S. et al., 2009; Reissig A. et al., 2012). У проспективному дослідженні, яке охоплювало 99 пацієнтів з клінічними симптомами і рентгенологічними ознаками ВАП, виявлено, що наявність субплевральної консолідації і динамічні повітряні бронхограми є високочутливими і специфічними УСГ-ознаками ВАП, особливо у разі росту бактерій $\geq 10^4$ КУО/мл у БАЛ або за наявності клінічних критеріїв, якщо результати культури негативні через застосування антибіотиків (Mongodi S. et al., 2016). Типові УСГ-ознаки пневмонії підсумовано на рисунку 2.

Призначати чи не призначати антибіотики? У таблиці 2 підсумовано дослідження, які вивчали вплив антибіотикотерапії на клінічний перебіг ВАТБ.

Питання доцільності призначення антибіотиків пацієнтам з ВАТБ не узгоджене, а його потенційні переваги чітко не визначені (ATS/IDSA guideline, 2005; Rodríguez A. et al., 2014). Припущення про користь від призначення їх здебільшого базуються на можливому скороченні часу МВЛ, терміну госпіталізації та зниженні ризику ВАП (Nseir S. et al., 2014; Martin-Loeches I. et al., 2015). Проте в літературі немає переконливих доказів таких переваг, незважаючи на істотне зниження інюкації бактерій (Nseir S. et al., 2008). Дехто з авторів повідомляє про зменшення ймовірності ВАП (Nseir S. et al., 2008, 2014; Martin-Loeches I. et al., 2015), проте вірогідність інформації обмежена, бо в цих дослідженнях використовували лише рентгенографію легень. Крім того, зменшення прогресування до верифікованої ВАП не скорочує часу МВЛ, терміну госпіталізації та не знижує смертності (Alves A., Pereira J., 2018).

Окремі повідомлення про зниження летальності під впливом антибіотиків стосуються лише специфічних підгруп пацієнтів та показників смертності з усіх причин (Nseir S. et al., 2002, 2008). Ці докази суперечливі й не доведені іншими дослідженнями (Nseir S. et al., 2005; Karvouniaris M. et al., 2013; Martin-Loeches I. et al., 2015). У літературі немає виразних доказів, що ВАТБ підвищує смертність незалежно від застосування антибіотиків (Alves A., Pereira J., 2018).

Зважаючи на відсутність чітких переваг, вартість терапії, ризик виявів токсичності й потенційну небезпеку формування мультирезистентності бактерій, можна зробити висновок, що системні антибіотики не повинні рутинно призначатися пацієнтам з ВАТБ. Цей погляд поділяють нещодавно опубліковані рекомендації ведення пацієнтів з госпітальною та вентилятор-асоційованою пневмонією (ATS/IDSA guideline, 2016).

При вивченні перебігу трахеальної колонізації у 150 пацієнтів з МВЛ із застосуванням серійної кількісної оцінки росту культури БАЛ виявлено, що максимальна колонізація має місце пересічно

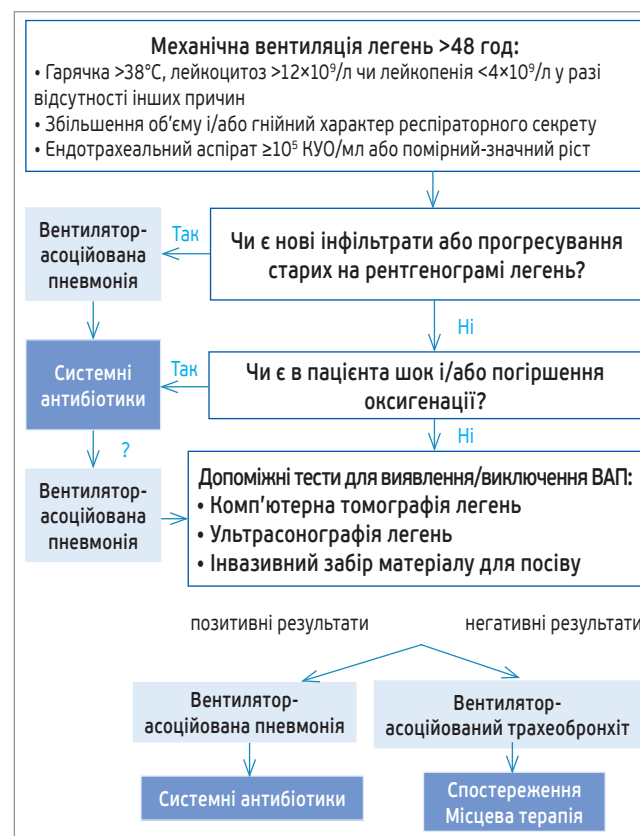


Рис. 3. Алгоритм підходу до пацієнта з підозрою на ВАТБ (Alves A., Pereira J., 2018)

за два дні до появи клінічних ознак ВАП (A'Court C. et al., 1993). У дослідженні, де після інтубації пацієнтам проводили серійну кількісну оцінку посівів ЕТА і призначали цільовий антибіотик при показниках $>10^6$ КУО/мл, спостерігалися кращі клінічні результати (табл. 2; Nseir S. et al., 2008). Тому кількісний моніторинг культури не лише сприяє ранній діагностиці інфекції, а й дає можливість вчасно призначити цільовий антибіотик (рис. 1). Тривалість антибіотикотерапії при ВАТБ чітко не визначено, хоч віддають перевагу коротким курсам (до 7 днів), що зменшує ймовірність настання резистентності (Craven D. et al., 2009).

Відсутність суттєвого покращання клінічного перебігу ВАТБ під впливом системних антибіотиків може зумовлюватися поганим проникненням і низькою концентрацією в дихальних шляхах (Mendelman P. et al., 1985). Застосування інгалаційних антибіотиків забезпечує високу концентрацію, ефективну місцеву дію з мінімальними системними виявами побічної дії (Russell C. et al., 2016). Такий спосіб терапії продемонстрував перспективні результати щодо зниження інюкації бактерій (Palmer L. et al., 2008; Athanassa Z. et al., 2011; Palmer L., Smaldone G., 2014). Імовірно, це може зменшити ризик настання резистентності мікроорганізмів. Іншим методом профілактики є селективна деконтамінація, зокрема пероральна 2% розчином хлоргексидину, що також продемонструвало ефективне зменшення ризику ВАП (Liberati A. et al., 2004; Tantipong N. et al., 2008). Зазначені позитивні результати, здобуті під впливом місцевої терапії, потребують перевірки та підтвердження масштабними рандомізованими дослідженнями (Russell C. et al., 2016; Palmer L. 2015).

Утім, антибіотики показані пацієнтам з виявами септичного шоку чи погіршенням оксигенації (Athanassa Z. et al., 2011; Palmer L., Smaldone G., 2014). Саме ця категорія пацієнтів потребує ретельного обстеження для підтвердження чи спростування ВАП, ймовірність якої за цих умов дуже висока (Kalil A. et al., 2016). Нещодавно запропоновано алгоритм підходу до пацієнта з підозрою на ВАТБ (рис. 3).

Висновки. З огляду на сучасне розуміння патогенезу вентилятор-асоційованих інфекцій, серійна кількісна оцінка результатів посіву дає змогу визначити цільовий антибіотик та оптимальний час його призначення. Така стратегія є більш обґрунтованою, ніж стратегія ранньої емпіричної системної антибіотикотерапії, яка здебільшого використовується у клінічній практиці.

Методологія обстеження, застосовувана в сучасних умовах, не виключає ймовірності гіпер- чи гіподіагностики й не дає змоги чітко диференціювати ВАТБ і ВАП. Для покращання диференціації варто застосовувати сучасні методи візуалізації легень (КТ, УСГ) та проводити кількісну оцінку результатів посіву матеріалу, добутого інвазивними методами. Потрібно проводити подальші дослідження, на підставі яких будуть сформульовані єдині діагностичні критерії ВАТБ, що дасть змогу провести достовірну оцінку користі від системної чи місцевої антибіотикотерапії.

На підставі доступних сьогодні доказів можна зробити висновок, що системна антибіотикотерапія не призводить до статистично значущого зменшення часу МВЛ, тривалості перебування в ІТ та зниження смертності, але зменшує колонізацію та ризик ВАП і показана пацієнтам з проявами септичного шоку і/або порушеннями оксигенації. Через високу ймовірність ВАП цієї категорії пацієнтів особливо показані високочутливі додаткові методи діагностики.

Підготувала Ольга Королюк



Сучасні підходи до лікування ГРВІ.

Амізон: результати міжнародних досліджень

5 березня під егідою ПАТ «Фармак» відбувся науковий форум у форматі телемосту з лікарями-практиками Києва, Львова, Харкова, Одеси, Дніпра і Краматорська, присвячений обговоренню сучасних підходів до лікування грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) з використанням оригінального противірусного препарату системної дії – енісаміуму йодиду, відомого під торговою назвою Амізон.



Роботу телемосту було розпочато з доповіді **головного наукового консультанта ПАТ «Фармак», доктора медичних наук Віктора Михайловича Маргітича**, в якій він розповів про результати міжнародних досліджень противірусної

дії енісаміуму щодо вірусу грипу, а також коротко зупинився на історії створення препарату Амізон. **Енісаміум йодид було розроблено в ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та вироблено на потужностях ПАТ «Фармак».** У 1997 р. Амізон зареєстровано як ненаркотичний анагетик; науковці звернули увагу на високу клінічну ефективність Амізону в пацієнтів із ГРВІ, що проявлялася послабленням симптомів та скороченням часу перебігу захворювання, а також істотним зниженням частоти розвитку ускладнень на кшталт синуситу, середнього отиту та пневмонії. Пояснити такі ефекти лише протизапальними властивостями було досить складно.

Член-кореспондент НАНУ, НАМНУ, РАМН, доктор медичних наук, професор А.Ф. Фролов висловив припущення, що препарат Амізон може виявляти противірусну активність. У 2005 р. А.Ф. Фролов в експериментах in vitro вперше довів противірусну дію енісаміуму йодиду, а вже з 2008 р. ПАТ «Фармак» розпочав глобальну кампанію з клінічного і неклінічного вивчення енісаміуму йодиду з метою виведення препарату на світовий фармацевтичний ринок. Неклінічна програма передбачала проведення повного комплексу фармакологічних, фармакокінетичних і токсикологічних досліджень в авторитетних науково-дослідних інститутах і лабораторіях Німеччини, Великої Британії, Чехії, Нідерландів, Швейцарії та США.

У дослідженнях енісаміуму in vitro (клітини A549, Caco2, RD, NHBE) продемонстровано пригнічення реплікації вірусів грипу типу А і В (H1N1, H3N2), в тому числі вископатогенних штамів H5N1, H7N9). Встановлено, що ця молекула виявляє противірусну дію також щодо коронавірусу і респіраторно-синцитіального вірусу (РСВ). Дослідження in vivo, виконані на тхорах, підтвердили протигрипозну дію енісаміуму йодиду.

В.М. Маргітич зауважив, що при вивченні токсичності енісаміуму йодиду мутагенної/канцерогенної активності не виявлено. Оскільки ознаки генотоксичної дії енісаміуму йодиду були відсутні, додаткові дослідження його канцерогенної активності не проводилися. Також не зафіксовано

токсичної дії енісаміуму йодиду на центральну нервову систему, легені, щитоподібну залозу, серцево-судинну систему.



Логічним продовженням цього виступу стала доповідь **старшого наукового співробітника відділу мікробіології і молекулярної біології IITRI (Illinois Institute of Technology Research Institute), м. Чикаго, США, Девіда Алана**

Больца. Починаючи свій виступ, доповідач нагадав учасникам телемосту про епідемію, зумовлені різними вірусами грипу протягом 1918-2017 рр., і значну кількість жертв свинячого, гонконгського, іспанського вірусів грипу.

Вірус грипу є РНК-негативним вірусом. Цикл реплікації вірусу грипу складається з декількох етапів і полягає в проникненні вірусу в епітеліальну клітину, вивільненні вірусної РНК, її транскрипції і трансляції і подальшому виході вірусу з клітини. Найвні противірусні препарати впливають на різні етапи реплікації вірусу, блокуючи зв'язування з рецепторами, перешкоджаючи його проникненню в клітину або вивільненню з неї, пригнічуючи процеси транскрипції і трансляції вірусної РНК.

Девід Больц із колегами досліджували противірусну дію енісаміуму в культурі нормальних бронхоепітеліальних клітин людини, як позитивний контроль використовували озельтамівір, поверхневі змиви отримували через 24 год після інюкуляції. Також аналізували противірусну дію стосовно різних штамів вірусу грипу, у т. ч. А/California, А/Perth, А/Georgia, В/Texas, пташиного грипу H5 і H7, вивчали здатність енісаміуму зменшувати ефект множинного інфікування через 24 і 48 год після інюкуляції вірусу. Встановлено, що енісаміум має пряму дозозалежну противірусну дію щодо вірусів грипу А, В, РСВ, коронавірусів, а також вископатогенних штамів вірусів грипу. Він пригнічує реплікацію, транскрипцію вірусної РНК та експресію антигенів штамів вірусу грипу. Встановлено, що максимальна противірусна активність енісаміуму йодиду реєструється при введенні препарату протягом 4-8 год після інюкуляції вірусу. Завершуючи виступ, Девід Больц звернув увагу, що **на сьогодні Амізон представлено на фармацевтичних ринках 11 країн світу, а його ефективність вивчається в міжнародних клінічних дослідженнях у західних країнах.**



Доповідь про клінічну ефективність і профіль безпеки лікарського засобу Амізон у західних країнах представила **завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця**

(м. Київ), доктор медичних наук, професор Ольга Анатоліївна Голубовська. При веденні хворих на грип/ГРВІ лікарі часто стикаються з відсутністю препаратів універсальної дії та доступних способів специфічної профілактики (крім грипу), субоптимальною ефективністю протигрипозної вакцинації, проблемою вірусної резистентності до деяких лікарських засобів (римантадин), обмеженням доступом до інгібіторів вірусної нейрамінідази. Тому, на думку професора О.А. Голубовської, необхідно мати ефективний і доступний противірусний препарат, яким є Амізон. Доповідач наголосила, що клінічні дослідження Амізону проводилися переважно в країнах Західної Європи: дослідження ІА, ІС та ІD фази – в Австрії, ІВ фази – у Німеччині, ІІ фази – у Німеччині, Австрії, Канаді, ІІІ фази – у Російській Федерації. **Державний експертний центр не зафіксував жодного випадку відсутності ефективності енісаміуму йодиду протягом 2011-2019 рр.** За цей час зафіксовано лише 354 випадки побічних явищ, пов'язаних, імовірно, із застосуванням енісаміуму йодиду, тобто частота небажаних ефектів при прийомі Амізону становить 0,01%, що, відповідно до критеріїв ВООЗ, трактується як рідкісне виникнення побічних реакцій.

У своєму виступі професор О.А. Голубовська коротко охарактеризувала результати застосування Амізону. Клінічні дослідження І фази, присвячені вивченню безпеки та фармакокінетики енісаміуму, проводилися в Австрії та Німеччині за участю здорових добровольців. У цих дослідженнях вивчався рівень екскреції йодиду із сечею після прийому Амізону. Встановлено, **що з енісаміуму утворюються мінорні метаболіти – його гідрокси- та глюкуронілі-похідні, кількість яких не перевищує 5% від загальної кількості активної речовини в плазмі крові здорових добровольців. При цьому 96,4% йодиду, що надійшов в організм з Амізоном, виводиться протягом перших кількох днів після прийому.** Йодид, який входить до молекули Амізону, не чинить несприятливого впливу на функцію щитоподібної залози;

адже надлишкове надходження йодиду запускає ефект Вольфа-Чайкофф – блокаду поглинання йодиду щитоподібною залозою. На відміну від молекулярного йоду або ковалентно зв'язаного з органічною сполукою йоду, йодид не є токсичним. Саме тому йодид калію ефективно використовували для попередження надходження радіоактивного йоду до щитоподібною залози під час аварії на Чорнобильській АЕС. Клінічні дослідження ІІІ фази було проведено на базі ФДБЗ «Науково-дослідний інститут грипу ім. А.О. Сморозинцева» (Російська Федерація) у вигляді рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження. У ньому взяли участь 100 пацієнтів віком 18-60 років з підтвердженим діагнозом грипу/ГРВІ, яких рандомізували для прийому Амізону (0,5 г 3 р/добу) або плацебо протягом 7 днів. Терапія Амізоном сприяла зменшенню кількості вірусних антигенів у назальних мазках, при цьому найбільш виражений противірусний ефект зафіксовано при інфікуванні вірусами грипу, парогрипу, РСВ. Доведено, що прийом Амізону супроводжувався скороченням тривалості періоду лихоманки на 1,1 дня; на 3-й день терапії Амізоном поліпшення самопочуття констатували 43,3% пацієнтів основної групи і лише 15% хворих контрольної групи.

Доцільність та безпеку призначення Амізону досліджували також у дітей. У клінічному дослідженні підлітків 12-18 років (n=140) рандомізували для прийому 250 мг Амізону 3 р/добу впродовж 7 днів або проведення симптоматичної терапії без застосування противірусного препарату. Терапія Амізоном дала змогу досягти поліпшення загального самопочуття вже на 4-й день, а також купірувати симптоми захворювання на 1-2 дні раніше, ніж у групі порівняння. Насамкінець доповідач підкреслила, що **у 2019 р. ВООЗ включила енісаміум йодид до класифікації АТC/DDD; тепер цей лікарський препарат має код АТC J05AX17 (Antivirals for Systemic Use – противірусні препарати для системного застосування).**



Доповідь «Клініко-експериментальні дані застосування енісаміуму йодиду в лікуванні респіраторної патології в дітей» **завідувача кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету**

ім. О.О. Богомольця, доктора медичних наук, професора Юрія Володимировича Марушка була представлена в одеській аудиторії, яка брала участь у телемості. Доповідач наголосив, що вакцинація, на жаль, не гарантує захисту від вірусу грипу/ГРВІ через невідповідність складу вакцини актуальному різновиду вірусу,



[illegible]

Роль мометазону фуорату в лікуванні гострого риносинуситу

Гострий риносинусит – одна з найчастіших форм перебігу гострих респіраторних інфекцій, що проявляється неспецифічними симптомами (гарячка, нежить, чхання, кашель).



На I Міжнародному конгресі «Рациональне використання антибіотиків у сучасному світі. Antibiotic Resistance STOP!» проблемі діагностики та лікування гострого риносинуситу була присвячена доповідь

Як правильно формулювати діагноз гострого риносинуситу?

Для ефективного лікування діагноз має чітко відповідати клінічним проявам і формулюватися відповідно до сучасної класифікації. У разі тривалості хвороби до 10 днів йдеться про вірусний гострий риносинусит. З 11-го дня захворювання розглядається післявірусний гострий риносинусит – вірус уже не відіграє вирішальної ролі, але ще відсутня бактеріальна інфекція. Окремою нозологічною одиницею є бактеріальний гострий риносинусит, який має інші діагностичні критерії (рис. 1).

Що спільного та відрізняють мають вказані форми гострого риносинуситу?

Усі форми гострого риносинуситу об'єднуює риногенна концепція Мессерклінгера, що визначає хворобу як запалення

слизової оболонки носа та принососних пазух, ініціуювальним фактором якого стає інфекційне (переважно вірусне, досить рідко – бактеріальне чи грибкове) навантаження, але визначальним патогенетичним чинником є дисфункція слизу, які з'єднують пазухи з носовою порожниною.

При вірусному гострому риносинуситі спостерігається виражений набряк слизової оболонки, спричинений токсичним впливом вірусу, просвіт

пазухи щілиноподібний, але слизується залишається функціональним (рис. 2А). Посилення запального процесу зменшує вираженість набряку, просвіт пазухи стає ширшим, але слизується дуже слабо функціонує. За таких умов виникає набряк слизової оболонки слизується. Це особливості післявірусного гострого риносинуситу (рис. 2Б). При гнійному процесі слизується повністю заблоковане (рис. 2В). У результаті порушуються вентиляція та дренаж, спостерігаються застій секрету

у решітчастому лабіринті, утворений такими анатомічними структурами: латеральна поверхня переднього кінця середньої носової раковини; гачкоподібний відросток; півмісяцева щілина; решітчаста була.

Які препарати призначати для патогенетичного лікування гострого риносинуситу?

Для зменшення набряку традиційно використовують топічні деконгестанти. Проте дослідження, котрі вивчали ефективність їх впливу на прохідність слизу та ОМК методами комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії, встановили, що ці препарати діють лише на слизову оболонку носової порожнини та не впливають на функціональний стан слизу, оскільки не здатні проникати в середній носовий хід. Відповідно до сучасних настанов, деконгестанти визнано препаратами з недоведеною ефективністю й не рекомендовано для патогенетичного лікування гострого риносинуситу (Уніфікований клінічний протокол «Гострий риносинусит», Наказ МОЗ України від 11.02.2016 № 85).

Топічні кортикостероїди, до яких належить мометазон фуорат, продемонстрували потужні та швидкі протизапальні і протинабрякові ефекти. Ці препарати показані в разі післявірусного гострого риносинуситу та як допоміжний засіб при лікуванні антибіотиками гострих епізодів синуситів у дорослих і дітей віком від 12 років (рис. 3). Використання топічних кортикостероїдів у лікуванні вірусного риносинуситу обмежене у зв'язку з можливістю стимуляції реплікації вірусу.

Які застереження існують щодо використання топічних кортикостероїдів, окрім вірусного гострого риносинуситу?

З огляду на можливість сповільнення загоєння ран, цей клас препаратів не слід призначати після оперативних втручань або травм носа до їх повного загоєння. Топічні кортикостероїди необхідно застосовувати з обережністю в осіб з активним або латентним туберкульозом легень, а також при нелікованій грибовій, бактеріальній, системній вірусній інфекції чи при інфекції *Herpes simplex* з ураженням очей.

Які переваги має мометазон фуорат порівняно з іншими топічними кортикостероїдами?

Невелика за розміром молекула дексаметазону дуже легко проникає крізь слизову оболонку в кровоносне русло. Маючи 100% біодоступність, дексаметазон легко проявляє системну дію, а отже, підвищує ризик виникнення побічної дії кортикостероїдів. Є ціла група препаратів місцевої дії, до складу яких входять невеликі дози дексаметазону, котрі не здатні спричинити системні прояви. Однак потрапляння субпорогових доз у кровоносне русло



Рис. 1. Сучасна класифікація гострого риносинуситу

й ушкодження епітелію. Отже, створюються передумови для зміни мікробіоценозу, патогенізації сапрофітної флори та запалення власної пластинки. Класичними збудниками бактеріального гострого риносинуситу є «пекельна трійка»: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* та різні види *Moraxella*.

Отже, хоча вказані форми гострого риносинуситу принципово відрізняються за етіологічним чинником, вони мають спільні ланки патогенезу – набряк слизової оболонки, порушення реології секрету, імунодефіцит, що призводять до дисфункції слизу і порушення евакуації секрету.

Що є основним об'єктом терапевтичного впливу при гострому риносинуситі?

Оскільки слизується принососних пазух передньої групи (верхньощелепна, фронтальна й етмоїдальна) відкриваються в середній носовий хід, основним об'єктом терапевтичного впливу при риносинуситі є остіомеатальний комплекс (ОМК) – простір

SCHONEN

ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЕФЕКТ*
ВІДСУТНІСТЬ СИСТЕМНОЇ ДІЇ*
ВИРАЖЕНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ*

Флікс Flix

Спрей назальний, суспензія Мометазону фуорату 50 мкг

ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ:

- гострого та загострення хронічного риносинуситу
- алергічного риніту з 2-х років

ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ

- сезонного алергічного риніту

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.
ФЛІКС – спреї назальні, суспензії 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосно-дозатором ПЛ (70 доз або 140 доз). Склад: діюча речовина: мометазон; 1 доза містить: 51,8 мкг мометазону фуорату моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуорату. Підсмак Флікс. Спреї назальні, суспензії. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01AD09. Фармакологічні властивості. Мометазон фуорат – синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Показана протизапальна дія мометазону фуорату виявляється в дозах, при яких не виникає системних ефектів. Протипухлинна дія. Відносна гіперчутливість до одного з інгредієнтів препарату, наявність неінфекційної локалізованої інфекції з ураженнями слизової оболонки носа, нещодавно перенесені хірургічні втручання на носі або травма носа. Побічні ефекти. Під час клінічних досліджень відзначено головний біль (8%), носові кровотечі (8%), фарингіт (4%), відчуття печіння та подразнення (по 2%), виразкові зміни (1%) тощо. Додатковий перелік побічних реакцій та застережень дивіться в інструкції до застосування. Увага! Збірники та терміни придатності. Зберігати при температурі не вище 25°C в недоступному для дітей місці. Не заморозувати. Термін придатності: для флаконів містять 9 г – 2 роки; для флаконів містять 18 г – 3 роки. Умови відпуску. За рецептом. Інформація про лікарський засіб Флікс. Спреї назальні, суспензії 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосно-дозатором ПЛ. Виробник: «СДБ ВОУМ Фарм Сінтес А.Ш.», Туреччина. Замовник: «Дельта Медікал Промоушн А.Ш.», Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані торгові знаки «Дельта Медікал Промоушн А.Ш.», РЛ, МОЗ України: МНУ/13463/01/01 від 15.05.2014. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для медичного застосування. Представництво «Дельта Медікал Промоушн А.Ш.», вул. Червоного, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел. (044) 585-00-41 • ДИМА.ФЛІКС.18.11.01.

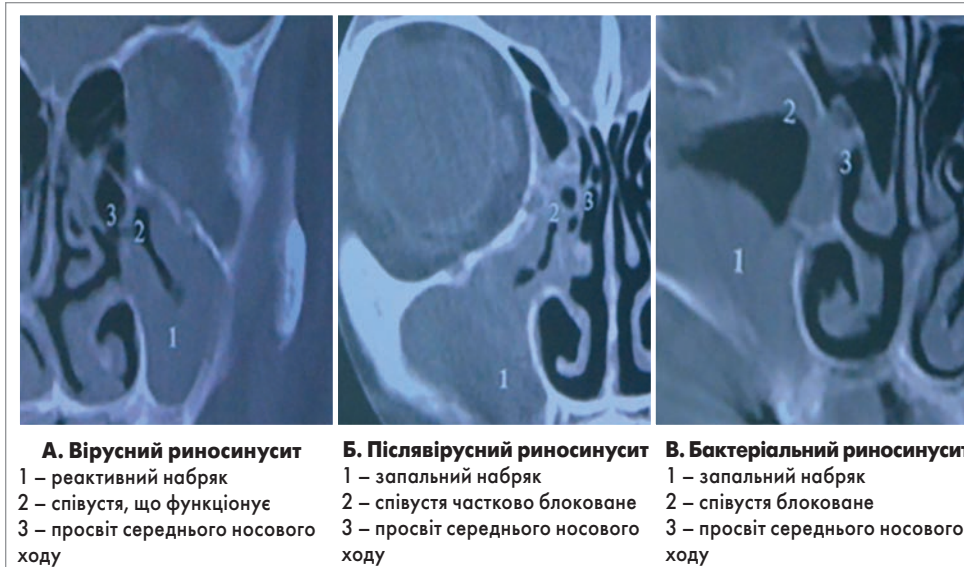


Рис. 2. Стан гайморової пазухи при різних видах гострого риносинуситу (комп'ютерна томографія)

ПЕРЕМОЖНА СИЛА
100% морської води



П'ЯТИРАЗОВИЙ ВИБІР РОКУ

приводить до формування резистентності до ліків, у тому числі до антибіотиків.

Натомість мометазону фуруат має набагато більшу молекулу з ліпофільною структурою, а його біодоступність при застосуванні у формі назального спрею не перевищує 0,1%. Завдяки низькій абсорбції в шлунково-кишковому тракті й інтенсивному метаболізму в процесі першого проходження через печінку при випадковому заковтуванні препарат виводиться з калом практично в незміненому вигляді (період напіввиведення – 5,8 год), а його концентрація в плазмі крові не перевищує нижній рівень кількісного аналізу – 50 нг/л. Причому в такій концентрації, за даними досліджень *in vitro*, зв'язування з білками крові становить 98-99%, тобто мометазону фуруат практично не проявляє активності в плазмі, оскільки повністю зв'язаний із білками.

Завдяки таким властивостям мометазону фуруат затримується в слизовій оболонці носової порожнини та діє топічно, що унеможливує прояви системної побічної дії й формування резистентності. У дослідженні, в якому використовували гамма-сцинтиграфію для виявлення локалізації міченого радіоізоотопом мометазону фуруату після інтраназального

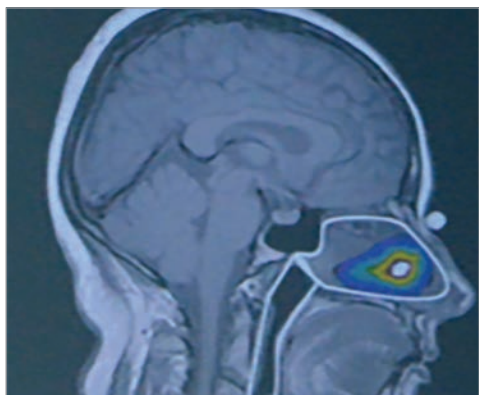


Рис. 4. Локалізація мометазону фуруату, міченого радіоізоотопом, у ділянці середнього носового ходу після інтраназального введення

введення, встановлено, що препарат локалізується в ділянці середнього носового ходу та практично не змінює своєї позиції через 20 і 60 хв після введення (рис. 4).

Які механізми впливу мометазону фуруату при гострому риносинуситі та чи доведена його ефективність?

Тривала експозиція впливу на слизову оболонку середнього носового ходу зумовлює реалізацію протизапального та протинабрякового ефектів. Препарат значно зменшує синтез/вивільнення медіаторів запалення, зокрема лейкотрієнів, інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), ІЛ-6 і фактора некрозу пухлини, причому його активність у 10 разів перевищує активність інших стероїдів, у тому числі беклометазону дипропіонату, бетаметазону, гідрокортизону та дексаметазону. Мометазону фуруат у 6 разів активніше пригнічує продукцію Th2-цитокінів ІЛ-5, ІЛ-4, ніж беклометазону дипропіонат і β-метазон.

Ефективність мометазону фуруату в дозі 200 мкг на добу (по 1 впорскуванню в кожен ніздрю 2 рази на добу) при гострому синуситі підтверджена клінічними випробуваннями. Такий режим терапії значно краще зменшував симптоми, ніж плацебо й амоксицилін. У разі застосування в режимі 1 раз на добу мометазону фуруат виявився ефективнішим порівняно з плацебо. При досягненні бажаного ефекту (послаблення симптомів) дозу препарату рекомендують напововину зменшити; й навпаки, за відсутності ефекту дозу можна вдвічі збільшити.

Які ще показання до застосування мометазону фуруату при захворюваннях носа?

Насамперед мометазону фуруат використовують в лікуванні алергічного риніту, зокрема для усунення симптомів сезонного та цілорічного риніту в дорослих і дітей віком від 2 років, і для профілактики

сезонного риніту середнього та важкого перебігу в дорослих і дітей віком від 12 років.

Мометазону фуруат використовують також для лікування назальних поліпів і пов'язаних із ними симптомів у пацієнтів віком від 18 років. У клінічних дослідженнях у пацієнтів із назальними поліпами мометазону фуруат у формі спрею продемонстрував значну ефективність стосовно зняття закладеності носа, зменшення розмірів поліпів, відновлення нюху порівняно з плацебо.

Що можна сказати про профіль безпеки мометазону фуруату?

Окрім високої ефективності, мометазону фуруат має високий профіль безпеки навіть за умови тривалого використання при симптоматичному та профілактичному лікуванні сезонного й цілорічного алергічного риносинуситу, що значно підвищує терміни його використання при гострому риносинуситі. Препарат не впливає на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи в дорослих і дітей, не спричиняє сповільнення росту в дітей чи атрофічних змін у слизовій оболонці. Так, після лікування протягом 12 міс спостерігалася нормалізація гістологічної картини слизової оболонки носа без ознак атрофії. Крім того, назальний спрей зручний у використанні, що поліпшує прихильність пацієнта до терапії.

Найчастішим небажаним ефектом при застосуванні назальних стероїдних спреїв є носові кровотечі. У разі використання мометазону фуруату ці прояви виникали частіше, ніж у групі плацебо (8 проти 5%), але значно рідше, ніж під час застосування інших інтраназальних кортикостероїдів (до 15%).

Який із препаратів мометазону фуруату, присутніх на вітчизняному ринку, має найбільше переваг?

У дослідженнях, які продемонстрували ефективність мометазону фуруату, застосовували оригінальну речовину. В Україні є ціла низка препаратів, які містять мометазону фуруат. Однак, як свідчать

результати порівняльного дослідження біоєквівалентності, препарат Флікс («Дельта Медікал Промоушнз АГ») продемонстрував абсолютну відповідність оригінальному препарату в біоеквівалентних дозах.

Чи можна коротко підсумувати алгоритм лікування гострого риносинуситу із застосуванням інтраназального спрею Флікс?

Пацієнтам із гострим риносинуситом і тривалістю симптомів до 5-10 днів необхідно призначати лікування з доведеною ефективністю відповідно до уніфікованого клінічного протоколу. Через 36-48 год необхідно провести повторний огляд пацієнта, оцінити ефективність лікування та за потреби змінити тактику (рис. 3). У разі післявірусного гострого риносинуситу потрібно призначати мометазону фуруат у вигляді спрею (Флікс); при бактеріальному – антибактеріальну терапію, що відповідає спектру збудників, у комбінації з Фліксом. Така терапія ґрунтується на доказах, дає змогу відновити функцію співустья приносних пазух, уникнути ускладнень, системної побічної реакції кортикостероїдів і необґрунтованого призначення антибактеріальних препаратів, а отже, зупинити катастрофічне зростання антибіотикорезистентності.

Які висновки можна зробити щодо властивостей, ефективності та безпеки препарату Флікс?

Можна з упевненістю сказати, що інтраназальний спрей Флікс цілком відповідає ефективності оригінальної молекули мометазону фуруату. Протинабряковий і протизапальний ефекти мометазону перевищують такі інших топічних кортикостероїдів; низька системна біодоступність, особливості молекулярної будови та фармакокінетики унеможливають прояви побічної дії (атрофія/виразкування слизової, негативний вплив на кістковий метаболізм і гормональний баланс) навіть при тривалому використанні.

Підготувала **Ольга Королюк**

3

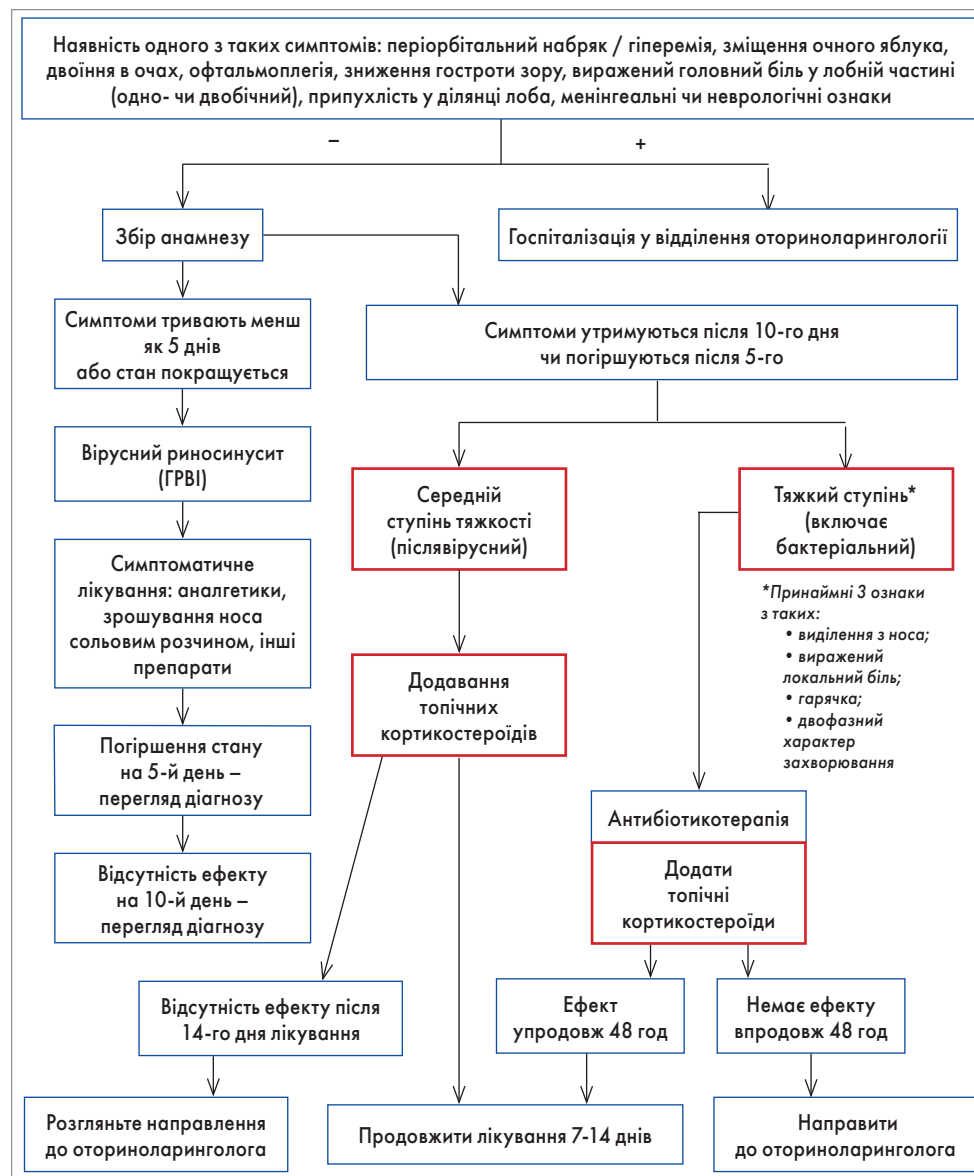


Рис. 3. Алгоритм ведення дорослих та дітей із гострим риносинуситом на первинній ланці медичної допомоги (додаток до Уніфікованого клінічного протоколу «Гострий риносинусит»)

ГЕНЕРИКИ КОДУ А^{1,2} Європейської компанії SANDOZ

ГЕНЕРИКИ КОДУ А (FDA)

Orange Book, FDA (Помаранчева книга, Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США)

Вважаються терапевтично еквівалентними референтному препарату* і можуть служити автоматичною заміною оригінальному лікарському засобу!¹



SANDOZ – світовий лідер з виробництва генеричних антибіотиків!³



ГЕНЕРИКИ КОДУ В (FDA)

Orange Book, FDA (Помаранчева книга, Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США)

Дані біоеквівалентності не виключають потенційних сумнівів в терапевтичній еквівалентності. Генерики коду В не можуть бути автоматичною заміною оригінальному лікарському засобу або іншому генерику з кодом А¹

*Референтний препарат – препарат порівняння (еталон, стандарт), який використовується при оцінці складу, ефективності та безпеки генеричного лікарського засобу.

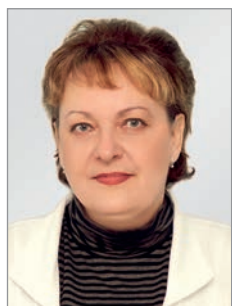
1. Сайт FDA: <https://www.fda.gov/media/71474/download> 2. Мається на увазі молекули представлених лікарських засобів у відповідних дозуваннях та формах випуску та затверджені FDA згідно регуляторних норм США. Препарати зареєстровані в Україні підлягають локальним нормам регулювання згідно чинного законодавства Настанова МОЗ України СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 3. Офіційний сайт Sandoz: <https://www.sandoz.com/> 4. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів, <http://www.drlz.com.ua/>
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АМОКСИКЛАВ® (AMOKSIKLAV®)
Діюча речовина: амоксицилін у формі тригідрату та кислота клавуланова у формі калієвої солі. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг/125 мг та 875 мг/25 мг. Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики, пеніциліни. Комбінації пеніцилінів з інгібіторами бета-лактамази. Код АТХ J01C R02. Категорія відпуску: за рецептом. РП № UA/7064/01/01, UA/7064/01/02.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ОСПАМОКС® (OSPAMOX®)
Діюча речовина: амоксицилін. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 500 мг. Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики. Пеніциліни широкого спектра дії. Амоксицилін. Код АТХ J01C A04. Категорія відпуску: за рецептом. РП № UA/3975/01/01.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЗИТРО САНДОЗ® (AZITHRO SANDOZ®)
Діюча речовина: азитроміцин. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінкозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10. Категорія відпуску: за рецептом. РП № UA/11332/01/01, UA/11332/01/02.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЦЕФМА® (CEFMA®)
Діюча речовина: цефподоксиму проксетил. Лікарська форма: таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування. Інші β-лактамі антибіотики. Цефалоспорины III покоління. Код АТХ J01D D13. 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 ознайомитись 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. 4-53-AIG-PEL-0919

Раціональна антибіотикотерапія: стандарти й індивідуальний підхід

За матеріалами науково-практичної конференції

«Актуальні питання алергології та пульмонології в практиці сімейного лікаря», м. Харків

У рамках заходу провідні українські спеціалісти в цих галузях представили аудиторії доповіді щодо певних аспектів лікування таких поширених захворювань, як алергічний риніт, бронхіальна астма, риносинусит.



У своєму виступі завідувач кафедри фізичної терапії, пульмонології та сімейної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор Марина Миколаївна Кочуєва охарактеризувала стандарти й індивідуальні підходи до раціональної антибіотикотерапії (АБТ). Пропонуємо доповідь професора М.М. Кочуєвої у форматі «запитання – відповідь».

? Яке місце посідають у порядку денному інфекційні хвороби дихальних шляхів?

Актуальність цього питання сьогодні важно переоцінити. Кількість візитів до лікаря з приводу респіраторних інфекцій становить 161 млн на рік, що значно перевищує аналогічні показники для артеріальної гіпертензії (73 млн), шлунково-кишкових розладів (55 млн), цукрового діабету (35 млн), депресії (26 млн) (America National Disease Therapeutic Index, 2001).

? Які патогени зазвичай зумовлюють розвиток респіраторних інфекцій і які засоби слід обрати для лікування?

Більшість випадків гострих респіраторних інфекцій мають вірусне походження. У таких ситуаціях зазвичай достатньо лише симптоматичного лікування, АБТ не потрібна. Однак у деяких випадках вірусна інфекція ускладнюється приєднанням бактеріальної флори. Клінічно це характеризується розвитком другої хвилі підвищення температури тіла після попереднього покращення, посилення кашлю та симптомів загальної інтоксикації (головний біль, слабкість), появою гнійного мокротиння тощо. Найчастішими збудниками є так звані типові (позаклітинні) бактерії, а саме *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*. Відповідно до вітчизняних і міжнародних протоколів лікування, препаратами вибору для таких хворих виступають антибіотики (АБ) пеніцилінового ряду.

? На що слід орієнтуватися, обираючи АБ при бактеріальних інфекціях дихальної системи?

Сучасна позиція світової медичної спільноти з цього приводу така:

1) пацієнтам віком до 65 років, які не мають супутньої патології та шкідливих звичок (куріння, зловживання алкоголем) і не приймали амоксицилін протягом попередніх 3 міс, слід призначити амоксицилін;

2) пацієнтам віком понад 65 років, які мають супутні захворювання дихальних шляхів чи серцево-судинної системи; курцям; особам, які зловживають алкоголем; хворим, які приймали амоксицилін протягом попередніх 3 міс, слід призначити амоксицилін у сполученні з клавулановою кислотою;

3) за підозри на атипових (внутрішньоклітинних) збудників – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* – препаратами вибору виступають макроліди.

Слід зауважити, що респіраторні фторхінолони є альтернативними засобами, які можуть призначатися в разі неефективності препаратів першого ряду.

? Як запобігти зловживанню АБ?

Завдяки АБ було врятовано мільйони життів, однак нині настав час рятувати АБ від неправильного призначення. З цієї метою було сформовано принципи раціональної АБТ. Вони включають використання АБ за показаннями; ранній початок АБТ; адекватне призначення; правильний підбір дозування препарату; адекватну тривалість лікування; оцінку ефективності АБТ через 48-72 год; врахування специфіки регіональної чутливості до АБ. Вибір препарату має ґрунтуватися на чутливості найімовірнішого збудника та спектрі дії АБ in vitro. Перевагу слід віддавати найбільш дієвому (відповідно до результатів клінічних досліджень) та найменш токсичному препарату. Доза та режим введення мають забезпечувати створення у вогнищі ураження необхідної терапевтичної концентрації, достатньої для знищення збудників. Час початку АБТ залежить від критичності ситуації.

? Які помилки в застосуванні АБ найчастіше трапляються в лікарській практиці?

Найпоширенішими помилками при призначенні АБТ в амбулаторній практиці є неправильний вибір препарату, неадекватний режим дозування, необґрунтована/нераціональна комбінація препаратів, неправильні критерії оцінки ефективності лікування, необґрунтоване призначення АБТ, невідповідна тривалість терапії, планування АБТ без урахування місцевих тенденцій АБ-резистентності. У кожному конкретному випадку, коли потрібно призначати АБ, необхідне і знання стандартів, і персоналізований підхід.

Теоретичну частину виступу професор М.М. Кочуєва проілюструвала клінічними випадками.

Випадок 1. Хворий М., 66 років, звернувся зі скаргами на посилення кашлю, збільшення ступеня задишки та кількості мокротиння, появу гнійного мокротиння, підвищення температури тіла до 37,4 °С. Страждає на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) упродовж 15 років, курить (індекс куріння – 40 пачко-років), останнє загострення переніс 2 роки тому без госпіталізації. Погіршення стану відзначає впродовж останнього тижня після гострого респіраторного захворювання (ГРЗ). Загалом на ГРЗ хворіє 3-4 рази на рік. Алкоголем не зловживає, спадковість обтяжена (батько хворів на хронічний бронхіт). Під час огляду: блідість шкіри, периферичні лімфатичні вузли не збільшені, тони серця ритмічні, частота серцевих скорочень – 80 уд./хв, артеріальний тиск (АТ) на обох руках – 140/90 мм рт. ст. Перкуторно – над легеньми коробковий відтінок звуку, аускультативно – дихання жорстке, сухі свистячі хрипи на видиху над середніми та нижньобоківими відділами грудної клітки. Частота дихання – 26/хв. Живіт м'який, при пальпації неболючий. Периферичних набряків не виявлено. Температура тіла – 37,4 °С.

Відповідно до даних анамнезу та показників спірометрії (об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) – 58%, ОФВ₁/форсована життєва ємність легень – 0,61, відсутність загострень упродовж останнього року) пацієнту було встановлено діагноз: ХОЗЛ, GOLD2, група В, стадія загострення.

Найчастішими бактеріальними збудниками при загостреннях ХОЗЛ є гемофільна паличка (22,0-52,0% випадків), пневмокок (15,5-20,4%) й ентеробактерії (42,8-63,5%). Пероральними препаратами вибору для лікування ускладнених загострень ХОЗЛ у пацієнтів без ризику інфікування *P. aeruginosa* є амоксицилін / клавуланова кислота, цефалоспоринові АБ III покоління, респіраторні фторхінолони (Martinez F. et al., 2006). Таким чином, для лікування цього пацієнта правильним вибором буде призначення монотерапії амоксициліном / клавулановою кислотою перорально.

На фармацевтичному ринку України є багато компаній, які представляють цю молекулу, тому важливо робити вибір на користь виробників з перевіреною репутацією. Таким прикладом може бути європейська компанія Sandoz, відома у всьому світі як найбільший виробник генеричних АБ. У портфелі Sandoz – широка лінійка АБ, у тому числі й амоксицилін / клавуланова кислота, яка випускається під торговою назвою Амоксиклав®. Препарат Амоксиклав® представлений у різних формах випуску: таблетки, вкриті плівковою оболонкою; таблетки, що диспергуються; порошок для оральної суспензії; порошок для ін'єкцій.

Пацієнту М. підійде Амоксиклав® Квітаб (амоксицилін / клавуланова кислота у формі таблеток, що диспергуються) по 875 мг/125 мг двічі на добу. Амоксицилін клавуланова кислота у формі таблеток, що диспергуються, має доведену ефективність і кращий профіль безпеки, передусім менший ризик діареї, у порівнянні з таблетками, вкритими плівковою оболонкою, – 6% проти 17% (Гучев І.А., Козлов Р.С., 2008). Запорукою прихильності до лікування є зручність для пацієнта прийому медикаменту: Амоксиклав® Квітаб можна розчинити у воді та прийняти у формі розчину, що полегшує застосування для багатьох хворих.

Випадок 2. Хворий С., 37 років, звернувся зі скаргами на сильний кашель зі слизово-гнійним мокротинням, підвищення температури тіла до 38,5 °С, задишку при фізичному навантаженні та різку слабкість. З анамнезу відомо, що він захворів 5 днів тому, початок захворювання супроводжувався нездужанням; подразненням у горлі; сухим нечастим кашлем, який поступово змінився на вологий і частий; підвищенням температури тіла до 37,7 °С. Лікувався самостійно – приймав сироп від кашлю, жарознижувальні засоби, однак стан не покращився. Два місяці тому переніс бактеріальну інфекцію, у зв'язку із чим лікувався амоксициліном / клавулановою кислотою. Спадковість та алергологічний анамнез не обтяжені, алкоголь уживає помірно, курить протягом 12 років. Під час огляду: загальний стан задовільний, свідомість ясна. Шкіра звичайного кольору. Огляд зіву: невелика гіперемія задньої стінки глотки та піднебінних дужок. Частота дихання – 24/хв. Тони серця ритмічні, чисті, частота серцевих скорочень – 90 уд./хв, АТ – 90/65 мм рт. ст. (нормальні показники, зі слів хворого, в межах 120-130/70-80 мм рт. ст.). При перкусії – справа в підлопатковій ділянці притуплення перкуторного звуку. Аускультативно – в тій самій зоні на тлі ослабленого дихання дрібнопухирчасті вологі хрипи, крепітація. З боку інших систем та органів змін не виявлено. При проведенні оглядової рентгенограми органів грудної клітки в нижній частці правої легені виявлено інфільтрацію легеневої тканини. Клінічний аналіз крові: лейкоцити – 11,8×10⁹/л, зсув лейкоцитарної формули вліво, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – 21 мм/год. Біохімічний аналіз крові та клінічний аналіз сечі – без особливостей.

Для оцінки ризику несприятливого прогнозу та вибору місця лікування застосовується шкала CRB-65, до якої входять такі пункти, як порушення свідомості, частота дихання >30/хв, систолічний АТ <90 мм рт. ст. чи діастолічний АТ <60 мм рт. ст., вік понад 65 років. При оцінці 0 балів рекомендовано лікування в домашніх умовах (частка летальних випадків становить 1,2%), 1-2 бали – госпіталізація до терапевтичного відділення (летальність – 8,2%), 3-4 бали – госпіталізація до відділення інтенсивної терапії (летальність – 31%) Пацієнту було встановлено діагноз позагоспітальної пневмонії нижньої частки правої легені. Враховуючи показники АТ (не типова для цього хворого тенденція до гіпотонії), була запропонована госпіталізація до терапевтичного відділення, від якої пацієнт відмовився. Цей хворий належить до другої клінічної групи, що включає осіб із позагоспітальною пневмонією, які протягом останніх 3 міс приймали АБ, та осіб із позагоспітальною пневмонією легкого перебігу і супутніми патологічними станами. Препаратами вибору для пероральної терапії в таких хворих є амоксицилін / клавуланова кислота або цефалоспориновий АБ III покоління для перорального прийому.

У зв'язку із цим було призначено амбулаторне лікування: цефалоспорин III покоління, а саме цефподоксиму проксетил у дозі 200 мг двічі на добу. Вибір було зроблено на користь цефподоксиму проксетилу, тому що клінічна та бактеріологічна ефективність цього антибіотика аналогічні відповідним показникам при застосуванні ін'єкційного цефтріаксону (Bittner M.J. et al., JCOM, 1991). Крім того, ефективність цефподоксиму перевищує таку цефіксиму щодо найчастіших збудників бактеріальних інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів (Sengupta J. et al., 2004). Так, показники ерадикації збудника під дією цефподоксиму та цефіксиму становлять 97,0% та 86,8%, а показники клінічного успіху – 93,4% та 82,9% відповідно.

Для проведення терапії було обрано лікарський засіб Цефма – цефподоксиму проксетил компанії Sandoz. Цефма проходить повний цикл виробництва у Європі (Австрія) за суворими стандартами GMP. Цефподоксиму проксетил виробництва Sandoz має доведену терапевтичну еквівалентність та є референтним стандартом для інших генеричних препаратів цефподоксиму проксетилу для вивчення біоеквівалентності та включення до Orange Book, FDA (Помаранчева книга, Управління з контролю продуктів харчування і лікарських засобів США).

Наприкінці виступу професор М.М. Кочуєва наголосила, що успіх лікування залежить від знання сучасних рекомендацій і вміння їх застосовувати в поєднанні з індивідуальним підходом до кожного пацієнта.

Підготувала Лариса Стрільчук

4-52-АИГ-РЕЦ-0919

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.



І.П. Мазур, д.м.н., професор кафедри стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, президент ГО «Асоціація стоматологів України», м. Київ

Стоматологічна освіта — рушійна сила розвитку стоматологічної галузі

Формування Української наукової стоматологічної школи тісно пов'язане з процесами реформування стоматологічної освіти та становлення стоматології як самостійної дисципліни наукової та клінічної медицини. Стоматологічна спільнота святкує сторіччя формування Української наукової стоматологічної школи. Запровадження вищої освіти в стоматології було визначальним у створенні нової системи підготовки стоматологічних кадрів, формуванні вітчизняної стоматології як науково-навчальної медичної дисципліни, створенні умов для підготовки науково-педагогічних кадрів та розвитку вітчизняної стоматологічної науки.

Питанню історичного розвитку стоматологічної науки в Україні присвячено значну кількість статей, монографій, ювілейних збірок, історичних оглядів. К.А. Пашков запропонував періодизацію історії розвитку стоматології в Росії [1]. Тривалий час розвиток української стоматології був пов'язаний з історією Російської імперії та Радянського Союзу. Методологічні підходи до наукової періодизації формування й розвитку науково-навчальної медичної дисципліни — стоматології мають урахувати історико-культурні, соціально-економічні чинники, визначні події, що відбувалися у стоматологічному та медичному співтоваристві, і спиратися на архівні документи як первинний матеріал для наукового обґрунтування історичних етапів. З поховлених сторінок наказів, інструкцій, доповідних записок у матеріалах Державного історичного архіву України постає ціла епоха, люди, їх роздуми та зусилля, спрямовані на розвиток стоматології.

Формування стоматології як самостійної лікарської спеціальності

Питання освіти в галузі зуболікарської справи дискутувалися із середини XIX століття. Поштовхом стало війни, які провадила Російська імперія, наслідком чого чимало воєнків зазнавали поранень щелепно-лицевої ділянки.

Оперативні втручання в щелепно-лицевій ділянці здійснював професор М.І. Пирогов під час Кримської війни (Севастополь, 1853-1854). Він оперував переломи щелеп та вогнепальні поранення обличчя, провадив планові втручання в щелепно-лицевій ділянці. Згодом, ґрунтуючись на здобутому досвіді та спираючись на власноруч підготовлений анатомічний атлас «Топографічна анатомія, ілюстрована розтинми, проведеними через заморожене тіло людини в трьох напрямках», викладав у лекціях особливості оперативного втручання в щелепно-лицевій ділянці.

Методики видалення зубів, проведення окремих амбулаторних операцій навчали дантистів і зубних лікарів у приватних зуболікарських клініках Києва, Одеси, Харкова.

1879 року професор Університету Св. Володимира М.В. Скліфосовський на з'їзді лікарів та природознавців виступив з доповіддю про стан зубів у мешканців Києва та взаємозв'язок його із загальним станом і харчуванням людей. Однією з пропозицій було розпочати викладати хвороби зубів та порожнини рота на медичних факультетах. Ідею долучити освіту зубних лікарів і дантистів до курсу навчання в медичних університетах висловив і підтримав О.К. Лімберг. Слід зазначити, що у Львівському медико-хірургічному інституті було організовано (1828) кафедру з лікування зубів і дантистики професором Карлом-Прокопом Калігою [2].

На засіданнях онтологічних і медичних товариств обговорювали не тільки наукові підходи до лікування зубів та порожнини рота, нові технології протезування зубів, а й питання профільної освіти.

Наприкінці XIX сторіччя наказом Російської імперії «О преобразовании обучения зубоврачебному искусству» визначено двох спеціалістів, що надають зуболікарську допомогу: це зубні лікарі й дантисти. Зазначені спеціалісти не мали загальної медичної освіти і не вважалися лікарями. Зубні лікарі навчалися в приватних зуболікарських школах протягом 2,5 року за затвердженими програмами, відтак мали складати іспит на медичному факультеті. Дантисти навчалися за індивідуальною програмою в приватних зуболікувальних кабінетах з наступним складенням іспиту комісії при університеті. Дантисти мали право лікувати тільки зуби, а зубні лікарі — ще й захворювання порожнини рота. Разом із тим надавали допомогу лікарі з вищою освітою, що спеціалізувалися на зуболікарській практиці, щелепно-лицевій хірургії й називалися лікарями-одонтологами. Підготовка онтологів тривала на медичних факультетах протягом чотирьох років, потім вони відбували навчання в приватній зуболікарській школі.

Перші зуболікарські школи в Україні засновано наприкінці XIX сторіччя: в Одесі — Т.О. Тичинським (1893) та І.І. Марголіним (1896), 1898 року в Києві — лікарями Л. Головчинером, С. Лур'є, О. Плінером. Згодом відкрилися Перша київська зуболікарська школа Л.С. Бланка, Київська зуболікарська школа приват-доцента Університету Св. Володимира М.М. Жука. Приватні зуболікарські школи відкрито в Харкові, Катеринославі, Львові. Відбувши навчання в приватних школах, очолювали іспити (на право здійснювати зуболікарську практику) в медичних університетах.

Стоматологію в зуболікарських школах викладали на високому рівні, адже педагогічний процес організовували переважно фахівці, що здобули вищу медичну освіту. Ісак Ілліч Марголін, засновник одеської зуболікарської школи, за освітою був лікарем-одонтологом, закінчив медичний факультет Київського університету Св. Володимира. Викладацьку діяльність поєднував з освітньою, тривалий час очолював Одеське онтологічне товариство [3].

Каталізатором наукового й практичного розвитку зуболікування в Україні, осередком консолідації фахівців у галузі стоматології були зуболікарські наукові товариства, організовані в Одесі (1897), Києві (1899), Харкові (1902). Спеціальні науково-практичні видання «Практическое зубоврачевание», «Зубоврачебный ежемесячник», «Зубоврачебный посредник», що друкувалися Одеським товариством онтологів, популяризували нові методи діагностики, профілактики і лікування зубів та порожнини рота.

Зуболікарську освіту здобували в приватних школах під керівництвом онтологів, вона мала «приватнопідприємницький характер».

Головне питання реформування тодішньої стоматологічної освіти в Україні — це організація державних онтологічних факультетів на базі медичних факультетів. З ініціативи онтологічних товариств на наукових зборах і з'їздах обговорювали потребу запровадити фундаментальну загальної медичну підготовку онтологів, що можна було лише за умови здобуття майбутніми фахівцями зуболікарської освіти в університетах.

Такого кроку треба було, щоб підвищити рівень фахової підготовки зубних лікарів за єдиними уніфікованими програмами з метою створення державної системи надання зуболікарської допомоги всім верствам населення.

Воєнні події 1914-1917 років загальмували цей процес. Хай там як, потребу здобуття вищої освіти зубними лікарями підтвердив досвід Першої світової війни. Тяжкі поранення щелепно-лицевої ділянки у солдатів та офіцерів спонукали зубних лікарів і хірургів загальної практики об'єднати фахові зусилля. У великих військових шпиталях було виділено ліжка для поранених в обличчя і в щелепу; їх стали лікувати дантисти разом із хірургами, бо перші знали, як працювати із зубами, а другі — як лікувати вогнепальні рани.

Формування стоматології як самостійної дисципліни наукової медицини. Розбудова Української наукової стоматологічної школи

Формування стоматології як самостійної дисципліни наукової медицини відбувалося за часів УРСР. По революції запроваджено радянську систему охорони здоров'я. Важливим акцентом у новій системі було питання підготовки медичних кадрів. Визначальним у розвитку стоматологічної освіти стало ухвалення 1 жовтня 1918 року постанови «Про реформу зуболікарської освіти», підписаної народним комісаром охорони здоров'я Миколою Семашком і погодженої з народним комісаром освіти Михайлом Покровським і керівником зуболікарської підсекції П. Дауге [4]. Відповідно до постанови при медичних факультетах державних університетів засновували онтологічні відділення, а наявні зуболікарські школи закривали й використовували як навчально-допоміжні установи при онтологічних відділеннях медичних факультетів. Студенти, що спеціалізувалися на зуболікарській справі, перші три роки навчалися разом зі студентами медичних факультетів, а починаючи з 7-го семестру їм викладали спеціальні предмети. При університетах відкривали спеціальні зуболікарські кафедри, а саме: з патології і терапії зубних хвороб, техніки протезування, хірургії щелеп та порожнини рота.

2 лютого 1919 року ухвалено Положення й утворено Народний комісаріат охорони здоров'я України як центральний орган, що керує медико-санітарною справою в державі. Питання впровадження постанови «Про реформу зуболікарської освіти» активно обговорювалися як з Університетом Св. Володимира, так і з онтологічним товариством, керівниками приватних зуболікарських шкіл. З одного боку, керівники університету, медичного факультету не поспішали ухвалювати рішення, посилаючись на відсутність досвідчених фахівців у галузі викладання зуболікарських дисциплін, брак аудиторій. З другого боку, онтологічна спільнота негативно сприймала закриття приватних зуболікарських шкіл, бо це руйнувало усталений спосіб життя, змінювало світогляд.



І.П. Мазур

Створення першого державного онтологічного інституту в Україні

13 серпня 1919 року виконавцем обов'язків народного комісара охорони здоров'я України М.А. Костом затверджено Положення про державний онтологічний інститут і виділено аванс (100 тисяч рублів) на відкриття закладу новопризначеному завідувачеві Л.А. Білейкіну. Бурхливі політичні й воєнні події в Україні гальмували процес організації онтологічного інституту.

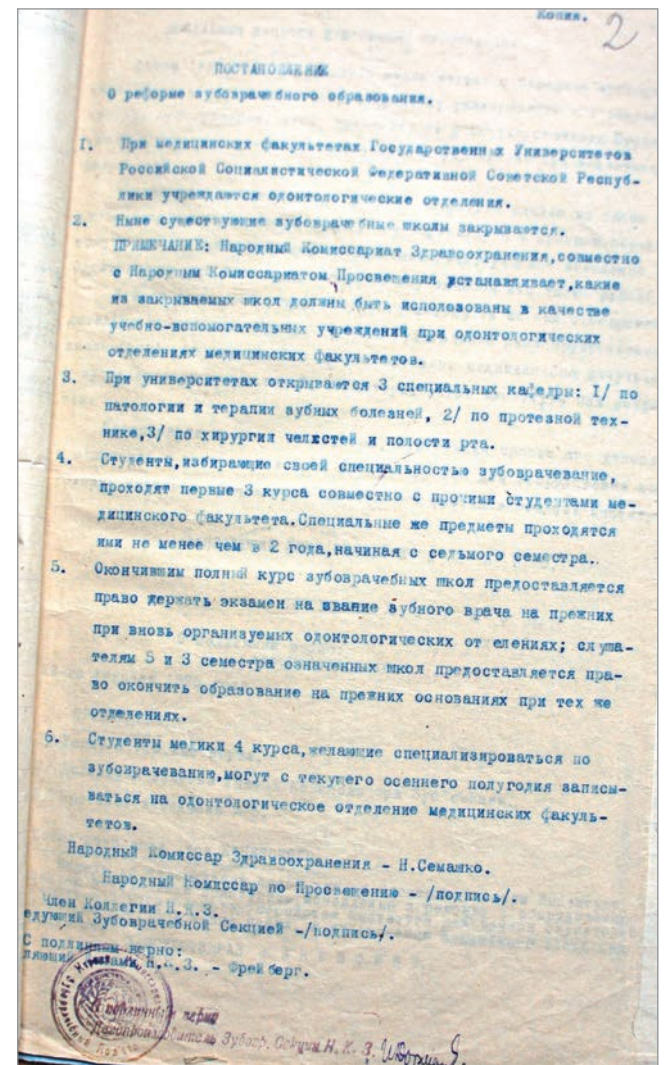


Рис. 1. Постанова «Про реформу зуболікарської освіти» від 1 жовтня 1918 року

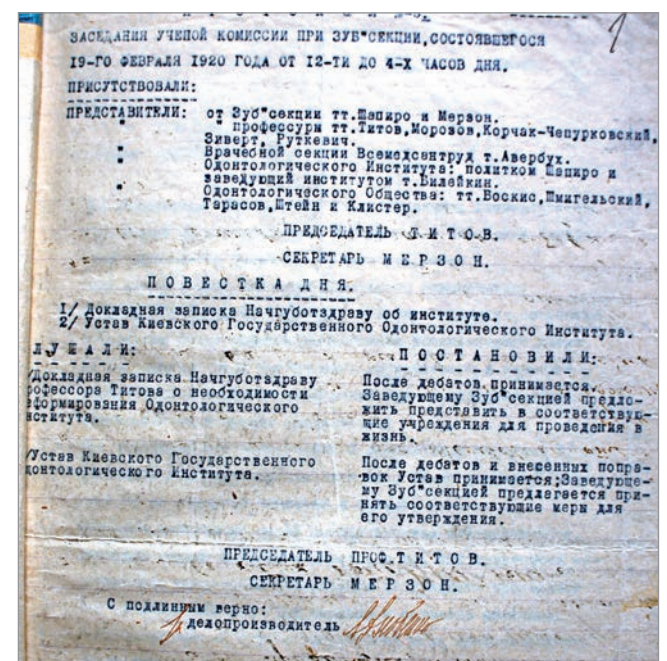


Рис. 2. Протокол засідання Вченої комісії зуболікарської секції від 19 лютого 1920 року

20 лютого 1920 року відновлено діяльність Народного комісаріату охорони здоров'я України. Напередодні, 19 лютого, на засіданні Вченої комісії зуболікарської секції губвідділу охорони здоров'я під головуванням професора Титова і з участю професорів Шапіро, Мерзона, Морозова, Корчак-Чепурковського, Зіверта, Руткевича, представників лікарської секції (Авербух), Одонтологічного інституту (завідувач Білейкін) та Одонтологічного товариства (Воскіс, Шмигельський, Тарасов, Штейн, Клістер) розглянуто доповідну записку начальника губвідділу охорони здоров'я та затверджено Статут Київського державного одонтологічного інституту [4].

У доповідній записці Вченої комісії зуболікарської секції губвідділу охорони здоров'я за підписом голови комісії – професора Титова й секретаря Мерзона, поданій на це засідання, йшлося про впровадження ухваленого влітку 1919 року декрету про закриття зуболікарських шкіл та відкриття одонтологічного відділення при Університеті. Констатовано певні труднощі щодо заснування такого відділення в Університеті Св. Володимира, а саме перевантаженість медичного факультету, неготового прийняти додатково 200-300 студентів на одонтологічне відділення, відсутність викладачів з одонтології, недостатність приміщень для занять, клінік; наголошено на потребі віднайти нові приміщення та відкрити паралельні кафедри. Комісія ухвалила реформувати приватні зуболікарські школи в окремий вищий науково-навчальний заклад – Одонтологічний інститут, де викладання стоматологічних дисциплін стояло б на високому рівні й мало б відповідну спрямованість.

У затвердженому Статуті зазначено, що Київський державний одонтологічний інститут є вищим науково-навчальним закладом з підготовки зуболікарських спеціалістів і підпорядковується відповідним державним органам, як і решта медичних навчальних закладів. Навчання триває протягом чотирьох років – вісьмох семестрів. Студенти мали опановувати такі дисципліни: фізика, хімія, анатомія, гістологія, фізіологія, патанатомія, патологія і терапія внутрішніх та дитячих хвороб, шкірні та венеричні хвороби, загальна хірургія, хірургія порожнини рота, бактеріологія, дентистрія, протезування, ортодонція, рентгенологія, питання організації медицини та зуболікування, невідкладна допомога. Статут визначав матеріально-технічне і кадрове забезпечення навчального закладу [4].

Стимулом розвитку вітчизняної стоматологічної науки, підготовки науково-педагогічних кадрів у стоматології стало сформульоване в параграфі 32 Статуту Інституту право присуджувати науковий ступінь доктора одонтології після публічного захисту дисертації особам, що мають зуболікарську освіту і значні здобутки в науці та громадській зуболікарській роботі.

Зроблено вирішальний крок до усталення післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку лікарів-стоматологів. У параграфі 35 Статуту сказано про створення курсів удосконалення («повторительних курсів») для осіб із зуболікарською освітою та організацію публічних лекцій і курсів. Статут підписано головою засідання – професором Титовим і секретарем Мерзоном.

Після засідання й ухвалення Статуту, вже 22 лютого 1920 року, в доповідній записці завідувача зуболікарської секції Шапіро й секретаря Мерзона, адресованій начальникові

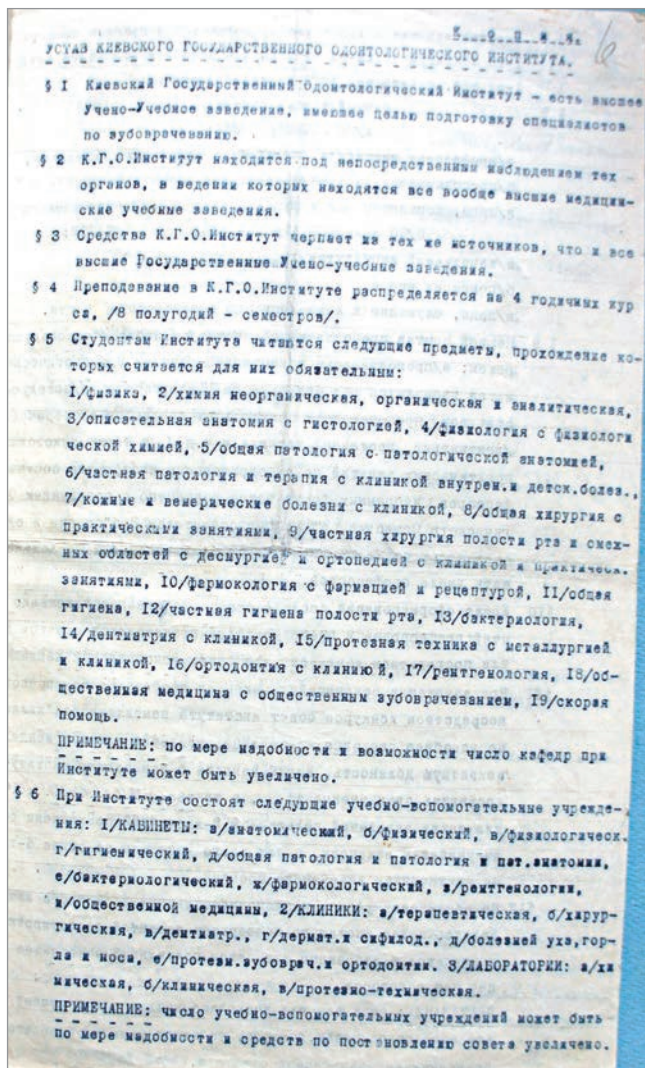


Рис. 3. Статут Київського державного одонтологічного інституту

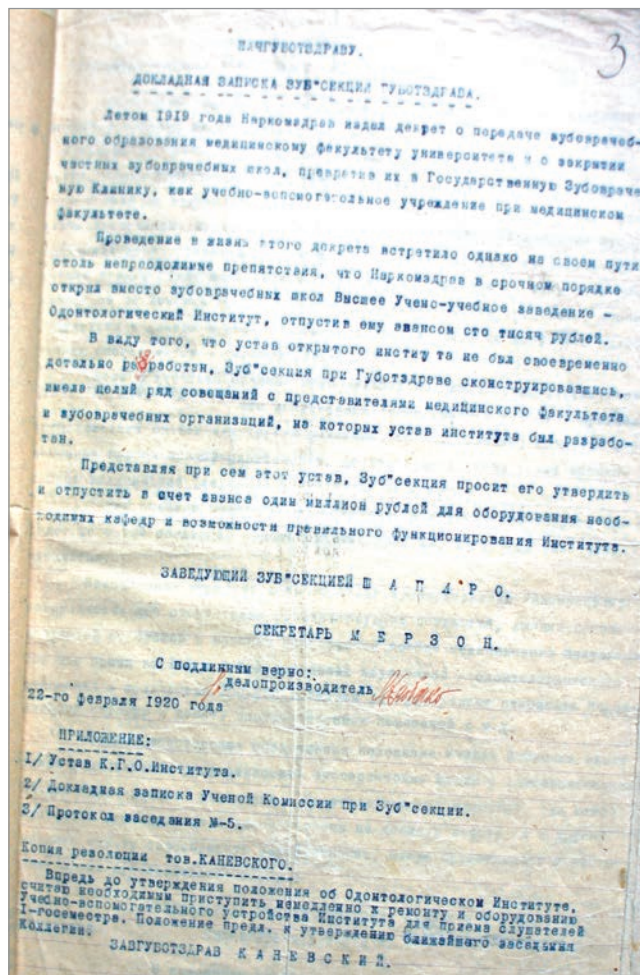


Рис. 4. Доповідна записка Шапіро начальникові губерньського відділу охорони здоров'я від 22 лютого 1920 року

губерньського відділу охорони здоров'я, йшлося про створення вищого науково-навчального закладу – Одонтологічного інституту й потребу дати на функціонування закладу, облаштування кафедр 1 млн рублів [4].

Наслідком об'єднання трьох приватних зуболікарських шкіл у Києві створено вищий науково-навчальний заклад – державний зуболікарський інститут, де навчання тривало чотири роки. Це означало, що зуболікарську освіту передано до медичних факультетів університетів, а стоматологію визнано невід'ємним складником медицини. Реформування стоматологічної освіти і створення Одонтологічного інституту мало розв'язати низку науково-методичних питань щодо організації стоматологічної допомоги в країні, надання висококваліфікованої та доступної допомоги всім верствам населення, а також визначало методи підготовки стоматологічних кадрів – здобуття вищої медичної освіти, формування науково-педагогічних кадрів шляхом організації післядипломної освіти й безперервного професійного розвитку фахівців у галузі стоматології.

Першим деканом, який очолив підготовку стоматологічних кадрів у Київському одонтологічному інституті, став професор В.П. Тарасов, а клінічною базою була одонтологічна поліклініка, розташована за адресою: вул. Хрещатик, 6. Менш ніж рік проіснував Одонтологічний інститут: 18 жовтня 1920 року він став факультетом Інституту охорони здоров'я (нині – Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця).

1921 року в Харкові створено одонтологічний факультет Харківського медичного інституту, який очолив Ю.М. Гофунг.

Зуболікарські школи в Україні

Реформування зуболікарської освіти, мобілізація зубних лікарів на фронт негативно впливали на кадровий потенціал фахівців стоматологічної галузі. У червні 1920 року завідувач зуболікарського підвідділу Штернберг у доповідній записці до Народного комісаріату охорони здоров'я зазначив: «Організація державного зуболікування в Україні, зокрема організація сільського зуболікування, найбільшим часом потребує значного кадрового потенціалу» [5].

Тож наступним кроком стало ухвалення тимчасової постанови: з 1 листопада 1920 року відновити роботу бодай однієї зуболікарської школи в кожному університетському місті України. Школи були державними й підпорядковувалися Народному комісаріату охорони здоров'я України; утримувалися коштом губерньських відділів охорони здоров'я й були під пильним наглядом зуболікарських підвідділів, створених у квітні 1920 року. Навчання в зуболікарських школах продовжили до трьох років (шістьох семестрів), додали нові дисципліни (латинську мову, бактеріологію, хвороби серця, судин та обміну речовин, рентгенодіагностику, зуболікарську фармакологію, поранення щелепно-лицевої ділянки та протезування, громадське зуболікування). На курс дозволяли набирати не більш ніж 250 осіб віком від 17 років, із 6-річною загальною освітою. Завершивши навчання, випускники мали складати іспит на медичних факультетах університетів. Навчальний план і програму підготовки в зуболікарських школах затверджено науково-одонтологічною комісією Народного комісаріату охорони здоров'я [5]. Постанову підписано Гуревичем і завідувачем підвідділу Штернбергом. Підготовка спеціалістів із середньою освітою для роботи в галузі стоматології мала провадитися до повного забезпечення стоматологічних закладів кадрами, які здобули вищу медичну освіту. Підготовка зубних лікарів в Україні тривала до 2006 року.

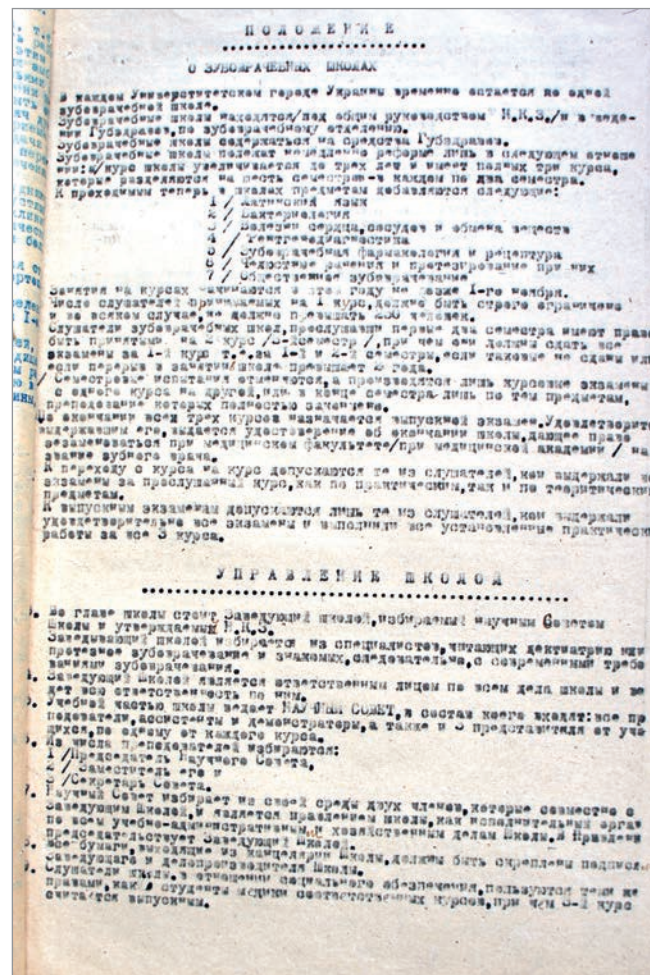


Рис. 5. Положення про зуболікарські школи

Розвиток стоматологічної освіти і дискусії фахівців

У новоствореному науково-навчальному закладі – Київському державному зуболікарському інституті, на одонтологічних факультетах у медичних університетах провадилися підготовка спеціалістів із вищою освітою, які здобували фундаментальні знання із загальномедичних предметів, а стоматологічні дисципліни викладали фахові науково-педагогічні кадри. У зазначених закладах на високому рівні було організовано наукові дослідження в галузі стоматології, матеріалознавства, виходили друком наукові праці, підручники для студентів. Упровадження вищої освіти у стоматологію було визначальним чинником нової системи підготовки стоматологічних кадрів, формування вітчизняної стоматології як науково-навчальної медичної дисципліни. В Одонтологічному інституті, а згодом на одонтологічних факультетах було створено умови для підготовки науково-педагогічних кадрів і розвитку вітчизняної стоматологічної науки.

Дискусії про стоматологічну освіту тривали, одонтологічні факультети було реорганізовано в окремі навчальні заклади [6]. На думку П.Г. Дауге, одонтологічні факультети не давали широких знань у галузі медицини лікарям-одонтологам: «Одонтофакультет був і залишився реформованою зуболікарською школою, що дістала гучну вивіску, але не змінила свого внутрішнього вигляду... Після його закінчення фахівець є вузьким спеціалістом у своїй галузі (не лікар у широкому значенні цього слова), але, без сумнівів, із кращою біологічною та загальномедичною підготовкою, порівняно із зубним лікарем старої формації» [7].

На I Всеросійському одонтологічному з'їзді (1923) висловлено думки про посилену загальномедичну підготовку лікарів-одонтологів. Згодом одонтофаки об'єднали з медичними інститутами. Зростає престиж професії одонтолога в суспільстві [8]. На II Всесоюзному одонтологічному з'їзді М.О. Семашко наголосив, що «одонтолог, стоматолог стоїть поряд з хірургом, терапевтом». Фундаментальна освіта одонтолога забезпечувала підґрунтя клінічного мислення, визначення співзалежності захворювань порожнини рота і загальносоматичних хвороб.

Сьогодні підвалини стоматологічної освіти, закладені майже сто років тому, становлять підмурок системи профільної освіти: стоматологічні факультети функціонують у складі медичних університетів, забезпечують солідну загальномедичну підготовку фахівців протягом п'ятирічного періоду навчання. Після випуску в дипломі спеціаліста в галузі стоматології зазначено – лікар-стоматолог. Протягом наступного дворічного навчання в інтернатурі фахівець здобуває сертифікат лікаря-спеціаліста і має доступ до самостійної стоматологічної практики.

Питання стоматологічної освіти обговорює спільнота фахівців. Збільшується обсяг медичної і стоматологічної інформації, ускладнюються стоматологічні маніпуляції та процес опанування їх. Дедалі частіше постає питання інтегративного підходу до лікування стоматологічних хворих з урахуванням загальносоматичних захворювань. На П'ятому національному стоматологічному конгресі (жовтень 2019 року), організованому громадською організацією «Асоціація стоматологів України», питання стоматологічної освіти будуть обговорені фаховою спільнотою, щоб визначити, якою має бути стоматологічна освіта XXI століття.

Список літератури знаходиться в редакції.

ЕФЕКТИВНИЙ КОНТРОЛЬ БОЛЮ¹ більш ніж у 112 країнах світу²



Аркоксія^{®†}
(еторикоксиб, МСД)

ПОТУЖНИЙ ІНГІБІТОР ЦОГ-2 З ПЕРИФЕРИЧНОЮ ТА ЦЕНТРАЛЬНОЮ ДІЄЮ^{3,4}



Дипроспан^{®†}
ЕТАЛОННИЙ
ПРОЛОНГОВАНИЙ
БЕТАМЕТАЗОН⁵

Вибіркова інформація з безпеки препарату Аркоксія[®]. **Склад:** 1 таблетка містить 60 мг, 90 мг, 120 мг еторикоксибу. **Характеристика.** Аркоксія[®] - це нестероїдний протизапальний препарат - селективний інгібітор циклооксигенази-2 в рамках клінічного діапазону доз. **Показання.** Симптоматична терапія при остеоартриті, ревматоїдному артриті, анкілозуючому спондиліті, а також при болю і ознаках запалення, пов'язаних із гострим подагричним артритом. Нетривале лікування помірного післяопераційного болю, пов'язаного зі стоматологічними операціями. **Протипоказання.** Препарат Аркоксія[®] протипоказаний: при гіперчутливості до діючої або будь-якої допоміжної речовини препарату; при активній пептичній виразці або активній шлунково-кишковій кровотечі; пацієнтам, у яких виникав бронхоспазм, гострий риніт, назальні поліпи, ангіоневротичний набряк, кропив'янка або інші алергічні реакції після застосування ацетилсаліцилової кислоти або НПЗП, включаючи інгібітори ЦОГ-2 (циклооксигексаназа-2); у період вагітності та годування груддю; при тяжких порушеннях функції печінки; якщо розрахований нирковий кліренс креатиніну < 30 мл/хв; дітям віком до 16 років; при запальних захворюваннях кишечника; при застійній серцевій недостатності; пацієнтам з артеріальною гіпертензією, у яких показники артеріального тиску постійно вищі за 140/90 мм рт. ст. та недостатньо контролюються; при діагностованій ішемічній хворобі серця, захворюваннях периферичних артерій та/або цереброваскулярних захворюваннях. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Аркоксія[®] застосовують перорально. Конкретні дози вказані в Інструкції для медичного застосування препарату. **Побічні реакції** (дуже часто: $\geq 1/10$, часто: $\geq 1/100$, $< 1/100$): альвеолярний остит, гастроентерит, інфекції верхніх дихальних шляхів та сечовивідного тракту, набряки/затримка рідини, запаморочення, головний біль, серцебиття, аритмія, гіпертензія, бронхоспазм, біль у животі, запор, метеоризм, гастрит, печія/кислотний рефлюкс, діарея/дискомфорт в ділянці епігастрії, нудота, блювання, езофагіт, виразки в ротовій порожнині, підвищення АЛТ, підвищення АСТ, екхімоз, астенія/втома, гриппоподібні симптоми. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Пацієнти, у яких під час застосування еторикоксибу виникає запаморочення, вертиго або сонливість, не повинні керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. **Запобіжні заходи/особливості застосування.** Клінічні дослідження вказують на те, що використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 може бути пов'язане з ризиком виникнення тромботичних ускладнень (особливо інфаркту міокарда та інсульту) в порівнянні з плацебо та деякими НПЗП. Також, як і при використанні інших препаратів, які пригнічують синтез простагландинів, затримка рідини, набряки і артеріальна гіпертензія спостерігалися у пацієнтів, що приймали еторикоксиб. Еторикоксиб, особливо у великих дозах, може призводити до більш часті і сильної артеріальної гіпертензії в порівнянні з деякими іншими НПЗП та селективними інгібіторами ЦОГ-2. Про серйозні реакції гіперчутливості (а саме, анафілаксію і ангіоневротичний набряк) повідомлялось у пацієнтів, які використовують еторикоксиб. Препарат Аркоксія[®] в таблетках містить лактозу. Пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей препарат. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Вибіркова інформація з безпеки препарату ДИПРОСПАН^{®7}. **Склад.** 1 мл препарату містить: бетаметазону дипропіонат 6,43 мг (в еквіваленті 5 мг бетаметазону) і бетаметазону натрію фосфат 2,63 мг (в еквіваленті 2 мг бетаметазону). **Форма випуску.** Суспензія для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Кортикостероїди для системного застосування. Код АТС H02A B01. **Показання.** Ревматоїдний артрит, остеоартрит, бурсити, тендосиновіти, тендиніти, перитендиніти, анкілозний спондиліт, епіконділіт та ін.* **Протипоказання** - підвищена чутливість до активних речовин або до будь-яких допоміжних речовин у складі препарату, що наводяться у розділі «Склад», підвищена чутливість до кортикостероїдів, системні грибкові інфекції, внутрішньом'язове введення пацієнтам із ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. **Передозування.** Симптоми. Введення протягом декількох днів високих доз ГКС не приводить до небажаних наслідків (за винятком випадків застосування дуже високих доз або при застосуванні при цукровому діабеті, глаукомі, загостренні ерозивно-виразкових уражень ШКТ або при одночасному застосуванні препаратів дігліталісу, непрямих антикоагулянтів або діуретиків, що виводять калій). **Особливості застосування.** НЕ вводять внутрішньовенно! НЕ вводять підшкірно! Суворе дотримання правил асептики обов'язкове при застосуванні Дипроспану. Будь-яке застосування Дипроспану може призвести до системної дії при одночасному вираженому місцевому ефекті. Внутрішньосуглобові ін'єкції повинні проводитися тільки медичним персоналом. Не вводити препарат при наявності внутрішньосуглобової інфекції. Не слід вводити глюкокортикостероїди в нестабільний суглоб, інфіковані області і мікроберні проміжки. Повторні ін'єкції в суглоб при остеоартрозі можуть підвищувати ризик руйнування суглоба. Після успішної внутрішньосуглобової терапії пацієнту слід уникати перевантажень суглоба. Повідомлялося про серйозні неврологічні порушення, деякі з яких були летальними, після проведення епідуральної ін'єкції кортикостероїдів. У тому числі були повідомлення про інфаркт спинного мозку, паралегії, квадріплегії, коркову сліпоту та інсульт. Так як безпека і ефективність епідурального введення не вивчені, кортикостероїди не рекомендовані для епідурального застосування. **Діти.** Недостатньо клінічних даних щодо застосування препарату дітям, тому небажано застосовувати його пацієнтам цієї вікової категорії (можливе відставання в рості та розвиток вторинної недостатності кори надниркових залоз). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** При комбінованому застосуванні ГКС з нестероїдними протизапальними препаратами або з етанолом та етанолвмісними препаратами можливо підвищення частоти появи або інтенсивності ерозивно-виразкових уражень ШКТ. При спільному застосуванні ГКС можуть знизити концентрацію саліцилатів у плазмі крові.* **Побічні реакції.** Небажані явища, як і при застосуванні інших глюкокортикостероїдів, обумовлені дозою та тривалістю застосування препарату. Можливий розвиток остеопорозу, асептичного некрозу головок стегнової і плечової кісток, патологічних переломів довгих кісток, розриви сухожиль, нестабільність суглобів (при багаторазових введеннях). **Загальні порушення та порушення у місці введення:** поодинокі випадки сліпоты, що супроводжують місцеве застосування на рівні обличчя та голови, гіпер- або гіпопигментація, підшкірна та шкірна атрофія, асептичні абсцеси, загострення після ін'єкції (внутрішньосуглобове введення) та артропатія Шарко. Вторинне пригнічення гіпофізу та кори надниркових залоз у випадку стресу (травми, хірургічне втручання або хвороба). Після повторного внутрішньосуглобового введення можливе ураження суглобів. Існує ризик зараження*. **Умови відпуску.** За рецептом.

*Повний перелік - дивитись інструкцію для медичного застосування препарату Дипроспан[®].

† - зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp.

1. Мається на увазі доведена протибольова ефективність при остеоартриті, ревматоїдному артриті, гострому подагричному артриті та анкілозуючому спондиліті, згідно інструкції для медичного застосування (розділ Ефективність)⁶ 2.PSUR upd 2017, Arcoxia Worldwide Marketing Authorization Status 3.A.E. Каратеев, Эторикоксиб — новый селективный ингибитор циклооксигеназы-2, Современная ревматология №2, 2009 4.Адаптовано из Lars Arendt-Nielsen et al., Evidence for a central mode of action for etoricoxib (COX-2 inhibitor) in patients with painful knee osteoarthritis, PAIN 157 (2016) 1634–1644 5.Рой И.В. и др. Эффективность применения внутрисуставных инъекций гормональных препаратов при лечении болевого синдрома на фоне дисфункции крестцового-подвздошного сустава, Вісник ортопедії, травматології та протезування, №3 (90) – 2016, стр. 31 УДК 616.728.16-009.7-089.5:615.357. 6.Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Аркоксія[®], UA/10704/01/01-04. 7. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Дипроспан[®], Реєстраційне посвідчення №UA/9168/01/01.

Даний матеріал призначений лише для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). MSD не рекомендує застосовувати продукти з метою, які відрізняються від тих, які описані в інструкції по застосуванню даного препарату. Перед призначенням будь-якого препарату, згаданого у цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції. Якщо у вас з'явилися питання щодо продуктів MSD, звертайтеся до нас за адресою: МСД Україна, БЦ «Горизонт Парк», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, або звертайтеся за адресою medinfo@merck.com. Зателефонувати: тел. +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Написати: medinfo@merck.com. © 2019 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. UA-CXB-00004. Матеріал затверджений для друку: березень 2019 р. Матеріал дійсний до: квітень 2020 р.



Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики остеоартрозу плечового суглоба

За матеріалами науково-практичної конференції

«Ревматичні хвороби: модифікація імунного стану та запального процесу», 21-22 березня, м. Київ

Остеоартроз (ОА) – найпоширеніше у світі захворювання суглобів, яке чинить суттєвий негативний вплив на здоров'я та благополуччя населення в соціальній, економічній і психологічній площині. Особливої актуальності проблема набуває з урахуванням невинного старіння популяції, насамперед у розвинених країнах (Litwic A. et al., 2013). Зазвичай при слові «остеоартроз» перед очима сімейного лікаря постає образ людини похилого віку, яка скаржиться на біль у ногах, тобто в першу чергу на думку спадає ОА колінного чи кульшового суглоба. При цьому набагато менша увага, на жаль, приділяється ураженню третього за величиною суглоба людського організму – плечового (Zhang Y., Jordan J.M., 2010), який також часто стає локалізацією ураження при ОА. Останнє спричиняє розвиток досить інтенсивного больового синдрому в плечі, а також істотне обмеження функціональної спроможності та працездатності пацієнта.

За своєю природою ОА плечового суглоба є прогресуючим захворюванням, що характеризується незворотною деструкцією головки плечової кістки та суглобових поверхонь. На сьогодні саме ОА плечового суглоба є третьою найчастішою причиною виконання операцій з ендопротезування суглобів (після кульшового та колінного суглоба) (Menge T.J. et al., 2014). Окрім похилого віку, до інших встановлених факторів ризику розвитку первинного ОА плечового суглоба наразі відносять жіночу стать, приналежність до європеїдної раси й ожиріння. Вторинні причини розвитку ОА плечового суглоба включають аваскулярний некроз, інфекційні або кристалічні артропатії, перенесені в минулому травми (наприклад, вивих) або оперативне втручання.



Найважливіші практичні аспекти ведення пацієнтів зі скаргами на біль у плечі на конкретних прикладах докладно розглянув **член-кореспондент НАМН України, керівник відділу мікрохірургії та реконструктивно-відновної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Семенович Страфун.**

– ОА плечового суглоба – недо-

оцінена проблема, якій, на жаль, присвячена незначна кількість наукових публікацій. Ми підрахували, що в спеціалізованій медичній літературі деформуючого ОА кульшового та колінного суглобів стосується 82% публікацій, гомілковостопного суглоба – 6%, першого зап'ястково-п'ясткового суглоба – 5%, усіх інших суглобів – 7%. ОА плечового суглоба входить до останньої спільної категорії, утім, це в жодному разі не означає, що зазначена клінічна проблема є вкрай рідкісною. У цьому випадку цілком справедливий так званий принцип айсберга, коли реальні масштаби явища значно перевищують увагу до нього. Насправді частота деформуючого ОА плечового суглоба невинно прогресує з віком, на ОА цієї локалізації страждає все більше людей у світі. Так, згідно з ранніми зарубіжними рентгенологічними та патоморфологічними дослідженнями, деформуючий ОА плечового суглоба має місце в 32,8% осіб віком понад 60 років (Kerr R. et al., 1985); таким чином, за своїми масштабами ця проблема зіставна з порушеннями вуглеводного обміну та серцево-судинними захворюваннями. Показано, що 60% популяції віком понад 60 років страждають на хронічний больовий синдром у плечі. При цьому частка ОА плечового суглоба в структурі всіх випадків діагностованого ОА становить 20% (Millett P.J. et al., 2008). Цікаві дані щодо розповсюдженості та ризику виникнення ОА плечового суглоба були отримані у 2010 р. дослідниками з Південної Кореї. J.H. Oh і співавт. (2011) було обстежено 679 жителів віком від 65 до 97 років. Первинний деформуючий ОА плечового суглоба було виявлено в 16,1% осіб цієї вікової групи, вторинний деформуючий ОА плечового суглоба – в 1,3%. Показник відносного ризику (BP) розвитку деформуючого ОА плечового суглоба у віковому періоді 70-74 років дорівнював 2,2 ($p=0,004$), ≥ 75 років – 3,42 ($p<0,001$). При цьому в разі ОА колінних суглобів імовірність наявності ОА плечового суглоба зростає майже удвічі (BP -1,96; $p=0,002$). Аналогічне за метою дослідження згодом також було проведено в Японії (Kobayashi T. et al., 2014): при обстеженні 541 жителя одного регіону віком від 40 до 89 років деформуючий ОА одного плечового суглоба був виявлений загалом у 17,4% осіб, ураження відразу двох суглобів – у 3,1%. При підрахунку поширеності деформуючого ОА плечового суглоба у віковій групі понад 65 років цей показник становив 20,3%, у віковій групі до 65 років – 11,1%.

Згідно з літературними даними, в структурі причин виконання операцій з ендопротезування плечового суглоба домінує ротаторна артропатія, зумовлена ураженням м'язів ротаторної манжети плеча (РМП): саме з приводу цієї патології проводиться близько 65% таких втручань. Друге місце посідає посттравматичний ОА плечового суглоба (21%), третє – асептичний некроз (12%); на частку інших причин ендопротезування припадає лише 2% операцій. Ключову роль у виникненні посттравматичного деформуючого ОА плечового суглоба відіграє утворення аваскулярного фрагмента кістки при переломах, унаслідок чого суглобова поверхня голівки плеча стає вільною й позбавляється кровопостачання, що фактично гарантує розвиток асептичного некрозу. При цьому зі збільшенням часу, що минув після травми, зростає кількість післяопераційних ускладнень, тому якщо раніше в більшості випадків пацієнтів з посттравматичним ОА лікували консервативно, то зараз перевагу віддають ранньому оперативному втручанню із застосуванням сучасних технологій, які дозволяють отримувати дуже хороші функціональні результати. Що стосується асептичного некрозу, то в цьому випадку терапія нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) і хондропротекторами є неефективною. Досагги відновлення амплітуди рухів у плечовому суглобі дозволяє лише ендопротезування.

Ротаторна артропатія характеризується недостатністю функції РМП, дегенеративними змінами плечового суглоба та міграцією голівки плеча. Ротаторну артропатію діагностують за наявності високого стояння голівки плечової кістки на рентгенограмі. Етіологія ротаторної артропатії залишається невивченою; показано, що вона розвивається лише в 4-10% хворих з ушкодженням РМП. Нині в патогенезі ротаторної артропатії провідними є теорія м'язового дисбалансу та теорія трофічних розладів. З метою корекції уражень РМП та усунення больового синдрому використовують різноманітні оперативні техніки, в тому числі артроскопічні: транспозиція сухожилка найширшого м'яза спини в дефект РМП, закриття дефектів РМП за допомогою екстрацелюлярного матриксу, накладання шва ротаторної манжети, введення балона InSpace у субакроміальний простір тощо. Найрадикальнішим методом лікування ротаторної артропатії, як і всіх інших типів ураження плечового суглоба, наразі є реверсивне ендопротезування. Уже через 6 міс після застосування цих методик можна розраховувати на хороший функціональний результат у вигляді збільшення кута елевації кінцівки в плечовому суглобі.

На підставі власного аналізу спостережень за 770 пацієнтами з патологією плеча, під час обстеження яких виконувалися магнітно-резонансна томографія та артроскопія, нами також були зроблені важливі висновки про причини виникнення деформуючого ОА плечового суглоба. Найбільш агресивними факторами ризику розвитку ОА очікувано виявилися ушкодження м'язів РМП (162 пацієнти, у яких унаслідок цього сформувалася ротаторна артропатія) та синдром субакроміального конфлікту (124 пацієнти), що характеризується болючим відведенням руки; загальна частка цих двох причин в етіологічній структурі становила 37%. Менш агресивні етіологічні фактори розвитку ОА плечового суглоба – це звичайний вивих плеча (161 пацієнт) та адгезивний капсуліт (25 пацієнтів); частка цих двох патологій в етіологічній структурі сягає 24%. У решті (39%) хворих були виявлені ушкодження суглобової губи Банкарта (нереалізована нестабільність, $n=84$), SLAP-ушкодження (ушкодження довгої голівки двоголового м'яза плеча в місці прикріплення його сухожилка, $n=170$), ушкодження зв'язок, що утримують сухожилок довгої голівки біцепса (Pulley lesion), у поєднанні з теносиновітом сухожилка довгої голівки біцепса ($n=42$) та синдром надлопаткового нерва ($n=2$).

Для синдрому субакроміального конфлікту характерні поступовий розвиток, біль типової локалізації під час рухів

і вночі, гіпотрофія надостного та підостного м'язів, порушення плечолопаткового ритму. При пальпації відзначається біль у ділянці великого горбка, передньо-зовнішньої поверхні акроміального відростка. При синдромі субакроміального конфлікту виникає зіткнення (impingement) сухожилків РМП із нижньою поверхнею акроміального відростка та корако-акроміальної зв'язки під час кожного відведення руки в плечовому суглобі, що спричиняє запалення в субакроміальній сумці з подальшими дегенеративно-дистрофічними змінами власне сумки та сухожилків і розвитку ротаторної артропатії плеча й деформуючого ОА. При артроскопії для синдрому субакроміального конфлікту характерні такі ознаки: запальні зміни суглобової поверхні РМП, розволокнення бурсальної поверхні РМП, хронічний субакроміальний бурсит.

Адгезивний капсуліт плечового суглоба – захворювання, що проявляється болючим обмеженням активних і пасивних рухів у плечі. Суттю захворювання є проліферативне запалення в капсулі плечового суглоба, що призводить до її рубцевого переродження, контрактури й адгезії до голівки плеча. Ознаками адгезивного капсуліту є:

- біль в еполетній ділянці з іррадіацією до рівня проксимальної третини передпліччя та верхньої порції трапецієподібного м'яза;
- порушення плечолопаткового ритму;
- гіпотрофія РМП і дельтоподібного м'яза;
- відведення в плечовому суглобі <50% відведення в здоровому плечі;
- сумарна ротація <50% сумарної ротації в здоровому плечі.

Перебіг адгезивного капсуліту характеризується рубцевим переродженням капсули та зменшенням внутрішньосуглобового об'єму. На 1 стадії адгезивного капсуліту (0-3 міс) відбувається запалення в суглобі, клінічними проявами якого є біль у спокої та нічний біль. На 2 стадії захворювання (3-9 міс) поряд із запаленням розпочинається рубцеве переродження капсули, й до попередніх симптомів додається артрогенна контрактура. На 3 стадії (>9 міс) рубцеве переродження капсули завершується, у хворого з'являються біль на межі пасивної рухомості та поступове збільшення обсягу руху.

Консервативне лікування адгезивного капсуліту 1-2 стадії включає призначення НПЗП і внутрішньосуглобові дистензійні ін'єкції (дистензійні блокади), які здійснюються шляхом введення в порожнину суглоба кортикостероїдів у комбінації з розчином лідокаїну. Метою проведення дистензійних блокад є гідралічне роз'єднання злук синовіальної оболонки з голівкою плеча. Для досягнення кращих результатів важливо виконувати внутрішньосуглобове введення препаратів під контролем візуалізаційних методів, зокрема ультразвукового дослідження. Слід зазначити, що внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів досить давно та широко застосовуються в практиці ортопедів-травматологів. Основним сприятливим ефектом цієї процедури є полегшення больового синдрому. Тривалість клінічного ефекту є варіабельною та залежить від типу захворювання, обсягу структурного ураження суглоба, наявності екссудату в суглобовій порожнині, активності запального процесу, а також від виду та дози конкретного препарату (Habib G.S. et al., 2010).

Протягом багатьох років клінічного застосування в лікуванні різноманітної патології суглобів і навколосуглобових тканин добре зарекомендував себе оригінальний препарат Дипроспан («Шерінг-Плау Лабо Н.В.», Бельгія) – суспензія для ін'єкцій, 1 мл якої містить 6,43 мг бетаметазону дипропіонату (нерозчинна фракція, що утворює депо в місці введення) та 2,63 мг бетаметазону натрію фосфату (розчинна сполука). Дипроспан забезпечує потужний пролонгований протизапальний ефект. Продемонстровано, що бетаметазон може попереджати прогресування ОА шляхом пригнічення експресії прозапальних цитокінів, як-от інтерлейкіни 6 та 8, інактивації сигнальних шляхів ядерного фактора каппа В та STAT3 і в кінцевому підсумку за рахунок зниження рівнів колагену I та матриксних металопротеїназ 1 та 13 (Sun F. et al., 2017). Зарубіжні дослідження продемонстрували, що порівняно з генериками оригінальний препарат мав менший індекс полідисперсності (тобто високу однорідність кристалів за розміром), що може пояснювати різницю в клінічному ефекті (Simon A., 2011; 2013). Ці ж дослідження засвідчили, що генеричні препарати бетаметазону містили у своєму складі на 4-26% менше бетаметазону фосфату та на 16-30% менше бетаметазону дипропіонату, ніж оригінальний препарат Дипроспан.

Підготувала **Олена Зотова**

Вплив фізичних вправ на покращення кардіоваскулярного здоров'я

Поширеність ожиріння та асоційованих із ним хвороб швидко зростає як у США, так і в цілому світі. Ожиріння пов'язане з низкою негативних впливів на стан здоров'я, зокрема зі збільшенням ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД) 2 типу, певних різновидів раку, смерті. В осіб із надмірною вагою імовірність розвитку ССЗ удвічі вища, а в пацієнтів із вираженим ожирінням – удесятеро вища, ніж у людей із нормальною вагою. Регулярні фізичні вправи (ФВ) роблять сприятливий вплив на загальний стан здоров'я, не тільки знижуючи масу тіла, а й протидіючи ЦД 2 типу та ССЗ. Кілька нещодавніх досліджень показали, що регулярна фізична активність асоціюється зі зниженням маркерів запалення, покращенням метаболічного здоров'я, зменшенням ризику серцевої недостатності (СН) і зростанням загальної виживаності.

ФВ зміцнюють загальне метаболічне здоров'я і зменшують імовірність розвитку ЦД 2 типу шляхом покращення толерантності до глюкози, збільшення інсуліночутливості та зниження концентрації циркулюючих ліпідів. Ці ефекти розвиваються передусім у зв'язку з адаптацією скелетних м'язів, печінки та жирової тканини до навантаження. ФВ також покращують функцію серця та судин. Регулярні ФВ зменшують частоту серцевих скорочень (ЧСС) у спокої, артеріальний тиск (АТ) та рівень маркерів атерогенезу, а також збільшують фізіологічну гіпертрофію серця. Вправи покращують перфузію міокарда і підвищують концентрацію холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), що зменшує навантаження на серце та покращує його функцію як у здорових, так і у хворих осіб.

У пропонуваному огляді обговорено сприятливий вплив ФВ на кардіоваскулярне здоров'я і потенційні механізми такого впливу.

ССЗ

ССЗ є провідною причиною захворюваності та смертності в цілому світі. Близько половини дорослих США має щонайменше один ключовий фактор ризику розвитку ССЗ (високий АТ, збільшений рівень холестерину, куріння). ССЗ охоплюють широке коло станів, що негативно впливають на серце та судини, зокрема аритмії, дилатаційні, гіпертрофічні та ідіопатичні кардіоміопатії, СН, атеросклероз. Ці стани можуть призвести до потенційно фатальних подій: інсульту, інфаркту міокарда, зупинки серця. Саме тому пошук різноманітних способів знизити поширеність ССЗ є життєво важливим.

Хоча ССЗ постають у відповідь на вплив багатьох чинників, поширеність хвороб судин і серця, пов'язаних з ожирінням, навалює зростає. Однією з причин цього є те, що багата на жири дієта та ожиріння здатні спричинити артеріальну гіпертензію (АГ). За ожиріння секреція ангіотензину II та альдостерону абдомінальною підшкірною жировою клітковиною активує ренін-ангіотензинову систему (РАС). Ангіотензин II спричиняє вазоконструкцію артерій, підвищуючи їх опір та системний АТ, а також стимулює вивільнення антидіуретичного гормону, який, своєю чергою, посилює реабсорбцію води в нирках. Альдостерон також збільшує реабсорбцію води та натрію, що призводить до збільшення об'єму позаклітинної рідини і зростання АТ. РАС впливає на симпатичну нервову систему шляхом пригнічення зворотного захоплення норадреналіну в пресинаптичних закінченнях симпатичних нервів, що збільшує концентрацію норадреналіну в спокої і, зрештою, підвищує ЧСС у спокої, призводячи до розвитку АГ. Отже, РАС і симпатична нервова система створюють передумови для АГ у разі ожиріння.

Стійка АГ збільшує постнавантаження на лівий шлуночок, змушуючи його важче

працювати. Це призводить до патологічної гіпертрофії стінок шлуночка та дилатації його камер, через певний час спричиняючи погіршення функції міокарда й розвиток СН. У міру погіршення функції міокарда порушується робота всієї серцево-судинної системи, провокуючи недостатній кровоплин. Постачання кисню й нутрієнтів не відповідає потребам організму, що призводить до тахікардії та надмірної втомлюваності, а у важких випадках – до застою в легенях, затримки рідини, аритмій.

Іншою потенційною причиною ССЗ, пов'язаних з ожирінням, є метаболічне перевантаження серця, яке трапляється незалежно від АГ. Серце є «метаболічно всеїдним», але за ожиріння та інсулінорезистентності зростає захоплення та утилізація жирних кислот, що може призводити до неефективного β -окиснення та інтраміокардіального нагромадження ліпідів. Здатність серця зберігати хоч би які речовини обмежена, тож надмір жирів та їхніх токсичних метаболітів призводить до т. зв. ліпотоксичності й дисфункції серця. У кількох дослідженнях показано, що структурним змінам у серці зазвичай передують метаболічні.

Обмін речовин у серці змінений і у пацієнтів із ЦД 2 типу без ожиріння. Цей феномен є наслідком асоціації ЦД 2 типу з підвищенням кількості вільних жирних кислот у кровообігу, збільшенням захоплення та утилізації їх у міокарді, а також наслідком інсулінорезистентності міокарда зі зниженням захоплення та утилізації глюкози.

Головним підґрунтям ССЗ є атеросклероз, що повільно розвивається у відповідь на нездоровий сидячий спосіб життя й ожиріння. За ожиріння зростає рівень тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), наслідком чого під ендотеліальними клітинами артерій формуються невеликі бляшки.

Тимчасом як нормальні ендотеліоцити здатні запобігати склеюванню цих бляшок із лейкоцитами, за ожиріння молекули ЛПНЩ окиснюються, спричиняючи експресію молекул клітинної адгезії та хемоатрактантів. У відповідь на дію останніх макрофаги захоплюють окиснені ліпопротеїни, перетворюючись на піністі клітини, які стимулюють утворення атеросклеротичних бляшок. Бляшки потовщують і ущільнюють стінки судин, перешкоджаючи кровоплину, а в разі значного збільшення кількості бляшок або розвитку тромбозу трапляються інсульти, інфаркти міокарда та інші потенційно фатальні кардіоваскулярні події.

Сидячий спосіб життя є одним із найважливіших факторів розвитку й прогресування ССЗ, тож підвищення фізичної активності та зменшення маси тіла безперечно покращує кардіоваскулярне здоров'я.

ФВ зменшують вплив факторів кардіоваскулярного ризику

Регулярні ФВ здатні знизити ймовірність розвитку та прогресування ожиріння, ЦД 2 типу та ССЗ, що було підтверджено рандомізованими клінічними дослідженнями. В осіб із метаболічним синдромом (МС), що протягом 4 міс брали участь у програмі фізичних навантажень або обмеження калорійності їжі, спостерігали зменшення маси жирової тканини, систолічного, діастолічного і середнього АТ, загального холестерину та холестерину ЛПНЩ порівняно з групою контролю.

У багатьох дослідженнях показано, що правильне харчування, ФВ і поєднання цих чинників призводять до зменшення маси тіла й вісцерального ожиріння, знижують рівень ТГ, глюкози, ЛПНЩ і АТ. Важливо, що окремі сприятливі ефекти не залежать від утрати ваги, зокрема покращення обміну глюкози, нормалізація

ендотеліальної функції й АТ. Проте не слід нехтувати важливість поєднання ФВ і правильного харчування, адже в багатьох дослідженнях це сполучення забезпечувало активніший вплив на кардіометаболічне здоров'я, ніж те чи те втручання поодиночі.

ФВ мають однаковий вплив на кардіоваскулярне здоров'я у нормоглікемічних осіб із нормальною масою тіла і надмірною вагою. У дослідженні з участю осіб без ожиріння підвищення витрат енергії на 16-20% за допомогою будь-яких вправ без жодних змін харчування призвело до зниження маси жирової тканини на 22,3%, а також до зменшення холестерину ЛПНЩ, співвідношення загального холестерину і холестерину ЛПВЩ, С-реактивного білка. В осіб із надвагою 7-9 міс ФВ низької ефективності (прогулянки в межах 19 км/тиж при 40-55% пікового об'єму кисню) значно покращували кардіореспіраторну функцію порівняно з людьми, що провадили сидячий спосіб життя. Ці дані свідчать, що ФВ знижують ризик і тяжкість ССЗ у осіб із нормальною масою тіла, з ожирінням чи ЦД 2 типу.

ФВ покращують функції серця і судин у пацієнтів із ССЗ

ФВ є важливим методом лікування ССЗ. Систематичний огляд 63 досліджень показав, що реабілітація на основі ФВ покращує кардіоваскулярну функцію. Долучені до огляду дослідження передбачали різноманітні форми аеробних вправ відмінної інтенсивності (від 50 до 95% пікового об'єму кисню) і тривалості (1-47 міс). ФВ вірогідно знижували смертність від ССЗ і ризик інфаркту міокарда, покращували якість життя.

В іншому дослідженні взяли участь хворі, що підлягали ревазуляризації. В осіб, які щодня мали 60-хвилинне навантаження на велоергометр протягом 4 тиж, спостерігали зростання резерву кровоплину на 29% і покращення ендотеліальної вазодилатації. У хворих після інфаркту міокарда і коронарного втручання, що підлягали персоналізованій реабілітації на основі ФВ, зафіксовано вищу фракцію викиду (60,81 проти 53% у групі контролю), більшу толерантність до фізичних навантажень і зменшення кардіоваскулярного ризику вже через 6 міс після початку реабілітаційної програми. Зазначене покращення, імовірно, є результатом посилення перфузії міокарда у відповідь на вправи.

Однією з важливих характеристик СН є непереносимість фізичних навантажень, тож пацієнтам із СН, які народилися до 1950-х, рекомендували ліжковий режим. Однак показано, що контрольована програма реабілітації на основі ФВ помірної інтенсивності є безпечною для пацієнтів із СН як важливий спосіб лікування цих хворих. Метааналізи й системні огляди продемонстрували, що ФВ у пацієнтів із СН асоціюються з покращенням якості життя, зменшенням ризику госпіталізації та зниженням смертності протягом тривалого періоду. Аеробні ФВ (прогулянки, їзда велосипедом) при 60-70% максимальної ЧСС 3-5 р/тиж протягом 3 років покращували здоров'я та якість життя хворих із СН.

Нещодавнє дослідження з'ясувало, що високоінтенсивні інтервальні тренування (ВІТ) протягом 12 тиж добре переносять пацієнти із СН та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка; такі тренування

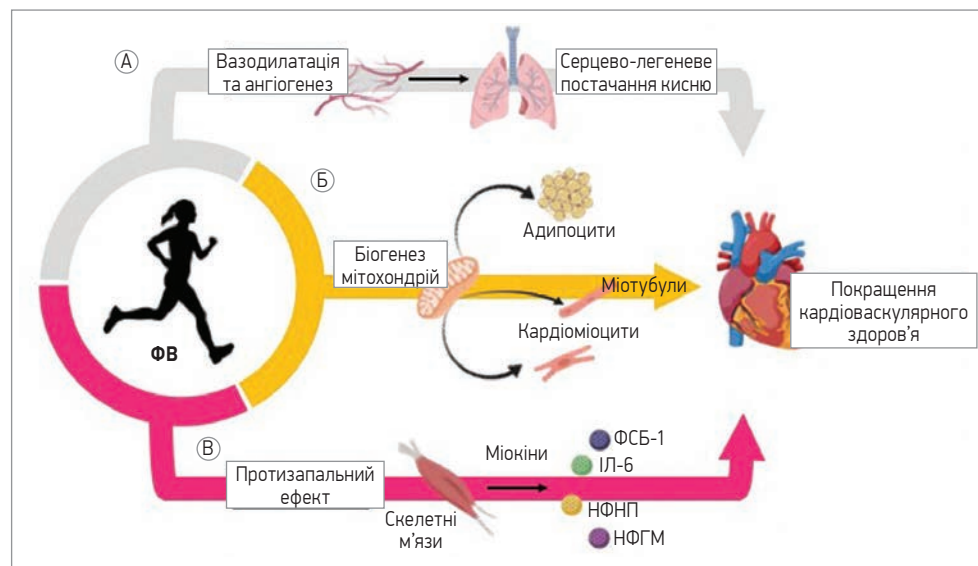


Рис. Вплив ФВ на кардіоваскулярне здоров'я

Примітки: А – покращення доставляння кисню до всіх тканин та органів наслідком стимуляції вазодилатації та ангиогенезу; Б – посилення біогенезу мітохондрій у адипоцитах, міоцитах скелетних м'язів, кардіоміоцитах; В – тривалий проти запальний ефект. ФСБ-1 – фолістатин-спряжений білок-1; ІЛ-6 – інтерлейкін-6; НФНП – нейротрофічний фактор нейронного походження; НФГМ – нейротрофічний фактор головного мозку.

забезпечують покращення ремоделювання аеробної здатності організму. ВІТТ протягом 4 тиж у пацієнтів із СН та збереженою фракцією викиду збільшували піковий об'єм кисню та зменшували діастолічну дисфункцію виразніше, ніж регулярні тренування помірної інтенсивності. Отже, і середньо-, і високоінтенсивні тренування покращують кардіоваскулярну функцію у пацієнтів із СН, імовірно, шляхом поліпшення ендотеліязалежної вазодилатації та зростання аеробної здатності.

Механізми регуляції сприятливого впливу ФВ на кардіоваскулярне здоров'я

Вплив регулярних ФВ на кардіоваскулярне здоров'я опосередкований багатьма механізмами (рис.). Вправи є серйозним викликом для гомеостазу цілого організму, бо провокують зміни в багатьох клітинах, тканинах і органах шляхом зростання метаболічних потреб.

ФВ спричиняють адаптаційні зміни в низці клітин і тканин, зокрема в адипоцитах, міоцитах скелетних м'язів і кардіоміоцитах, збільшуючи у них активність аеробного дихання. Крім того, ФВ покращують доставляння кисню у всьому тілі шляхом вазодилатації й ангіогенезу та захищають серце від ішемічно-реперфузійного пошкодження. А ще ФВ чинять тривалий протизапальний ефект. Ця дія частково опосередковується міокінами, що вивільняються зі скелетних м'язів при навантаженні та сприяють взаємодії між тканинами організму.

ФВ покращують біогенез і функціонування мітохондрій

Значна кількість сприятливих ефектів ФВ є наслідком мітохондріальних адаптацій в організмі. Наприклад, ФВ покращують загальний стан здоров'я серця і легень шляхом збільшення вмісту мітохондрій та десатурації міоглобіну в м'язовій тканині. Збільшення захоплення та утилізації кисню скелетними м'язами у відповідь на регулярні ФВ виступає протектором щодо зниження артеріовенозної різниці у вмісті кисню в разі ожиріння, через яке людина потребує більше крові, щоб мати ту саму кількість кисню.

У відповідь на ФВ посилюється і біогенез мітохондрій у кардіоміоцитах. Імовірною причиною цього виступає активація аденозинмонофосфат (АМФ)-активованої протеїнкінази. ФВ посилюють здатність мітохондрій окиснювати жирні кислоти (головний енергетичний субстрат здорового міокарда), підвищуючи потенціал синтезу аденозинтрифосфату (АТФ).

Ожиріння асоціюється з порушенням мітохондріальним біогенезом у міокарді та зниженням здатності мітохондрій до окисного фосфорилування і синтезу АТФ. СН знижує захоплення й утилізацію жирних кислот, що спричиняє зсув метаболізму міокарда в бік глюкози з метою зберегти функції серця й судин. Проте за тяжкої СН, за ЦД або ожиріння може розвиватися інсулінорезистентність тканин міокарда за порушенням захоплення глюкози та пришвидшенням розвитку дисфункції серця. Важливо, що регулярні ФВ підвищують інсуліночутливість.

Активні форми кисню (АФК) є фізіологічним побічним продуктом аеробного метаболізму в мітохондріях. Хоча цих молекул треба від апоптозу й відновлення клітин, їх підвищений рівень асоціюється із запаленням і ССЗ. Хоча ФВ збільшують безпосереднє вироблення АФК мітохондріями, сумарне окисне навантаження на клітину зменшується через активацію антиоксидантних систем. Отже, ФВ створюють умови, за яких клітини мало контактують з АФК, а антиоксидантні системи працюють максимально ефективно.

Збільшуючи здатність мітохондрій запобігати окисному пошкодженню, ФВ протидіють ішемічно-реперфузійному

ураженню серця. Під час ішемії відсутність кисню створює умови, коли відновлення багатого на кисень кровоплину призводить до запалення й окисного стресу, а не до відновлення нормальної функції. На противагу цьому індуковані ФВ адаптаційні зміни в мітохондріях кардіоміоцитів послаблюють окисне пошкодження за ішемії-реперфузії, що зменшує ризик розвитку серцевої дисфункції та ризик смерті.

ФВ покращують перфузію міокарда й судин

ФВ спричиняють адаптаційні зміни судин у багатьох тканинах. Так, посилюється васкуляризація серця, що зменшує ймовірність кардіоваскулярних подій.

Ці адаптаційні зміни опосередковано збільшенням експресії судинної ендотеліальної синтази оксиду азоту (NO-синтази, eNOS). В ендотелії судин остання каталізує продукування оксиду азоту, який спричиняє вазодилатацію, гальмує агрегацію тромбоцитів і запобігає адгезії лейкоцитів до стінок судин, протидіючи атеросклерозові, тромбозу, ішемії тощо.

ФВ також індукують ангіогенез, хоч регульовальні механізми цього ефекту не визначено. Гадають, що зростання продукції оксиду азоту після ФВ посилює активність проангіогенних факторів, зокрема фактора росту ендотелію судин (VEGF). У мишей-самців, що підлягали ФВ через 10 тиж після інфаркту міокарда, спостерігали зростання фосфорилування eNOS і реактивацію активності VEGF, наслідком чого посилювався ангіогенез. Хоч механізм цих ефектів достеменно не з'ясовано, годі заперечити, що ФВ індукують артеріогенез і чинять вазопротективну дію, зменшуючи ймовірність кардіоваскулярних подій.

ФВ знижують хронічне запалення

Запалення є складною природною біологічною реакцією на ушкоджувальні чинники. Хронічне запалення є асоційованим із низкою захворювань, зокрема з ожирінням, ЦД 2 типу й ССЗ. Надлишкове споживання нутрієнтів призводить до того, що окремі категорії клітин, наприклад адипоцити, гепатоцити, острівцеві клітини та клітини скелетних м'язів, активують транскрипцію ядерного фактора каппа-бі (NF-κB) та активаторного білка-1 (AP-1), підвищують експресію тол-подібних рецепторів-4 (TLR4) і стимулюють вивільнення низки цитокінів (фактор некрозу пухлин (ФНП), інтерлейкіни (ІЛ)-6 та ІЛ-1β тощо). Хоча запалення, що трапляється наслідком цих процесів, є помірним порівняно із запальною відповіддю на інфекцію або поранення, воно виступає хронічною відповіддю на ожиріння і має назву метазапалення.

ФВ забезпечують тривалу протизапальну дію. Індуковане вправами зниження активності метазапалення може бути опосередковане зниженням: експресії NF-κB, нагромадження моноцитів, вивільнення ФНП та інших прозапальних адіпокінів, що разом створюють протизапальні умови.

Надмірно потужне функціонування імунної системи на тлі ожиріння є особливо небезпечним для судинного здоров'я, бо активація рецепторів TLR4 сприяє залученню до патологічного процесу моноцитів і перетворенню їх на піністі клітини за наступним прогресуванням атеросклерозу. ФВ запобігають розвитку атеросклерозу шляхом зменшення експресії TLR на моноцитах і макрофагах, що, своєю чергою, знижує доступність TLR4-лігандів і гальмує продукцію прозапальних цитокінів. Вправи також знижують рівень прозапального N-термінального промозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) і високочутливого С-реактивного білка у тканинах серця. Це дуже важливо, тому що ці речовини є предикторами СН за атеросклерозу.

ФВ покращують міжтканинну комунікацію шляхом вивільнення міокінів

Скелетні м'язи можуть функціонувати як секреторний орган, стимулюючи скороченням вироблення, секрецію та експресію певних міокінів. Міокіни є хімічними посередниками, які автокринним, паракринним чи ендокринним шляхом впливають на взаємодію між різними тканинами, зокрема скелетними м'язами, печінкою і жировою тканиною. Міокіни частково опосередковують протективний вплив ФВ на кардіоваскулярне здоров'я. Провідними міокінами, які впливають на стан серця й судин, є ІЛ-6, міонектин, фолістатин-спряжений білок (ФСБ) і нейротрофічний фактор нейронного походження (НФНП).

ІЛ-6

ІЛ-6 уперше ідентифіковано як міокін близько 10 років тому. Рівень циркуляції ІЛ-6 зростає у відповідь на аеробне фізичне навантаження. Цей ІЛ може діяти в ендокринний спосіб, покращуючи метаболічне й кардіоваскулярне здоров'я. Індуковане ФВ підвищення ІЛ-6 стимулює секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 L-клітинами кишечника та α-клітинами підшлункової залози, що нормалізує секрецію інсуліну та глікемію. ІЛ-6 також посилює ліполіз та окиснення жирних кислот у жировій тканині й може посилювати захоплення глюкози шляхом стимуляції сигнального шляху АМФ-активованої протеїнкінази. Щодо кардіоваскулярної функції, то ІЛ-6 здатен знижувати інтенсивність запалення, інгібуючи ФНП. Це інгібування має кардіопротективну дію, адже ФНП залучений до патогенезу атеросклерозу, розвитку СН і відповідних ускладнень, інфаркту міокарда. Щоб визначити безпосередні впливи ІЛ-6 на кардіоваскулярне здоров'я, потрібні додаткові дослідження.

Міонектин

Міонектин, також відомий як CTRP15, значною мірою експресується у скелетних м'язах і зростає у відповідь на регулярні аеробні вправи. Цікаво, що ін'єкційне введення міонектину мишам дикого типу знижує рівень циркуляції жирних кислот, збільшуючи захоплення їх адипоцитами й гепатоцитами. Показано, що міонектинові властивий протективний вплив на кардіоваскулярне здоров'я. Миші з дефіцитом міонектину характеризувалися посиленням ішемічним ушкодженням за інфаркту міокарда, тоді як системне призначення міонектину зменшувало таке ушкодження. За наступних досліджень треба з'ясувати, чи зазначені сприятливі ефекти постають у відповідь на індуковане ФВ вивільнення міонектину.

ФСБ

ФСБ, також відомий як TSC-36, являє собою секретований глікопротеїн, що належить до родини фолістатинових білків. Кількість ФСБ зростає у відповідь на ФВ. Збільшена експресія цього протеїну й опосередкована ним кардіопротекція фіксуються у мишей за ішемії та гіпертрофії серця. Системне призначення ФСБ у експериментальних моделях на мишах і свинях спричиняло зниження апоптозу, запалення й розміру ушкодження за ішемії-реперфузії. In vitro внесення ФСБ у культуру кардіоміоцитів також зменшувало активність апоптозу у відповідь на гіпоксію-реоксигенацію шляхом активації АМФ-активованої протеїнкінази. Нещодавнє дослідження показало, що ФСБ стимулює ранню активацію фібробластів, потрібну для загоєння гострих ушкоджень, і захищає серце від розривів за ішемії-реперфузії. Хоча точного значення індукованого вправами зростання ФСБ для серця й судин остаточно не виявлено, проте відомо, що, по-перше, ФСБ підвищується у відповідь на ФВ, а по-друге, зростання рівня циркуляції ФСБ сприяє загоєнню ушкоджень у серцево-судинній системі та покращенню кардіоваскулярної функції.

НФНП

НФНП є глікозильованим протеїном, що секретується ендотеліальними клітинами судин скелетних м'язів. Хоча вперше цей нейротрофічний фактор виявлено в головному та спинному мозку мишей, НФНП також вивільняють скелетні м'язи у відповідь на ФВ. НФНП діє як індукований гіпоксією проангіогенний фактор, який стимулює роботу ендотеліальних клітин шляхом активації сигнального шляху Akt/eNOS. Цей проангіогенний ефект є важливим складником відновлення серця після інфаркту міокарда. В експериментальній моделі цього ураження на мишах внутрішньом'язове призначення НФНП покращувало систолічну функцію. Збільшений рівень НФНП також асоціюється зі зменшенням гіпертрофії міокарда та апоптозу в клітинах міокарда пацієнтів, що мали інфаркт.

Інше дослідження показало, що пригнічення регуляції НФНП за допомогою відповідних малих інтерферуючих РНК протидіє відновленню серця після ішемічно-реперфузійного ушкодження. Внесення НФНП у культуру кардіоміоцитів зменшує активність індукованого гіпоксією апоптозу. Окрім того, підвищення концентрації НФНП, що вивільняється скелетними м'язами за ФВ, посилює окиснення жирних кислот шляхом активації АМФ-активованої протеїнкінази. Ці дані демонструють важливість НФНП як ендогенного фактора, що індукується ішемією та фізичними навантаженнями, і може посилювати реваскуляризацію, реалізуючи кардіовазопротективний ефект.

Висновки

Поширеність пов'язаних з ожирінням ССЗ швидко зростає і часто асоціюється з додатковими коморбідними станами на кшталт ЦД 2 типу. Годі заперечити, що ФВ знижують кардіоваскулярний ризик, зокрема незалежно від зниження маси тіла чи протидії діабету. ФВ є важливим складником лікування пацієнтів із ССЗ. У зазначених осіб ФВ покращують ендотеліязалежну вазодилатацію, збільшують фракцію викиду й толерантність до фізичного навантаження, покращують якість життя, знижують смертність від ССЗ. Механізмами сприятливого впливу ФВ є мітохондріальний біогенез, окиснення жирних кислот, вазодилатація з покращенням перфузії міокарда, зниження інтенсивності запалення та протидія атеросклерозові. Міокіни, що вивільняються скелетними м'язами під час ФВ, також опосередковують низку сприятливих для серця й судин ефектів.

Вивчення молекулярних механізмів впливу ФВ на ССЗ стимулює створення лікарських засобів, що підсилюють ефект тренувань або можуть застосовуватися щодо осіб, неспроможних витримувати фізичні навантаження.

Подальші дослідження варто спрямувати на вивчення впливу кардіоспецифічних білків на стан серця й судин; з'ясування взаємозв'язків між різними органами і тканинами, зокрема між скелетними м'язами і серцем; виявлення впливу міокінів на кардіоваскулярні функції, мітохондріальну активність, ангіогенез та запальну відповідь. Міокіни можуть стати потенційними мішенями профілактики й лікування ССЗ.

Викладені результати досліджень уварізнують важливість ФВ у запобіганні ССЗ, стимуляції відновлення після кардіоваскулярних подій та покращенні стану здоров'я кардіологічних пацієнтів.

Pinkard K., Baskin K.K., Stanford K.I.
Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health.
Front Cardiovasc Med. 2019; 6: 69.

Переклала з англ. *Лариса Стрільчук*



Сучасна тактика ведення хворих на жовчнокам'яну хворобу до і після холецистектомії: роль урсодезоксихолевої кислоти

Жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ) вважають хворобою цивілізації, поширеність якої подвоюється щодня. В Україні за останні 10 років її розповсюдженість збільшилася на 97,5%, а захворюваність – на 64,7%. У 80-95% випадків лікування ЖКХ закінчується оперативним втручанням. Щорічно у світі проводять 2,5 млн холецистектомій (ХЕ) (Степанов Ю.М., 2012; Гойда С.М., 2011; Томаш О.В. і співавт., 2013). У 15-40% випадків ХЕ призводить до формування симптомокомплексу, відомого як постхолецистектомічний синдром (ПХЕС), що найчастіше виявляє себе дисфункцією сфінктера Одді (Степанов Ю.М., 2012; Шевченко Б.Ф., Бабий А.М., 2013; Madácsy L. et al., 2006).



Проблемі лікування ЖКХ до і після ХЕ було присвячено доповідь професора кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет», доктора медичних наук Єлизавети Степанівни Сірчак на науково-практичній конференції з міжнародною участю «VII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній і клінічній гастроентерології» (13-14 червня, м. Дніпро).

Розрізняють три види жовчних каменів: холестеринові (до 80%) – блідо-жовтого кольору з видимими кристалами холестерину (ХС) на розрізі; пігментні (10-20%) – темно-коричневого або чорного кольору, які переважно формуються з білірубину за умов гемолізу або цирозу печінки; вапняні, що переважно утворюються за наявності запального процесу в жовчному міхурі та складаються з вуглекислого вапна.

До факторів ризику ЖКХ належать: зрілий і старечий вік (хоча за останні роки хвороба значно «помолодшала», бо дедалі частіше трапляються пацієнти юнацького віку, котрим уже провели ХЕ); обтяжена спадковість; гормональні порушення (вагітність,

клімакс); порушення харчування (надмірне вживання жирів та рафінованих вуглеводів), тривале голодування або парентеральне харчування, різкі зміни маси тіла; метаболічні розлади (дисліпідемія, ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз); вплив лікарських засобів (пероральні контрацептиви, естрогени, сандостатин, цефтріаксон тощо).

Щодо гендерної схильності, то холестеринові конкременти у 2-3 рази частіше формуються у жінок фертильного віку, що пояснюється здатністю естрогенів посилювати секрецію ХС у жовч (Wang H. et al., 2009). Описано навіть відповідні фенотипи жінок, окреслені формулами Дивера (п'ять «F»): Female (жінка), Fat (повна), Forty (40 років і більше), Fertile (фертильного віку), Fair (блондинка), Flabby (з відвислим черевом), Flatulent (страждає від газів).

Як відомо, у нормі ХС у жовчі «упакований» у міцели – надмолекулярні циліндричні структури, зовнішню оболонку яких складають жовчні кислоти (ЖК), а всередині, окрім ХС, міститься щонайменше сім молекул лецитину. Порушення цілісності міцел призводить до потрапляння жиророзчинного ХС у водне середовище (адже жовч на 95% складається з води), де він спочатку утворює мікрочастинки, які згодом з'єднуються в більші кристали, що з них формується конкремент. Отже, патогенетичною передумовою утворення каменів є порушення рівноваги між основними компонентами жовчі – ХС і ЖК. Сучасний стиль життя, нераціональне харчування, метаболічні розлади сприяють нагромадженню ХС та зрушенню реакції жовчі в кислий бік, що створює сприятливі умови для порушення структури міцел, випадання ХС в осад та кристалізації. Це все посилюється за умов застою жовчі та запальних змін у жовчному міхурі.

Є три способи запобігти кристалізації ХС: зниження вмісту ХС, підвищення вмісту ЖК або лецитину. Застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) забезпечує одразу два позитивні впливи – пригнічення синтезу ХС у печінці та стимуляцію синтезу ЖК, що суттєво покращує співвідношення цих речовин у складі жовчі. Як відомо, УДХК є третинною нетоксичною ЖК, холеретичний ефект якої забезпечується конкурентним витісненням токсичних ЖК. Крім того, стимулюючи мітоген-активовану протеїнкіназу, УДХК посилює утворення бікарбонатів, а також стимулює екзоцитоз шляхом кальцій-залежної протеїнкінази. Проведені дослідження свідчать, що тривале використання УДХК у дозі 12 мг/кг/добу нормалізує склад ЖК у жовчі, суттєво зменшуючи вміст літогенних ЖК та підвищуючи вміст УДХК від 1 до >50% (Roda A. et al., 1975, 1982).

Якщо йдеться про літолітичну терапію, то до неї вдаються тільки за умов неускладненого перебігу хвороби, контрастування жовчного міхура при холецистографії, при нормальній, збереженій скоротливій функції жовчного міхура, наявності рентгенопрозорих холестеринових каменів до 15 мм у діаметрі, якщо це поодинокі конкременти або ≤5 мм, якщо це множинні дрібні камені, а також при високій літогенності жовчі, резидуальному холелітазі у хворих з високим оперативним ризиком або при категоричній відмові пацієнта від операції. Літолітична терапія передбачає УЗД-контроль через 3-6 міс від початку проведення. Доза УДХК має становити 10-15 мг/кг. За відсутності ефекту протягом 6 міс продовжувати лікування немає сенсу, але якщо ефект позитивний, уживання УДХК треба продовжувати (тривалістю до 1-2 років).

Здебільшого лікування завершується ХЕ. Проте операція також не гарантує стовідсотково позитивного результату.

Прояви ПХЕС. Стан пацієнтів після ХЕ дуже варіабельний. Покращення спостерігається в 46% випадків. У 25% пацієнтів надалі виникають симптоми біліарної диспепсії. Погіршення стану та збільшення частоти епізодів біліарного болю можливі майже в половині прооперованих. Рецидив ЖКХ

Урсофальк®

Оригінальний препарат УДХК з доведеною ефективністю та безпекою

Дозування та тривалість терапії Урсофальком

При захворюваннях біліарного тракту:¹⁻⁴

Дискінезія жовчного міхура
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці

Хронічний безкам'яний холецистит
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці

Біліарний сладж
• 8–10 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 3–6 місяців

Холестероз жовчного міхура
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6–12 місяців та більше

ЖКХ (жовчнокам'яна хвороба)
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6–18 місяців

Постхолецистектомічний синдром
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці

Біліарний рефлюкс
• по 1 капсулі 250 мг на ніч
• від 10–14 днів до 2 місяців

Профілактика колоректального раку
• 8–15 мг/кг на день
• безперервно на довгий час

При захворюваннях печінки:¹⁻⁴

Первинний біліарний цироз
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Первинний склерозуючий холангіт
• 15–25 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Алкогольна хвороба печінки
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6 місяців

Вірусний гепатит
• 10 мг/кг маси тіла на добу
• 6–12 місяців та більше

Неалкогольний стеатогепатит
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• 12 місяців та більше

Ураження печінки при муковісцидозі
• 20–40 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Внутрішньопечінковий холестаз вагітних
• 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1–3 прийоми
• три тижні

Профілактика гепатоцелюлярної карциноми
• 250–750 мг на день
• безперервно на довгий час

- Зменшує симптоматику¹⁻³
- Сповільнює прогресування¹
- Захищає від ускладнень²
- Збільшує тривалість життя³

¹Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006;101(7):1529-38; ²Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997;72:1137-40; ³Paris A et al. Gastroenterology. 2006;130(3):715-20; ⁴Chen X, Fujimura S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tanai S, Hoshikawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;14(11):164-9; ⁵Hsieh S, Kono M, Akimoto T. Ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007;33(4):388-400; ⁶Wegmann T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008;38(2):123-31; ⁷Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006;31(3):350-2; ⁸Wells JM, Björk S, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):783-8.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Звертатися у відповідну місцеву для дільниці, місця призначення та розповсюдження. Урсофальк, система РТ № UA/3746/01/01 від 02.10.2015. Урсофальк, капсули РТ № UA/3746/02/01 від 09.10.2015. Урсофальк, таблетки РТ № UA/3746/03/01 від 18.12.2015. Ексклюзивний дистрибутор: Проліт-Натурфарм, вул. Лиса, 30а, м. Київ, Гуса-Водича, 04075; телефон: (044) 401-01-03, dr.falkpharma.de



Виробник: Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)
Постачальник: Альфа Фарма АТ (Швейцарія)

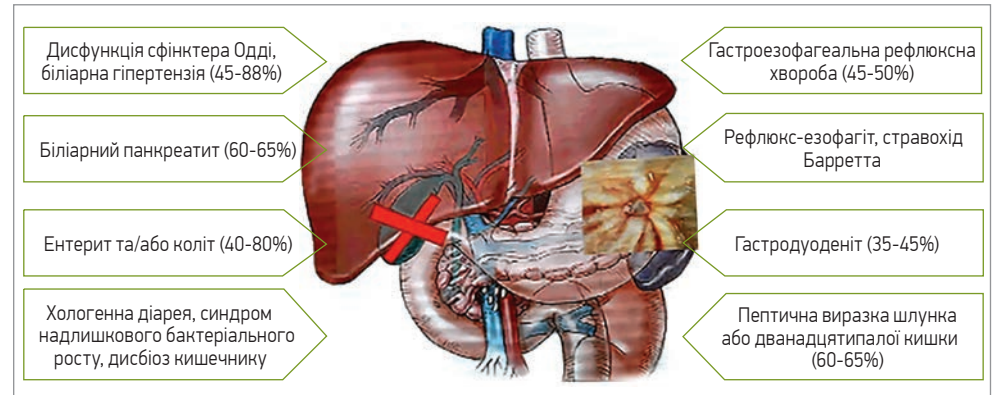


Рис. 1. Можливі прояви постхолецистектомічного синдрому

упродовж п'яти років виникає практично в кожного десятого пацієнта, а у 20-40% випадків протягом цього періоду спостерігаються прояви больового та диспептичного синдромів різного ступеня тяжкості (Губергриц Н.Б., 2013; Лазебник Л.Б. и соавт., 2004). Найчастіше прояви визначаються після видалення функціонуючого жовчного міхура. Переважають функціональні розлади (25-60% випадків), хоч у 7,6% пацієнтів можуть виникнути органічні зміни. До таких ускладнень більш схильні жінки (Степанов Ю.М., 2012; Шевченко Б.Ф., Бабий А.М., 2013; Madácsy L. et al., 2006).

Найбільш частим функціональним проявом ПХЕС є дисфункція сфінктера Одді, яку поділяють на біліарний та панкреатичний типи. Спільними ознаками останніх є диспептичні прояви та біль. У пацієнтів із біліарним типом діаметр жовчної протоки перевищує 8-12 мм, час виділення контрасту при ендоскопічній ретроградній холангіопанкреатографії становить понад 45 хв, рівні лужної фосфатази в крові та/або активність трансаміназ (АлАТ, АсАТ) у крові підвищені. При панкреатичному типі діаметр панкреатичної протоки перевищує 5 мм, час надходження секрету панкреатичною протокою до дванадцятипалої кишки (ДПК) становить >10 хв, активність амілази/ліпази в крові підвищена (Римські критерії IV, 2016).

Прояви ПХЕС переважно стосуються гастродуоденальної і панкреатичної зон (рис. 1). Найбільш поширеними механізмами їх виникнення

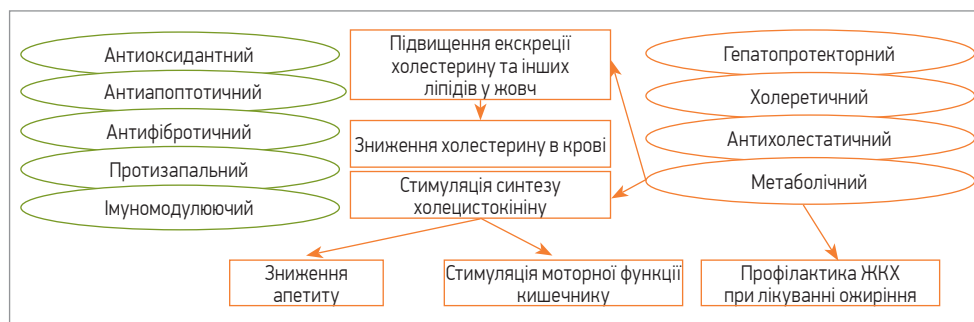


Рис. 2. Ефекти урсодезоксихолевої кислоти

є хронічна дуоденальна непрохідність, зумовлена гіпертензією у просвіті ДПК, дуоденогастральний та/або гастроезофагеальний рефлюкси, мікробна контамінація ДПК, порушення чи асинхронність надходження жовчі, хімусу і панкреатичного секрету в ДПК. В окремих пацієнтів такі функціональні зміни можуть спричинити біліарний панкреатит або вторинну панкреатичну недостатність (Губергриц Н.Б., 2013; Івашкин В.Т., 2002). Тому медикаментозна терапія ПХЕС має бути спрямована на нормалізацію функціонального стану сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів і забезпечення адекватного відтоку жовчі і панкреатичного секрету в ДПК за допомогою міотропних спазмолітиків та УДХК; нормалізацію гастродуоденальної моторики, рН і тиску в ДПК за допомогою міотропних спазмолітиків та інгібіторів протонної помпи (ІПП); лікування і профілактику рецидивів панкреатиту, рефлюкс-індукованих уражень слизової оболонки ДПК, шлунка і стравоходу шляхом призначення ІПП, УДХК, міотропних спазмолітиків

та прокінетиків; нормалізацію структурно-функціонального стану печінки, складу жовчі й жовчовиділення, що забезпечується призначенням УДХК та рослинних препаратів.

Видалення жовчного міхура разом із конкрементами не розв'язує проблеми подальшого їх утворення, тому що операція не усуває метаболічних розладів в організмі. У 15-20% пацієнтів спостерігається подальше утворення каменів у різних відділах жовчовивідної системи, зокрема в печінкових протоках, загальній жовчній протоці (холедохолітаз) або у Фатеровому сосочку (Madácsy L. et al., 2006). Тому після операції показане постійне подальше спостереження, а основною метою лікування в післяопераційний період є нормалізація харчування та призначення препаратів, які покращують фізико-хімічний склад жовчі. Дія УДХК при захворюваннях печінки та холестатичних розладах ґрунтується на відносній заміні ліпофільних, детергентоподібних токсичних ЖК на гідрофільну, цитопротекторну нетоксичну УДХК, а також на покращенні секреторної

спроможності клітин печінки та процесів імунорегуляції.

Треба зазначити багатогранність дії УДХК: гепатопротекторний, холеретичний, антиоксидантний, антиапоптотичний, імуномодулюючий, протизапальний, антифібротичний та антихолестатичний ефекти і позитивний вплив на метаболічні процеси (рис. 2). У високих дозах (>25 мг/кг) за умов уживання від 6 міс до 2 років УДХК забезпечує гіполіпідемічний та літолітичний ефекти – знижує вміст у крові загального ХС, ЛПНЩ, тригліцеридів та підвищує вміст ЛПВЩ, а також забезпечує зниження літогенності жовчі, стимулює вихід ХС із каменів у жовч, а отже, запобігає утворенню каменів (Mazella G. et al., 1992).

Отже, лікування хворих на ЖКХ має бути комплексним, поетапним і спрямованим на зменшення вираженості клінічної симптоматики та нормалізацію фізико-хімічних властивостей жовчі (препарати УДХК) як до, так і після оперативного втручання. На вітчизняному ринку УДХК представлена препаратом Урсофальк (Dr. Falk Pharma GmbH, Німеччина), який завдяки високій якості гарантує ефективність на всіх етапах ведення пацієнтів із ЖКХ – як до, так і після ХЕ. Після операції Урсофальк призначають для профілактики функціональних та органічних порушень гепато-панкреато-біліарної зони та рецидивів ЖКХ.

Підготувала Ольга Корольок

3

НАЦІОНАЛЬНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«ЗАПАЛЬНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА»
21.11.2019-22.11.2019

УЧАСТЬ У ЗАХОДІ БЕЗКОШТОВНА

+38 044 498 0880
SM.MEDEXPERT@GMAIL.COM
UDA.IN.UA
MED-EXPERT.COM.UA

М.КІЇВ
ВУЛ.ХРЕЩАТИК, 14
ГОТЕЛЬ «ХРЕЩАТИК»
ГРАНД-ХОЛ

Конференцію включено під № 405 в Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2019 році

ПЕРША НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
«ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК: КОЛИ, КОМУ ТА З ЯКОЮ МЕТОЮ»
12.12.2019-13.12.2019

+38 044 498 0880
SM.MEDEXPERT@GMAIL.COM
UDA.IN.UA
MED-EXPERT.COM.UA

РЕЄСТРАЦІЯ ПЛАТНА

М. КІЇВ, ВУЛ.ВОЛОДИМИРСЬКА, 55
ВЕЛИКИЙ КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛ НАН УКРАЇНИ

Как диагностировать люпус-энтерит на ранней стадии? Результаты многоцентрового исследования серии случаев

Люпус-энтерит (ЛЭ) является редким, потенциально опасным для жизни проявлением системной красной волчанки (СКВ). Ранняя диагностика имеет решающее значение для лечения и предотвращения серьезных осложнений, таких как ишемический энтерит, инфаркт кишечника с кровотечением и/или перфорацией и перитонит. Целью данного обзора является определение стратегий ранней диагностики ЛЭ.

Методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов с СКВ (удовлетворяющих критериям классификации ACR 1997 года и/или SLICC), у которых был установлен ЛЭ на базе трех специализированных центров СКВ. Диагноз основывался на данных клинического и визуального обследования, характерных для ЛЭ при исключении других причин нарушений желудочно-кишечного тракта.

Результаты. Сообщается о семи случаях ЛЭ (100% – женщины, возрастной диапазон – 16-55 лет). Все пациенты поступили в отделение неотложной помощи с острыми болями в животе, тошнотой и рвотой. У двух из них был установлен ЛЭ в качестве манифестации СКВ. Из оставшихся пяти пациентов у одного диагноз был установлен во время предыдущего посещения клиники с клинически активной стадией заболевания, а еще у двоих отмечалась серологически активная / клинически неактивная СКВ. Высокий уровень антител анти-дцДНК и низкий уровень комплемента в сыворотке отмечались во всех случаях обострения ЛЭ. УЗИ брюшной полости было первым визуализационным исследованием, выполненным в отделении неотложной помощи. Во всех случаях оно показало утолщение стенки кишечника, дилатацию его сегментов, увеличение отражательной способности брыжеечного жира и легкий асцит, что привело к подозрению на ЛЭ и немедленному началу лечения. Эти признаки были позже подтверждены с помощью КТ у пяти пациентов.

Выводы. Несмотря на то что ЛЭ является редкой патологией, всегда стоит включать его в дифференциальный ряд у любого больного СКВ с желудочно-кишечной симптоматикой. УЗИ брюшной полости может быть надежным диагностическим инструментом первой линии при ЛЭ.

[Luis M. et al. How to diagnose lupus enteritis early? Lessons learned from a multicenter case series.](#)

[Acta Reumatol. Port. 2019.](#)

Внутривенное введение одной дозы ондансетрона у детей с гастроэнтеритом: рандомизированное контролируемое исследование

Целью данного исследования было оценить эффективность применения ондансетрона для лечения рвоты и, следовательно, снижения необходимости внутривенной регидратации у детей с гастроэнтеритом.

Методы. Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование проводилось на базе педиатрического отделения больницы общего профиля с декабря 2013 по июнь 2014 г. В исследовании принимали участие 6 детей (в возрасте 11-60 мес), у которых наблюдался гастроэнтерит с рвотой. Критериями исключения были: наиболее распространенные хронические заболевания, иммунодефицит, недоедание или аллергия на ондансетрон в анамнезе. У пациентов применялось одно болюсное внутривенное введение ондансетрона в дозе 0,2 мг/кг или плацебо.

Оценивали количество пациентов, которым потребовалась внутривенная регидратация, и тех, у кого наблюдалось прекращение рвоты, количество раствора для перорального приема с целью регидратации, продолжительность диареи и пребывания в стационаре.

Результаты. После приема препарата у 22 (73%) из 30 пациентов в группе ондансетрона отмечалось полное прекращение рвоты по сравнению с 7 (23%) из 31 пациента в группе плацебо (относительный риск, ОР 0,32; 95% доверительный интервал, ДИ 0,16-0,63; $p < 0,001$). 3 (10%) пациентам в группе ондансетрона потребовалась внутривенная регидратация по сравнению с 12 (39%) в группе плацебо (коэффициент рисков, КР 0,51; 95% ДИ 0,33-0,79; $p = 0,009$). Среднее количество перорального раствора для регидратации через 24 ч было значительно выше в группе ондансетрона (450 против 350 мл; $p = 0,019$). Длительность диареи и продолжительность пребывания в стационаре не различались между двумя группами.

Выводы. У госпитализированных детей с гастроэнтеритом, связанным с рвотой, ондансетрон эффективен для прекращения эпизодов рвоты и снижения частоты необходимости внутривенной регидратации без сокращения продолжительности диареи и пребывания в стационаре.

[Rang N.N. et al. Single-dose intravenous ondansetron in children with gastroenteritis: a randomized controlled trial. Indian. Pediatr. 2019.](#)

Эндоскопические особенности аденокарциномы, выявленной в коротком и длинном сегментах пищевода Барретта

Целью исследования было изучить эндоскопические особенности и клинико-патологические различия при поверхностной аденокарциноме пищевода Барретта (s-BEA), выявленной в коротком (SSBE) и длинном его сегменте (LSBE).

Методы. Были рассмотрены данные 130 пациентов (141 поражение) с патологически подтвержденной s-BEA (SSBE: 95 пациентов, 95 поражений; LSBE: 35 пациентов, 46 поражений). Проанализированы эндоскопические и клинико-патологические особенности s-BEA у пациентов с SSBE и LSBE.

Результаты. Распределение поражений согласно макроскопическим данным было следующим (s-BEA в SSBE против LSBE): плоский тип (0-IIb) – 3,2% (3/95) против 32,6% (15/46) ($p < 0,001$); сопутствующий тип 0-IIb – 2,1% (2/95) против 21,7% (10/46) ($p < 0,001$); сложный тип (0-I + IIb, 0-IIa + IIc и т. д.) – 30,5% (29/95) против 50,0% (23/46) ($p = 0,025$). s-BEA сложного типа имели высокую частоту инвазий T1b и плохо дифференцированные компоненты: простой тип – 22,5% (20/89) и 18,0% (16/89); сложный тип – 59,6% (31/52) и 44,2% (23/52), $p < 0,001$ и $p = 0,002$. В SSBE 72,6% (69/95) поражений были расположены на правой передней стенке ($p = 0,01$). Все поражения, полученные из SSBE, были определены как области покраснения, по сравнению с 65,2% (15/23), полученных из LSBE ($p < 0,001$).

Выводы. В LSBE поражения плоского, сопутствующего 0-IIb и сложного типа были значительно более распространенными. Кроме того, для s-BEA сложного типа, как правило, характерны инвазии T1b и плохо дифференцированные компоненты.

s-BEA в LSBE следует более тщательно оценивать по эндоскопическому виду, включая поражения плоского и сложного типа, чем в SSBE.

[Yamasaki A. et al. Endoscopic features of esophageal adenocarcinoma derived from short-segment versus long-segment Barrett's esophagus. J. Gastroenterol. Hepatol. 2019.](#)

Поздний холестатический синдром как последствие сквозного ранения: клинический случай

Присутствие инородного тела, закупоривающего желчный проток, может давать типичную картину холангита, обычно вызванную наличием камней в желчном пузыре.

Описание клинического случая. Мужчина, 31 год, был вовлечен в происшествие с огнестрельным оружием в 2006 г. и ранен в область живота. Через 12 лет после травмы жалобы на сильную боль в правом подреберье, в основном после приема жирной пищи, без иррадиации. Отмечался эпизод желтухи с фекальной ахолией, холурией, зудом и спорадической лихорадкой. По результатам КТ диагностирован холангит вследствие наличия инородного тела, напоминающего пулю, расположенную в печеночном протоке.

Холестатический синдром, причиной которого послужила пуля, является редким явлением в документальных источниках. Всего имеется 8 сообщений о случаях обнаружения пуль в желчных протоках с большими интервалами между их выявлением. Первое исследование не обязательно выявляет пулю, но визуализирует расширения желчных протоков, что характерно для обструкции.

Выводы. Случаи наличия инородного тела в желчных протоках подробно описываются в литературе, и необходимым в данных случаях является наличие анамнеза. Стоит избегать магнитно-резонансных методов при наличии сомнений. ЭРХПГ рекомендуется в качестве метода выбора в связи с более высоким качеством и комфортом процедуры, но в более тяжелых случаях или в условиях нехватки ресурсов все же применяются диагностические оперативные вмешательства.

[De Macedo FPCC et al. Late cholestatic syndrome due to previous perforating trauma: Case report. Int. J. Surg. Case Rep. 2019.](#)

Декомпрессионная лапаротомия при абдоминальном компартмент-синдроме вследствие тяжелого течения острого панкреатита: клинический случай

Абдоминальный компартмент-синдром (АКС) связан со смертностью у пациентов с тяжело протекающими заболеваниями, такими как острый панкреатит тяжелой степени, но остается неясным, может ли декомпрессионная лапаротомия улучшить прогноз для данных пациентов.

Описание клинического случая. Женщина 60 лет поступила в больницу с болями в верхней части живота. На основании лабораторных данных и результатов КТ брюшной полости с контрастированием диагностирован острый желчнокаменный панкреатит. Была проведена эндоскопическая сфинктеротомия с целью удаления камня общего желчного протока. Затем в желчный проток помещали дренажную трубку. Однако на 5-й день госпитализации внутрибрюшное давление возросло до 22 мм рт. ст. и наблюдалась почечная дисфункция, на основании чего был поставлен диагноз АКС. Поскольку интенсивное лечение не улучшило течение АКС, была проведена декомпрессионная лапаротомия на 9-й день пребывания в стационаре. После операции лабораторные данные и внутрипузырное давление улучшились, и пациентка была выписана после закрытия брюшной полости, постоянного дренирования и антибактериальной терапии.

Выводы. Поскольку эффективность декомпрессионной лапаротомии при АКС не установлена, показания к лечению остаются спорными. Декомпрессионная лапаротомия считается полезной для лечения АКС, если она проводится вовремя, как в данном случае.

[Ikeda S. et al. Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome resulting from severe acute pancreatitis: a case report. BMC Gastroenterol. 2019.](#)

Болезнь Крона с локализацией в тонкой кишке после терапии с использованием ФНО: данные МРЭ через 1 год после начала лечения помогают в составлении долгосрочного прогноза

Целью данной статьи является оценка способности МР-энтерографии (МРЭ) прогнозировать развитие болезни Крона (БК) при терапии фактором некроза опухоли (анти-ФНО). В частности, было проанализировано влияние получения радиологического ответа (РО) на отдаленные результаты.

Методы. В исследование были включены пациенты с БК тонкой кишки, которые успешно начали лечение анти-ФНО (инфликсимабом или адалимумабом) и достигли клинической ремиссии в период между 2008 и 2015 г. МРЭ была выполнена в начале и около 1 года после начала лечения. Степень активности БК оценивалась на основе оценки МРЭ. Индивидуальные оценки были рассчитаны и записаны в день анализа. Средняя продолжительность наблюдения после индукционной терапии составила 5 лет (межквартильный интервал – 2,5-9,0 лет). Накопленные вероятности отсутствия потери ответа к действию препаратов (LOR) оценивали с использованием метода Каплана – Мейера и сравнивали с использованием критерия логарифмического ранга.

Результаты. 34 пациента соответствовали критериям включения в исследование. Полный РО был достигнут у 9 пациентов (26,5%), частичный – у 13 (38,2%) и не был достигнут – у 12 (35,3%). Для трех вышеупомянутых групп ответа предполагаемая вероятность отсутствия LOR через 5 лет составляла 0,88; 0,69 и 0,25 соответственно. Логарифмический тест показал, что уровни риска для LOR были различными ($p = 0,023$). На основании регрессии Кокса снижение показателя МРЭ менее чем на 50% в течение почти 1 года после начала лечения было независимым фактором риска для LOR (КР 0,257; 95% ДИ 0,070-0,953; $p = 0,027$).

Выводы. Положительные результаты МРЭ через 1 год после начала терапии являются предиктором эффективности лечения анти-ФНО.

[Gallego J.C. et al. Small-bowel Crohn disease treated with anti-tumor necrosis factor-α therapy: MR enterography score changes after 1 year predict long-term outcomes. AJR Am. J. Roentgenol. 2019.](#)

Подготовила **Дарья Мазепина**



Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології

13-14 червня у м. Дніпрі за підтримки Національної академії медичних наук (НАМН) України, Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської облдержадміністрації, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», а також ГС «Асоціація з вивчення та лікування хвороб органів травлення в Україні» відбулася науково-практична конференція «VII наукова сесія «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». Під час заходу провідні українські вчені й запрошений доповідач з Іспанії поділилися досвідом застосування новітніх технологій у своїй лікарській практиці. Діловий центр «Менора» вмістив усіх численних учасників сесії, а завдяки чудовій організації кожен з них мав можливість плідно попрацювати. У рамках конференції відбулися 4 пленарні засідання, 3 сателітні симпозиуми, були представлені 11 стендових доповідей, а також розгорнута цікава дискусія «Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки».

Відкрив конференцію її науковий керівник, заслужений лікар України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор **Юрій Миронович Степанов**. У вступному слові він зазначив, що інститут, який цього року святкує 55-річчя створення, став альма-матер для багатьох гастроентерологів, професорів і кандидатів наук, котрі сьогодні працюють в Україні.

Прозвучало привітання від президента НАМН України, академіка НАМН України, заслуженого діяча науки та техніки України, доктора медичних наук, професора **Віталія Івановича Цимбалюка**. У своєму листі він наголосив на важливості організації та проведення вітчизняних наукових форумів, які традиційно привертають значну увагу професійної спільноти та сприяють поглибленню співпраці й активізації впровадження інновацій. Професор **В.І. Цимбалюк** висловив упевненість у тому, що високі фахові й представницькі рівень учасників дасть можливість розробити пропозиції та рекомендації, які сприятимуть подальшому інноваційному розвитку вітчизняної гастроентерології, згуртуванню фахівців над дослідженням найбільш актуальних питань теорії та практики, стане дієвим поштовхом до втілення нових цікавих ідей для оптимізації діяльності лікарів різного профілю. Він побажав усім учасникам конференції та її організаторам міцного здоров'я, плідної та конструктивної роботи, нових творчих здобутків та успіхів у реалізації запланованого для збереження здоров'я та життя громадян нашої країни.

Радник голови Дніпропетровської обласної ради, доктор медичних наук, професор Володимир Олексійович Павлов зауважив, що у цей справді дуже складний час перед лікарями постає багато викликів, наголосив на важливості медичної реформи, яка триває у нашій країні. Промовець відзначив, що проведення цієї конференції є надзвичайно корисною справою, а сам захід завжди має чудову аудиторію і повну залу учасників.

Президент Української гастроентерологічної асоціації, доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник у вільному слові підкреслив, що 55 років від заснування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» – значна дата. Від усіх членів Української гастроентерологічної асоціації він привітав колег і побажав інституту подальшого розквіту.

Член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Наталія В'ячеславівна Харченко приєдналася до тих теплих слів, які прозвучали від президента Української гастроентерологічної асоціації. Вона привітала **Ю.М. Степанова**, співробітників Інституту гастроентерології

з ювілеєм, побажала і в подальшому в непростий час тривалого реформування бути здоровими, мати успіхи в роботі, працювати з натхненням.

У рамках наукових засідань свої доповіді представили провідні експерти в галузі гастроентерології. У ході сателітного симпозиуму «Актуальні аспекти гастроентерології в міжнародних консенсусах та рекомендаціях» **головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Ткач** представив доповідь «Постінфекційний синдром подразненої кишки з позицій консенсусу AGA (American Gastroenterology Association, 2019)», у якій розглянув аспекти патофізіології, навів алгоритм діагностування і ведення пацієнтів із цією патологією.

Директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), керівник відділу вивчення захворювань органів травлення та їх коморбідності з неінфекційними захворюваннями, доктор медичних наук, професор Галина Дмитрівна Фадеєнко у рамках сателітного симпозиуму «Роль мікробіоти в патогенезі захворювань шлунково-кишкового тракту. Сучасні уявлення і перспективи» виступила з доповіддю «Можливості ребіозу кишечника в сучасних умовах» і розповіла про сучасні засоби оздоровлення мікробіому.

Під час сателітного симпозиуму «Доказові аспекти діагностики та лікування захворювань печінки та підшлункової залози» **професор Mato de la Paz Jose Maria** (Іспанія) представив доповідь «S-аденозилметіонін у лікуванні захворювань печінки».

У рамках дискусії «Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки» **професор Ю.М. Степанов** виступив із доповіддю «Лікування хронічних запальних захворювань кишечника. Чи є місце месалазину в сучасних умовах?».

Член-кореспондент НАМН України, професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Михайло Петрович Захараш представив увазі присутніх доповідь від колективу авторів (М.П. Захараш, М.Д. Кучер, Ю.М. Захараш) «Міжнародні протоколи та стандарти хірургічного лікування при виразковому коліті».

Доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофєєв (Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика) у доповіді «Вузлові точки у тактиці ведення хворих на виразковий коліт» навів розбір клінічного випадку.



Доповідь «Виразковий коліт: ендоскопічна семіотика, показання та принципи хірургічного лікування» представив **доктор медичних наук, професор Вадим Борисович Борисенко** (Харківська медична академія післядипломної освіти).

Завідувач наукового відділу захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», кандидат медичних наук Марина Валеріївна Стойкевич продемонструвала розбір клінічних випадків хронічного запального захворювання кишечника на підставі спостережень хворих в інституті.

Проведення щорічних наукових сесій, на яких провідні вчені України й світу висвітлюють останні досягнення практичної та теоретичної медицини, а також розв'язують проблемні питання діагностики та лікування пацієнтів із патологією органів травлення та супутніми захворюваннями, вже стало традицією. Цього року, окрім гостей з Іспанії, виступили доповідачі з Києва, Харкова, Львова, Одеси, Дніпра, Вінниці, Запоріжжя, Ужгорода, Полтави. Вони поділилися своїм досвідом із гастроентерологами, лікарями загальної практики – сімейної медицини, терапевтами, хірургами, ендоскопістами, дитячими гастроентерологами, щоб вони могли надавати якісну допомогу своїм пацієнтам і працювати на благо здоров'я української нації.

Підготувала **Ірина Веремєнко**



Резолюція експертів з діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки за результатами науково-практичної конференції «VII наукова сесія «Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

1. Діагностика та лікування пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями товстої кишки (ХЗЗК) з легким та середньотяжким клінічним перебігом повинні здійснюватися лікарями гастроентерологами або колопроктологами, з тяжким клінічним перебігом – мультидисциплінарною командою спеціалістів за участю гастроентеролога, колопроктолога, ендоскопіста, морфолога та інших фахівців у спеціалізованих закладах, які мають досвід у лікуванні таких хворих. Діагноз встановлюється на підставі оцінки клінічних проявів захворювання, результатів лабораторних досліджень хворих та підтверджується ендоскопічно і морфологічно.
2. Базисною терапією при лікуванні хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК) залишаються препарати месалазину та топічні чи системні кортикостероїдні гормони.
3. При консервативному лікуванні хворих на ХЗЗК препарати месалазину доцільно призначати одночасно перорально та ректально, що значно підвищує їх ефективність.
4. При лікуванні хворих на середньотяжкі та тяжкі форми ХЗЗК показаним і пріоритетним є застосування імунобіологічних препаратів.

5. Консультація лікаря-колопроктолога повинна проводитись усім хворим з тяжким та тривалим клінічним перебігом ХЗЗК.
6. При розвитку гострих ускладнень ХЗЗК показане виконання колектомії, ілеостомії. При плановому хірургічному лікуванні хворих на НВК операцією вибору є колопроктектомія, мукозектомія, формування J-rauch резервуарно-анального анастомозу.

Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», д.м.н., професор Ю.М. Степанов
Член-кореспондент НАМН України, професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, д.м.н. М.П. Захараш
Професор кафедри терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, д.м.н. А.Е. Дорофєєв
Професор кафедри ендоскопії та хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор В.Б. Борисенко

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник.
В.Б. Доготарь, к.м.н., Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии,
трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Эффективность и безопасность комбинированной гепатопротекции при хронических токсических поражениях печени



В спектре острых и хронических диффузных заболеваний печени важное место занимают токсические поражения на фоне хронического злоупотребления алкоголем (алкогольная болезнь печени – АБП) и воздействия различных медикаментов (медикаментозно-индуцированные поражения печени – МИПП), частота которых в последние десятилетия растет. Так, распространенность АБП возросла с 1,38% в 1988-1994 гг. до 2,21% в 2005-2008 гг. [3].

В то время как смертность от рака и кардиоваскулярной патологии в развитых странах падает, стандартизированная возрастзависимая летальность вследствие АБП по сравнению с серединой 1970-х гг. возросла примерно в 5 раз. При оценке распространенности АБП лучше всего использовать термин «эпидемия», поскольку ее частота во многих странах очень высока. Это не кажется удивительным с учетом того, что хроническая алкогольная зависимость в развитых странах мира – довольно частое явление. Например, большинство населения США употребляет алкоголь, причем в 1 из 10 случаев речь идет о так называемом тяжелом пьянстве (≥ 3 напитков ежедневно). Цирроз печени в большинстве развитых стран в структуре причин смерти находится на 5-6-м месте. Алкогольный цирроз печени в перечне наиболее распространенных причин смерти в США занимает 6-ю позицию и является 2-й по значимости причиной летального исхода среди всех заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Это очень важная проблема, поскольку многие пациенты умирают от АБП в молодом и среднем, то есть наиболее трудоспособном, возрасте [3, 12, 16]. К счастью, только у меньшинства тяжело пьющих людей развиваются клинически значимые заболевания печени. Причины этого неясны, хотя демографические и генетические факторы, такие как пол, этническая принадлежность, количество употребляемого алкоголя (≥ 5 напитков за один раз), алиментарный статус, включая ожирение, сопутствующие заболевания печени (например, инфекция вируса гепатита С) и полиморфизм гена пататиноподобной фосфолипазы-3, безусловно, играют роль [12]. Недавнее исследование Бекера и соавт. показывает, что молодые люди, женщины и индивиды, склонные к тяжелому эпизодическому пьянству, также более подвержены риску развития алкогольного гепатита (АГ). Для решения этой проблемы необходимы значительные усилия со стороны как государства, так и самих пациентов.

МИПП являются достаточно широко распространенной патологией и составляют от 0,7 до 20% (в среднем 5-7%) от общего количества заболеваний печени. Актуальность проблемы поддерживается тем, что МИПП выступают ведущей причиной острой печеночной недостаточности (13-25% случаев), требующей ортотопической трансплантации печени; обуславливают до 40% острых гепатитов у пациентов старше 40 лет, а при наличии гепатоцеллюлярной желтухи дают смертность 10% [4, 5, 17, 20].

В настоящее время известно не менее 1 тыс. медикаментов, вызывающих гепатотоксические

реакции, причем эта цифра не уменьшается, несмотря на то что многие препараты из-за своей гепатотоксичности изымаются из употребления или их применение существенно ограничивается [2, 6]. Более того, частота МИПП постоянно растет, что связано с увеличивающимся количеством производимых новых лекарств, случаев неоснованной полипрагмазии, ведущей к нежелательным межлекарственным взаимодействиям, а также с широким распространением растительных препаратов и многочисленных пищевых добавок, многие из которых пациентами принимаются самостоятельно без назначения врача, не проходят клиническую апробацию и обладают потенциальной гепатотоксичностью. Более 40% всех МИПП приходится на антимикробные, противотуберкулезные и противогрибковые средства, анестетики, противосудорожные, нейротропные и нестероидные противовоспалительные препараты [7-10, 14].

Одним из ключевых моментов современного лечения токсических поражений печени является устранение действия любых гепатотоксических факторов – не только алкоголя и других токсинов, но и многочисленных потенциально гепатотоксических медикаментов. Кроме того, должно быть налажено полноценное питание больного с исключением продуктов и блюд, которые являются нагрузочными для печени (жареная, жирная, копченая пища) и поступлением достаточного количества белков, витаминов и липотропных факторов. Ограничение животного

белка рекомендуется только в случае развития печеночной энцефалопатии. Среди медикаментов используются кортикостероиды, в частности метилпреднизолон 24-28 мг/сут (в зависимости от тяжести течения), который применяют от 2-3 нед до нескольких месяцев (дозу каждую неделю снижают на 4 мг). Кроме того, с осторожностью могут использоваться гепатопротекторы, такие как адеметионин, препараты урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальные фосфолипиды (ФЛ), силимарин и др. До конца не установлена эффективность детоксикационной терапии и применения лактулозы [23, 24].

Одним из новых гепатопротекторов, которые применяются при АБП и МИПП, является Лесил® – оригинальный фитосомальный комплекс силимарина с ФЛ. Силимарин и ФЛ в фитосомальном комплексе являются синергистами, потенцирующими действие друг друга [13, 22]. ФЛ – структурные компоненты клеточных мембран. При повреждении оболочек клеток фосфатидилхолиновые молекулы способствуют восстановлению целостности клеточной стенки, останавливают разрушение и дегенеративные процессы в клеточных структурах. Фосфатидилхолин активизирует ферменты на мембранах, оптимизирует проникающую способность мембраны, усиливает дезинтоксикационные процессы в печени, потенцирует процессы клеточной экскреции [1].

Силимарин взаимодействует со свободными радикалами, переводя их в менее токсичные соединения, прерывает процесс перекисного окисления липидов, препятствует разрушению клеточных структур и мембран, в уже поврежденных гепатоцитах стимулирует синтез белков и ФЛ, стабилизирует клеточные мембраны, ускоряет регенерацию гепатоцитов. При пероральном приеме уровень фитосомального силибинина повышается сразу после приема и достигает пика уже через 2 ч [11, 15, 16, 18].

Таблица 1. Динамика различных показателей у больных АБП и МИПП через 1 и 2 мес после начала лечения						
Группа	Критерии эффективности					
	Клиническое улучшение		Снижение/нормализация уровня трансаминаз		Уменьшение размеров печени	
	через 1 мес	через 2 мес	через 1 мес	через 2 мес	через 1 мес	через 2 мес
IA, n=20	18 (90%)	19 (95%)	14 (70%)	16 (80%)	11 (55%)	14 (70%)
IB, n=10	8 (80%)	9 (90%)	7 (70%)	9 (90%)	8 (80%)	9 (90%)
IIA, n=20	18 (90%)	18 (90%)	13 (65%)	17 (85%)	10 (50%)	15 (75%)
IIB, n=10	7 (70%)	9 (90%)	7 (70%)	8 (80%)	9 (90%)	9 (90%)

Примечание: различия между основной (I) и контрольной (II) группами недостоверны (p>0,05).

Таблица 2. Биохимические показатели функционального состояния печени в динамике лечения, М±m (через 1 мес от начала терапии)				
Показатель	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АлАТ, Ед/л	68,0±0,90	39,7±0,50*	72,6±0,60	36,0±0,50*
АсАТ, Ед/л	63,1±0,80	36,8±0,60*	63,1±0,70	37,2±0,60*
ГГТП, Ед/л	32,1±0,70	31,8±0,60	31,1±0,60	28,1±0,55
Общий билирубин, мкмоль/л	12,8±0,20	13,6±0,30	12,6±0,20	11,6±0,20
Общий белок, г/л	72,3±0,20	74,3±0,30*	72,7±0,30	76,3±0,30*
Тимолевая проба, Ед	2,85±0,30	2,90±0,20	2,80±0,30	2,70±0,20**
ГГТП, Ед/л	32,1±0,20	31,8±0,30	31,1±0,20	28,1±0,25
ЩФ, Ед/л	62,1±0,20	41,8±0,30	71,1±0,20	48,1±0,90

Примечания: * различия в сравнении с показателями до и после лечения достоверны (p<0,05); ГГТП – гамма-глутамилтрансферидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза.

Таким образом, в отличие от базовых гепатопротекторов, Лесил® обеспечивает двойной механизм защиты гепатоцитов, при этом наблюдается взаимное потенцирование эффектов компонентов продукта. При приеме Лесила наблюдаются улучшение функций печени и реализация гепатопротекторного действия. Лесил работает в двух направлениях: силимарин ускоряет регенерацию, снимает воспаление и нормализует функции гепатоцита, а ФЛ являются проводниками силимарина к гепатоциту и восстанавливают его клеточную мембрану [13, 19, 22]. Фитосомальная форма доставки Лесила увеличила биодоступность силимарина в плазме крови и улучшила его абсорбцию в ЖКТ, что дает возможность применять данный фитосомальный комплекс в режиме 1 р/день [11, 15, 16].

Нами проведено открытое рандомизированное сравнительное исследование с параллельным групповым контролем по изучению эффективности комбинированного гепатопротектора Лесил® у пациентов с токсическими поражениями печени на фоне АБП и МИПП. Целью работы было изучить эффективность и безопасность комбинированного гепатопротектора Лесил® у больных АБП и МИПП в сравнении с таковыми сочетанного применения двух гепатопротекторов – силимарина и эссенциальных ФЛ.

Материалы и методы

Всего обследовано и пролечено 60 больных (37 мужчин, 23 женщины) в возрасте от 25 до 60 лет с токсическими поражениями печени на фоне АБП (n=40) и МИПП (n=20). Всем участникам проводили клинико-анамнестическое общеклиническое биохимическое исследование с определением показателей печеночных проб и липидного спектра, мультимодальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП) со стеатометрией и эластографией (аппарат Sonius, компания Sonoline) до лечения, затем через 1 и 2 мес терапии. Выраженность стеатоза определялась при стеатометрии по степени затухания ультразвука (S1 – S2 – S3). Выраженность фиброза печени определялась при эластографии по степени жесткости паренхимы (F1-F4). Диагноз АБП и АГ устанавливался на основании анамнеза (длительное злоупотребление алкоголем в опасных дозах), умеренной гепатомегалии; стойкой гипертрансаминаземии с преимущественным повышением АсАТ, повышением соотношения АсАТ/АлАТ >1, при отсутствии серологических маркеров вирусного гепатита В, С, D и аутоиммунного гепатита; выявления при мультимодальном УЗИ ОБП со стеатометрией и эластографией стеатоза и/или фиброза печени и их выраженности.

В зависимости от проводимого лечения все участники были рандомизированы на 2 группы – основную (I) и контрольную (II), в каждой по 30 пациентов. Распределение по группам осуществлялось методом простой рандомизации на основе случайных чисел, которые были получены с помощью генератора случайных чисел электронных таблиц MS Excel. В каждой группе выделяли подгруппу А (20 больных АГ) и подгруппу В (10 лиц с МИПП). После рандомизации пациентам основной группы в течение 1 мес назначался Лесил® (по 2 капсулы 1 р/день), больным контрольной – силимарин в дозировке 140 мг по 1 таблетке 3 р/день и эссенциальные ФЛ по 1 капсуле 3 р/день, также в течение 1 мес. Всем пациентам с МИПП немедленно отменяли препараты, предположительно вызвавшие МИПП, а все участники с АБП отказывались от приема алкоголя. В качестве критериев эффективности рассматривалась динамика клинических (улучшение общего состояния, уменьшение слабости и дискомфорта в правом подреберье, уменьшение размеров печени), биохимических

Таблица 3. Показатели липидного спектра (моль/л) у больных АБП до и через 2 мес после начала лечения				
Группа	Показатели			
	Общий холестерин		Триглицериды	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
I группа, n=20	7,4±0,7	5,5±0,4*	3,1±0,2	2,1±0,2*
II группа, n=20	7,5±0,6	5,7,0±0,4*	3,0±0,3	2,2±0,2*

Примечание: * различия до и после лечения достоверны (p<0,05).

Таблица 4. Ультразвуковая динамика выраженности стеатоза через 2 мес после начала лечения						
Группа	Частота стеатоза различной выраженности					
	Легкий (S1)		Умеренный (S2)		Выраженный (S3)	
	исходно	через 2 мес	исходно	через 2 мес	исходно	через 2 мес
IA, n=20	9 (45%)	12 (60%)	8 (40%)	6 (30%)	3 (15%)	2 (10%)
IB, n=10	6 (60%)	7 (70%)	4 (40%)	3 (30%)	-	-
IIA, n=20	9 (45%)	12 (60%)	7 (35%)	5 (25%)	4 (20%)	3 (15%)
IIB, n=10	7 (70%)	8 (80%)	3 (30%)	2 (20%)	-	-

(нормализация уровней АлАТ, АсАТ, снижение гиперлипидемии) и ультразвуковых (уменьшение размеров печени, улучшение эхоструктуры, уменьшение выраженности стеатоза и фиброза) показателей через 1 и 2 мес.

Результаты и обсуждение

Все участники основной и контрольной групп назначенное лечение закончили полностью, перенесли хорошо, каких-либо побочных эффектов терапии у них не отмечалось. Динамика клинических, биохимических и ультразвуковых показателей, а также показателей липидного спектра в процессе лечения представлена в таблицах 1-3. Применение комбинированного гепатопротектора Лесил®, как и использование комплекса силимарин + эссенциальные ФЛ, привело к улучшению липидного спектра (достоверному снижению уровня общего холестерина и триглицеридов) у больных АБП. Учитывая то, что был получен как гепатопротекторный, так и гипохолестеринемический эффект, можно сделать вывод, что у данной категории пациентов применение комбинированного гепатопротектора Лесил® следует

рассматривать как патогенетически обоснованный метод лечения, оказывающий многогранное действие и не провоцирующий развитие холестаза. По своей клинико-биохимической и гипохолестеринемической эффективности Лесил® был полностью сопоставим с комплексом силимарин + эссенциальные ФЛ.

В рамках исследования всем больным проводилось УЗИ ОБП со стеатометрией и эластографией. Полученные данные представлены в таблице 4 и на рисунках 1, 2.

Как видно из представленных данных, на фоне позитивной динамики клинико-лабораторных показателей у обследованных больных отмечалось улучшение ультрасонографических характеристик, в частности тенденция к нормализации акустической плотности и размеров печени за счет уменьшения выраженности стеатоза и фиброза. Так, уменьшение или нормализация размеров печени через 2 мес после начала лечения Лесилом имели место у 70% больных АБП и 90% пациентов с МИПП. Если до начала терапии легкий, умеренный и выраженный стеатоз отмечались соответственно у 45, 40 и 15% больных АБП, а также у 45, 35 и 20% лиц с МИПП, то через 2 мес лечения Лесилом выраженного стеатоза не было зафиксировано ни у одного участника, а количество случаев умеренного стеатоза уменьшилось на 10%. По данным эластографии во всех группах жесткость печени, характеризующая степень выраженности фиброза, имела тенденцию к снижению, хотя различия показателей до и после лечения не достигли уровня статистической достоверности. Сходные данные были также получены и в контрольной группе больных, где применяли силимарин в сочетании с эссенциальными ФЛ.

Выводы

Таким образом, учитывая то, что токсические поражения печени (АБП и МИПП) являются частой патологией, обуславливающей большое число всех хронических диффузных заболеваний печени, актуальность данной проблемы не вызывает сомнения. Лесил® является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным гепатопротекторным средством, оказывающим при АБП и МИПП достоверный клинико-биохимический (уменьшение клинических проявлений, стеатоза, фиброза, гепатомегалии, гиперферментемии) и гипохолестеринемический эффект. Кроме того, применение комбинированного гепатопротектора Лесил® способствовало уменьшению степени выраженности стеатоза и фиброза печени. На основании проведенного исследования можно сделать вывод, что по своей эффективности и безопасности Лесил® полностью сопоставим с комплексом силимарин + эссенциальные ФЛ. К несомненным преимуществам препарата Лесил® относится возможность его приема 1 р/день, что существенно повышает приверженность пациентов к лечению.

Список литературы находится в редакции.





Віг нових наукових концепцій у терапії — до конкретного пацієнта

29 серпня в Полтаві відбулася зустріч видатних лікарів-терапевтів України з нагоди 100-річчя від дня народження засновника і першого завідувача (1974-1990) кафедри факультетської терапії, професора кафедри факультетської терапії / внутрішньої медицини № 1 Української медичної стоматологічної академії (УМСА), доктора медичних наук, професора Максима Андрійовича Дудченка. На науково-практичній конференції розглянуто як нові наукові досягнення в медицині, так і практичні аспекти роботи, котрі стануть у пригоді кожному лікарєві.



Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) УМСА, доктор медичних наук, професор Ю.М. Казаков виступив із промовою на честь ювіляра. Щоб усвідомити глибину і значущість події, на честь якої відбулася зустріч, треба зануритися в ту добу, що передувала сьогодні.

До середини 1970-х на Полтавщині не було терапевтичної школи. У зв'язку з реорганізацією Полтавського медінституту й відкриттям лікувального факультету 1971 року на базі кардіологічного корпусу обласної лікарні, який тільки-но будували, відкрито кафедру факультетської терапії (нині кафедра внутрішньої медицини № 1). Ректорат інституту запросив очолити кафедру досвідченого, талановитого, ініціативного доктора медичних наук, професора Максима Андрійовича Дудченка з Акціоніського медичного інституту (Казахстан). Натоді Максим Андрійович уже 14 років очолював кафедру терапії, був деканом і проректором цього вишу з навчальної роботи. Маючи великий життєвий і професійний досвід, а також непересічний хист організатора науки, Максим Андрійович визначив пріоритетні напрями діяльності майбутньої клініки. Під його керівництвом захищено 9 докторських і 21 кандидатську дисертацію, виконано понад 500 наукових робіт. Дослідження провадили 30 співробітників кафедри. Було сформовано широку програму лікувально-профілактичних заходів, реалізація яких значно знизила рівень захворюваності на Полтавщині. Ю.М. Казаков подякував своєму наставникові професору М.А. Дудченкові за те, що Вчитель прищепив любов до фаху, щедро ділився лікувальним, науковим і педагогічним досвідом із численними учнями.



Директор ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), доктор медичних наук, професор Г.Д. Фадєєнко розпочала науковий дискурс конференції новою парадигмою хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ). Натепер 60% смертей трапляється через НІЗ. Але багатьом летальним випадкам можна запобігти завдяки профілактиці, ранній діагностиці та якісному лікуванню. Провідними факторами ризику НІЗ є куріння, надмірне споживання алкоголю, недостатня фізична активність і нерациональне харчування. Дослідження останніх десятиріч у галузі природи людини показали, що наш організм містить у 10 разів більше мікробних клітин, ніж власних, і в 100 разів більше мікробних генів. 70% усіх мікроорганізмів живуть у кишечнику. Нові дослідження наголошують на важливій ролі мікробних колонізацій у формуванні здоров'я індивіда. Мікріом кишечника (МК) впливає на організм людини шляхом підтримання моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ), вироблення нейротропних молекул і гормонів (серотонін, дофамін, соматостатин, ацетилхолін тощо), підтримання цілісності бар'єра кишечника (завдяки стимуляції епітелію, лімфоцитарної тканини, регуляції білків), шляхом формування місцевого імунітету й участі в забезпеченні загального, конкуренції з патогенами за рахунок адгезії і бактеріоцинів, утворення специфічних метаболітів, регуляції генів. Фактори ризику, що впливають на МК, і фактори ризику НІЗ збігаються. Отже, новітні дослідження похитнули усталені уявлення про патогенез багатьох захворювань, спонукавши вивчати мікріом людини. Найбільш поширені НІЗ прямо або опосередковано пов'язані з МК, що є основою їх патогенезу. Склад і особливості МК модулюються раціоном, способом життя, фізичними і хімічними факторами. Змінюючи кількісний і якісний склад МК, можемо впливати на метаболізм макроорганізму і на пов'язані з ним НІЗ з метою профілактики і лікування.



Заступник директора з наукової роботи ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», доктор медичних наук О.В. Колеснікова виступила з доповіддю «Фактори ризику серцево-судинних захворювань і тривалість життя: чи є взаємозв'язок?». У 3 проспективних дослідженнях з участю 384 тис. хворих було показано, що 5 традиційних факторів ризику визначають понад 80% випадків серцево-судинних захворювань (ССЗ): до зазначених факторів належать дисліпідемія, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), куріння й низька фізична активність. 2009-го Елізабет Блекберн, Керол Грейдер і Джек Шостак удостоєні Нобелівської премії за дослідження протективної ролі теломер і ферментів групи теломераз у захисті хромосом. З віком теломери критично вкорочуються і поділ клітини припиняється, що призводить до старіння організму. Укорочення довжини теломер демонструє стійкий зв'язок із інсультом, інфарктом міокарда (ІМ), ЦД 2 типу. Здобуто докази зв'язку між довжиною теломер, індексом біологічного віку і наявністю спадкової гіперхолестеринемії, однієї з поширених причин передчасного формування ССЗ.



Проведено власне дослідження, щоб вивчити взаємозв'язок довжини теломер і факторів ризику в людей без клінічних виявів ССЗ, пов'язаних з атеросклерозом. Критеріями виключення були будь-які хронічні соматичні захворювання (зокрема, ССЗ), пов'язані з атеросклерозом, АГ 3 ступеня, онкологічні захворювання, регулярне вживання антигіпертензивних, гіполіпідемічних і цукрознижувальних препаратів, вагітність, період лактації та відмова від участі в дослідженні. Оцінювали як традиційні фактори ризику (вік, стать, рівень артеріального тиску, показники ліпідного і вуглеводного обміну, наявність ожиріння, куріння, обтяжена спадковість), так і «нові» (показники хронічного запалення, інсулінорезистентності). Виявлено, що з-поміж пацієнтів без ССЗ, але з наявними факторами ризику ССЗ половина вже мали вкорочення довжини теломер. Ці показники можна застосовувати для своєчасного виявлення потенційного розвитку хвороби. Наразі пошук нових препаратів, які впливали б на довжину теломер, не дав оптимістичних результатів. Тому користуються відомими молекулами, такими як молекула метформіну, котра продемонструвала прозапальні властивості (інгібує моноцитарну ланку, що бере участь у процесах прозапальної відповіді). Добре відомі кардіопротекторні ефекти метформіну, які не лише впливають на ліпідний обмін, а й покращують ендотеліальну функцію.

Ще 2012 року журнал Science опублікував дані, що метформін має нейропротекторні властивості – впливає на сигнальні шляхи транскрипції, які беруть участь у процесах старіння. Тому учасників нашого дослідження, які мали



укорочену довжину теломер, поділили на дві групи: перша група не вживала метформіну, друга – вживала 1500 мг/добу протягом 12 міс. Пацієнти з першої групи зазнали вкорочення довжини теломер за рік, тоді як у пацієнтів із другої групи довжина теломер залишилася на попередньому рівні. Цей результат дає змогу припустити, що молекула метформіну впливає на темпи прогресування клітинного старіння. Треба наступних досліджень в окресленому напрямі.

Класична медицина збільшує тривалість життя, запобігаючи смерті від асоційованих із віком захворювань. Зростає кількість літніх хворих. Медицина антистаріння уповільнюватиме процес старіння і настання вікових захворювань. З наукового погляду треба визначити провідні мішені для ефективного втручання з метою ранньої і дієвої профілактики ССЗ. Із соціального погляду варто зменшити кількість і стрімкість подій, які відбуваються щодня, щоб запобігти ранньому старінню.



Завідувач кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор М.М. Долженко є координатором європейського дослідження EUROASPIRE IV-V в Україні, аналіз результатів якого Марина Миколаївна подала в доповіді «Чи змінилися звички людства в профілактиці ССЗ?».

Дослідження провадили в країнах Європи, зокрема й в Україні. Участь брали пацієнти віком від 40 до 80 років. В Україні середній вік пацієнтів, які взяли участь у дослідженні (n=400), становив 61 рік, частка жінок – 27%. Пекучою проблемою залишається куріння, бо в Україні 39% курців не позбуваються цієї шкідливої звички, зазнавши ІМ. Наступним фактором ризику є регулярні фізичні навантаження; лише 23% досліджених хворих виконують вправи, які мають тривати щонайменше 30 хв 5 разів на тиждень. В Україні 72% хворих мають повноцінний раціон, що є гарним показником, але із цим пов'язано патологію, яка сприяє розвитку метаболічного синдрому (МС), – ожиріння (звичай переважає центральне ожиріння) – 41% хворих (середньоевропейський рівень становить 38%). Поширеність АГ склала 47% (у Європі пересічно 49%), але препаратів для зниження тиску серед цих пацієнтів уживають не всі – 72%. Нормальний рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності в Україні має лише 21% пацієнтів, що є низьким показником, але кращим, ніж за попереднього EUROASPIRE IV (12%). Тому важливо призначати статини, особливо в разі вторинної профілактики ССЗ. 24% хворих повідомили, що мають ЦД, а після лабораторних обстежень ця цифра зросла до 44%. Переважна більшість обстежених мають ЦД 2 типу і вживають метформін. На жаль, у нашій країні серед кардіологічних пацієнтів панують тривога і депресія, що сприяє курінню й підвищенню артеріального тиску, погіршенню загального стану.

Отже, провідними й незмінними факторами ризику ССЗ залишаються АГ, ЦД, дисліпідемія, депресія, куріння й нехтування рекомендацій щодо харчування. Лікарі різних спеціалізацій мають злагоджено працювати задля профілактики ССЗ.

На конференції в Полтаві здобуто не лише цінні знання, а й мотивацію до натхненної співпраці.

Підготувала **Тетяна Олійник**



Системні вияви гелікобактерної інфекції та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби: сучасні погляди, стратегія лікування

Глибоке вивчення патогенетичних механізмів давновідомих поширених захворювань травного тракту дало змогу виявити вплив їх на інші органи й системи і на підставі цього сформулювати принципи лікування, ґрунтовані на доказах. Висвітленню сучасних поглядів на ці проблеми було присвячено науково-практичну конференцію з міжнародною участю «VII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній і клінічній гастроентерології», яка відбулася 13-14 червня в Дніпрі.



Директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов висвітлює проблему асоційованих із *Helicobacter pylori* (Hr) коморбідних станів, які трапляються в практиці сімейного лікаря, акцентуючи увагу на проблемі екстрагастральних виявів інфекції та важливості ерадикаційної терапії (ЕТ) для контролю цих виявів.

– Натепер добре вивчено багато аспектів Hr-інфекції, зокрема методи діагностики, основні ланки патогенезу, механізми ушкодження гастродуоденальної зони й ЕТ. Проте Hr може спричиняти низку інших станів, не пов'язаних із травним трактом. Перше повідомлення про такий зв'язок датоване 1994 роком і описує результати пілотного дослідження «випадок-контроль» у 111 чоловіків з ішемічною хворобою серця (ІХС) та 74 осіб групи контролю, яким визначали Hr-специфічні IgG (Mendall M. et al., 1994). Про зв'язок Hr-інфекції з гематологічними хворобами повідомляли ще перші Маастрихтські консенсуси, натомість останній, V консенсус визначає доцільність ЕТ для пацієнтів із залізодефіцитною анемією (ЗДА), дефіцитом вітаміну B₁₂ та імунною тромбоцитопенією пурпурою (ІТП). Акцентовано важливість діагностики інфікування Hr з подальшою ЕТ у дітей з рефрактерною ЗДА після виключення інших причин анемії під час фіброезофагогастродуоденоскопії (ФЕГДС), а також у дітей із хронічною ІТП (Nicola L. et al., 2017). Останніми роками маємо дедалі більше даних про зв'язок інфікування Hr з кардіоваскулярними захворюваннями – ІХС, гострим коронарним синдромом, навіть коли немає інших факторів ризику, гострим інфарктом міокарда (ІМ) (Rahmani Y., 2018; Lai et al., 2015; Liu et al., 2015). Надходять повідомлення про можливий зв'язок Hr з нейродегенерацією (Beydoun M. et al., 2013; Kountouras J. et al., 2009). Крім того, порушуючи проникність слизової оболонки дванадцятипалої кишки, Hr змінює абсорбцію і знижує біодоступність L-3,4-дигідроксифеніланіну (леводопи), що використовується для лікування хвороби Паркінсона. Відомо також, що Hr може мати алергічні й дерматологічні вияви. Так, у інфікованих пацієнтів із хронічною кропив'янкою ЕТ зменшувала симптоми приблизно у 56% випадків, тоді як монотерапія антигістамінними препаратами була неефективною (Yoshimasu T. et al., 2014). Зрештою, патогенні CagA-позитивні штами Hr продукують канцерогенний білок CagA, який у складі мікроезистул дістається печінки, де спричиняє цитотоксичність. Серед 118 пацієнтів із цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою антитіла до CagA-протеїну виявлено у 87,5% жінок і 70,93% чоловіків (Ponzetto A., 2017).

Отже, за останні роки значно збільшилася кількість доказів на користь патогенетичного впливу Hr на інші органи і системи. З огляду на це важливо провадити якісну ЕТ в оптимальному режимі, залучаючи

антибіотики, інгібітор протонної помпи (ІПП), вісмут трикалію дицитрат, який підвищує ефективність антибіотиків на 30-40%, і пробіотик для зменшення ризику побічних ефектів, насамперед діарей.

Більшість рекомендованих на сьогодні схем ЕТ передбачає застосування кларитроміцину. Суттєвою перевагою препарату є здатність порушувати матрикс біоплівки, які утворює Hr (Hall-Stoodley L. et al., 2006). Руйнування біоплівки забезпечує доступ антибактеріальних засобів до бактерії та запобігає хронізації інфекції.

Крім того, кларитроміцинові властива протизапальна дія, найбільш активна у вогнищі запалення. Зменшуючи утворення прозапальних цитокінів (інтерлейкіни (ІЛ)-1, 6, 8; фактор некрозу пухлин) і стимулюючи синтез протизапальних цитокінів (ІЛ-2, 4, 10), препарат мобілізує імунну систему.

На вітчизняному ринку кларитроміцин представлений препаратом КЛАБЕЛ® 500 представництва «Нобель Ілч», який містить два блістери по 7 таблеток в упаковці, що відповідає оптимальному режимові ЕТ. Це якісний препарат, що добре переноситься пацієнтами. Внутрішньоклітинний вплив на збудник, здатність руйнувати біоплівки бактерій і протизапальний ефект забезпечують високу клінічну ефективність.



Професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук Володимир Чернявський розкрив окремі міждисциплінарні питання іншого поширеного захворювання травного тракту – гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

– Відповідно до Монреальського консенсусу (2005), вияви ГЕРХ поділяють на стравохідні й позастравохідні (Vakil N. et al., 2006). До перших належать симптоматичні синдроми (типовий рефлюксний синдром, синдром рефлюксного загродинного болю) і синдроми ушкодження стравоходу (рефлюкс-езофагіт, рефлюкс-стриктура, стравохід Баррета, аденокарцинома).

На підставі настанов Американського коледжу гастроентерології розглядаємо ГЕРХ як потенційний кофактор у пацієнтів з астмою, хронічним кашлем та ларингітом за ретельної оцінки причин, не пов'язаних із ГЕРХ (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості). Діагноз рефлюкс-ларингіту не має ґрунтуватися виключно на результатах ларингоскопії (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості). За наявності позастравохідних виявів ГЕРХ терапію ІПП рекомендовано пацієнтам із типовими симптомами (сильна рекомендація, низький рівень доказовості). Верхня ендоскопія не є вирішальним методом діагностування ГЕРХ-асоційованих бронхіальної астми, хронічного кашлю чи ларингіту (сильна рекомендація, низький рівень доказовості). Моніторинг рефлюксу

показаний до початку застосування ІПП пацієнтам із позастравохідними виявами ГЕРХ, у яких немає типових симптомів захворювання (умовна рекомендація, низький рівень доказовості). Якщо немає відповіді на терапію ІПП, слід провести подальші обстеження (умовна рекомендація, низький рівень доказовості). Хірургічні методики не повинні застосовуватися щодо пацієнтів із позастравохідними виявами ГЕРХ, якщо немає відповіді на ІПП (сильна рекомендація, помірний рівень доказовості) (Philip O. et al., 2013).

Наступним важливим питанням є вибір ІПП для лікування ГЕРХ і асоційованих станів. Щоб лікувати ГЕРХ за коморбідності, оптимально підходить пантопрозол, адже він практично не має міжлікарської взаємодії і може довго застосовуватися без ризику значущих побічних явищ. На вітчизняному ринку вже понад 10 років доступний препарат ПУЛЬЦЕТ® представництва «Нобель Ілч», який містить 40 мг пантопрозолу в 1 таблетці. Є кілька форм випуску цього препарату; за ГЕРХ рекомендована доза пантопрозолу становить 40 мг/добу протягом 8 тиж, а коли є додаткові позастравохідні вияви – 40 мг двічі

на добу протягом 12 тиж, отож краще вибрати більшу упаковку, що містить 2 блістери по 14 таблеток.

Істотною перевагою препарату ПУЛЬЦЕТ® є вдвічі швидше всмоктування порівняно з аналогами, що пояснюється наявністю у його складі 30-відсоткової емульсії симетикону. Як відомо, симетикон не всмоктується, не взаємодіє з ферментами та мікроорганізмами і не впливає на травлення, але знижує поверхневий натяг пухирців газу в просвіті травного тракту, спричиняє злиття й руйнування цих пухирців. Тобто запобігає утворенню піни навколо таблеток, коли вона розчиняється в тонкій кишці, і прискорює настання ефекту. Важить і те, що застосування препарату принципово не пов'язане з уживанням їжі.

Отже, останнім часом проведено багато досліджень, щоб знайти системні вияви таких поширених захворювань травного тракту, як гелікобактерна інфекція і ГЕРХ. Хоча доказовість зростає, багато причиново-наслідкових зв'язків досі не з'ясовано. Проте в певних ситуаціях адекватна і якісна ЕТ і кислотосупресія допомагають контролювати симптоми. Таким вимогам відповідають сучасні на ринку України препарати представництва «Нобель Ілч»: КЛАБЕЛ® 500 і ПУЛЬЦЕТ®.

Підготувала **Ольга Корольок**



Пантопрозол 40 мг 14 та 28 таблеток

Пульцет®

Має інтелект!

Симетикон в складі кишкоровозчинної оболонки таблетки «Пульцет» сприяє всмоктуванню пантопрозолу в 2 рази скоріше, ніж при прийомі іншого пантопрозолу²

Клабел®

Кларитроміцин 500 мг, №14

Висока якість Клабелу доведена компанією Pharmakin GmbH (Німеччина)²

Оригінальність упаковки Клабел захищена голографією

Зовнішня оболонка (кислотнорезистентна оболонка)

Кишково-розчинна оболонка (емульсія симетикону)

Діюча речовина (пантопрозол), допоміжні речовини

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

Ефективність схем ерадикації¹

Коротка інструкція ПУЛЬЦЕТ®: Склад: 1 таблетка містить пантопрозолу натрію еквіваленту в перерахуванні на пантопрозол 40 мг. Допоміжні речовини: емульсія симетикону та ін. Фармакогепатологічна група: Засоби для лікування печінки та гастроентерологічної рефлюксної хвороби. Показання: рефлюкс-езофагіт середнього та тяжкого ступеня, ерадикація Helicobacter pylori, виразка дванадцятипалої кишки, виразка шлунка, при синдромі Золінгера-Елісона та інших патологічних гіперсекреторних станах. Побічні реакції: біль та дискомфорт у животі, діарея, запор, нудота, сухість у роті та ін. Література: 1. Матейко на увазі високої безпеки препарату. Пантопрозол: доказаний, свідомий вибір. Шпрингера Ю.О. Боротися з гастроентерологією. №20–2011. С.1782-1786. 2. Рациональное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и перелатентной инфекции. Чернявський В.В. – Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №5. – С.101-106.

Коротка інструкція КЛАБЕЛ®: Склад: Кларитроміцин 500 мг. Фармакогепатологічна група: Антибіотики макроліди та азаліди. Показання: Ерадикація H. pylori у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки. Протипаразитарна діяльність до кларитроміцину, макролідних антибіотиків та до інших компонентів препарату. Слід застосовувати за дозою, зазначеною в інструкції. Побічні реакції: кларитроміцин зазвичай добре переноситься. Найчастішими побічними реакціями є біль у животі, нудота та ін. Категорія відпуску: За рецептом. РН ІА/7254/01/01/перинд. Класифікація з 11.10.2017. Література: 1. Матейко на увазі першої лінії. Діагностика і лікування інфекції H. pylori – огляд консенсусної конференції Маастрихт IV/Флоренція // Вестник практичного лікаря. Спецвипуск 1. 2012. С.6-22. 2. Clinical performance report on determination of the oral bioavailability of clarithromycin 500 mg film tablets, manufactured by Nobel ILC, Zaporizhzhia. In comparison with Vanit H.P. 500 mg film tablets (Abbott – Germany) using an open-label, 2-period crossover, randomized block design in healthy subjects. 3. Сучасні аспекти та оновлені рекомендації лікування Helicobacter pylori-асоційованих захворювань. Чернявський В.В. – Сучасна гастроентерологія. – 2017. – №4. С.56-60. Інформація для фахівців медичних та фармацевтичних закладів, а також для поширення на сайтах. Конференція з медичної тематики. За додатковою інформацією звертатись в представництво компанії Нобель в Україні: 04074, Київ, вул. Автозаводська, 2 а; тел.: (044) 5820654, www.nobel.com.ua

ВІС-НОЛ®

для лікування гастриту
та виразкової хвороби шлунку
і дванадцятипалої кишки*



ДІЯ
ВІС-НОЛУ:



АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНА*



ГАСТРОПРОТЕКТОРНА*



РЕГЕНЕРУЮЧА*



ПРОТИЗАПАЛЬНА*

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Віс-Нол

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Р.П. №UA/5192/01/01 від «19» липня 2016 р. (наказ МОЗ України від «19» липня 2016 р. № 730). УКР/ПРОМО/05/2019/ВІС/ПБ/001



Виробник: ПАТ «Фармак»
04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 факс: +38 (044) 485-26-86
e-mail: info@farmak.ua веб-сайт: www.farmak.ua

Вісмуту субцитрат — 230 років гастропротекції

Препарати солей вісмуту понад два століття застосовують у медицині, і вони досі не втратили позицій в арсеналі лікаря-гастроентеролога. Натепер вісмут – з-поміж найчастіше призначуваних для лікування травної системи засобів, важливий компонент лікування гелікобактер-асоційованих гастритів і виразок шлунка та дванадцятипалої кишки.



На питання «ЗУ» про використання препаратів вісмуту люб'язно погодилася відповісти **завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики – сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктор медичних наук, професор Лілія Степанівна Бабінець.**

Відколи лікарі користуються препаратами вісмуту?

– Першу писемну згадку про застосування препаратів вісмуту в медичних цілях датовано 1785 роком (Lambert J.R., 1991). Тоді вісмутом користувалися для лікування ушкоджень шкіри й виразок шлунка, паразитарних хвороб, колітів, а також для профілактики і лікування діареї. Науковці й клініцисти вивчали різні солі вісмуту (субнітрат, субкарбонат, тартрат тощо), а за наших днів провідні позиції посів колоїдний вісмуту субцитрат (ВСЦ).

То яке ж головне поле застосування ВСЦ?

– Передусім лікування гелікобактерних гастритів і виразкових дефектів.

Відкриття *Helicobacter pylori*, яке 1983-го здійснили J.R. Warren і B.J. Marshall, різко змінило погляди на пептичну виразку й здійняло нову хвилю цікавості науковців і практичних лікарів до препаратів вісмуту, бо солі цього металу виявилися здатними пригнічувати ріст гелікобактера в поєднанні з антибіотиками і/або кислотосупресивною терапією (Wolle K., Malfertheiner P., 2007; Marshall B.J., Warren J.R., 1984).

Як слід лікувати гелікобактерні виразки й гастрити відповідно до засад доказової медицини?

– Сучасну терапію цих станів регламентує V Маастрихтський консенсус, який відбувся (2015) у Флоренції. Так, у регіонах із низькою (<15%) резистентністю до кларитроміцину першою лінією лікування виступає потрійна терапія (інгібітор протонної помпи (ІПП), амоксицилін, кларитроміцин). Вісмутумісна квадротерапія є рекомендованою альтернативою або методом, який слід обрати в разі невдачі потрійної терапії.

А яку тактику слід обрати за умов очікувано високої резистентності гелікобактера до кларитроміцину?

– У регіонах із високою (>15%) резистентністю до кларитроміцину в ролі першої лінії лікування рекомендується вісмутумісна чи безвісмутна квадротерапія або одночасна терапія ІПП, кларитроміцином, амоксициліном, нітроїмідазолом.

Чи можлива резистентність одразу до кількох антибіотиків і що робити в такому разі?

– Звичайно, можлива. У регіонах із високою подвійною резистентністю до кларитроміцину й метронідазолу в ролі першої лінії обирають вісмутумісну квадротерапію. З огляду на локальну картину резистентності гелікобактера можна додавати до стандартних ІПП і ВСЦ два оптимальні антибіотики (наприклад, фуразолідон, тетрациклін, метронідазол, амоксицилін). Таку схему рекомендовано в Китаї, де резистентність до метронідазолу становить 20-40%, а до кларитроміцину – 60%. У разі недоступності тетрацикліну в регіонах із високою резистентністю до кларитроміцину можна додавати ВСЦ до стандартної потрійної терапії. Слід зазначити, що останній варіант є потенційно перспективним для України, де тетрациклін доступний лише в дозі 100 мг: для пацієнта це означає вживання 20 таблеток препарату на добу.

Скільки має тривати вісмутумісна ерадикаційна терапія?

– Тривалість вісмутумісної квадротерапії має становити 14 днів, хоч є докази високої ефективності 10-денного курсу.

Який механізм дії вісмуту?

– Є гіпотеза, що вісмут гальмує уреазу гелікобактера, блокуючи її активну ділянку. Утім, інше дослідження показало, що ВСЦ протидіє надходженню протонів у цитоплазму бактерій, перешкоджаючи закисненню її та росту мікробної

клітини (Markus E.A. et al., 2016). Цікаво, що цей ефект зменшує потребу потужної кислотосупресії, спрямованої на повноцінну дію антибіотиків, таким способом забезпечуючи вищі рівні ерадикації.

Чи робить ВСЦ інші сприятливі впливи, крім антигелікобактерного?

– Безперечно. Передусім власний бактерицидний ефект ВСЦ підсилюється тим, що цей засіб запобігає адгезії гелікобактера до епітеліальних клітин та інгібує ферменти, секретовані цією бактерією (протеази, ліпази, глікозидази, фосфоліпази). Крім того, *in vitro* показано, що ВСЦ та слиз шлунково-кишкового тракту формують глікопротеїново-вісмутний комплекс, що утворює непроникний для соляної кислоти бар'єр, під яким заgoюються виразкові дефекти. Слід зазначити, що ВСЦ також стимулює продукцію простагландину E_2 з подальшим олужненням слизової оболонки й посиленням власного противиразкового захисту (Wagstaff A.J. et al., 1988). ВСЦ реалізує цитопротекторну дію, сприяючи нагромадженню епідермального фактора росту в ділянці виразки (Lee S.P., 1991).

Як коротко узагальнити фармакологічні властивості ВСЦ?

– Якщо зробити це максимально лаконічно, то в такий спосіб: бактерицидна дія на *Helicobacter pylori*, обволікаюча дія на дні виразки, інактивація пепсину, зв'язування жовчних кислот, стимуляція біосинтезу простагландинів, пригнічення біосинтезу лейкотриєнів, утворення захисних комплексів із слизом, пригнічення ферментів гелікобактера, сприяння нагромадженню епітеліального фактора росту, стимуляція росту епітелію (Graham D.Y., Lee S.-Y., 2015). Загалом ВСЦ має двонаправлену дію відповідно до т. зв. моделі терезів Шея, тобто послаблює вплив агресивних чинників (*H. pylori*, жовчні кислоти) і посилює вплив чинників захисту (простагландини, слиз, епітеліальний фактор росту).

Якою є ефективність вісмутумісної ерадикаційної терапії?

– У різних дослідженнях автори здобувають відмінні результати, що зумовлено застосуванням різних ІПП та антибіотиків, відмінностями у способі оцінювання клінічних результатів та в контингенті учасників. Наприклад, у китайському дослідженні вісмутумісна квадротерапія, призначена в ролі першої лінії, забезпечила 99% успішної ерадикації гелікобактера (Hu T.H. et al., 2011).

Чи є дослідження монотерапії вісмутом?

– Хоча тепер такий метод практично не застосовують, показано, що монотерапія вісмутом може повністю усувати гелікобактерну інфекцію (Lambert J.R. et al., 1988; Marshall B.J. et al., 1993; McNulty C.A., 1990). Перші випробування антигелікобактерної терапії ВСЦ продемонстрували успішну ерадикацію в 10-30% випадків (Borsch D.M., Graham D.Y., 1991). У дослідженні J.G. Coghlan і співавт. (1987) порівнювали ефективність лікування дуоденальних виразок колоїдним ВСЦ і циметидином. Протягом 1 року спостереження рецидиви виразок відбулися в 79% групи циметидину та в 27% групи ВСЦ. Щодо ерадикації гелікобактерної інфекції, то вона мала місце у 43% хворих групи ВСЦ і не зафіксована у жодного пацієнта групи циметидину. На ту пору виразки вважали невеличкими, тож такий ефект ВСЦ спричинив своєрідну тиху революцію і ерадикацію гелікобактера під дією вісмуту почали вивчати надзвичайно широко (Martin D.F. et al., 1981; Vantrappen G. et al., 1982; Miller J.P. et al., 1982; Kang J.Y., Piper D.W., 1982; Shreeve D.R. et al., 1983; Bianchi P.G. et al., 1984; Hamilton I. et al., 1986; Bianchi P.B. et al., 1986).

Чи є нестандартні схеми ерадикації?

– Так. Вони різняться добром антибіотиків, наприклад квадротерапія на основі вісмуту, ІПП, амоксициліну й левофлораксину. Додавання вісмуту до комбінації трьох останніх засобів підвищувало ефективність лікування гастритів, спричинених левофлораксин-резистентним гелікобактером, від 37 до 71%. А. Uygun і співавт. (2012) запропонували послідовну вісмутумісну схему, що передбачає пантопрозол (40 мг/добу) і ВСЦ (300 мг 2 р/добу) протягом 14 днів у сполученні з амоксициліном (1000 мг 2 р/добу) протягом перших 7 днів і тетрацикліном (500 мг 4 р/добу) та метронідазолом (500 мг 3 р/добу) протягом наступних 7 днів.

Які чинники впливають на дієвість антигелікобактерної терапії?

– Один із найважливіших аспектів, якому натепер приділяють значну увагу, коли лікують багато хронічних хвороб, – це прихильність до лікування. Якщо її немає, про успіх не йдеться. Показано, що прихильність до вісмутумісної квадротерапії є досить високою і перевищує, наприклад, аналогічний показник щодо потрійної терапії з левофлораксацином (Cao Z. et al., 2015).

У чому полягають переваги вісмутумісних схем?

– Вісмут має синергетичний з антибіотиками ефект і запобігає розвитку резистентності до метронідазолу, кларитроміцину й левофлораксину (Chiba N., 2000). Загалом вісмутумісні схеми вважають найменш залежними від показників антибіотикорезистентності, що особливо важить в Україні, де чутливість гелікобактера визначають українською, а антибіотики часто призначають неконтрольовано. Дехто з авторів зазначає, що з огляду на світове зростання резистентності до кларитроміцину слід змістити акцент зі стандартної потрійної терапії на вісмутумісні схеми. А ще слід додати, що рівень усмоктування ВСЦ дуже низький, тож цей препарат має локальну дію без несприятливих системних наслідків.

Якими є побічні ефекти терапії ВСЦ?

– Загалом ВСЦ – це високобезпечний препарат. Біодоступність колоїдного ВСЦ за перорального вживання становить 0,16-0,28%, тобто препарат практично не всмоктується, що забезпечує мінімальну кількість побічних ефектів (Benet L.Z., 1991). Пацієнтів слід попереджати про можливу зміну кольору калу, адже цей побічний ефект лікування препаратами вісмуту може налякати хворого, хоч і не має небезпечних наслідків. Почорніння калу є результатом виділення вісмуту у формі сульфідної солі.

У метааналізі А.С. Ford і співавт. (2008), який охоплював 35 рандомізованих контрольованих досліджень з участю 4763 пацієнтів, почорніння калу було єдиним побічним ефектом, частота якого перевищувала показники плацебо чи іншого призначеного лікування. Важливо, що ВСЦ не чинить впливу на секреції соляної кислоти, бо індукована медикаментами гіпохлоргідрія є потенційно небезпечним патологічним станом (Wagstaff A.J. et al., 1988).

Чи застосовують ВСЦ у лікуванні дітей?

– Так, з 4 років. Застосування потрійної вісмутумісної терапії (амоксицилін, метронідазол, ВСЦ) протягом 7 днів завершувалося клінічним успіхом у 80% дітей із гелікобактерним гастритом і болем у животі. Потенційно небезпечних побічних явищ не зафіксовано (Shamaly H. et al., 2000).

Як правильно призначати ВСЦ?

– Дорослим і дітям від 14 років призначають по 1 капсулі 4 р/добу за 30 хв до їжі, а також перед сном або по 2 капсули 2 р/добу. Дітям віком 8-14 років рекомендовано вживати по 1 капсулі 2 р/добу, дітям віком 4-8 років – у дозі 8 мг/кг/добу за 2 вживання. Тривалість курсу лікування зазвичай становить 4-8 тиж, а за призначення комбінованої антигелікобактерної терапії – 7-14 днів.

У лікуванні яких хвороб, окрім гелікобактерного гастриту й виразки, застосовують ВСЦ?

– Є дані, що долучення ВСЦ до лікування синдрому подразненого кишечника з діареєю покращує якість життя пацієнтів (Daghaghzadeh H. et al., 2018). Окрім того, ВСЦ уживають мандрівники, коли слабують на діарею.

Довідка «ЗУ»

На фармацевтичному ринку України зареєстровано препарат колоїдного ВСЦ під назвою Віс-Нол («Фармак», Україна). Одна капсула Віс-Нолу містить 120 мг активної речовини. Доступна ціна вітчизняного препарату дає змогу широко застосовувати Віс-Нол усіма категоріями населення, які потребують антигелікобактерної терапії на основі вісмуту. Тривалий клінічний досвід застосування Віс-Нолу підтверджує ефективність і безпечність препарату.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Ад'ювантні можливості біорегуляційного підходу до ведення пацієнтів із хронічним панкреатитом

6-7 червня у Києві відбулася Всеукраїнська конференція з міжнародною участю «Первинна медична допомога (ПМД) у ракурсі світових практик», присвячена 20-річчю членства Української асоціації сімейної медицини у Всесвітній асоціації сімейної медицини (WONCA). На конференції обговорювали відмінності різних клінічних практик ПМД світу, роль доказової медицини, актуальні питання системи ПМД в Україні. Проведено низку майстер-класів з опанування практичних умінь і симпозиум молодих учених. Виголошені на конференції доповіді стосувалися найважливіших проблем рутинної практики сімейного лікаря.



Надзвичайно цікаву й докладну доповідь представила завідувач кафедри ПМД та загальної практики сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор Лілія Степанівна Бабінець. Вона розповіла про ад'ювантні можливості біорегуляційного підходу до ведення пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП).

За визначенням, ХП – це хронічне (тривалістю >6 міс) запальне захворювання підшлункової залози (ПЗ) з деструкцією екзокринної паренхіми, фіброзом, а на пізніх стадіях додається ще деструкція ендокринної паренхіми. Основними клінічними синдромами ХП є больовий, диспептичний, ентеропанкреатичний, алергічний, а також

зовнішньосекреторна недостатність та синдром ендокринних порушень.

У лікуванні ХП застосовують кілька груп препаратів, зокрема спазмолітики, холінолітики, ферментні засоби, інгібітори протонної помпи (ІПП), блокатори H_2 -гістамінових рецепторів, антигелікобактерні препарати, гастро- і гепатопротектори, холеретики. Однак наявність низки побічних явищ та інших супровідних проблем зумовлює потребу оптимізації стандартно-протокольної терапії. На практиці це успішно вирішується завдяки її інтеграції з біорегуляційним підходом.

Провідні позиції в біорегуляційній терапії посідають комплексні біорегуляційні препарати (КБП) виробництва компанії «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» (Німеччина). Перевагами цих препаратів є натуральна сировина рослинного, мінерального і тваринного походження; сучасне устаткування й технологічні процеси, контроль на кожному етапі виробництва, відповідність стандартам GMP та FDA; взаємопідсилення і взаємодоповнення дії окремих компонентів КБП.

Для комплексної біорегуляційної терапії захворювань органів травлення застосовують такі препарати, як Гастрікумель (протизапальна дія на шлунок), Нукс воміка-Гомакорд (регулююча дія на весь шлунково-кишковий тракт), Хепель, Гепар комп. Хеель, Берберіс-Гомакорд (дія на печінку, жовчний міхур, жовчні шляхи), Момордика композитум (регулююча дія на ПЗ), Мукоза композитум (дія на слизові оболонки травної системи). Ці засоби належать до органотропних КБП.

Окремо виділяють КБП, орієнтовані на провідний симптом: Спаскупрель (за спазматичного болю з 12 років) і Вібуркол, який призначають у разі кишкових кольок (з народження).

Велика група КБП коригує патофізіологічні механізми захворювань. До цієї групи належать Лімфоміозот Н (реалізує дренажну, протинабрякову та дезінтоксикаційну дію), Траумель С (регулює перебіг запалення, сприяючи його завершенню, усуває порушення мікроциркуляції), Убіхінон композитум і Коензим композитум (запобігають енергодефіцитові й гіпоксії), Галіум-Хеель (чинить дренажну, детоксикаційну, імунокорегуючу дію).

Усі ці препарати застосовують у лікуванні ХП та супутніх захворювань травної системи. Слід зазначити, що більшості КБП властива багатогранна дія.

Так, Лімфоміозот Н не лише усуває набряки, активує роботу лімфатичної системи, а й покращує біодоступність тканин для інших фармакопрепаратів.

Нукс воміка-Гомакорд відновлює баланс вагусної регуляції роботи шлунково-кишкового тракту, коригує несприятливі наслідки активної фармакотерапії, є спазмолітичним, протизапальним і жовчогінним засобом.

Коензим композитум відновлює і регулює діяльність заблокованих внутрішньоклітинних ферментних систем на рівні циклу лимонної кислоти та неспецифічних каталізаторів; активує тканинне дихання і окисно-відновні процеси в організмі; має метаболічну, дезінтоксикаційну та антиоксидантну дію; регулює вітамінний і мінеральний обмін; ліквідує ацидоз та гіпоксію.

Траумель С є універсальним біорегуляційним протизапальним засобом, який сприяє завершенню запалення, нормалізує проникність судинної стінки, має імунокорегуючу й регенеруючу дію, оптимізує стандартну протизапальну терапію. Варто зауважити, що провідні протизапальні препарати стандартної академічної медицини – глюкокортикоїдні гормони й нестероїдні протизапальні засоби – характеризуються низкою небезпечних побічних ефектів, тоді як застосування Траумелю С практично не має обмежень. Універсальність Траумелю С полягає в тому, що цей засіб дієвий за будь-якої локалізації запалення, на будь-якому етапі й за будь-якого типу запальної реакції (септичне або асептичне – автоімунне, алергічне, посттравматичне – запалення).

На завершення виступу професор Л.С. Бабінець запропонувала алгоритм застосування КБП у лікуванні ХП у фазі загострення, який подано в таблиці.

КБП у лікуванні ХП у фазі загострення	
Препарат	Спосіб застосування
Момордика композитум	По 1 ампл. в/м або п/ш у больовій зоні чи ділянці проекції ПЗ щоденно перші 2-3 дні, потім 2-3 р/тиж до 10 ін'єкцій
Лімфоміозот Н	По 1 ампл. в/м або п/ш у ділянці проекції ПЗ щоденно перші 2-3 дні, потім через день до 10 ін'єкцій і/або по 10 крап. кожні 15 хв протягом перших 2 год, далі 3 р/день протягом 2-3 тиж
Траумель С	По 1 ампл. в/м або п/ш у больовій зоні чи ділянці проекції ПЗ щоденно перші 2-3 дні, потім через день до 10 ін'єкцій і/або по 1 табл. кожні 15 хв протягом перших 2 год, далі 3 р/день протягом 2-3 тиж
Нукс воміка-Гомакорд	По 10 крап. кожні 15 хв протягом перших 2 год, далі 3 р/день протягом 2-3 тиж
Коензим композитум	По 1 ампл. в/м 2-3 р/тиж до 5-10 ін'єкцій

Підготувала **Лариса Стрільчук**



АНОНС

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Асоціація ендокринологів України

ІХ З'їзд ендокринологів України з нагоди 100-річного ювілею

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського»

19-22 листопада, м. Харків

Тематика з'їзду

- Фундаментальні аспекти сучасної ендокринології
- Новітні технології у профілактиці та лікуванні найпоширеніших ендокринних захворювань
- Епідеміологія та патогенез цукрового діабету та його ускладнень
- Цукровий діабет і серцево-судинні захворювання
- Неврологічні й судинні ускладнення цукрового діабету
- Нецукровий діабет
- Поліендокринопатії
- Патологія щитоподібної залози
- Орфанні захворювання
- Дитяча ендокринологія
- Репродуктивна ендокринологія
- Ендокринна хірургія
- Ожиріння та метаболічний синдром
- Нейроендокринологія

Оргкомітет

61002, Україна, м. Харків, вул. Алчевських, 10.
Тел.: (057) 700-45-39, 700-45-42; тел./факс: (057) 700-45-38.
Олександр Вікторович Козаков, тел. +38-067-571-86-00.
Юлія Богуславівна Бельчіна, тел. +38-099-232-58-10.

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПЛИКА

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
"БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"

АСОЦІАЦІЯ ДІТЯЧИХ ОТОРИНОЛАРИНГОЛІВ УКРАЇНИ
ГО «ЧЕРНІВЕЦЬКА ОБЛАСНА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ»
ГО «ЧЕРНІВЕЦЬКА ОБЛАСНА АСОЦІАЦІЯ ПЕДІАТРІВ»

Науково-практична конференція з міжнародною участю

«Міждисциплінарні підходи до діагностики та лікування захворювань органів респіраторної системи у дітей»

м. Чернівці, 17-18 жовтня 2019 р.
Палац «Академічний», вул. Шиллера, 11

Дводенна програма включатиме в себе обговорення та дискусії присвячені актуальним питанням сучасної отоларингології, педіатрії та сімейної медицини:

- респіраторна патологія дитячого віку;
- гострі інфекційно-запальні захворювання респіраторного тракту;
- бронхіальна астма та респіраторні алергози;
- особливості рецидивного та хронічного перебігу патології органів дихання;
- особливості вакцинації;
- запобігання розвитку антибіотикорезистентності;
- патології лімфаденоїдного глоткового кільця;
- захворювання гортані, носа і приносових синусів;
- проблеми ранньої діагностики та реабілітації порушень слуху;
- маршрутизація пацієнтів з урахуванням рівнів надання медичної допомоги.

Мова: українська, англійська, російська

Онлайн реєстрація учасників та додаткова інформація на сайті
pediatra.bsmu.edu.ua/respcnf2019

Реєстраційний внесок 200 грн, який включає в себе отримання матеріалів та сертифікату конференції, фуршет. Проживання оплачується окремо.

І питання проживання звертатися по тел. +38 (067)247 82 07; тел./факс: +38 (044) 244 91 83; e-mail: o.kornienko@males.com.ua

ОРГКОМІТЕТ:

Анатолій Косаковський +380503822652
Олена Колоскова +380506553988
Лариса Сидорчук +380991493966

RESPCONF2019@GMAIL.COM



И.И. Князькова, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии,
и внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета

Антациды (антацидные средства, антацидные лекарственные препараты)

В соответствии с современными представлениями, кислотозависимые заболевания (КЗЗ) – это группа нозологических единиц, ассоциируемых с кислотной агрессией желудочного сока. Заболевание может считаться кислотозависимым, если имеется доказанная связь агрессивного влияния эндогенной соляной кислоты с возникновением или обострением данного заболевания и положительным эффектом от противокислотной терапии. Наряду с «классическими» КЗЗ, широко распространены опосредованные и симптоматические расстройства желудочно-кишечного тракта. Так, распространенность изжоги по крайней мере один раз в неделю в Северной Америке колеблется от 18 до 28%, при этом 25% взрослых ежедневно сообщают об изжоге. Применение антацидных средств известно с древности, поскольку благодаря их эффектам реализуется наиболее простой медикаментозный подход к коррекции гиперацидных состояний – это химическая нейтрализация соляной кислоты, находящейся в просвете желудка, или адсорбция и последующая нейтрализация кислоты.

Основным постулатом в терапии язвенной болезни в XX веке был известный афоризм «Нет кислоты – нет язвы», сформулированный в 1910 г. австро-венгерским врачом Карлом Шварцем. В дальнейшем большинство методов лечения подразумевало нейтрализацию соляной кислоты желудочного сока и ощелачивание содержимого желудка. Так в медицине стали использовать антацидные средства: гидрокарбонат натрия, карбонат кальция, окись магния, гидроокись алюминия и др.

Общеизвестен факт, что на выбор препарата пациентом оказывает влияние время наступления эффекта, в частности купирование симптома. Несмотря на наличие высокоэффективных антисекреторных препаратов, антациды и сегодня остаются востребованным классом препаратов.

Антациды (антацидные лекарственные препараты) – это лекарственные средства, которые уменьшают агрессивность желудочного содержимого посредством химической нейтрализации соляной кислоты (HCl) и связывания пепсина, уже выделившихся в полость желудка.

Антациды представляют собой комбинацию различных соединений, включающих соли кальция, магния, алюминия в качестве активных ингредиентов. Каждая из этих катионных солей обладает характерными фармакологическими свойствами, которые определяют их клиническое применение.

Классификация группы лекарственных средств

Антацидные лекарственные средства традиционно делят на всасывающиеся (системные, растворимые) и невсасывающиеся (несистемные, нерастворимые). Всасывающиеся антациды могут оказывать системные эффекты, невсасывающиеся – действуют преимущественно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Следует отметить, что такое деление антацидов условно и основано на степени всасывания, поэтому некоторые препараты (например, кальция карбонат и магния оксид) разные авторы включают в разные группы.

К всасывающимся антацидам относятся:

- натрия гидрокарбонат (пищевая сода – NaHCO_3);
- магния оксид (жженная магнезия – MgO);
- магния карбонат основной – смесь $\text{Mg}(\text{OH})_2$, 4MgCO_3 , H_2O ;
- кальция карбонат основной – CaCO_3 ;
- смесь Бурже (сернистый Na, фосфорнокислый Na, натрия гидрокарбонат);
- смесь Ренни (кальция карбонат + магния карбонат);
- смесь Тамс (кальция карбонат + магния карбонат).

Невсасывающиеся антациды делятся на группы:

- 1) монокомпонентные препараты (алюминия гидроксид, алюминия фосфат, магния трисиликат, магния гидроксид);
- 2) комплексные алюминиево-магниево-антациды (например, Алмагель, Алтацид, Гастрацид, Маалокс);
- 3) комбинированные алюминиево-магниево-антациды с добавлением других веществ:

- алюминиево-магниево-антациды с добавлением альгината (Гевискон);
- алюминиево-магниево-антациды с добавлением анестетика бензокаина (Алмагель А);

- алюминиево-магниево-антациды с добавлением симетикона, применяемого для предотвращения метеоризма (Алмагель Нео, Гестид, Релцер);
- комбинации соединений алюминия, магния и кальция: гидроталцит (препараты: Рутацид, Тальцид, Тисацид), гидроталцит и магния гидроксид (Гастал) и др.

Большинство применяемых в настоящее время антацидных препаратов представляют собой механические смеси гидроксидов и солей магния и алюминия. Клинические исследования показали эффективность использования невсасывающихся антацидных препаратов на основе химически связанных гидроксидов магния и алюминия, так как терапевтический эффект достигается меньшей дозой лекарственного средства благодаря высокой скорости нейтрализации двойным гидроксидом. Данные препараты позволяют уменьшить дневную дозу лекарственного вещества в 2-3 раза.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Все антациды действуют в просвете желудка и/или непосредственно у его стенки и имеют схожий механизм действия.



И.И. Князькова

Суммарный механизм действия современных антацидных препаратов включает:

- нейтрализацию свободной соляной кислоты в желудке;
- предотвращение обратной диффузии ионов водорода;
- адсорбцию пепсина и желчных кислот и лизолецитина (участвует в повреждении слизистой пищевода и желудка);
- цитопротекцию, связанную со стимуляцией синтеза простагландинов;
- способность связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, что стимулирует локально репаративно-регенераторные процессы, клеточную пролиферацию и ангиогенез;
- опосредованное спазмолитическое действие;
- нормализацию гастродуоденальной эвакуации.

Фармакологические свойства

По своим физико-химическим свойствам антациды являются слабыми основаниями, которые реагируют с соляной кислотой, образуя соль и воду.

Сила действия антацидов оценивается по их кислотонейтрализующей способности и выражается в миллиэквивалентах (количество IN соляной кислоты, титруемое до pH 3,5 определенной дозой препарата за установленное время). Кислотонейтрализующая способность различных антацидов значительно различается и считается низкой, если составляет менее 200 экв/сут; средней – в диапазоне 200-400 экв/сут и высокой – более 400 экв/сут. Более эффективными считаются препараты, обладающие высокой кислотонейтрализующей способностью. Суточная кислотонейтрализующая способность препарата зависит от вида препарата, лекарственной формы и кратности приема.

Фармакодинамические свойства каждого препарата зависят от состава катионов. Эффективность антацида зависит от скорости растворения, гидрофильности, концентрации оснований, физиологических свойств катиона и присутствия пищи в желудке (табл. 1).

Всасывающиеся антациды редко применяются в клинической практике, что объясняется обилием нежелательных реакций. Всасывающиеся антациды

Таблица 1. Сравнительная характеристика антацидов					
Препарат	Состав 1 таблетки или 5 мл суспензии, мг				Количество нейтрали- зуемой кис- лоты, ммоль
	Al(OH) ₃	Mg(OH) ₂	CaCO ₃	Симетикон	
Таблетки					
Алюминия гидроксид / магния гидроксид / симетикон	400	400	-	30	21
Кальция карбонат	-	-	600	-	11
Магния гидроксид / кальция карбонат	-	150	350	-	12
Магалдрат / симетикон	Магалдрат 1080	-	20	30	
Магния гидроксид / кальция карбонат	-	110	550	-	14
Кальция карбонат	-	-	750	-	15
Суспензии					
Алюминия гидроксид / магния гидроксид / симетикон	400	400		30	24
Алюминия гидроксид / магния гидроксид / симетикон	500	450		40	28
Алюминия гидроксид / магния гидроксид	600	300			28
Магния гидроксид		400			14
Алюминия гидроксид / магния гидроксид / симетикон	400	400		40	25
Магалдрат / симетикон	Магалдрат 1080	-	-	40	30

Продолжение на стр. 48.



И.И. Князькова, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренней медицины Харьковского национального медицинского университета

Антациды (антацидные средства, антацидные лекарственные препараты)

Продолжение. Начало на стр. 47.

оказывают быстрый, но очень непродолжительный эффект, после чего показатели внутрижелудочного pH вновь снижаются. Образующаяся при этом углекислота вызывает отрыжку и вздутие живота. Прием всасывающихся антацидов (в частности, карбоната кальция) может привести к возникновению феномена «рикошета», то есть вторичному – после первоначального ощелачивающего эффекта – повышению секреции соляной кислоты. Этот феномен связан как со стимуляцией гастринпродуцирующих клеток, так и с непосредственным действием катионов кальция на обкладочные клетки слизистой оболочки желудка. Всасываясь, антациды могут влиять на обмен электролитов, а прием бикарбонатов может сопровождаться развитием системного алкалоза.

Так, натрия гидрокарбонат NaHCO_3 весьма гидрофилен и быстро всасывается, создавая лишь алкалоз и гипернатриемию. Карбонат кальция CaCO_3 способен быстро, в зависимости от размера и структуры частиц, нейтрализовать соляную кислоту, но вместе с тем вызывает метеоризм, отрыжку и изжогу. Длительное использование содержащих кальций всасывающихся антацидов может стать причиной запоров и гиперкальциемии, а в сочетании с молоком или молочными продуктами – молочно-щелочного синдрома, проявляющегося тошнотой, рвотой, полиурией, транзиторной азотемией. Возможно развитие кальциевых камней в почках.

Невсасывающиеся антациды. Их действие не сводится к простой реакции нейтрализации с соляной кислотой и потому не сопровождается возникновением феномена «рикошета», развитием алкалоза и молочно-щелочного синдрома. Они реализуют свой эффект, адсорбируя соляную кислоту.

При сравнительном изучении кислотонейтрализующей активности в составе современных антацидов отмечено, что наибольшим лечебным эффектом среди антацидов обладают препараты, содержащие катион алюминия. Именно он обеспечивает сочетание таких свойств антацидов, как длительность действия, выраженность нейтрализующего, обволакивающего и цитопротективного действия. Многие невсасывающиеся антациды начинают действовать позже, чем всасывающиеся.

Растворимость гидроокиси магния очень низкая, поэтому содержание ионов OH^- не достигает больших концентраций. Несмотря на это, гидроокись магния активно взаимодействует

с ионами H^+ и является наиболее быстродействующим антацидом. Гидроокись алюминия также плохо растворяется в воде, она действует медленнее гидроокиси магния, но более продолжительно. Таким образом, комбинация гидроокиси магния и гидроокиси алюминия представляется оптимальной с точки зрения достижения быстрого (в течение нескольких минут) и достаточно длительного (до 2-3 ч) ощелачивающего эффекта.

Невсасывающиеся антациды отличаются буферностью в отношении соляной кислоты желудочного сока и благодаря этому поддерживают кислотность в течение срока своего действия в пределах pH 3-4.

Пища сама по себе приблизительно на 1 ч повышает pH примерно до 5 и продлевает действие антацидов на 2 ч. Ощелачивание желудочного содержимого усиливает моторику желудка путем выброса гастрина.

Антациды покидают пустой желудок примерно за 30 мин, степень всасывания их различна: у препаратов алюминия, кальция и магния она ниже, у NaHCO_3 выше.

Ионы Al^{3+} расслабляют гладкие мышцы желудка, замедляя опорожнение его и вызывая запор, тогда как ионы Mg^{2+} оказывают обратное действие. Сочетание $\text{Mg}(\text{OH})_2$ и $\text{Al}(\text{OH})_3$ почти не влияет на опорожнение желудка и моторику кишечника. CaCO_3 способен усиливать секрецию и выпадать в осадок, поэтому его влияние на моторику ЖКТ непредсказуемо. Выделение CO_2 при распаде карбоната и бикарбоната вызывает отрыжку, возможны тошнота, метеоризм и интенсивное отхождение газов. Отрыжка может усугубить желудочно-пищеводный рефлюкс.

Магалдрат (алюминия магния гидроксидсульфат) в кислой среде желудка быстро разлагается на $\text{Mg}(\text{OH})_2$ и $\text{Al}(\text{OH})_3$, которые благодаря плохому всасыванию дают стойкий буфер при сбалансированном влиянии на моторику кишечника. Во многие антациды добавляют поверхностно-активное вещество симетикон – пеногаситель, уменьшающий желудочно-пищеводный рефлюкс.

Также невсасывающиеся антациды уменьшают протеолитическую активность желудочного сока (как посредством адсорбции пепсина, так и путем повышения pH среды, в результате чего пепсин становится неактивным), обладают обволакивающими свойствами, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное воздействие на слизистую желудка.

Получены данные о цитопротективном действии антацидов, содержащих гидроокись алюминия, в частности о способности их предотвращать в экспериментальных и клинических условиях возникновение повреждений слизистой оболочки желудка при приеме этанола и нестероидных противовоспалительных препаратов. Отмечено, что цитопротективный эффект алюминийсодержащих антацидов обусловлен повышением содержания простагландинов в стенке желудка, усилением секреции бикарбонатов и увеличением выработки гликопротеинов желудочной слизи. Цитопротективные свойства антацидов гелевой структуры могут быть связаны с образованием защитной пленки на поверхности желудка.

Обнаружено также, что антациды способны связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, стимулируя заживление.

При нормальной функции почек небольшое накопление Al^{3+} и Mg^{2+} не опасно, но в условиях почечной недостаточности алюминий усугубляет остеопороз, энцефалопатию и проксимальную миопатию. Ионы Ca^{2+} всасываются примерно на 15%; в норме это вызывает лишь преходящую гиперкальциемию, но при хронической почечной недостаточности прием даже 3-4 г CaCO_3 в сутки не безопасен. Всасывание NaHCO_3 сопровождается алкалозом. Другие антациды также могут вызывать алкалоз, так как из-за нейтрализации ими соляной кислоты собственный бикарбонат не расходуется и всасывается. При нормальной функции почек все эти нарушения кислотно-щелочного равновесия обычно преходящи и не имеют клинического значения. В прошлом при язвенной болезни применяли высокие дозы NaHCO_3 и CaCO_3 в сочетании с молоком или сливками, и часто развивался синдром Бернетта, обусловленный всасыванием ионов Ca^{2+} и HCO_3^- . Он включает гиперкальциемию, снижение секреции паратиреоидного гормона, задержку фосфата, отложение солей кальция в почках и почечную недостаточность.

Показания к применению

В настоящее время антациды применяют преимущественно в следующих ситуациях:

- как средство проведения дифференциального диагноза *ex juvantibus* между кардиальными и некардиальными загрудинными болями;
- как средство дифференциального диагноза *ex juvantibus* эпигастральных язвенных и билиарных болей;

- для купирования симптомов язвенной болезни, ГЭРБ, хронического панкреатита в первые дни обострений до назначения стандартизированного лечения;

- как лечебное средство, принимаемое пациентами по требованию при изжоге, язвенных голодных болях, язвенной диспепсии и т. д.;

- для купирования изжоги во всех trimestрах беременности назначают невсасывающиеся антациды (в том числе алюминия фосфат).

Антациды являются препаратами выбора при наличии противопоказаний к приему антисекреторных средств или указаниях на наличие побочных эффектов на ИПП, блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов.

Побочные эффекты

К побочным эффектам **магнийсодержащих антацидов** относят:

- дискинезию ЖКТ: большое количество магния усиливает эвакуацию содержимого кишечника;
- накопление в организме ионов магния при длительном применении антацидов приводит к гипермагниемии с развитием брадикардии и почечной недостаточности;
- изменение биодоступности препаратов.

Побочные действия **кальцийсодержащих антацидов**:

- дискинезия ЖКТ: большое количество кальция замедляет эвакуацию содержимого кишечника;
- накопление в организме ионов кальция при длительном применении антацидов сопровождается гиперкальциемией, молочно-щелочным синдромом, у больных с мочекаменной болезнью усиливается уролитиаз;
- при взаимодействии карбоната кальция с соляной кислотой желудочного содержимого наступает быстрая реакция нейтрализации с образованием хлористого кальция, который при переходе в кишечник нейтрализует бикарбонаты и вновь превращается в карбонат кальция, вызывающий запор.

Карбонат кальция. Побочные реакции, часто наблюдаемые с этой группой антацидов:

- боли в животе;
- анорексия;
- запор;
- тошнота;
- рвота;
- метеоризм;
- ксеростомия;
- головная боль;
- гиперкальциемия;
- гипофосфатемия;
- синдром дискальциемии.

Наиболее частым побочным эффектом **алюминийсодержащих антацидов** является запор, связанный с угнетением моторики кишечника. А при длительном применении или приеме в высоких дозах невсасывающиеся антациды, содержащие алюминий, потенциально могут вызывать ряд побочных эффектов: нарушение минерального костного обмена

(фосфатемия, остеопороз), развитие нефролитиаза и энцефалопатии.

Гидроксид алюминия. Применение соли алюминия ассоциируется с повышенным риском токсичности у людей с почечной недостаточностью и детей грудного возраста. Проявляется следующими признаками:

- остеопения;
- микроцитарная анемия;
- нейротоксичность;
- остеомаляция;
- запор;
- тошнота;
- рвота;
- спастические боли в животе;
- гипомашнезиемия;
- гипофосфатемия.

Противопоказания и предостережения при использовании:

- гиперчувствительность к любому компоненту препарата;
 - тяжелая почечная недостаточность;
 - болезнь Альцгеймера;
 - алюминия фосфат противопоказан при беременности;
 - нежелателен совместный прием препаратов железа, тетрациклинов, т. к. образуются недиссоциирующие, невсасывающиеся комплексы.
- С осторожностью препараты нужно применять пожилым людям и детям (применение некоторых антацидов противопоказано детям до 10 лет).

С осторожностью антациды следует назначать пациентам с почечной недостаточностью, сердечной недостаточностью, с отеками, циррозом печени, находящимся на диете с низким содержанием натрия, пациентам с гиперпаратиреозом, при почечно-каменной болезни и ахлоргидрии.

Особенности взаимодействия с другими лекарственными средствами

Антациды снижают абсорбцию многих препаратов в ЖКТ и, таким образом, уменьшают их биодоступность при приеме внутрь (табл. 2). Для предупреждения лекарственного взаимодействия антациды следует назначать за 2 ч до или через 2 ч после приема других препаратов.

Выводы

КЗЗ принадлежат к одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения. Повреждающее действие соляной кислоты является общим звеном патогенеза КЗЗ. Первыми фармакологическими средствами, которые начали применяться для лечения КЗЗ еще несколько столетий назад, были антациды. Несмотря на появление лекарственных средств других фармакологических групп (ингибитор протонной помпы, H₂-блокаторы и т.д.), которые в настоящее время входят в стандарты лечения ГЭРБ, язвенной

Таблица 2. Взаимодействие антацидов с лекарственными препаратами и пищей		
Препарат	Взаимодействие	Примечания
Ацетилсалициловая кислота (АСК)	Антациды, содержащие магний и/или алюминий, замедляют и ухудшают всасывание АСК	
Индометацин	Антациды снижают абсорбцию индометацина	Рекомендован интервал между приемами препаратов не менее 2 ч
Напроксен	Антациды, содержащие магний и алюминий, уменьшают абсорбцию напроксена	
Дигоксин	Антациды снижают абсорбцию дигоксина	Интервал между приемами препаратов не менее 2 ч
Хинидин	Антациды снижают абсорбцию хинидина	
Соли железа	Антациды снижают абсорбцию солей железа	Интервал между приемами препаратов не менее 2 ч
Хлордiazепоксид	Антациды, содержащие магний и алюминий, уменьшают абсорбцию хлордiazепоксид	
Дiazепам	Антациды, содержащие алюминий, уменьшают абсорбцию diaзeпaмa	
Teoфиллин	Антациды замедляют всасывание теофиллина	
Тетрациклины	Антациды ослабляют всасывание тетрациклинов при приеме внутрь	
Изониазид	Антациды ослабляют всасывание изониазида	Изониазид следует назначать за 1 ч до приема алюминийсодержащих антацидов
Фторхинолоны	Алюминий-, кальций- и магнийсодержащие антациды ослабляют всасывание фторхинолонов	
Нитрофураны	Антациды ослабляют всасывание нитрофуранов при приеме внутрь	

болезни, функциональной диспепсии, антациды не утратили своего значения. Хотя существуют мощные антисекреторные препараты, использование антацидов в терапевтической практике не утратило актуальности. Благодаря уникальным свойствам, простоте применения и безрецептурному отпуску антациды по-прежнему занимают важное место в лечении КЗЗ. Они незаменимы при лечении желчных рефлюксофагитов, длительно незаживающих и *H. pylori*-негативных язв желудка и двенадцатиперстной кишки; лечении

и профилактике НПВП-гастропатий и стрессовых язв, хронического панкреатита и холецистита. Класс антацидных средств хорошо знаком пациентам с КЗЗ, так как быстро снимает симптомы диспепсии и изжогу и обладает хорошими органолептическими свойствами. Эти препараты доказали свою высокую безопасность, они абсолютно не токсичны, а потому широко применяются как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами.



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.

Пропонуємо до уваги читачів видання

«Клінічні випадки та сценарії у невідкладній кардіології»
під редакцією
члена-кореспондента НАМН України,
д. мед. н., професора
О.М. Пархоменка.

Цей посібник присвячений клінічному оцінюванню щоденної активності фахівців у галузі охорони здоров'я та її результатів. Найпереконливіші для лікарів відомості щодо діагностики, ведення хворих і наслідків терапії зазвичай базуються на власному досвіді або досвіді колег. Саме тому перше видання 2017 р., до якого увійшли клінічні випадки в невідкладній кардіології, оснований на результатах роботи відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України м. Києва, привернуло неабиякий інтерес клініцистів.

У 2018 р. Асоціація з невідкладної кардіології під час щорічної конференції організувала розбір з інтерактивним голосуванням цікавих випадків, підготовлених фахівцями різних клінік України. Також були проведені дискусії у форматі «воркшоп» із діагностики та лікування найпоширеніших невідкладних серцево-судинних станів – гострого коронарного синдрому, венозної тромбоемболії, порушень серцевого ритму. Упродовж воркшопів лікарі обговорювали різні клінічні сценарії розвитку подій і спільно зіставляли відповіді з діючими міжнародними клінічними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із невідкладними станами. Позитивні відгуки про проведену конференцію надихнули на видання представлених у її межах матеріалів.

Клінічні випадки 2017 і 2018 рр. та нові доповіді, що лунали на науково-практичній конференції цього року «Актуальні питання невідкладної кардіології», лягли в основу нового посібника, метою якого є ширше ознайомлення з ними українських лікарів і посилення мотивації дотримуватися сучасних стандартів лікування.

Це видання буде цікавим не лише для лікарів інтенсивної терапії, кардіологів, анестезіологів, терапевтів, фахівців сімейної медицини, але й для тих, чия спеціальність або сфера інтересів стикається з невідкладними серцево-судинними станами.

Повна версія посібника доступна на сайті
www.health-ua.com



*КРКА — одна з провідних компаній в світі
з власним клінічним досвідом^{1,2}*

**Не дозволяйте
гастриту обмежувати
Ваше життя**



**Подвійна дія проти гастриту
і пептичних виразок**

Посилання: 1. Annual Report 2014. Krka, dd, Novo Mesto, 2015 (<http://www.krka.biz/erv>).
2. Evidence-based therapy with Krka's medicines [acitorial]. Krka Med Farm 2014; 26 (38).

Улькавіс

вісмуту трикалію дицитрат
таблетки, вкриті плівковою оболонкою 120 мг

За додатковою інформацією звертайтеся:

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, офіс 127,
ПС 42, тел.: (044) 354-26-68, e-mail: ukraine@krka.biz, веб-сайт: www.krka.ua



*Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність в поєднанні з єдиною метою —
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.*



Коморбидный пациент в гастроэнтерологии: штрихи к клиническому портрету

13-14 июня в г. Днепре состоялась научно-практическая конференция с международным участием «VII научная сессия «Новейшие технологии в теоретической и клинической гастроэнтерологии», которая в этом году была посвящена 55-летию ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины». Ежегодно данный форум вызывает живой отклик у тех многочисленных украинских врачей, которые интересуются динамично развивающейся гастроэнтерологией, поскольку форум всегда уделяет значительное внимание практическому рассмотрению проблемных аспектов диагностики и лечения пациентов с заболеваниями органов пищеварения.

Один из таких «вечных» вопросов – нежелательные лекарственные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нередко возникающие на фоне фармакотерапии целого ряда сопутствующих заболеваний.



В этом году рассмотрению медикаментозных поражений ЖКТ, возникающих на фоне комплексного медикаментозного лечения, посвятила свое выступление профессор кафедры терапии № 1 и медицинской диагностики ФПДО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук **Ольга Александровна Бондаренко**. В частности, в этом докладе были подробно рассмотрены практические аспекты ведения коморбидных пациентов с поражениями пищевода, индуцированными приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

НПВП относятся к числу наиболее широко применяемых классов лекарственных средств во всем мире. К сожалению, при их длительном применении зачастую возникают нежелательные лекарственные реакции, в первую очередь со стороны ЖКТ. Так, практикующие врачи хорошо осведомлены о такой проблеме, как НПВП-гастропатия. Также имеется достаточно доказательств того, что применение НПВП сопряжено с повышенным риском развития побочных эффектов со стороны пищевода, которые не только снижают качество жизни пациентов, но и могут представлять собой непосредственную угрозу для жизни; при этом внедрение в практику селективных НПВП полностью не решило данную проблему.

К основным факторам риска, способствующим развитию лекарственных поражений пищевода, относят:

- пожилой возраст (в связи с возрастным уменьшением выработки слюны, замедлением прохождения лекарственного препарата по пищеводу из-за ослабления пищеводной перистальтики);
- женский пол (из-за более частого применения женщинами препаратов, потенциально вызывающих повреждение пищевода, например бисфосфонатов при остеопорозе);
- наличие гастроэзофагеального рефлюкса как самостоятельного (повреждающего пищевод) фактора;
- наличие соматической патологии, изменяющей анатомию пищевода (например, компрессия средней трети пищевода при кардиомагнилии);
- нарушение моторики пищевода в результате автономной нейропатии (например, при сахарном диабете или системных заболеваниях соединительной ткани).

Кроме того, выделяют и факторы риска, связанные непосредственно с самими лекарственными средствами и особенностями назначения этих средств. К указанным факторам в первую очередь относятся: применение более токсичных препаратов, назначение препарата в высоких дозах, одновременное применение двух и более препаратов (например, сочетание НПВП с антикоагулянтами и/или кортикостероидами, ацетилсалициловой кислотой (АСК) и т. п.).

Отрицательное влияние лекарственных средств на слизистую оболочку пищевода реализуется посредством таких механизмов, как нарушение ее защитных барьеров, изменение обменных процессов в клетках, нарушение кровоснабжения, раздражение хеморецепторов, а также повышение чувствительности слизистой оболочки к действию лекарств (так называемая гиперсенситивность). При этом именно гиперсенситивность слизистой оболочки ЖКТ встречается достаточно часто – она либо изначально имеется у пациента, либо формируется на фоне приема определенных лекарственных средств.

Основные патогенетические механизмы, опосредующие НПВП-индуцированные поражения пищевода, включают:

- усиление желудочной секреции и снижение pH;
- контактное раздражающее действие НПВП на слизистую оболочку пищевода (локальная абсорбция лекарственного препарата слизистой оболочкой пищевода, внутрислизистое накопление в токсичных концентрациях);
- снижение выработки бикарбонатов и изменение поверхностных свойств слизи;

- торможение перистальтики желудка, провоцирование гастроэзофагеального рефлюкса и увеличение его частоты.

Поскольку НПВП-индуцированные повреждения пищевода проявляются симптоматикой, аналогичной таковой при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), для профилактики и/или купирования клинических проявлений необходимо проведение терапии, в целом аналогичной лечению данного заболевания.

Основными направлениями в лечении НПВП-ассоциированных повреждений пищевода являются:

- изменение режима и характера питания, а также модификация образа жизни;
- изменение дозы и режима приема НПВП;
- фармакотерапия (ингибиторы протонной помпы (ИПП), антациды, прокинетики, альгинатсодержащие препараты, висмута субцитрат).

Типичную картину развития индуцированного НПВП поражения пищевода, а также подходы к лечению иллюстрирует приведенный ниже клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент в возрасте 58 лет обратился к врачу с жалобами на жжение и боли за грудиной, возникающие после приема пищи и в ночное время, отрыжку воздухом и кашель по утрам. Данные симптомы беспокоили впервые.

Данные анамнеза: страдает подагрой около 12 лет, последние 5 лет обострения случаются часто (3-5 раз в год), принимает Диклофенак ретард 100 мг/сут курсами до 2 нед. Постоянно принимает аллопуринол в дозе 300 мг/сут (кроме периода обострений).

Также пациент страдает гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа, ожирением 2 степени. По поводу этих заболеваний постоянно принимает следующие препараты, назначенные соответствующими профильными специалистами: небиволол, периндоприл, аторвастатин, индапамид, АСК и метформин.

В возрасте 50 лет у пациента был диагностирован эрозивный гастрит (Нр-негативный), по поводу которого он получал необходимую терапию. Затем в периоды приема диклофенака при возникновении дискомфорта в эпигастрии пациент принимал омепразол, который приобретал самостоятельно. Не курит, алкоголь употребляет в умеренных количествах. Аллергологический анамнез не отягощен.

На момент обращения у пациента обострение подагрического артрита, ввиду которого он принимал диклофенак в дозе 100 мг/сут в течение 10 дней. Подобные жалобы появились за 5 дней до обращения; пациент самостоятельно начал прием омепразола в дозе 40 мг/сут, однако эффект от приема этого препарата на этот раз оказался незначительным.

Данные диагностики: при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) выявлено неполное смыкание кардиального жома. Слизистая оболочка пищевода гиперемирована, отечна, в дистальном отделе поверхностные эрозии. Желудок воздухом расправляется, слизистая оболочка ярко гиперемирована, отечна, в антральном отделе – множество простых и полных эрозий диаметром 0,3-0,8 см. Быстрый уреазный тест (CLO-тест) на наличие *Helicobacter pylori* – отрицательный. Привратник свободно проходим, смыкаем. Луковица двенадцатиперстной кишки и постбульбарный отдел: слизистая оболочка гиперемирована. Большой дуоденальный сосочек не изменен.

По результатам суточной pH-метрии среднее значение pH в пищеводе – 3,9.

Множественность эрозивных поражений пищевода и желудка, выявленных у пациента при ФЭГДС, свидетельствовала в пользу их медикаментозно индуцированного характера. Такие поражения чреватой высокой вероятностью развития желудочно-кишечных кровотечений и требуют длительного лечения.

Назначенное лечение

- Была произведена замена: омепразол на пантопризол (Нольпаза® производства фармацевтической компании KRKA) в дозе 40 мг 2 р/сут в течение 4 нед. Тактика стартового назначения

препарата в двойной суточной дозе (80 мг) была выбрана ввиду множественности эрозивного поражения пищевода и желудка и невозможности немедленно прекратить прием НПВП из-за выраженного обострения сопутствующего заболевания (подагры).

- Уже через неделю лечения препаратом Нольпаза® была отмечена выраженная положительная клиническая динамика: полностью купированы такие симптомы, как изжога, отрыжка и загрудинная боль.

- Пациенту было рекомендовано продолжить поддерживающую терапию пантопризолом в суточной дозе 40 мг в течение 3-6 мес.

- При контрольном визите через 3 мес после появления первых симптомов, эквивалентных ГЭРБ, дискомфорта в эпигастрии не отмечалось. При контрольной ФЭГДС эрозии в пищеводе и желудке эпителизировались.

- В периоды терапии диклофенаком рекомендован прием пантопризола в дозе 40 мг/сут.

Пантопризол (Нольпаза®) у данного коморбидного пациента рассматривался в качестве ИПП выбора, поскольку он обладает рядом важных преимуществ. К ним относятся:

1. Высокая селективность – ингибирует протонную помпу при pH 3,0; активизируется при внутриклеточном pH 1,0-2,0.
2. Высокий профиль безопасности и минимальная частота развития нежелательных реакций.
3. Полная абсорбция при пероральном приеме, высокая биодоступность (77%), период полувыведения – около 1 ч.
4. Восстановление кислотопродукции только через 46 ч после отмены препарата, т. е. высокая продолжительность действия, что особенно важно ввиду того, что зачастую пациенты нарушают рекомендованный режим приема ИПП.
5. Низкий риск межлекарственных взаимодействий, что немаловажно для пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые параллельно принимают и другие лекарственные средства.
6. Не требует титрации дозы (повышения ее) при ожирении и неалкогольной жировой болезни печени.
7. Прием пантопризола не ассоциируется с риском повторного инфаркта миокарда у пациентов, получающих клопидогрель и/или АСК.
8. Нет необходимости в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста и у больных с выраженной почечной недостаточностью.
9. Быстрее, чем некоторые другие ИПП, купирует дневные и ночные симптомы ГЭРБ, явления бронхоспазма, которые вызваны ГЭРБ.
10. Предупреждает развитие рецидивов рефлюкс-эзофагита при длительной поддерживающей терапии (в течение 12-24 мес).

Препарат Нольпаза® доступен в 2 лекарственных формах: лиофилизат для раствора с целью приготовления инъекций (40 мг) и гастрорезистентные таблетки (20 и 40 мг). Это обеспечивает возможность проведения индивидуального высокоэффективного лечения НПВП-индуцированных поражений ЖКТ как в условиях стационара, так и на амбулаторном этапе.

Общие рекомендации по профилактике лекарственных поражений пищевода:

- лекарственные средства запивать достаточным количеством воды;
- не принимать горизонтальное положение сразу после приема лекарств;
- пациентам с ГЭРБ назначение НПВП должно проводиться с осторожностью (контроль симптомов, эндоскопия) и обязательно под прикрытием ИПП (например, препарата Нольпаза®).

Отдельным и перспективным направлением как профилактики, так и лечения лекарственных поражений ЖКТ является сочетанное применение с ИПП препаратов висмута субцитрата – например, высококачественного препарата Улькавис® (производства компании KRKA), который имеет доказанные цитопротекторные свойства и способствует повышению качества рубцевания эрозивно-язвенных дефектов. ИПП, блокируя секрецию соляной кислоты, уменьшают агрессивность желудочного содержимого по отношению к эрозивно-язвенным дефектам, а висмута субцитрат (Улькавис®), связываясь с белками дна язвы, создает своеобразную пленку, которая предотвращает контакт дефекта слизистой оболочки с содержимым желудка, а также уменьшает пептическую активность желудочного сока.

По меткому выражению итальянского мыслителя Никколо Макиавелли, «тяжелую болезнь в ее начале легче вылечить, но трудно распознать. Когда же она усиливается, ее легко распознать, но уже труднее вылечить». Это в полной мере касается поражений слизистой оболочки пищевода и желудка, индуцированных НПВП: их легче предотвратить путем превентивного назначения современных ИПП и висмутосодержащих препаратов (таких как Нольпаза® и Улькавис®), чем впоследствии лечить.

Подготовила **Ангела Томичева**



Л.С. Бабінець, д.м.н., професор, завідувач кафедри державного вищого навчального закладу
«Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Застосування сублінгвальної форми адеметіоніну АГЕПТА у хворих з неалкогольним стеатогепатитом

Пропонуємо результати дослідження 40 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у поєднанні з ожирінням. За анкетою CAGE, результат опитування жінок щодо прихованого потягу до алкоголю становив 1,78±0,31 бала, що засвідчило відсутність у них потягу, а серед чоловіків цей результат становив 2,89±0,42 бала і був високим. Виявлено, що в анамнезі 66,97% хворих констатовано вживання алкогольних напоїв, а це засвідчило наявність алкогольного фактора в генезі даного захворювання. Доведено, що застосування препарату адеметіоніну сублінгвального АГЕПТА у складі комплексної терапії хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням із наявним алкогольним фактором сприяє вірогідному покращенню клінічних синдромів, нормалізації показників ліпідограми і структурного стану печінки і підшлункової залози – ПЗ (за даними еластографії хвилі зсуву – EX3) (p<0,05).

За статистикою ВООЗ, близько 30% дорослого населення Землі має ті чи ті захворювання печінки. Відомо, що 29 млн європейців страждають на захворювання печінки, які посідають п'яте місце серед основних причин смерті. Близько третини населення планети має біліарну патологію. Патологія біліарної системи характеризується значною поширеністю, різноманітністю клінічних виявів, розвитком ускладнень. За різними даними, у 35-60% випадків патологію жовчовидільних шляхів (ЖВШ) визнають фактором, що призводить до хронічного панкреатиту (ХП) [3]. Тому своєчасна кваліфікована діагностика, раціональне лікування і профілактика захворювань гепатобіліарної системи мають велике значення і можуть запобігти розвитку низки ускладнень.

Хворі з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) часто зловживають алкоголем, але не завжди лікар може офіційно констатувати алкогольну етіологію захворювання печінки, найчастіше етіологія буває мішаною [9]. Для вірогідного виявлення впливу алкогольного фактора на формування НАЖХП і ХП перевіряють наявність прихованого потягу до алкоголю, використовуючи анкету CAGE [10]: а) Чи відчували Ви коли-небудь потребу скоротити вживання спиртних напоїв? б) Чи дратує Вас, коли інші критикують Вас за зловживання спиртними напоями? в) Чи маєте Ви почуття провини після вживання алкоголю? г) Чи важко Вам прокинутися наступного дня після вживання алкоголю? Кожна ствердна відповідь важить один бал. Два і більша кількість набраних балів свідчать про прихований потяг до алкоголю.

Визначення прихованого потягу до алкоголю є надзвичайно важливим, бо дає змогу персоналізувати підходи до лікування. Пацієнти часто приховують від лікарів факт зловживання алкоголем, і у них діагностують патологію внутрішніх органів неалкогольної етіології. Тим часом не менш як 40-50% усіх випадків гепатиту (зокрема й НАСГ), ХП та інших уражень органів у пацієнтів терапевтичних і гастроентерологічних відділень мають алкогольну етіологію.

Комплексне лікування НАЖХП і алкогольної хвороби печінки, згідно з Європейськими рекомендаціями гастроентерологів (2014), передбачає: нормотрофну дієту; для пацієнтів із надмірною вагою – зменшення маси тіла від 10 до 30% за 3 міс (загалом допустимо 10-30 кг); застосування препаратів, що підвищують інсуліночутливість; контроль рівня глюкози; уживання гепатопротекторних препаратів та, в разі потреби, гіполіпідемічних засобів. Важливо виключити куріння й уживання алкогольних напоїв [10, 11].

Для покращення зниженої функції печінки за НАСГ, як і за інших захворювань печінки, доцільно використовувати

Таблиця 1. Основні загальноклінічні й біохімічні показники хворих на НАСГ		
Показник	Група контролю (N=20)	Хворі з НАСГ (N=40)
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,22±0,11	3,33±0,02*
Гемоглобін, г/л	131,25±1,81	104,89±0,88*
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,73±0,22	6,38±0,16*
ШЗЕ, мм/год	7,32±0,26	11,26±0,64*
Загальний білок, г/л	84,33±0,58	68,80±0,67*
Альбуміни, %	58,43±0,44	45,41±0,33*
Цукор крові, ммоль/л	4,52±0,15	4,23±0,11
Білірубін загальний, мкмоль/л	20,17±2,10	28,67±2,23*
АЛТ, ммоль/л	0,32±0,05	0,53±0,04*
АСТ, ммоль/л	0,32±0,05	0,65±0,14*
Амілаза крові, мг/(год×мл)	18,68±2,13	29,94±1,11*
Діастаза сечі, мг/(год×мл)	85,39±5,68	188,17±5,52*

Примітка: *вірогідна відмінність проти групи контролю (p<0,05).

Таблиця 2. Динаміка основних клінічних синдромів у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням під впливом диференційованих схем лікування				
Клінічний синдром	Група порівняння			
	1-ша група (N=20)		2-га група (N=20)	
	До лікування, N (%)	Після лікування, N (%)	До лікування, N (%)	Після лікування, N (%)
Астеноневротичний	18 (90,0)	7 (35,0)*	19 (86,3)	4 (18,2)**
Больовий	20 (100,0)	6 (30,0)*	20 (90,0)	3 (13,5)**
Диспепсичний	12 (60,0)	7 (35,0)*	14 (63,6)	4 (18,2)*

Примітки. *Вірогідно щодо даних у своїй групі до лікування (p<0,05). **Вірогідно щодо даних у першій групі після лікування (p<0,05).

Таблиця 3. Динаміка показників ліпідограми у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням під впливом диференційованих схем лікування				
Показник	Група порівняння			
	1-ша група (N=20)		2-га група (N=20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ХС, ммоль/л	7,10±0,20	5,90±0,22*	7,00±0,25	5,51±0,24**
ТГ, ммоль/л	2,60±0,17	2,35±0,12*	2,52±0,15	2,12±0,10**
ЛПВЩ, ммоль/л	1,00±0,12	1,25±0,10*	1,05±0,13	1,41±0,07**
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,16±0,09	1,05±0,04*	1,14±0,07	0,95±0,04**
ЛПНЩ, ммоль/л	4,40±0,19	3,52±0,18*	4,42±0,17	3,00±0,20**
КА	4,28±0,19	3,40±0,20*	4,21±0,22	2,96±0,20**

Примітки. *Вірогідно щодо даних у своїй групі до лікування (p<0,05). **Вірогідно щодо даних у першій групі після лікування (p<0,05).

Позначення: ХС – холестерин; ТГ – тригліцериди; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; КА – коефіцієнт атерогенності.

Таблиця 4. Динаміка показників еластичності тканин печінки й ПЗ у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням під впливом диференційованих схем лікування				
Досліджуваний орган	Група порівняння			
	1-ша група		2-га група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Печінка, кПа	9,09±0,46	6,59±0,49*	9,12±0,45	5,78±0,30**
ПЗ, кПа	8,98±0,47	6,80±0,43*	9,00±0,55	6,01±0,45**

Примітки. *Вірогідно щодо даних у своїй групі до лікування (p<0,05). **Вірогідно щодо даних у першій групі після лікування (p<0,05).



Л.С. Бабінець

речовину, здатну підтримати функцію і стан мембран клітин печінки. Такою речовиною є адеметіонін (SAM-е). Адеметіонін, за даними досліджень, має низку дуже цінних ефектів для хворих на НАСГ. З-поміж показань до призначення адеметіоніну такі: хронічний гепатит, внутрішньопечінковий холестаз, цироз печінки, печінкова енцефалопатія, депресивні й абстинентний синдроми [3, 10].

За вживання таблеток у кишковорозчинній оболонці біодоступність адеметіоніну становить приблизно 5% від ужитої дози. Звідси – значуще зниження концентрації препарату в плазмі крові й потреба підтримувати дозу 800-1000 мг/добу. Запропоновано сублінгвальний спосіб введення адеметіоніну [2]. Абсорбція з порожнини рота через багату васкуляризацію слизової оболонки, особливо під'язикової ділянки, допомагає лікам потрапляти безпосередньо в кров. Т. Melson і співавт. (2014) вважають, що сублінгвальне введення субстанцій важить як парентеральне застосування [12]. Саме тому ми вирішили застосувати АГЕПТА – першу в Україні інноваційну форму введення S-адеметіоніну – сублінгвальні таблетки. АГЕПТА – інноваційний європейський гепатопротектор із сублінгвальною формою введення адеметіоніну для посилення ефективності пероральної терапії захворювань печінки. За сублінгвального введення концентрація SAM-е в плазмі крові зростає швидше і тримається на ефективному рівні довше, ніж у разі вживання кишковорозчинних таблеток. Одна таблетка містить 200 мг катіону адеметіоніну [2, 12]. Аналіз джерел виявив малу кількість наукових досліджень використання сублінгвального адеметіоніну АГЕПТА [2, 12].

Нашою метою було дослідити ефективність долучення до стандартної терапії хворих на НАСГ у коморбідності з ожирінням, які в анамнезі вживали алкоголь, препарату адеметіонін сублінгвальний АГЕПТА на основі вивчення клінічних синдромів, параметрів ліпідного спектра крові та структурного стану (еластичності) печінки і ПЗ.

Матеріали і методи. Обстежено 40 хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і наявною зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ. Хворих поділили на 2 групи.

Перша група (20 осіб) мала загальноприйнятну схему лікування, яка передбачала інгібітор протонної помпи (ІПП) пантопразол 40 мг 1 р/день, ферментний препарат чистого панкреатину (креон, ерміталь по 25 тис. (1 капс.) під час їжі), спазмолітик (но-шпа форте по 1 табл. 2 р/день) і/або прокінетик мотиліум 1 табл. 3 р/день.

Друга група (20 осіб) уживала в комплексі із загальноприйнятим лікуванням інноваційний європейський гепатопротектор із сублінгвальною формою введення адеметіоніну по одній таблетці (200 мг) двічі на день за 30-60 хв до їжі (утримувати під язиком до повного розчинення, тобто 10-15 хв) протягом 2 міс. Забороняли застосовувати АГЕПТА перед сном, особливо проти ночі, зважаючи на тонізуючий ефект адеметіоніну. Виключили пацієнтів

із протипоказаннями (індивідуальна непереносимість компонентів, вагітність і період лактації, біполярний психоз).

Вік хворих – від 30 до 71 року. Пацієнти були порівнянними за віком, статтю й тривалістю захворювання. Тривалість захворювання на НАСГ – $10,0 \pm 1,5$ року. Як зазначено вище, найпоширенішою причиною захворювань печінки вважають зловживання алкоголем (75,00-85,00%). Для вірогідного визначення впливу алкогольного фактора на формування НАСГ виявляли прихований потяг до алкоголю, використовуючи анкету CAGE. Загалом у досліджуваному контингенті результат опитування становив $1,78 \pm 0,31$ бала, що засвідчило відсутність потягу, однак серед чоловіків він становив $2,89 \pm 0,42$, сигналізуючи про високий рівень наявності прихованого потягу до алкоголю у хворих на НАСГ чоловіків. Зловживання алкоголем намагалися виявити з огляду на одну з наступних ознак: уживання алкоголю попри обізнаність пацієнта, що це спричинить або посилить його постійні чи повторювані соціальні, побутові, фізичні, психологічні, професійні проблеми; повторне вживання алкоголю в ситуації, коли це може бути небезпечним для життя. Серед чоловіків ствердно принаймні на одне з цих питань відповіли 88,46% опитаних, серед жінок – 17,14%. Наше дослідження показало, що в анамнезі 66,97% опитаних констатовано вживання алкогольних напоїв, однак це не можна трактувати як зловживання, хоч і вживання, безумовно, сприяло розвитку НАЖХП, а саме НАСГ. Отже, алкогольний фактор можна вважати значущим у контингенті хворих – учасників дослідження.

Структурний стан печінки та ПЗ оцінювали за еластичністю (жорсткістю) методом EX3 на скануючому ультразвуковому апараті Ultima PA фірми «Радмир» (Харків, Україна) контактним датчиком лінійного формату на частотах 7-10 МГц на глибині 10-30 мм. При дослідженні печінки даним методом провадили по 5 вимірювань у різних ділянках кожної долі, а при обстеженні ПЗ – у різних ділянках провадили 10 вимірювань.

Для кожної групи досліджень вираховували середню арифметичну величину (M), середньоквадратичне відхилення (q), похибку середньої арифметичної (m). Здобуті результати в групах порівняння оцінювали щодо вірогідності різниць, що виявляли за критерієм Стюдента (t). Критерієм вірогідності вважали ймовірність p, яка дорівнювала 95,0% або була більшою за цей показник, тобто ризик похибки становив менш як 5,0%.

Результати досліджень. У таблиці 1 подано основні загальноклінічні й біохімічні показники в групі хворих на НАСГ.

Зауважено наявність анемії легкого ступеня, незначне зниження рівня альбуміну в крові, тенденція до гіпоглікемії, дещо підвищений рівень діастази сечі. Це все свідчить про зрушення різних ланок обміну речовин у хворих на НАСГ, а також про незначну активність процесу навіть у фазі нестійкої ремісії. При обстеженні пацієнтів спостерігали такі основні клінічні синдроми: больовий, диспепсичний, астеноневротичний. У таблиці 2 наводимо динаміку основних клінічних синдромів під впливом вищезазначених схем лікування хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням.

Після лікування виявлено значне зниження всіх клінічних синдромів в обох групах, однак у групі 2 показники больового й астеноневротичного синдромів після лікування з доданням сублінгвального адеметіоніну були вірогідно нижчими від таких після лікування в групі 1 ($p < 0,05$), а щодо динаміки диспепсичного синдрому було зафіксовано тенденцію до покращення, однак дані потребують подальшого дослідження.

У таблиці 3 наводимо зміни показників ліпідограми під впливом вищезазначених схем лікування хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням.

Виявлено зниження всіх атерогенних показників ліпідограми й підвищення захисної (антиатерогенної) фракції ЛПВЩ в обох

групах, однак у групі 2 ця динаміка була більш статистично вірогідно значущою.

Наступним етапом дослідження стало вивчення динаміки показників еластичності тканин печінки й ПЗ при застосуванні запропонованих схем лікування (табл. 4).

Здобуті результати свідчать про зниження показників жорсткості печінки й ПЗ, тобто про покращення структурного стану цих органів під впливом стандартно-протокового лікування і долучення до стандартного курсу лікування сублінгвального адеметіоніну АГЕПТА протягом 2 міс.

Обговорення результатів. Після лікування позитивна динаміка спостерігалася в обох групах (табл. 1, 2, 3). Проте у пацієнтів, котрі додатково мали курс препарату АГЕПТА, динаміка показників основних клінічних синдромів, ліпідограми та еластичності печінки й ПЗ була вагомнішою. Показники больового, диспепсичного

й астеноневротичного синдромів значно знизилися (у групі 2 – пересічно з 80,0 до 16,6% проти показників у першій групі – пересічно з 83,3 до 31,6%). Динаміка холестерину була значнішою – на 7,0% у групі 2 порівняно з групою 1, тригліцеридів – на 9,8%, ЛПДНЩ – на 9,5%, ЛПНЩ – на 14,3%, КА – на 13,0%, а фракція ЛПВЩ збільшилася відповідно на 11,4%. Показники жорсткості печінки й ПЗ знизилися на 12,60 і 11,60% більше, ніж у групі 1 (дані групи 2 після лікування були статистично вірогідними щодо таких у першій групі ($p < 0,05$)).

Висновки

1. За анкету CAGE у досліджуваному контингенті хворих на НАСГ результат опитування становив $1,78 \pm 0,31$ бала, що засвідчило відсутність потягу, однак серед чоловіків він становив $2,89 \pm 0,42$, сигналізуючи про високий рівень наявності у них

прихованого потягу до алкоголю. Виявлено, що в анамнезі 66,97% хворих – учасників дослідження констатовано вживання алкогольних напоїв, а це засвідчило наявність алкогольного фактора в генезі захворювання.

2. Застосування препарату адеметіоніну сублінгвального АГЕПТА у складі комплексної терапії хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням із наявним алкогольним фактором сприяє вірогідному покращенню клінічних синдромів, нормалізації показників ліпідограми і структурного стану печінки й ПЗ (за даними EX3) ($p < 0,05$).

У перспективі подальших досліджень – вивчити вплив комплексної програми лікування з доданням адеметіоніну АГЕПТА на трофологічні показники пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ожирінням.

Список літератури знаходиться в редакції.

3y

ІННОВАЦІЯ З ІТАЛІЇ

агепта

**ПЕРШІ в Україні
СУБЛІНГВАЛЬНІ
таблетки
адеметіоніну**

АГЕПТА у хворих на стеатогепатит у поєднанні з ожирінням із наявним алкогольним фактором сприяє достовірному покращенню клінічних синдромів, нормалізації показників ліпідограми і структурного стану печінки і підшлункової залози

OMNIFARMA
www.omnifarma.com.ua



Додаток дитячий.
Маркетинг: ТОВ ОМНІФАРМА Київ. Вироблено в Італії

Т.М. Христич, д.м.н., професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету

Питання, що визначають тактику та стратегію лікаря при веденні хворого на хронічний панкреатит

Хронічне запалення підшлункової залози (ПЗ) є незворотним, запальним та/або фіброзним захворюванням ПЗ, що часто характеризується сильним болем, інтенсивність якого посилюється при зміні положення тіла, та розвитком ендокринної й екзокринної недостатності. Екзокринна панкреатична недостатність – результат пошкодження ациноцитів із недостатнім виробленням ензимів травлення, що виникає при знищенні 90% функціональної екзокринної тканини ПЗ. Ендокринна панкреатична недостатність – результат пошкодження ендокринної тканини ПЗ (острівці Лангерганса) з недостатнім виробленням інсуліну, що спричиняє непереносимість глюкози та цукровий діабет (ЦД).

У 2016 р. на зустрічі Міжнародної асоціації панкреатологів, Японського панкреатологічного товариства, Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів у м. Сендай (Японія) було запропоноване нове визначення хронічного панкреатиту (ХП) з точки зору синдромного підходу: «ХП – це патологічний фіброзно-запальний синдром в осіб із генетичними зовнішніми / іншими факторами ризику, котрі призводять до розвитку персистуючої патологічної відповіді на ушкодження паренхіми чи стрес».

За яким планом має діяти лікар первинної ланки?

- Збір анамнезу, при цьому оцінити:
 - наявність специфічного болювого синдрому;
 - симптоми зовнішньосекреторної недостатності ПЗ;
 - симптоми внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.
- Фізикальне обстеження.
- Лабораторні методи обстеження:
- визначення рівня глюкози крові.
- Інструментальні методи обстеження:
 - направити на УЗД органів черевної порожнини та нирок;
 - електрокардіографія.
- Направити пацієнта на консультацію до:
 - хірурга: за наявності тривожних симптомів (лихоманка, інтоксикація, виражений болювий синдром, немотивована втрата маси тіла), при підозрі на гострий панкреатит, за наявності ускладнень – негайно;
 - гастроентеролога: протягом 1 тиж для підтвердження чи уточнення діагнозу ХП;
 - ендокринолога: за наявності симптомів ЦД – протягом 1 тиж.

Яка мета проведення досліджень на першому етапі?

Діагноз хронічного запалення ПЗ підтверджується на основі наявних симптомів, результатів візуалізації з метою визначення структури ПЗ (УЗД, КТ), тестів екзокринної й ендокринної функції.

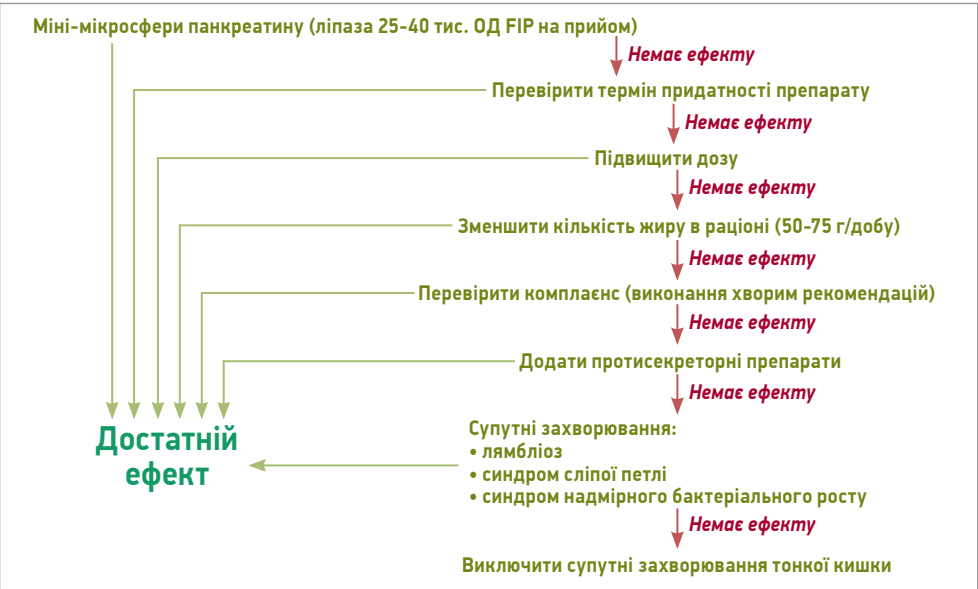


Рис. Алгоритм призначення замісної ферментної терапії

Діагностичні заходи спрямовуються на встановлення наявності ХП, диференційної діагностики щодо інших чинників болю в абдомінальній ділянці. Попередній діагноз ХП має бути підтверджений лікарем-гастроентерологом. УЗД органів черевної порожнини та нирок необхідне для діагностики панкреатиту й диференційної діагностики із жовчнокам'яною хворобою, котра також проявляється абдомінальним болем і може спровокувати розвиток біліарного панкреатиту.

З якими захворюваннями необхідно проводити диференційну діагностику ХП?

- Диференційна діагностика ХП проводиться з метою довести наявність зазначеного захворювання, виключити інші захворювання, що можуть супроводжуватися подібними скаргами, а саме:
- За захворювання шлунково-кишкового тракту:
 - гострий панкреатит;
 - гострий холецистит;
 - обструкція протоків жовчного міхура / каміння;
 - гострий апендицит;
 - дивертикулярний абсцес;
 - парез шлунка;

- обструкція кишечника;
 - синдром подразненого кишечника;
 - мальабсорбція іншої етіології;
 - хвороба Крона;
 - пептична виразка;
 - неспецифічний виразковий коліт;
 - пухлини ПЗ.
- За захворювання серцево-судинної системи:
 - ішемічна хвороба серця, особливо абдомінальна форма інфаркту міокарда;
 - гостра ішемія чи інфаркт тонкого кишечника;
 - запалення аневризми черевної аорти;
 - тромбоз мезентеріальних судин.
 - За захворювання статеві системи:
 - гострий сальпінгіт (запалення маткових труб);
 - позаматкова вагітність;
 - ендометріоз;
 - кіста яєчника;
 - рак яєчника.
 - Інші чинники:
 - грудна радикулопатія;
 - сечокам'яна хвороба.

За якими критеріями встановлюється діагноз ХП?

Критерії діагностики ХП наведені в таблиці.

Таблиця. Критерії діагностики ХП		
Критерії	Характеристика	Метод визначення
Біль	Локалізується у верхній ділянці живота, частіше в її середині та/або в лівому підребер'ї, іноді – у правому підребер'ї. Біль посилюється через 15-25 хв після прийому їжі, особливо жирної, гострої, прийому алкоголю. Іррадіація болю в попереk – лише в ліву половину чи в обидві. Виразеність болю зменшується за умови прикладання холоду на ліве підребер'я, при голодуванні. Болісність у проекції ПЗ при пальпації.	Опитування Фізикальне обстеження
Зміни паренхіми ПЗ	Наявність атрофії паренхіми, осередків запалення, кальцифікатів, аномалії протоків ПЗ.	УЗД, КТ, МРТ/МРХПГ, ендоскопічне УЗД, ЕРХПГ
Ознаки зовнішньосекреторної недостатності ПЗ	Випорожнення з ознаками мальдигестії – кашоподібне випорожнення 2-3 рази на добу, «велике панкреатичне випорожнення» (об'ємне, смердюче, сіруватого кольору з блискучою поверхнею – жирне), лієнтерея (макроскопічно видимі залишки неперетравленої їжі в калі). Нудота, блювання, що не приносить полегшення, метеоризм, відрижка тощо. Втрата маси тіла, прояви гіповітамінозу (особливо А, D, E, K). Зниження рівня фекальної еластази-1.	Опитування Опитування Опитування Лабораторне дослідження
Ознаки ендокринної недостатності ПЗ	Спрага, полідипсія (підвищене споживання води), поліурія (збільшення діурезу), втрата маси тіла. Гіперглікемія: рівень глюкози крові натще ≥ 126 мг/дл та/або $HbA_{1c} \geq 6,5\%$	Опитування Лабораторне дослідження

Примітки: МРХПГ – магнітно-резонансна холангіопанкреатографія; ЕРХПГ – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія; HbA_{1c} – глікозильований гемоглобін.



Т.М. Христич

Який план дій лікаря первинної ланки стосовно лікування?

- Призначити корекцію способу життя, зокрема режиму харчування, праці та відпочинку.
- Надати медичну допомогу щодо відмови від уживання алкоголю й тютюну згідно з відповідними медико-технологічними документами.
- Забезпечити знеболення згідно з положенням і відповідними медико-технологічними документами зі стандартизації медичної допомоги при хронічному болювому синдромі.
 - За наявності симптомів недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ призначити препарати.
 - За наявності ЦД специфічне лікування призначає ендокринолог.

Що слід призначати для купірування болю?

- Симптоматичне усунення болю:
- знеболювальна терапія починається з призначення ненаркотичних аналгетиків (парацетамол, метамізол натрію), за відсутності протипоказань – нестероїдні протизапальні препарати (ібупрофен);
 - за необхідності (сильний стійкий біль) – наркотичні аналгетики короткими курсами (трамадол);
 - спазмолітики (мебеверин, дротаверин, папаверин).
- При дисфункції сфінктера Одді для корекції тонузу застосовують селективні спазмолітики (мебеверин).
- Для зниження зовнішньої секреції ПЗ (створення функціонального спокою ПЗ) призначають інгібітори протонної помпи в стандартній дозі 2 рази на добу.

Як корегувати зовнішньосекреторну недостатність?

За наявності симптомів недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ призначають поліферментні препарати (панкреатин) по 25-40 тис. ОД ліпази на основний прийом їжі та 10-20 тис. – на неосновний. Алгоритм призначення замісної ферментної терапії наведено на рисунку.

Для корекції вітамінної недостатності призначають вітаміни (монопрепарати та комбіновані): менадін/фітоменадін, ретинол, ергокальциферол, токоферол, полівітамінні комплекси.

Яка мета диспансеризації в пацієнта з ХП?

Пацієнт із ХП перебуває на обліку в лікаря загальної практики – сімейного лікаря, котрий веде необхідну медичну документацію, сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів і призначає за потреби симптоматичне лікування. Мета моніторингу пацієнта з ХП – раннє виявлення ендокринної й екзокринної недостатності ПЗ і ускладнень. Оскільки екзокринна й ендокринна недостатність часто формується

в пацієнтів із хронічним запаленням ПЗ за 8-20 років після виявлення хвороби, періодичне визначення рівня глюкози крові натще, HbA_{1c} є важливими заходами диспансерного спостереження. Пацієнтів зі зміною типу болю, втра-тою маси тіла та/або жовтяницею необ-хідно обстежити на рак ПЗ. У пацієнтів із пептичною виразкою дванадцятипалої кишки з ускладненнями та пептичною виразкою шлунка необхідно провести контрольну ендоскопію. У таких випад-ках терапевтичний контроль становить собою поєднання уреазного тесту та гіс-тологічне дослідження біопсії з антрума й тіла шлунка. Результати досліджень свідчать, що модифікація способу життя, повна відмова від уживання алкоголю й тютюну, підвищення фізичної актив-ності сприяють покращенню вижива-ності.

Які організаційні заходи необхідно провести лікарю первинної ланки при моніторингу за пацієнтом із ХП?

- Обов'язкові:
1. Забезпечити записи в медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації (див. «Дії лікаря-гастроентеролога на догоспітальному етапі»).
 2. Погодити інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональ-них даних (вкладний листок до облікової форми № 025/о).
 3. Проводити 2 рази на рік диспансе-ризацію пацієнта, що включає збір анам-незу, фізикальне обстеження з метою ви-явлення тривожних симптомів, оцінки обтяжувальних факторів і за необхід-ності проведення додаткового обстеження та направлення до гастроентеролога.
 4. Надавати рекомендації щодо спо-собу життя, режиму харчування та фі-зичних навантажень, повної відмови від уживання алкоголю й тютюну.
 - Бажані:
 5. Оцінка стосовно направлення на санаторно-курортне лікування за на-явності показань і відсутності проти-показань.

У чому полягає медична реабілітація хворого на ХП?

Медична реабілітація полягає в моні-торингу за способом життя, відмові від шкідливих звичок, за потреби – в корек-ції зовнішньосекреторної, ендокринної функції тощо. Крім того, у визначенні показань і протипоказань для прове-дження санаторно-курортного лікування. Показання: санаторно-курортному лі-куванню підлягають хворі на ХП у фазі ремісії чи нестійкої ремісії. Протипоказання: курортне лікування не показано хворим у стадії загострення ХП.

Основні очікувані терапевтичні ефекти: зменшення вираженості чи усу-нення запального процесу, відновлення зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ.

Дієта: № 5 або № 5 за Певзнером. Санаторний режим: II-III. Кліматотерапія: загальна.

Руховий режим: ранкова гігієнічна гімнастика, лікувальна фізкультура (гру-пова).

Мінеральні води: показано мінеральні води малої та середньої мінералізації гідрокарбонатного й сульфатного складу.

Які особливості призначення мінеральних питних вод?

Середньомінералізовані теплі ($t=37-38^{\circ}C$) мінеральні води гідрокарбонатно-сульфатного складу показані в разі помірної недостатності

внутрішньосекреторної функції ПЗ і відсутності рідких випорожнень. Води приймають теплими, починаючи з 50-100 мл 1-2 рази на добу, збільшуючи за умови хорошої переносимості до 150-200 мл 3 рази на добу за 40-60 хв до при-йому їжі. Маломінералізовані води того самого хімічного складу призначають у разі надмірної зовнішньосекреторної функції ПЗ. Воду п'ють теплою, починаю-чи з 50-100 мл 1-2 рази на добу, збіль-шуючи за умов хорошої переносимості до 150-200 мл 3 рази на добу за 60-90 хв до прийому їжі. Серед мінеральних вод із підвищеним умістом гідрокарбонатних іонів хворим на ХП рекомендують такі фасовані мінеральні води: «Поляна Ква-сова», «Лужанська», «Свалява», «Поляна Купіль», «Плосківська», «Шаянська», «Драгівська». Мінеральні води зазда-легідь дегазують. Курорти, рекомендо-вані для лікування хворих на ХП: питні курорти Закарпаття (санаторії «Шаян», «Свалява», «Сонячне Закарпаття», «Квітка Полонини»), курорт «Березовські мінеральні води» (Харківська область), Моршин (санаторії «Дністер», «Лаванда», «Перлина Прикарпаття»), Одеса (санато-рій ім. М. Горького). Термін санаторно-курортного лікування – 21-30 днів.

Яких профілактичних заходів має дотримуватися хворий на ХП?

1. Уникнення факторів, які провоку-ють виникнення ХП: тютюнопаління (згідно зі стандартами первинної медич-ної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів), надмірне вживання алкоголю.
 2. Збалансоване харчування, норма-лізація маси тіла, уникання переїдання.
 3. Виявлення та лікування метаболіч-них захворювань, що є факторами ри-зику виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки (ожиріння, метаболіч-ний синдром, ЦД 2 типу).
- Доведено, що алкоголь є причиною 70-90% випадків хронічного запалення ПЗ. Окрім того, існують дані стосовно виникнення ХП у хворих з ожирінням, при вживанні їжі з великим умістом жиру та недостатньому вживанні харчо-вих волокон, переїданні. Жовчнокам'яна хвороба є причиною більш ніж половини випадків ХП в Україні. Корекція способу життя є обов'язковою складовою ліку-вання та профілактики.

Які показання до госпіталізації?

Лікування пацієнтів із ХП в умовах стаціонару здійснюється за наявності показань або необхідності хірургічного лікування.

Госпіталізація здійснюється негайно за необхідності термінових хірургічних втручань, в інших випадках – протягом 2-5 днів.

- Госпіталізація здійснюється в разі:
- ХП у стадії загострення;
 - псевдотуморозного ХП;
 - обструктивного ХП;
 - бактеріальних ускладнень ХП;
 - панкреатогенних гастродуоденаль-них виразок;
 - виявлення при УЗД ділянок тканини ПЗ, що нагадують панкреонекроз;
 - тромбозу селезінкової/портальної вени;
 - наявності псевдокіст ПЗ, що збільшу-ються в розмірах, ускладнень псевдокіст;
 - наявності нориць ПЗ.

При плановій госпіталізації заповню-ється відповідна медична документація: – направлення на госпіталізацію; – виписка з медичної карти хворого (форма № 027/о) із зазначенням діагнозу, результатів проведеного лікування й об-стеження.

На що спрямовані діагностичні заходи при стаціонарному лікуванні?

Діагностичні заходи при стаціонар-ному лікуванні спрямовані на підтвер-дження наявності ХП, диференційну діагностику з іншими захворюваннями, виявлення тяжких ускладнень.

Діагноз ХП встановлюють за допомо-гою методів візуалізації на основі морфо-логічних змін ПЗ, які можуть бути дуже помітними на пізній стадії, але важко виявляються на ранніх стадіях. КТ – найкращий неендоскопічний метод візу-алізації для діагностики ХП і виявлення локалізації кальцифікації ПЗ. Як і УЗД, КТ інформативніша для діагностики ХП у пізніх стадіях. МРТ – найчутли-віший метод у виявленні ранніх стадій ХП, коли можна спостерігати зміни сиг-налу перед появою морфологічних змін. МРХПГ дає відмінну візуалізацію жовч-них протоків і протоків ПЗ і є надійні-шим методом візуалізації.

Значне зниження рівня фекальної еластази-1 є підставою підозрювати на-явність екзокринної недостатності ПЗ.

Критеріями для встановлення діа-гнозу ЦД є рівень глюкози крові натще ≥ 126 мг/дл та/або $HbA_{1c} \geq 6,5\%$.

Який план діагностичних дій лікаря-ординатора спеціалізованого стаціонару?

1. Збір анамнезу, при цьому оцінити:
 - наявність специфічного больового синдрому;
 - симптоми зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (характеристика ви-порожнень);
 - симптоми внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.
2. Фізикальне обстеження.
3. Лабораторні методи обстеження:
 - загальний аналіз крові;
 - біохімічний аналіз крові з визначен-ням рівня амілази панкреатичної ізоамі-лази, глюкози, HbA_{1c} , аспартатамінотранс-ферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, ліпази;
 - аналіз сечі з визначенням рівня амі-лази;
 - копроскопія;
 - фекальна еластаза-1.
4. Інструментальні методи обсте-ження:
 - електрокардіографія;
 - УЗД органів черевної порожнини та нирок;
 - езофагогастродуоденоскопія з огля-дом ретробульбарного відділу дванад-цятипалої кишки;
 - КТ органів черевної порожнини та заочеревинного простору;
 - МРТ/МРХПГ – у разі недостатньої інформативності УЗД і КТ;
 - ендоскопічне УЗД ПЗ за потреби;
 - ЕРХПГ – у разі недостатньої інфор-мативності всіх вищенаведених інстру-ментальних методів обстеження, коли діагноз ХП не може бути встановлено за допомогою неінвазивних і менш інва-зивних методів.

Що включає план дій лікаря стаціонару?

1. Забезпечити знеболення за відпо-відними медико-технологічними до-кументами зі стандартизації медичної допомоги при хронічному больовому синдромі.
2. Призначити спазмолітики при дис-функції сфінктера Одді.
3. Для забезпечення функціонального спокою ПЗ призначити інгібітори про-тонної помпи, за необхідності – октре-отид.
4. За наявності симптомів недостат-ності зовнішньосекреторної функції ПЗ призначити препарати панкреатину.

5. Призначити препарати, що містять вітаміни для корекції вітамінної недо-статності.

6. Призначити інфузійну терапію з метою детоксикації.

7. За наявності ЦД специфічне ліку-вання призначає ендокринолог.

8. За наявності бактеріальних усклад-нень призначити антибактеріальні лі-карські засоби.

9. Хірургічне/ендоскопічне лікування розглядається в разі неефективності ме-дикаментозного лікування та за наявно-сті ускладнень.

Які показання до ендоскопічного лікування?

Показаннями до ендоскопічного лі-кування є:

- стиснення загальної жовчної про-токи збільшеною голівкою ПЗ (дисталь-ний холедохостеноз);
- біль, який асоціюється з розширен-ням головної панкреатичної протоки;
- папілостеноз;
- стриктури препіплярного відділу;
- конкременти вірсунгової протоки;
- нориці ПЗ, що виходять із дисталь-них відділів головної панкреатичної протоки;
- кісти та псевдокісти ПЗ.

Інвазивне лікування, спрямоване на усунення болю в пацієнтів із ХП, по-казане, якщо медикаментозна терапія не допомагає. Ендоскопічне декомпрес-ійне лікування менш ефективне й має короткотривалий ефект порівняно з хі-рургічним.

Доведено, що ендоскопічне купіру-вання болю було ефективним в осіб із розширеною головною протокою.

Які показання до оперативного втручання?

Показаннями до оперативного втру-чання є:

- кальциноз ПЗ і камені проток із ви-раженим больовим синдромом;
- обструктивний ХП – за неможливо-сті ендоскопічної декомпресії;
- обтураційна жовтяниця внаслідок стиснення холедоха;
- дуоденостеноз;
- підпечінкова портальна гіпертензія;
- кісти понад 6 см у діаметрі чи свищ ПЗ, які не виліковуються консервативно протягом 3 міс;
- вторинний ХП, пов'язаний із жовчно-кам'яною хворобою, виразкою, що пе-нетрує, дуоденостазом, абдомінальним ішемічним синдромом;
- неефективність консервативної тера-пії, стійкість больового синдрому;
- наявність злоякісного новоутво-рення;
- бактеріально-гнійні ускладнення за неефективності малоінвазивних втру-чань і медикаментозного лікування;
- парафатеральні дивертикули.

За яких умов пацієнта виписують зі стаціонару?

Виписка пацієнта планується відпо-відно до таких критеріїв:

1. Значне зменшення вираженості або усунення клінічних проявів ХП (больового та диспептичного синдро-мів, інтоксикації, проявів функціональ-ної недостатності ПЗ тощо) й усунення проявів запалення та/або деструктивних змін ПЗ, які виявляються за допомогою лабораторно-інструментальних методів.
2. Усунення ускладнень ХП.
3. Поліпшення відтоку панкреатич-ного секрету при обструктивному ХП.
4. Отримання при псевдотумороз-ному ХП і підозрі на малігнізацію пе-реконливих даних за результатами

Продовження на стор. 56.

Керівні рекомендації з ведення пацієнтів із гастропатією, спричиненою нестероїдними протизапальними препаратами (Міжнародний консенсус «ICON-G»)

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) щороку застосовують понад 30 млн людей в усьому світі. НПЗП набули великого поширення завдяки доступності: препарати цього класу відпускають як за рецептом, так і без нього. Незважаючи на доведену ефективність НПЗП при лікуванні болю, підвищеної температури і запалення, часто їх застосування пов'язано з деякими несприятливими побічними ефектами.

НПЗП асоціюються з нирковими (затримка рідини, гіперкаліємія, вторинна гіпертензія) і кардіоваскулярними небажаними явищами (судинні події, гіпертензія), проте основними побічними ефектами під час прийому НПЗП є ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які охоплюють гастрит, гастропатію, виразки, перфорації, а також ентеропатію. Дослідження, проведене у Данії, показало збільшення частоти НПЗП-асоційованих пептичних виразок із 39% у 1993 р. до 53% у 2002 р. В Індії розповсюдженість гастроінтестинальних ускладнень, пов'язаних із прийомом НПЗП, у 2014 р. становила 30%. Летальність від кровотечі чи перфорації у верхніх відділах ШКТ, асоційована із застосуванням НПЗП, становить 20%. Крім того, гастроінтестинальні виразки розвиваються приблизно у 10% пацієнтів, які приймають ацетилсаліцилову кислоту (АСК) в низьких дозах.

НПЗП-індукована гастропатія розвивається при прийомі НПЗП у дозі, яка пригнічує вироблення простагландинів і посилює перистальтику шлунка, викликаючи збільшення проникності слизової оболонки, інфільтрацію нейтрофілами й утворення вільних радикалів, що в кінцевому підсумку призводить до ураження шлунка. Такі фактори ризику, як похилий вік, наявність супутніх захворювань (наприклад, виразкової хвороби, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), стриктури стравоходу, системного склерозу з ураженням стравоходу і шлунка, цирозу печінки, захворювань серцево-судинної системи), тривале застосування НПЗП, інфекція *Helicobacter pylori*, куріння і хронічний алкоголізм, а також застосовувані одночасно з НПЗП лікарські препарати, підвищують імовірність розвитку НПЗП-індукованої гастропатії.

НПЗП залишаються препаратами першої лінії для лікування болю і запалення, зокрема у пацієнтів з остеоартритом, тому повністю відмовитися від їх застосування на практиці складно, особливо у пацієнтів із хронічними захворюваннями кістково-м'язової системи. Через це клініцисти повинні виявляти обережність при призначенні НПЗП для забезпечення максимальних переваг лікування та мінімізації побічних ефектів. Будь-який медичний працівник, зокрема лікар загальної практики, може істотно знизити ризик розвитку НПЗП-індукованої гастропатії за умови оцінки стану пацієнтів і виявлення факторів ризику ще до призначення НПЗП, рекомендації пацієнтам не застосовувати додаткових безрецептурних НПЗП, призначення

селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) як препаратів першої лінії і застосування комбінованої терапії з гастропротекторним засобом.

На сьогодні є декілька міжнародних і регіональних настанов, якими користуються лікарі при веденні ускладнень з боку ШКТ, викликаних застосуванням НПЗП. Однак жодна з настанов не приділяє особливої уваги веденню НПЗП-індукованої гастропатії. Це свідчить про потребу розроблення специфічних клінічних настанов для лікарів загальної практики з лікування НПЗП-індукованої гастропатії, особливо для країн, що розвиваються. У цій статті представлені практичні рекомендації, призначені передусім лікарям первинної ланки, щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування НПЗП-індукованої гастропатії, сформовані під час консенсусної наради у м. Дубаї (ОАЕ) 3 грудня 2016 р.

МЕТА

Метою консенсусної наради було виявити досягнення в галузі ведення захворювання та можливості щодо профілактики і лікування НПЗП-індукованої гастропатії у дев'яти країнах. Ціллю було розроблення розширеної клінічної настанови з профілактики та лікування НПЗП-індукованої гастропатії на основі наявних літературних даних, даних із реальної практики і практичних підходів, ґрунтованих на доказах.

Нарада відбулася 3 грудня 2016 р. в рамках Міжнародного конгресу фахівців із захворювань ШКТ *Gastrosphere 2.0* спільно з міжнародною організацією «Ініціатива щодо здорового шлунка» – *Healthy Stomach Initiative (HSI)*. Комітет експертів із дев'яти країн дістав назву «Група ICON-G». Експерти-представники запропонували рекомендації для лікарів первинної ланки та інтерністів щодо профілактики, виявлення і лікування НПЗП-індукованої гастропатії.

МЕТОДИ

Для розроблення консенсусних рекомендацій використали модифікований дельфійський протокол (рис.). Проведено літературний пошук доказової бази, рекомендації створено шляхом поєднання наукових доказів з підходом експертного консенсусу.

Розробляли рекомендації, використовуючи всебічний методологічний підхід і прозорість у звітуванні.

Процес мав дві фази. Перша фаза передбачала онлайн-опитування та літературний пошук. Онлайн-опитування (на онлайн-платформі *surveymonkey.com*) містило 20 запитань для визначення поточної клінічної практики у дев'яти країнах. Отримані відповіді використали для оцінки браку знань та практик у кожній із країн.

Електронний літературний пошук провадили в базах *Pubmed* і *MedLINE*. Пошукову стратегію розроблено з комбінуванням заголовків медичних тем (*MeSH*) і вільнотекстових ключових слів з використанням логічних зв'язок «OR» та «AND». Було використано наступні ключові слова: «*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*», «*NSAIDs*», «*gastropathy*», «*gastritis*», «*ulcers*», «*gastric bleeding*», «*gastric complications*» і «*gastroprotective agents*».

Відповідні дані з опублікованих клінічних досліджень, описових оглядів, системних оглядів та метааналізів дібрано протягом вересня 2016 р. Додаткових фільтрів пошуку не використовували.

Проведено розширений ручний пошук літературних джерел, отримано відповідні публікації.

На другому етапі сформували Комітет *ICON-G*, що складався з голови та дванадцяти експертів-гастроентерологів з Індії, Росії, Румунії, України, Південної Африки, Казахстану, Білорусі, Узбекистану та М'янми, зі знаннями та досвідом ведення НПЗП-індукованих гастропатій.

Попередньо всім учасникам панельного обговорення передано проект, що відбиває мету керівних рекомендацій, цільову популяцію пацієнтів та клінічні результати, які становлять інтерес, основні особливості систематичного огляду літератури, а також запропоновано графік завершення керівних рекомендацій. 1 грудня 2016 р. в Дубаї (ОАЕ) під головуванням професора Річарда Ханта відбулася консультативна нарада з Комітетом *ICON-G* для обговорення та визначення процесу напрацювання консенсусних керівних рекомендацій.

3 грудня 2016 р. члени Групи з розроблення Консенсусу (тобто члени Комітету *ICON-G* разом з делегатами, присутніми на Міжнародному конгресі експертів з гастроентерології) обговорили та оцінили свою згоду щодо кожної з рекомендацій за шкалою Лікерта з чотирьох пунктів.

Кожна рекомендація підлягала відкритому обговоренню з подальшим голосуванням. Приблизно 60% експертів становили гастроентерологи, 40% – лікарі загальної практики. Силу погодження для кожної рекомендації визначали так:

- сильний консенсус: $\geq 90\%$ експертів оцінили рекомендацію як «повністю згоден» і/або «згоден»;
- консенсус: $\geq 80\%$ і $< 90\%$ експертів оцінили рекомендацію як «повністю згоден» і/або «згоден»;
- немає консенсусу: $< 80\%$ експертів оцінили рекомендацію як «повністю згоден» і/або «згоден».

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практична рекомендація 1

Застосування НПЗП пов'язане з високим ризиком розвитку гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 76%, «згоден» – 24%).

Обґрунтування

Дослідження свідчать, що НПЗП асоціюються з гастропатією незалежно від тривалості застосування.

Згідно з результатами найбільшого європейського проспективного дослідження в умовах реальної клінічної практики, у пацієнтів з ревматологічними захворюваннями, які отримували НПЗП ($n=4144$), підвищений ризик з боку ШКТ був пов'язаний з похилим віком (60 років і старші), виразковою хворобою або супутньою терапією (кортикостероїди, антикоагулянти) в анамнезі. Дослідження показало, що прийом НПЗП асоційований з виникненням неускладнених уражень ШКТ у 18,5 випадку на 100 пацієнто-років, а ускладнених уражень ШКТ – 0,7 на 100 пацієнто-років. Протягом середнього періоду спостереження 6 міс ураження верхніх відділів ШКТ траплялися значно частіше (12%), ніж ураження нижніх відділів ШКТ (1%).

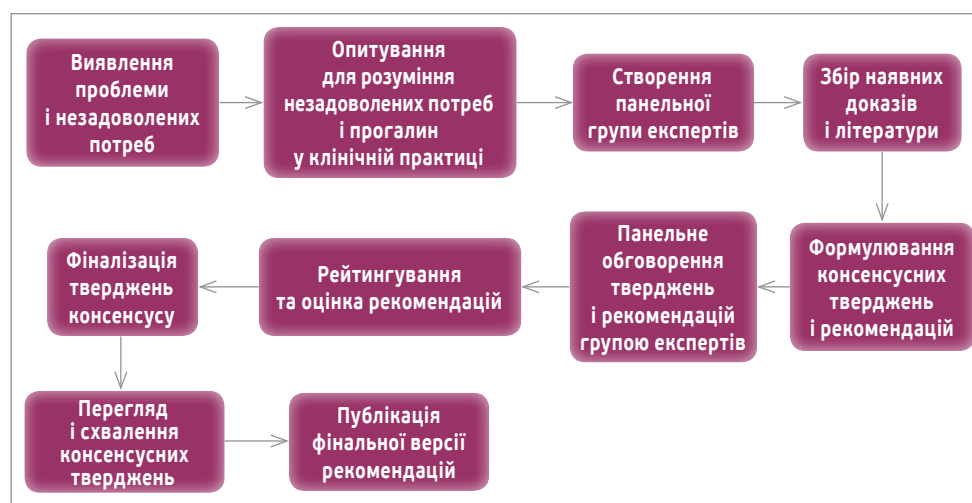


Рис. Модифікований дельфійський протокол для розроблення консенсусу

Продовження на стор. 58.



Керівні рекомендації з ведення пацієнтів із застропатією, спричиненою нестероїдними протизапальними препаратами (Міжнародний консенсус «ICON-6»)

Продовження. Початок на стор. 57.

Систематичний огляд (n=19841) показав, що ризик розвитку тяжких НПЗП-асоційованих гастроінтестинальних уражень є практично однаковим із плинном часу. За результатами великої серії патолого-анатомічних досліджень, у пацієнтів, які отримували НПЗП, визначали дещо вищу частоту неспецифічних виразок тонкої кишки в разі тривалого застосування НПЗП і дещо вищу частоту виразок шлунка в разі короткочасного призначення НПЗП.

Згідно з результатами дослідження типу «випадок-контроль», у пацієнтів, які приймали НПЗП на той час, ризик розвитку серйозних ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ був у 3,7 разу вищим (95% довірчий інтервал, ДІ 3,1-4,3), а у пацієнтів, що приймали селективні інгібітори ЦОГ-2, ризик був вищим у 2,6 разу (95% ДІ 1,9-3,6) порівняно з пацієнтами, котрі не приймали НПЗП. Це дослідження також показало, що довгостроковий і короткостроковий прийом НПЗП пов'язано зі схожим ризиком ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ.

Аналогічні дані здобуто в декількох метааналізах: відносний ризик (ВР) розвитку серйозних ускладнень з боку ШКТ у пацієнтів, що приймають НПЗП, був у 3-4 рази вищим порівняно з пацієнтами, котрі не приймають НПЗП, незалежно від тривалості застосування.

Згідно з результатами багатоцентрового клінічного дослідження (n=187), у пацієнтів, що приймають АСК у низьких дозах протягом тривалого часу, спостережено підвищення частоти розвитку виразок (10,7%) і ерозій (63,1%). За результатами 3-місячного спостереження (n=113), частота виникнення виразки становила 7,1%, а частота виникнення ерозії – 60,2%, тобто виразка ШКТ розвивалася в 1 з 10 пацієнтів, що приймали АСК у низьких дозах. Метааналіз (n=66 000), виконаний для оцінки частоти виникнення шлунково-кишкових кровотеч, пов'язаних із тривалим прийомом АСК, показав, що довгострокову терапію АСК (≥12 міс) пов'язано з істотним підвищенням частоти виникнення шлунково-кишкових кровотеч. Кровотечі в ШКТ спостережено у 2,47% пацієнтів, що приймали АСК, порівняно з 1,42% пацієнтів, що приймали плацебо (ВР 1,68; 95% ДІ 1,51-1,88).

Практична рекомендація 2

Усі НПЗП, незалежно від способу введення, підвищують ризик розвитку НПЗП-індукованої гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 64%, «згоден» – 34%; «не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Незважаючи на те що НПЗП для місцевого застосування є більш безпечними, ніж НПЗП для перорального застосування (менше серйозних небажаних явищ з боку ШКТ), одне дослідження продемонструвало, що

системні небажані явища спостережено у 17,5% пацієнтів, які використовували НПЗП для місцевого застосування. НПЗП для місцевого застосування посилювали дію варфарину (5 випадків), що призвело до шлунково-кишкової кровотечі в 1 випадку.

Результати метааналізу, спрямованого на порівняння профілів безпеки різних типів НПЗП, підтвердили, що ВР варіюється залежно від типу НПЗП. Застосування будь-яких НПЗП, незалежно від типу і лікарської форми, було пов'язане з небажаними явищами. Найнижчий ВР спостережено при застосуванні ацеклофенаку, цефексоксибу й ібупрофену, а найвищий – при застосуванні піроксикаму, кеторолаку й азапропазону. Виявлено, що рофекоксиб, суліндак, мелоксикам, німесулід, кетопрофен, теноксикам, напроксен, індометацин і дифлунісал пов'язані із середнім рівнем ризику. В іншому метааналізі набуметон асоціювався з дуже низьким гастроінтестинальним ризиком порівняно з іншими НПЗП (p=0,007).

Деякі нові лікарські форми НПЗП є більш безпечними порівняно з традиційними формами. Згідно з метааналізом рандомізованих контрольованих досліджень, амтолметин гуацил (АМГ) є ефективним протизапальним препаратом з поліпшеним профілем переносимості з боку ШКТ та істотно нижчою імовірністю розвитку побічних ефектів з боку ШКТ порівняно з традиційними НПЗП. За результатами ендоскопічного дослідження, значення ВР для інших НПЗП (27,6%) були вищими, ніж для АМГ (21,4%; p<0,05). Аналогічно ступінь тяжкості виразки шлунка і/або дванадцятипалої кишки після лікування був вищим у групі інших НПЗП (14,2%) порівняно з групою АМГ (4,3%; p<0,05).

Практична рекомендація 3

До найбільш поширених факторів ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії, які неможливо модифікувати, належать вік (понад 60 років), виразкова хвороба і пов'язані з нею ускладнення, як-от шлунково-кишкові кровотечі, в анамнезі (консенсус: «повністю згоден» – 65%, «згоден» – 33%, «не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Вік – це один з основних прогностичних факторів ускладнень з боку ШКТ, пов'язаних із прийомом НПЗП. У більшості досліджень «похилий вік» визначено як вік понад 60 років. Згідно з результатами масштабного проспективного багатоцентрового дослідження за участю пацієнтів з ревматоїдним артритом (n=2747), до основних факторів ризику серйозних гастроентеропатій і госпіталізації належали вік, виразка, викликана прийомом НПЗП, і її ускладнення в анамнезі, а також застосування кортикостероїдів. Згідно з результатами іншого незалежного дослідження, такі

фактори, як вік >60 років (ВР 5,52; 95% ДІ 4,63-6,60) та ускладнення з боку ШКТ в анамнезі (ВР 4,76; 95% ДІ 4,05-5,59), були пов'язані з підвищеним ризиком серйозних гастроінтестинальних небажаних подій.

В іншому дослідженні виявлено, що ризик серйозних уражень ШКТ, індукованих застосуванням НПЗП, фактично подвоювався з кожним наступним фактором ризику: ураження ШКТ в анамнезі, виразкова хвороба, одночасне застосування глюкокортикоїдів і значна інвалідизація внаслідок артриту. Застосування декількох лікарських засобів або зміна НПЗП, а також призначення високих доз НПЗП підвищувало ризик принаймні у 6 разів. Вік понад 65 років і серцево-судинні захворювання в анамнезі збільшували ризик у 2-3 рази. Наявність декількох факторів ризику також підвищувала частоту виникнення ускладнень з боку ШКТ під час застосування НПЗП.

Незважаючи на те що старший вік є основним фактором ризику розвитку ускладнень з боку ШКТ, індукованих застосуванням НПЗП, ускладнення з боку ШКТ спостерегли й у пацієнтів дитячого віку. Згідно з результатами ретроспективного дослідження італійських дітей (n=51), що звернулися по невідкладну допомогу з шлунково-кишковою кровотечею, що була викликана прийомом НПЗП, у 62% пацієнтів спостережено ендоскопічно підтверджені ураження шлунка, у 33% – ураження дванадцятипалої кишки, а у 15% – ураження стравоходу. Непокоїть той факт, що 6% пацієнтів потребували ендоскопічного гемостазу для контролю шлунково-кишкової кровотечі. Ці результати свідчать про те, що діти також є групою ризику щодо ускладнень з боку ШКТ, індукованих застосуванням НПЗП.

Практична рекомендація 4

До факторів ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії, які можна модифікувати, належать супутній прийом АСК і/або інших НПЗП, системних кортикостероїдів, антикоагулянтів/антитромбоцитарних засобів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) (консенсус: «повністю згоден» – 59%, «згоден» – 37%, «не згоден» – 4%).

Обґрунтування

Результати італійського фармакологічного дослідження свідчать, що поєднане застосування низьких доз АСК та іншого НПЗП або декількох НПЗП асоціюється з підвищеною частотою небажаних подій з боку ШКТ. Крім того, іспанські рекомендації з безпеки призначення лікарських засобів наголошують на тому, що одночасний прийом двох або більшої кількості НПЗП не підвищує ефективності й посилює токсичну дію.

Метааналіз результатів 16 досліджень показав наявність майже удвічі

вищого ризику тяжких гастроінтестинальних ускладнень при застосуванні НПЗП із системними кортикостероїдами порівняно з призначенням лише НПЗП (ВР 1,83; 95% ДІ 1,20-2,78).

Дослідження типу «випадок-контроль» Національної служби охорони здоров'я Іспанії показало, що поєднане застосування НПЗП з клопідогрелем/тиклопідидом (ВР 15,2; 95% ДІ 4,1-56,5), антикоагулянтами (ВР 19,3; 95% ДІ 8,2-45,3), низькими дозами АСК (ВР 4,3; 95% ДІ 1,7-11) підвищувало ризик кровотеч із верхніх відділів ШКТ.

Аналогічно в іншому дослідженні типу «випадок-контроль» бази даних Дослідження загальної практики Великої Британії одночасний прийом НПЗП з клопідогрелем (ВР 2,93; 95% ДІ 1,74-4,93) або з варфарином (ВР 4,60; 95% ДІ 2,77-7,64) було пов'язано з підвищеним ризиком кровотечі в ШКТ. Інше дослідження виявило, що комбіноване застосування НПЗП з низькими дозами АСК (ВР 4,3; 95% ДІ 1,7-11; p<0,01) або з іншими антитромбоцитарними засобами (ВР 4,9; 95% ДІ 1,4-17; p=0,01) було пов'язано з більшим ризиком кровотечі з нижніх відділів ШКТ, ніж при використанні тільки НПЗП (ВР 2,3; 95% ДІ 1,6-3,2; p<0,01). Крім того, комбіноване застосування різних НПЗП (ВР 4,9; 95% ДІ 2-12; p<0,01) було пов'язано з вищим ризиком, ніж використання одного НПЗП.

Згідно з результатами популяційного ретроспективного когортного дослідження, спостережено підвищення ризику шлунково-кишкової кровотечі на 50% при застосуванні дабігатрану порівняно із застосуванням варфарину, а також підвищення ризику кровотечі більш ніж удвічі при застосуванні ривароксабану порівняно із застосуванням варфарину.

Комбінування цих нових антитромбоцитарних засобів із НПЗП спричиняє однозначне збільшення ризику кровотеч ШКТ.

Одночасне з НПЗП застосування СІЗЗС також може призводити до кровотеч ШКТ шляхом порушення метаболізму НПЗП, що призводить до зростання їх рівня в крові, а також через пригнічення гемостазу.

Згідно з результатами систематичного огляду літературних даних, одночасне застосування СІЗЗС і НПЗП підвищувало ВР кровотеч у верхніх відділах ШКТ до 3,3-15,6, а ВР небажаних явищ з боку ШКТ – до 12,4 порівняно з ризиком застосування одного з препаратів.

Дослідження типу «випадок-контроль» показало помірне збільшення ризику кровотеч у верхніх відділах ШКТ при одночасному прийомі СІЗЗС і НПЗП порівняно з прийомом тільки НПЗП (ВР 1,57; 95% ДІ 1,24-1,99) і суттєвіше збільшення ризику порівняно з одним із препаратів (ВР 4,19; 95% ДІ 3,30-5,31). Схожі результати показали багато інших досліджень – одночасне застосування СІЗЗС і НПЗП було асоційоване зі збільшенням ВР побічних явищ з боку ШКТ приблизно в 4 рази.

Практична рекомендація 5

Інфекція *H. pylori* підвищує ризик розвитку НПЗП-індукованої гастропатії. Лікарям слід урахувувати можливість інфекції *H. pylori* та, за наявності її, провадити ерадикаційну терапію ще до призначення

НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 58%, «згоден» – 38%, «не згоден» – 4%).

Обґрунтування

Інфекція *H. pylori*, поряд із застосуванням НПЗП, належить до відомих факторів ризику, що викликають пошкодження і виразкування слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. Метааналіз показав, що НПЗП та інфекція *H. pylori* є не просто незалежними факторами ризику, вони мають синергічний вплив на розвиток пептичної виразки і кровотечі з виразки.

Тимчасом як ризик виразкової кровотечі збільшувався в 1,79 разу за наявності інфекції *H. pylori* та в 4,85 разу – за прийому НПЗП, одночасна дія двох факторів збільшувала ризик у 6,13 разу.

Систематичний огляд 21 дослідження (n=10 146) показав, що серед пацієнтів, які приймали НПЗП, пептична виразка спостерігалася частіше у хворих з інфекцією *H. pylori* (ВР 1,81; 95% ДІ 1,40-2,36).

Більше того, за даними метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, виразка виникла у 7,4% пацієнтів групи з ерадикацією *H. pylori* проти 13,3% пацієнтів контрольної групи (ВР 0,43; 95% ДІ 0,20-0,93).

Нещодавнє ретроспективне дослідження 245 пацієнтів, що приймали НПЗП або низькі дози АСК щонайменше 3 міс, показало, що присутність інфекції *H. pylori* збільшує ризик важкого ураження слизової оболонки шлунка (ВР 2,0; 95% ДІ 1,2-3,5).

Ці дослідження наголошують, що НПЗП та інфекція *H. pylori* синергічно чинять ураження слизової оболонки шлунка. Утім, тестування на інфекцію *H. pylori* не практичне для всіх пацієнтів, особливо первинної ланки.

Тестування на *H. pylori* обов'язкове для пацієнтів, яким призначили тривалу терапію НПЗП у регіонах зі значною поширеністю цієї інфекції. Сучасна ерадикаційна терапія *H. pylori* складається з ІПП і протимікробних препаратів, включаючи сполуки вісмуту, кларитроміцин, амоксицилін, метронідазол, левофлоксацин, фуразолідон, доксициклін, нітазоксанид та рифабутин.

Практична рекомендація 6

Лікарям рекомендовано призначати НПЗП тільки за наявності показань.

Перед призначенням НПЗП лікар має врахувати фактори ризику розвитку гастропатії у конкретного пацієнта (консенсус: «повністю згоден» – 69%, «згоден» – 29%, «не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Лікарі мають ідентифікувати застосування НПЗП як фактора ризику ускладнень з боку ШКТ і призначати профілактичне лікування.

Згідно з результатами популяційного когортного дослідження, незважаючи на ризик уражень верхніх відділів ШКТ, рекомендацій з призначення гастропротекторних засобів дотримували у менш ніж половині випадків.

Гастропротекторні засоби призначили 31,8% пацієнтів групи високого ризику, що приймали низькі дози АСК, і 48,0% пацієнтів із групи високого ризику, що приймали НПЗП.

У канадському дослідженні остеоартрозу CANOAR вивчили використання

НПЗП когортою лікарів первинної ланки й порівняли результати з вимогами рекомендацій з лікування остеоартрозу. Загалом 58% призначень визнали такими, що належно оцінюють ризики у пацієнтів з боку ШКТ. Отже, є можливість покращити практику шляхом імплементації стратегій дотримання рекомендацій.

У рандомізованому контрольованому дослідженні оцінили програму навчання лікарів алгоритму лікування остеоартриту в пацієнтів похилого віку, щодо яких рекомендовано уникати застосування НПЗП. Лікарів (n=209) відвідували та передавали матеріали-згадки щодо повторної оцінки застосування НПЗП їхніми пацієнтами.

Короткі освітні візити до лікарів дали змогу скоротити застосування НПЗП на 7% (95% ДІ 3-11%) без небажаної заміни НПЗП іншими препаратами або без суттєвого погіршення симптомів з боку опорно-рухового апарату.

Результати обсерваційного дослідження схем призначення НПЗП, проведеного в Кореї з участю пацієнтів з ортопедичними захворюваннями, увиразнили потребу кращого розуміння лікарями, що призначають ці препарати, факторів ризику, характерних для конкретного пацієнта. Так, тільки 51% пацієнтів призначили селективний інгібітор ЦОГ-2 замість традиційних НПЗП, незважаючи на те, що ці пацієнти були віднесені до групи високого або дуже високого ризику розвитку ускладнень з боку ШКТ (за шкалою оцінки ризиків). Ігнорування лікарем індивідуальних факторів ризику ускладнень з боку ШКТ у пацієнта і віддання переваги призначенню конкретного НПЗП часто піддають пацієнта підвищеному ризику НПЗП-індукованих уражень ШКТ.

Практична рекомендація 7

Перед призначенням лікар має проконсультувати пацієнта щодо небажаності самостійного прийому НПЗП і важливості регулярного спостереження у лікаря, особливо це стосується пацієнтів, які приймають НПЗП тривалий час і/або у високих дозах (консенсус: «повністю згоден» – 54%, «згоден» – 41%, «не згоден» – 5%).

Обґрунтування

Якщо призначені НПЗП не контролюють болю адекватно, пацієнти часто можуть обдумувати прийом додатково безрецептурних НПЗП. Вони можуть не здогадуватися, що безрецептурні засоби проти болю зараховують до того самого класу, що й рецептурні НПЗП. Одночасний прийом призводить до лікування високими дозами НПЗП. Тож пацієнти можуть збільшувати ризик розвитку ускладнень з боку ШКТ. В одному дослідженні загалом 26% пацієнтів-учасників використовували два НПЗП і мали гіршу якість життя, пов'язану зі станом здоров'я, порівняно з тими, хто не використовував високих доз НПЗП.

У перехресному дослідженні, проведеному в Нідерландах, вивчали поширеність застосування безрецептурних НПЗП у загальній популяції пацієнтів (n=118), а також у пацієнтів із високим ризиком (n=264) розвитку серйозних побічних ефектів, пов'язаних із прийомом НПЗП. Результати дослідження показали

поширене і неконтрольоване застосування НПЗП: безрецептурні НПЗП застосовували близько 30% пацієнтів загальної популяції і 13% пацієнтів високого ризику. Безрецептурні НПЗП застосовували в дозах, що перевищують рекомендовані щоденні максимальні дози, 9 і 3% пацієнтів загальної популяції і популяції високого ризику відповідно. Отже, належне освічення пацієнтів є дуже важливим.

Пацієнтів також слід інформувати про важливість прихильності до прийому гастропротекторів. В одному з досліджень оцінювали зв'язок між прихильністю до прийому гастропротекторів і ускладненнями з боку верхніх відділів ШКТ у пацієнтів, що приймають НПЗП. У пацієнтів, які не дотримувалися прийому гастропротекторів, ВР становив 2,39 (95% ДІ 1,66-3,44) для всіх ускладнень з боку верхніх відділів ШКТ, а також 1,89 (95% ДІ 1,09-3,28) для кровотеч із верхніх відділів ШКТ порівняно з пацієнтами, що не пропускали прийом гастропротекторів; це наголошує на потребі впровадження стратегій покращення прихильності до прийому гастропротекторів.

Практична рекомендація 8

Пацієнти, які вживають НПЗП тривалий час, потребують регулярного й індивідуалізованого (з урахуванням супутніх захворювань, призначення супутніх лікарських препаратів і наявності множинних факторів ризику) моніторингу щодо розвитку шлунково-кишкової кровотечі й інших побічних ефектів з боку ШКТ (консенсус: «повністю згоден» – 67%, «згоден» – 27%, «не згоден» – 4%, «повністю не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Згідно зі Scarpignato і Hunt (2016), лікар не повинен призначати НПЗП до вивчення анамнезу й проведення об'єктивного дослідження для оцінки індивідуальних ризиків пацієнта і користі від терапії НПЗП. Крім того, за наявності факторів ризику з боку ШКТ або серцево-судинної системи слід від початку застосовувати відповідні стратегії профілактики (наприклад, прийом селективних інгібіторів ЦОГ-2 і/або ІПП, низьких доз АСК) і регулярно провадити оцінювання дотримання режиму лікування, особливо у пацієнтів із високим ступенем ризику.

Практична рекомендація 9

Комбінована терапія із застосуванням ІПП є найкращою профілактикою розвитку НПЗП-індукованої гастропатії. Як альтернативу можна використовувати блокатори H₂-гістамінових рецепторів або мізопростол (консенсус: «повністю згоден» – 84%, «згоден» – 14%, «не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Систематичний огляд і метааналіз підтвердили перевагу терапії ІПП порівняно з плацебо або H₂-блокаторами з огляду на зниження рівня смертності пацієнтів з ендоскопічно підтвердженим високим ризиком кровотечі з виразки. Крім того, терапія ІПП знижувала кількість повторних кровотеч і потребу в хірургічному втручанні.

Згідно з результатами метааналізу 10 рандомізованих контрольованих

досліджень (n=8780), ІПП значно знижували ризик асоційованої з низькими дозами АСК виразки (ВР 0,16; 95% ДІ 0,12-0,23) і кровотеч (ВР 0,27; 95% ДІ 0,16-0,43) порівняно з контролем (прийом плацебо, цитопротекторного агента або блокатора H₂-гістамінових рецепторів).

У подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні OMNIUM порівнювали омепразол і мізопростол щодо профілактики НПЗП-індукованих виразок. Хоча обидва препарати були однаково ефективними, частота ремісії була значно вищою в разі вживання омепразолу (61 vs 48%; p=0,001). Крім того, омепразол переносився краще, ніж мізопростол.

У рандомізованому контрольованому дослідженні, у якому порівнювали мізопростол і лансопразол у двох дозах, обидва препарати були однаково ефективними і кращими за плацебо. За оцінкою скасування лікування через побічні ефекти, лікування було визнано успішним у 69% пацієнтів кожної з груп лікування проти 35% – у групі плацебо.

Кокранівській огляд показав, що застосування мізопростолу знижувало ВР розвитку виразки шлунка на 74% (ВР 0,26; 95% ДІ 0,18-0,39), що відповідає зниженню абсолютного ризику на 12,0%. Огляд також показав, що стандартні дози H₂-блокаторів знижували ризик розвитку ендоскопічно підтвердженої виразки дванадцятипалої кишки (ВР 0,36; 95% ДІ 0,18-0,74), натомість для зниження ризику розвитку ендоскопічної виразки шлунка були потрібні подвійні дози H₂-блокаторів (ВР 0,44; 95% ДІ 0,26-0,74).

Практична рекомендація 10

Усі наявні на ринку ІПП (езомепразол, лансопразол, омепразол, пантопразол і рабепразол) у відповідних дозах мають однаково ефективність щодо зниження ризику розвитку НПЗП-індукованої гастропатії (консенсус: «повністю згоден» – 76%, «згоден» – 24%).

Обґрунтування

Кілька досліджень, що порівнювали різні ІПП, свідчать, що всі ІПП є практично еквівалентними у веденні НПЗП-гастропатії. У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (n=595) пантопразол (20 або 40 мг 1 р/добу) та омепразол (20 мг 1 р/добу) забезпечували однаково ефективність у профілактиці НПЗП-асоційованих уражень ШКТ: частота ремісії з відсутністю «неуспіху лікування» становила 90, 93 і 89%; відсутність «ендоскопічного неуспіху» – 91, 95 і 93% (для пантопразолу 20 мг 1 р/добу, пантопразолу 40 мг 1 р/добу та омепразолу 20 мг 1 р/добу відповідно).

Систематичний огляд, що порівнював ефективність різних наявних ІПП, показав, що лансопразол полегшував симптоми ГЕРХ швидше, ніж омепразол, а езомепразол – швидше, ніж лансопразол і омепразол. Проте жодний із препаратів не показав переваги над іншими.

Також досліджено деякі нові форми ІПП із негайним вивільненням. Омепразол із негайним вивільненням (Zegerid, Omez Insta) забезпечує швидшу абсорбцію омепразолу і швидший початок антисекреторної дії,

Продовження на стор. 60.

Керівні рекомендації з ведення пацієнтів із гастропатією, спричиненою нестероїдними протизапальними препаратами (міжнародний консенсус «ICON-G»)

Продовження. Початок на стор. 57.

а також триваліше пригнічення продукції соляної кислоти. Ця лікарська форма може застосовуватися незалежно від прийому їжі, забезпечує гнучкість дозування і вважається прийнятною для контролю кислотності шлункового соку вночі. Омепразол із негайним вивільненням також продемонстрував перевагу порівняно з одноразовою добовою дозою ІПП сповільненого вивільнення щодо контролю кислотності шлункового соку вночі.

Декслансопразол – ІПП у лікарській формі з подвійним сповільненим вивільненням, що має фармакокінетичний профіль із двома піками, на відміну від однопікового профілю ІПП першого покоління або ІПП зі сповільненим вивільненням. У разі прийому декслансопразолу терапевтичні концентрації у плазмі зберігаються довше порівняно з лансопразолом та іншими ІПП.

Практична рекомендація 11

Лікарям слід розглядати потребу постійної профілактики у формі застосування ІПП протягом усього часу прийому НПЗП (консенсус: «повністю згоден» – 69%, «згоден» – 31%).

Обґрунтування

У великому міжнародному багатоцентровому дослідженні у пацієнтів (N=610) із НПЗП-асоційованими гастродуоденальними ураженнями омепразол і мізопростол покращували якість життя, проте омепразол краще, ніж мізопростол, полегшував гастроінтестинальні симптоми. Отже, слід призначати ІПП для профілактики протягом усього часу прийому НПЗП.

Тривалу терапію ІПП клінічно пов'язано з кращими наслідками для пацієнтів, які отримують НПЗП. Масштабне рандомізоване контрольоване дослідження пацієнтів з остеоартритом і ревматоїдним артритом порівняло застосування омепразолу і ранітидину для профілактики виразки шлунка і дванадцятипалої кишки. Омепразол виліковував виразки і запобігав їм ефективніше, ніж ранітидин, через 8 тиж лікування. Протягом подальшої підтримувальної терапії тривалістю 6 міс кількість пацієнтів у стадії ремісії становила 72 і 59% у групах омепразолу і ранітидину відповідно. Рецидиви частіше спостережено при застосуванні ранітидину порівняно з омепразолом.

У пацієнтів, які приймають НПЗП тривалий час, призначення ІПП може істотно знизити частоту виникнення ускладнень з боку ШКТ. За результатами 3-місячного дослідження, спрямованого на вивчення ефективності прийому омепразолу в дозі 20 мг щоранку в ролі первинної профілактики виразки і диспепсії, індукованих НПЗП, виявлено, що ймовірність відсутності симптомів протягом 6 міс становила 0,78 у пацієнтів, що приймали омепразол, і 0,53 у пацієнтів, що приймали плацебо (p=0,004).

Блок 1. Пацієнти з високим ризиком гастропатії: рекомендації лікарям
1. До початку лікування вивчити історію хвороби пацієнта, виконати належні лабораторні дослідження. 2. Для пацієнтів із високим ризиком гастропатії для зменшення болю і запалення при таких захворюваннях, як остеоартрит, по змозі замість НПЗП використовувати альтернативні методи лікування, як-от фізіотерапію і/або фізичні вправи. 3. При патологічних станах, які потребують негайного полегшення болю (головний біль, дисменорея, післяопераційний біль), призначати мінімальні ефективні дози впродовж якомога коротшого періоду. 4. У пацієнтів із хронічними захворюваннями для посилення терапевтичного ефекту, зменшення ризику шлунково-кишкових та інших ускладнень можна застосувати пульс-терапію – призначення високих доз НПЗП у переривчастому режимі. 5. Уникати одночасного застосування НПЗП з іншими препаратами (СІЗЗС, антитромбоцитарними засобами, кортикостероїдами). 6. Інформувати пацієнта, що НПЗП можна приймати «за потребою», зазвичай без фіксованого графіка. 7. Віддавати перевагу ЦОГ-2-селективним НПЗП (коксиби) або більш безпечним препаратам, як-от амлометингуацил, замість традиційних НПЗП. 8. Пацієнтам, які вживають НПЗП тривалий час (>30 днів), призначати гастропротектори (ІПП) у подвійних дозах. 9. Пацієнтам, які вживають НПЗП протягом нетривалого періоду (до 30 днів), призначати ІПП у звичайних дозах. 10. Пацієнтам, які перебувають на тривалій терапії НПЗП, провадити періодичні обстеження для раннього виявлення ознак і симптомів гастропатії.
Блок 2. Пацієнти з помірним ризиком гастропатії: рекомендації лікарям
1. До початку лікування вивчити історію хвороби пацієнта, виконати належні лабораторні дослідження. 2. Щодо пацієнтів із легким болем (наприклад, біль у м'язях, біль у нижній частині спини) розглянути можливість призначення тепличних НПЗП замість пероральних. 3. Для зменшення ризику гастропатії призначати профілактичну терапію ІПП (наприклад, омепразол 20 мг 1 р/добу). 4. У разі діагностування <i>H. pylori</i> призначити ерадикаційну терапію, якщо її не провадили. 5. Долучати антациди до схеми лікування, бо ці препарати нейтралізують наявну в шлунку кислоту й можуть забезпечити швидке полегшення болю. 6. Призначити пробіотичні препарати, що містять <i>Lactobacillus acidophilus</i> . Пробіотики допомагають підтримати баланс між корисними і шкідливими бактеріями у травному тракті. 7. Розглянути доцільність щоденного призначення мультивітамінів для покращення здоров'я травного тракту (наприклад, комплексів, що містять антиоксидантні вітаміни А, С, Е, В, а також мікроелементи, як-от магній, кальцій, цинк, селен). 8. Рекомендувати пацієнтам уникати самостійного призначення НПЗП, неконтрольованого прийому високих доз НПЗП і комбінування безрецептурних препаратів без консультації лікаря. 9. Консультувати й інформувати пацієнтів щодо проявів та симптомів гастропатії, щоб вони мали змогу швидко звернутися по допомогу. 10. Рекомендувати пацієнтам проходити періодичні обстеження для перегляду потреби подальшого прийому НПЗП.

Отже, безперервне лікування ІПП є важливим у веденні НПЗП-гастропатії. Хоча тривала терапія ІПП може асоціюватися з деякими небажаними явищами, у пацієнтів із чіткими показаннями до призначення ІПП вона має вигідне співвідношення «користь/ризик».

Практична рекомендація 12

Спазми або біль у животі, нудота, диспепсія і блювання мають підсилювати підозру щодо НПЗП-індукованої гастропатії у пацієнта, що приймає НПЗП. При вихідній наявності факторів ризику розвитку гастропатії лікарям треба підтримувати високий рівень клінічної настороги щодо розвитку НПЗП-індукованої гастропатії у пацієнтів, що приймають НПЗП і мають ці клінічні прояви (консенсус: «повністю згоден» – 43%, «згоден» – 40%, «не згоден» – 9%, «повністю не згоден» – 8%).

Обґрунтування

Симптоми з боку верхніх відділів ШКТ, такі як диспепсія, печія, здуття, спазми, нудота і блювання, спостерігаються приблизно у 40% пацієнтів, які приймають НПЗП. Однак у 50-60% пацієнтів, що приймають НПЗП, ускладнення з боку ШКТ можуть бути клінічно безсимптомними. Отже, рекомендується ретельний моніторинг усіх пацієнтів, які довго приймають НПЗП, особливо хворих з ≥1 фактором ризику.

Практична рекомендація 13

До початку лікування НПЗП для визначення ризику гастропатії слід вивчити анамнез пацієнта і виконати належні лабораторні дослідження. За наявності у пацієнта НПЗП-індукованих

уражень ШКТ в анамнезі або відповідних клінічних ознак чи симптомів, пацієнта слід скерувати до фахівця для подальшого ведення (консенсус: «повністю згоден» – 38%, «згоден» – 54%, «не згоден» – 6%, «повністю не згоден» – 2%).

Обґрунтування

Стандартні методи діагностики НПЗП-індукованої гастропатії передбачають: виявлення групи з високим ризиком; анамнез, клінічні прояви та обстеження пацієнта; тести на інфекцію *H. pylori* за підозри на таку інфекцію; гемоглобін і гематокрит. Для підтвердження діагнозу потрібна ендоскопія верхніх відділів ШКТ.

Практична рекомендація 14

ІПП слід віддавати перевагу серед гастропротекторів для призначення пацієнтам, у яких діагностовано НПЗП-індуковану гастропатію; існує певний вибір гастропротекторів у терапевтичних дозах (консенсус: «повністю згоден» – 40%, «згоден» – 40%, «не згоден» – 17%, «повністю не згоден» – 3%).

Обґрунтування

Численні дослідження підтвердили ефективність ІПП у лікуванні гастроінтестинальних уражень, викликаних низькими дозами АСК і НПЗП. Наявні докази також свідчать про переваги ІПП порівняно з іншими гастропротекторами. Отже, ІПП залишаються препаратами вибору для лікування НПЗП-гастропатій. У разі неможливості призначити ІПП альтернативними препаратами, які також продемонстрували ефективність у лікуванні НПЗП-гастропатій, є H₂-блокатори і мізопростол.

Практична рекомендація 15

Фіксовану комбінацію НПЗП і гастропротекторів не рекомендовано пацієнтам із НПЗП-індукованою гастропатією (консенсус: «повністю згоден» – 59%, «згоден» – 28%, «не згоден» – 13%).

Обґрунтування

Фіксована комбінація кетопрофену з омепразолом стала першою схваленою комбінацією НПЗП і гастропротектора. До інших широко застосовуваних фіксованих комбінацій належать ібупрофен з фамотидином і напроксен з езомепразолом. Незважаючи на ймовірне підвищення комплаєнсу при застосуванні фіксованих комбінацій, наявних клінічних даних поки недостатньо для підтвердження їхніх переваг порівняно з монотерапією з погляду ефективності й безпеки. Крім того, висока вартість фіксованих комбінацій ускладнює призначення їх для тривалого лікування, наприклад пацієнтам із остеоартритом або ревматоїдним артритом.

У блоках 1 і 2 наведено рекомендації для лікарів щодо лікування НПЗП-індукованої гастропатії для пацієнтів із високим і помірним ризиком відповідно.

ВИСНОВКИ

НПЗП – якнайширше застосовувані лікарські засоби для контролю болю і запалення. Легка доступність безрецептурних форм і добра ефективність сприяють зростанню використання цих препаратів. Проте у лікарів залишається привід до занепокоєння щодо ускладнень з боку ШКТ, зокрема НПЗП-індукованої гастропатії. Ризик розвитку гастропатії ще більш зростає за умов тривалого і неналежного застосування НПЗП; застосування НПЗП у високих дозах, особливо особами похилого віку. Щоб зорієнтувати лікарів первинної ланки безпечно й ефективно застосовувати НПЗП та мінімізувати ризик гастропатії, треба відповідних керівних рекомендацій.

Консенсусна група рекомендує лікарям призначати НПЗП тільки за наявності чітких показань. Супутні фактори ризику і профіль ризику кожного конкретного пацієнта – важливі параметри, які слід урахувати перед призначенням НПЗП. Крім того, лікарям слід уживати відповідних заходів для освічення пацієнтів щодо безпечного й належного використання НПЗП, уникання збільшення дози та комбінування призначених НПЗП із безрецептурними препаратами без попереднього обговорення з лікарем. Також рекомендується моніторинг ризиків щодо кожного пацієнта протягом тривалого прийому НПЗП і застосування гастропротекторних засобів (переважно ІПП). Консенсусна група наголошує на важливості враховувати вік пацієнта, анамнез, клінічні прояви і наявність інфекції *H. pylori* для своєчасного ведення НПЗП-гастропатії, а також на потребі розроблення клінічних стратегій, покликаних гарантувати гастроінтестинальну безпеку пацієнтів, які вживають НПЗП.

Адаптовано з:
Hunt R. et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G.
Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology.
July-December 2018; 8 (2): 148-1.

капсули 20 мг

ОМЕЗ®

омепразол **В 4 рази**
зменшує ризик розвитку
пептичних виразок на фоні прийому НПЗП²

НПЗП + ОМЕЗ®
омепразол капсули 20 мг
НЕЩАДНИЙ ДО БОЛЮ НА ЗАХИСТІ ШЛУНКУ

20 мг 1 раз на
добу протягом
всього курсу
прийому НПЗП³



**Бренд
омепразолу
№1 у світі**

Джерела: 1. За даними IMS Health MIDAS Database, 2016 р., серед брендів омепразолів, в уп.

2. D. Cullen, K.D. Bardhan and M. Eisner et al., Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users, Aliment Pharmacol Ther 12 (1998), pp. 135–140].

3. Інструкція ОмеЗ (омепразол 20 мг),

Під фразою "нещадний до болю" мається на увазі анальгетична дія нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП); під "на захисті шлунку" - гастропротекторна дія омепразолу щодо профілактики НПЗП-індукованих уражень шлунку.

Витяг з інструкції з медичного застосування препарату ОМЕЗ® 20. **Склад:** діюча речовина: омепразол; 1 капсула містить омепразолу 20 мг. Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Інгібітори «протонного насоса». Код АТС А02ВС01. **Показання.** Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; виразка шлунка і дванадцятипалої кишки, в т. ч. пов'язана з прийомом нестероїдних протизапальних засобів; ерадикація *Helicobacter pylori* (у складі комбінованої терапії з антибактеріальними засобами); синдром Золлінгера-Еллісона. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до омепразолу та/або інших компонентів препарату; одночасне застосування з атазанавіром; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази або синдром мальабсорбції глюкози та галактози, інші. **Побічні реакції.** З боку травного тракту: часто — діарея, запор, біль у животі, нудота, блювання, метеоризм; рідко — сухість у роті, стоматит, кандидоз травного тракту, відсутність апетиту, інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. «Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Індія. 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 Лабораторіс», 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.

**ПОКРАЩЕННЯ
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ
У ГОЛОВНОМУ
МОЗКУ¹**

**ПОКРАЩЕННЯ
КОНЦЕНТРАЦІЇ
УВАГИ, ПАМ'ЯТІ
ТА МИСЛЕННЯ¹**

ГІНГКО БІЛОБА



ОМЕЛА БІЛА



БАРВІНОК МАЛИЙ



**СТАБІЛІЗАЦІЯ
ТИСКУ ТА
ЗМЕНШЕННЯ
ГОЛОВНОГО БОЛЮ^{1,2}**



ВІНОКСИН® ФОРТЕ

ПОТРІЙНА СИЛА ДІЇ В ПОКРАЩЕННІ КРОВООБІГУ МОЗКУ

UA-VINF-PIM-092019-002

1. Фітотерапія в кардіології: навч. посібник / Ю. І. Корнієвський, О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, Н. Ю. Богуславська, В. Г. Корнієвська. — Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2017. — 470 с.

2. Результаты многоцентрового исследования побочных эффектов комбинированного препарата Цефавора®. Новости медицины и фармации. 2011г. N 388 — с. 21-24.

 **acino**
Switzerland